

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

肝不全用経口栄養剤

# アミノレバン® EN 配合散

Aminoleban® EN powder mix

剤形	粉末
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1包：50g
一般名	該当しない
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日： 2009年6月30日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日： 2009年9月25日（販売名変更による） 発売年月日： 1988年7月19日
開発・製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	製造販売元：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	大塚製薬株式会社 医薬情報センター TEL：0120-189-840 FAX：03-6717-1414 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.otsuka.co.jp/for-healthcare-professionals/">https://www.otsuka.co.jp/for-healthcare-professionals/</a>

本 I F は 2021 年 8 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

## 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2

## II. 名称に関する項目

1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	7
2. 有効成分の各種条件下における安定性	10
3. 有効成分の確認試験法、定量法	10

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	12
2. 製剤の組成	12
3. 添付溶解液の組成及び容量	13
4. 力価	13
5. 混入する可能性のある夾雑物	14
6. 製剤の各種条件下における安定性	14
7. 調製法及び溶解後の安定性	14
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	15
9. 溶出性	15
10. 容器・包装	15
11. 別途提供される資材類	16
12. その他	16

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	17
2. 効能又は効果に関連する注意	17
3. 用法及び用量	17
4. 用法及び用量に関連する注意	17
5. 臨床成績	17

## 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……………21
2. 薬理作用……………21

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………26
2. 薬物速度論的パラメータ……………27
3. 母集団（ポピュレーション）解析……………27
4. 吸収……………27
5. 分布……………27
6. 代謝……………28
7. 排泄……………28
8. トランスポーターに関する情報……………28
9. 透析等による除去率……………28
10. 特定の背景を有する患者……………28
11. その他……………28

## 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……………29
2. 禁忌内容とその理由……………29
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………29
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………29
5. 重要な基本的注意とその理由……………29
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………29
7. 相互作用……………30
8. 副作用……………31
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………33
10. 過量投与……………33
11. 適用上の注意……………33
12. その他の注意……………34

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………35
2. 毒性試験……………35

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………37
2. 有効期間……………37
3. 包装状態での貯法……………37
4. 取扱い上の注意……………37
5. 患者向け資材……………37
6. 同一成分・同効薬……………37
7. 国際誕生年月日……………37
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……………37

9. 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	37
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	37
11. 再審査期間	38
12. 投薬期間制限に関する情報	38
13. 各種コード	38
14. 保険給付上の注意	38

## **XI. 文献**

1. 引用文献	39
2. その他の参考文献	39

## **XII. 参考資料**

1. 主な外国での発売状況	40
2. 海外における臨床支援情報	40

## **XIII. 備考**

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	41
2. その他の関連資料	41

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

肝硬変などの慢性肝不全患者の場合、積極的な回復を図るためには本来は高カロリー、高蛋白、高ビタミン食が望ましいとされている。しかしながら、アミノ酸の代謝異常が主因の一つとされている肝性脳症を伴う慢性肝不全患者ではこれまで蛋白質量制限の食事療法を余儀なくされていた。

アミノレバンE N配合散は、肝性脳症を伴う慢性肝不全患者の栄養状態の改善を目的として開発され、慢性肝不全患者が低栄養状態におちいる傾向にある点を考慮して糖質、蛋白質、脂質、ビタミン、ミネラル及び微量元素をも含有した肝不全用経口栄養剤である。

1974年		Fischer ら、アミノ酸の代謝異常が肝性脳症発現の主因であると発表。
1976年		Fischer ら、肝性脳症改善を目的としたアミノ酸輸液（Fischer 液）開発。
1988年	7月	アミノレバンE N発売
1993年	9月	アミノレバンE N再審査結果通知（「効能・効果」及び「用法・用量」に変更なし）
1995年	10月	添加物変更の承認（グリチルリチン酸二ナトリウムをタウマチンに変更 <sup>1)</sup> ）
1998年	3月	再評価結果通知（「効能・効果」及び「用法・用量」に変更なし）
2009年	6月	販売名をアミノレバンE N配合散に変更*
		*：平成12年9月19日付 医薬発第935号 「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づく販売名の変更の承認
2017年	11月	フレーバー（コーヒー味・フルーツ味）追加に伴う組成変更の一部変更承認

### 2. 製品の治療学的特性

アミノレバンE N配合散のアミノ酸組成は Fischer の理論<sup>2,3)</sup> に準じて芳香族アミノ酸（フェニルアラニン、チロシン）を制限し、分岐鎖アミノ酸（バリン、ロイシン、イソロイシン）を多く含有することから、血漿中のアミノ酸パターン及び Fischer 比を有意に改善することにより、肝性脳症症状を改善し、栄養改善効果にも優れている。

アミノレバンE N配合散は肝性脳症あるいは肝性脳症の既往を有し、再発のおそれのある慢性肝不全患者の維持療法に用い得る有用な製剤である。

《特徴》

- ①栄養改善効果に優れ、血清蛋白も改善します（20頁参照）。
- ②生存の質を改善し、延命に寄与します（19頁参照）。
- ③五大栄養素及び微量元素を含有しています。
- ④食事と共に摂取し、長期維持療法にも適しています（19頁参照）。
- ⑤副作用の概要

重大な副作用として低血糖が報告されている（「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）。

### 3. 製品の製剤学的特性

特記事項なし

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有 無
医薬品リスク管理計画 RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

## (1) 承認条件

なし

## (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

該当資料なし



## II. 名称に関する項目

## 1. 販売名

## (1) 和名

アミノレバンE N配合散

## (2) 洋名

Aminoleban EN powder mix

## (3) 名称の由来

Aminoleban + Enteral (経腸) + Nutrition (栄養)

## 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 (s t e m)

該当しない

## 3. 構造式又は示性式

該当しない

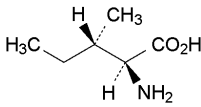
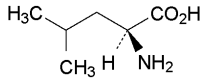
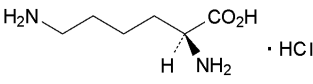
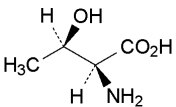
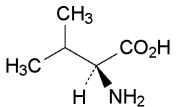
## 4. 分子式及び分子量

該当しない

## 5. 化学名 (命名法) 又は本質

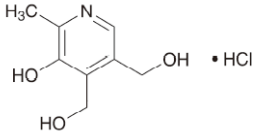
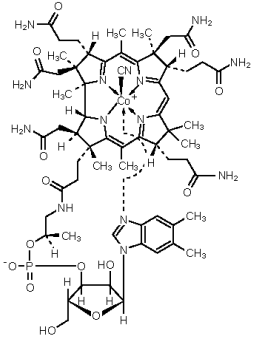
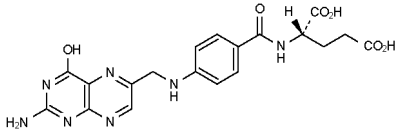
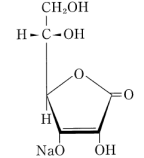
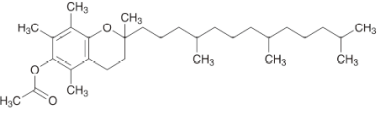
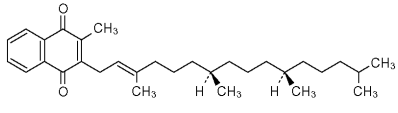
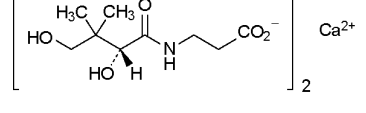
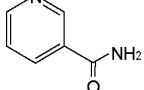
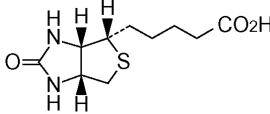
該当しない

&lt;参考&gt;

一般名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名
L-イソロイシン (L-Isoleucine)		$C_6H_{13}NO_2$ 131.17	(2 <i>S</i> , 3 <i>S</i> )-2-Amino-3-methylpentanoic acid
L-ロイシン (L-Leucine)		$C_6H_{13}NO_2$ 131.17	(2 <i>S</i> )-2-Amino-4-methylpentanoic acid
L-リシン 塩酸塩 (L-Lysine Hydrochloride)		$C_6H_{14}N_2O_2 \cdot HCl$ 182.65	(2 <i>S</i> )-2,6-Diaminohexanoic acid monohydrochloride
L-トレオニン (L-Threonine)		$C_4H_9NO_3$ 119.12	(2 <i>S</i> , 3 <i>R</i> )-2-Amino-3-hydroxybutanoic acid
L-バリン (L-Valine)		$C_5H_{11}NO_2$ 117.15	(2 <i>S</i> )-2-Amino-3-methylbutanoic acid

一般名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名
L-アルギニン塩酸塩 (L-Arginine. Hydrochloride)		$C_6H_{14}N_4O_2 \cdot HCl$ 210.66	(2 <i>S</i> )-2-Amino-5-guanidinopentanoic acid monohydrochloride
L-ヒスチジン塩酸塩水 和物 (L-Histidine Hydrochloride Hydrate)		$C_6H_9N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ 209.63	(2 <i>S</i> )-2-Amino-3-(1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)propanoic acid monohydrochloride monohydrate
L-トリプトファン (L-Tryptophan)		$C_{11}H_{12}N_2O_2$ 204.23	(2 <i>S</i> )-2-Amino-3-(indol-3-yl)propanoic acid
ゼラチン加水分解物			
コメ油	$\begin{array}{c} CH_2COOR \\   \\ CH\ COOR \\   \\ CH_2COOR \end{array}$		
デキストリン (Dextrin)		$(C_6H_{10}O_5)_n \cdot xH_2O$	
ビタミンA油 (Vitamin A Oil)			
エルゴカルシフェロール (Ergocalciferol)		$C_{28}H_{44}O$ 396.65	(3 <i>S</i> ,5 <i>Z</i> ,7 <i>E</i> ,22 <i>E</i> )-9,10-Secoergosta-5,7,10(19),22-tetraen-3-ol
ビスベンチアミン (Bisbentiamine)		$C_{38}H_{42}N_8O_6S_2$ 770.92	N,N'-[Dithio[2-[2-(benzoyloxy)-ethyl]-1-methyl-2,1-ethenediyl]bis[N-[(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl]formamide]
リボフラビン (Riboflavin)		$C_{17}H_{20}N_4O_6$ 376.36	7,8-Dimethyl-10-[(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-2,3,4,5-tetrahydroxypentyl]benzo[ <i>g</i> ]pteridine-2,4(3 <i>H</i> ,10 <i>H</i> )-dione

II. 名称に関する項目

一般名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名
ピリドキシン塩酸塩 (Pyridoxine Hydrochloride)		$C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$ 205.64	4,5-Bis(hydroxymethyl)- 2-methylpyridin-3-ol monohydrochloride
シアノコバラミン (Cyanocobalamin)		$C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$ 1355.37	$Co\alpha$ -[ $\alpha$ -(5,6-Dimethyl- 1 <i>H</i> - benzimidazol-1-yl)]- <i>Co</i> $\beta$ -cyanocobamide
葉酸 (Folic Acid)		$C_{19}H_{19}N_7O_6$ 441.40	<i>N</i> -{4-[(2-Amino-4- hydroxypteridin-6- ylmethyl)amino] benzoyl}- <i>L</i> -glutamic acid
L-アスコルビン酸 ナトリウム (Sodium L-Ascorbate)		$C_6H_7NaO_6$ 198.11	Monosodium (2 <i>R</i> )- 2[(1 <i>S</i> )-1,2-dihydroxy- ethyl]-4-hydroxy-5-oxo- 2,5-dihydrofuran-3- olate
トコフェロール酢酸 エステル (Tocopherol Acetate)		$C_{31}H_{52}O_3$ 472.74	2, 5, 7, 8- Tetramethyl-2-(4, 8, 12-trimethyltridecyl) chroman-6-yl acetate
フィトナジオン (Phytonadione)		$C_{31}H_{46}O_2$ 450.70	2-Methyl-3-[(2 <i>E</i> ,7 <i>R</i> ,1 1 <i>R</i> )-3, 7, 11, 15- tetramethylhexadec-2- en-1-yl]-1, 4-naphthoquinone
パントテン酸 カルシウム (Calcium Pantothenate)		$C_{18}H_{32}CaN_2O_{10}$ 476.53	Monocalcium bis {3-[(2 <i>R</i> )-2,4-dihydroxy- 3,3-dimethylbutanoyl amino]propanoate}
ニコチン酸アミド (Nicotinamide)		$C_6H_6N_2O$ 122.12	Pyridine-3- carboxamide
ビオチン (Biotin)		$C_{10}H_{16}N_2O_3S$ 244.31	5-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>aR</i> )-2- Oxohexahydro-1 <i>H</i> - thieno[3,4- <i>d</i> ]imidazol- 4-yl]pentanoic acid

一般名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名
重酒石酸コリン (Choline Bitartrate)	$\begin{array}{c} [(CH_3)_3N^+CH_2CH_2OH] \\   \\ COOH \\   \\ HCOH \\   \\ HCOH \\   \\ COO^- \end{array}$	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>7</sub> 253.25	Choline bitartrate
硫酸マグネシウム水和物 (Magnesium Sulfate Hydrate)	MgSO <sub>4</sub> · 7H <sub>2</sub> O	MgSO <sub>4</sub> · 7H <sub>2</sub> O 246.47	Magnesium sulfate heptahydrate
グリセロリン酸カルシウム (Calcium Glycerophosphate)	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> (OH) <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> Ca	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> CaO <sub>6</sub> P 210.14	Glycerophosphoric acid calcium salt
リン酸二水素ナトリウム (Sodium Dihydrogen Phosphate Dihydrate)	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> · 2H <sub>2</sub> O	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> · 2H <sub>2</sub> O 156.01	Sodium dihydrogen phosphate dihydrate
クエン酸第一鉄ナトリウム (Sodium Ferrous Citrate)	$\left[ \begin{array}{c} CH_2COO^- \\   \\ HO-C-COO^- \\   \\ CH_2COO^- \end{array} \right]_2 \cdot Fe^{2+}4Na^+$	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> FeNa <sub>4</sub> O <sub>14</sub> 526.01	Sodium salt of ferrous 2-hydroxy-1, 2, 3 -propane tricarboxylate
硫酸銅 (Cupric Sulfate)	CuSO <sub>4</sub> · 5H <sub>2</sub> O	CuSO <sub>4</sub> · 5H <sub>2</sub> O 249.69	Copper (II) sulfate pentahydrate
硫酸亜鉛水和物 (Zinc Sulfate Hydrate)	ZnSO <sub>4</sub> · 7H <sub>2</sub> O	ZnSO <sub>4</sub> · 7H <sub>2</sub> O 287.55	Zinc sulfate heptahydrate
ヨウ化カリウム (Potassium Iodide)	KI	KI 166.00	Potassium iodide
硫酸マンガン (Manganese Sulfate)	MnSO <sub>4</sub> · 4~5H <sub>2</sub> O	MnSO <sub>4</sub> 151.00	Manganese sulfate
塩化カリウム (Potassium Chloride)	KCl	KCl 74.55	Potassium chloride

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

SF-1008C (治験番号)

## III. 有効成分に関する項目

## 1. 物理化学的性質

## (1) 外観・性状

下表参照

## (2) 溶解性

下表参照

## (3) 吸湿性

下表参照

## (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

下表参照

薬品名	外観・性状、溶解性・吸湿性	水溶液の pH	旋光度 [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup>
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-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-リシン塩酸塩 (日局)	白色の粉末で、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。 結晶多形が認められる。	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-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、味はわずかに甘いが、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-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°

III. 有効成分に関する項目

薬品名	外観・性状、溶解性・吸湿性	水溶液の pH	旋光度 [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup>
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、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(99.5)にほとんど溶けない。6 mol/L塩酸試液に溶ける。	3.5~4.5 (1.0→ 10)	+8.5~ +10.0°
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°
ゼラチン 加水分解物	白色~淡黄色の粉末で、においはない。水に溶けやすく、エタノール(95)、エーテル又はアセトンにほとんど溶けない。	6.0~7.2 (1.0→ 10)	
コメ油	淡黄色の油で、わずかに特異なにおい及び緩やかな味がある。 エーテル、クロロホルム、石油エーテル、n-ヘプタン及び二硫化炭素と混和し、エタノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。		
デキストリン (日局)	白色~淡黄色の無晶性の粉末又は粒で、わずかに特異なにおいがあり、やや甘味があり、舌上においても刺激がない。 熱湯に溶けやすく、水にやや溶けやすく、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。		
ビタミンA油 (日局)	黄色~黄褐色の澄明又はわずかに混濁した油液で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。 空気又は光によって分解する。		
エルゴカルシ フェロール (日局)	白色の結晶で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。 エタノール(95)、ジエチルエーテル又はクロロホルムに溶けやすく、イソオクタンにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。 空気又は光によって変化する。		+102~ +107°
ビスベンチアミン (局外規)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味はやや苦い。 クロロホルムに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。		
リボフラビン (日局)	黄色~橙黄色の結晶で、わずかににおいがある。 水に極めて溶けにくく、エタノール(95)、酢酸(100)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。飽和水溶液は中性である。 光によって分解する。		-128~ -142°
ピリドキシン 塩酸塩 (日局)	白色~微黄色の結晶性の粉末である。 水に溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくく、無水酢酸、酢酸(100)にほとんど溶けない。光によって徐々に変化する。	2.5~3.5 (1.0→ 50)	
シアノコバラミン (日局)	暗赤色の結晶又は粉末である。 水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくい。 吸湿性である。	4.2~7.0 (0.10→ 20)	

## III. 有効成分に関する項目

薬品名	外観・性状、溶解性・吸湿性	水溶液の pH	旋光度 [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup>
葉酸 (日局)	黄色～橙黄色の結晶性の粉末で、においはない。 水、メタノール、エタノール(95)、ピリジン又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。塩酸、硫酸、希水酸化ナトリウム試液又は炭酸ナトリウム十水和物溶液(1→100)に溶け、液は黄色となる。光によって徐々に変化する。		
L-アスコルビン酸ナトリウム (食添)	白～帯黄白色の結晶性粉末、粒又は細粒で、においがなく、わずかに塩味がある。	6.5～8.0 (2.0→ 20)	+103.0～ +108.0°
トコフェロール酢酸エステル (日局)	無色～黄色澄明の粘性の液で、においはない。 エタノール(99.5)、アセトン、クロロホルム、ジエチルエーテル、ヘキサン又は植物油と混和する。エタノール(95)に溶けやすく、水にほとんど溶けない。旋光性を示さない。空気及び光によって変化する。		
フィトナジオン (日局)	黄色～橙黄色の澄明な粘性の液である。イソオクタンと混和する。 エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。光によって徐々に分解し、赤褐色になる。		
パントテン酸カルシウム (日局)	白色の粉末である。 水に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。吸湿性である。 結晶多形が認められる。	7.0～9.0 (1.0→ 20)	+25.0～ +28.5°
ニコチン酸アミド (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。 水又はエタノール(95)に溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくい。	6.0～7.5 (1.0→ 20)	
ビオチン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末である。 水又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくい。 希水酸化ナトリウム試液に溶ける。		+89～ +93°
重酒石酸コリン	白色の結晶又は結晶性の粉末で、わずかに特異なにおいがあり、酸味を有する。		
硫酸マグネシウム水和物 (日局)	無色又は白色の結晶で、味は苦く、清涼味及び塩味がある。 水に極めて溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。	5.0～8.2 (1.0→ 20)	
グリセロリン酸カルシウム (食添)	白色の粉末で、においがなく、わずかに苦味がある。		
リン酸二水素ナトリウム (薬添規)	無色若しくは白色の結晶又は結晶性の粉末で、におい及び味はない。 水に溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。 わずかに潮解性である。	4.1～4.7 (1.0→ 100)	
クエン酸第一鉄ナトリウム (局外規)	緑白色～帯黄緑白色の結晶性の粉末である。 水に溶けにくく、エタノール(95)にほとんど溶けない。希塩酸、希硝酸又は希硫酸に溶ける。 光によって徐々に褐色となる。		
硫酸銅 (食添)	青色の結晶若しくは粒又は濃青色の結晶性の粉末である。		

薬品名	外観・性状、溶解性・吸湿性	水溶液の pH	旋光度 [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup>
硫酸亜鉛水和物 (日局)	無色の結晶又は白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。乾燥空气中で風解する。	4.4~6.0 (1.0→ 20)	
ヨウ化カリウム (日局)	無色若しくは白色の結晶又は白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。湿った空气中でわずかに潮解する。		
硫酸マンガン	淡紅色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は収れん性である。		
塩化カリウム (日局)	無色又は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は塩辛い。水に溶けやすく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。	中性 (1.0→ 10)	

## 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、定量法

## 〔確認試験法〕

- ① L-イソロイシン、L-アルギニン塩酸塩、L-ロイシン、L-リシン塩酸塩、L-トレオニン、L-バリン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、L-トリプトファン、デキストリン、エルゴカルシフェロール、リボフラビン、ピリドキシン塩酸塩、シアノコバラミン、葉酸、トコフェロール酢酸エステル、フィトナジオン、パントテン酸カルシウム、ニコチン酸アミド、硫酸マグネシウム水和物、硫酸亜鉛水和物、ヨウ化カリウム、塩化カリウム、ビオチン  
日本薬局方の医薬品各条の確認試験法による。
- ② ビスベンチアミン、クエン酸第一鉄ナトリウム  
日本薬局方外医薬品成分規格の医薬品各条の確認試験法による。
- ③ リン酸二水素ナトリウム  
医薬品添加物規格の医薬品添加物各条の確認試験法による。
- ④ L-アスコルビン酸ナトリウム、グリセロリン酸カルシウム、硫酸銅  
食品添加物公定書の成分・規格、保存基準各条の確認試験法による。
- ⑤ ゼラチン加水分解物
  - ・ 本品の水溶液(1→500) 5mLに希水酸化ナトリウム試液 5mLを加えてアルカリ性とし、硫酸銅試液 1~2滴を加えるとき、液は紫色を呈する。
  - ・ 本品 0.03gを量り、6mol/L塩酸試液 5mLを加えて密栓し、100℃で2時間加熱する。室温まで冷却した後、8mol/L水酸化ナトリウム試液 4mLを加える。この液 1mLをとり、硫酸銅溶液(1→1000) 1mL及び過酸化水素試液 1mLを加えて80℃で10分間加熱した後、気泡がなくなるまで激しく振り混ぜる。更に0.5mol/L硫酸試液 2mL及びp-ジメチルアミノベンズアルデヒドのn-プロパノール溶液(1→20) 2mLを加えて80℃で約15分間加熱するとき、液は赤紫色を呈する。
- ⑥ コメ油  
コメ油中の脂肪酸、ヒドロキシルアミン及び塩化第2鉄の錯体生成反応をみると、液は赤紫色を呈する。
- ⑦ 重酒石酸コリン
  - ・ 本品の水溶液(1→4) 2mLに0.1mol/L水酸化ナトリウム試液 2mLを加えて煮沸するとき、アミン臭を發する。
  - ・ 本品の水溶液(1→4) 2mLに酢酸(100)2滴、硫酸鉄(II)試液 2滴及び過酸化水素試液 4滴を加え、更に過量の水酸化カリウム試液を加えるとき、紫色を呈する。
- ⑧ 硫酸マンガン
  - ・ 本品の水溶液(1→10) 5mLに硫化アンモニウム試液 2mLを加えるとき、淡紅色の沈殿を生ずる。



・ 本品の水溶液（1→10）5mL に塩化バリウム試液を加えるとき、白色の沈殿を生ずる。

⑨ ビタミン A 油

本品約 0.5 g をとり、蛋白分解酵素約 10 mg 及び水 5 mL を加え、時々振り混ぜながら 40°C で 1 時間放置する。冷後、クロロホルム 10 mL で抽出し、脱水ろ過する。この液 0.5 mL に、塩化アンチモン（Ⅲ）試液 3 mL を加えるとき、液は直ちに青色を呈するが、この色は徐々に退色する。

〔定量法〕

① L-イソロイシン、L-アルギニン塩酸塩、L-ロイシン、L-リシン塩酸塩、L-トレオニン、L-バリン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、L-トリプトファン、デキストリン、レチノールパルミチン酸エステル、エルゴカルシフェロール、リボフラビン、ピリドキシン塩酸塩、シアノコバラミン、葉酸、トコフェロール酢酸エステル、フィトナジオン、パントテン酸カルシウム、ニコチン酸アミド、硫酸マグネシウム水和物、硫酸亜鉛水和物、ヨウ化カリウム、塩化カリウム、ビオチン

日本薬局方の医薬品各条の定量法による。

② ビスベンチアミン、クエン酸第一鉄ナトリウム

日本薬局方外医薬品成分規格の医薬品各条の定量法による。

③ リン酸二水素ナトリウム

医薬品添加物規格の医薬品添加物各条の定量法による。

④ L-アスコルビン酸ナトリウム、グリセロリン酸カルシウム、硫酸銅

食品添加物公定書の成分・規格、保存基準各条の定量法による。

⑤ ゼラチン加水分解物

本品を乾燥し、その約 0.15g を精密に量り、水を加えて正確に 10mL とし、この液 1mL を正確に量り、日局一般試験法 窒素定量法により試験を行う。

$$0.005\text{mol/L 硫酸 } 1\text{mL} = 0.1401\text{mg N}$$

⑥ コメ油

本品を乾燥し、その約 1.0g を精密に量り、クエン酸一カリウム溶液（3→100）30mL を加えて振り混ぜた後、メタノール・ジクロロメタン混液（1：1）60mL を加えて激しく振り混ぜ、完全に二層に分離するまで放置し、下層のジクロロメタン層をとる。更にジクロロメタン 40mL ずつで 2 回同様な操作を行い、先のジクロロメタン層に合わせる。アスピレーターで吸引して溶媒を留去し、残留物にヘキサンを加えて溶かし、正確に 20mL として遠心分離する。上澄液 10mL を正確に量り、はかりびん（あらかじめ 105°C で 30 分間乾燥し、その重量（Wo）を測定しておく）に入れ、80～100°C で溶媒を留去した後、更に 105°C で 2 時間乾燥する。デシケーター（シリカゲル）で放冷した後、重量（Wt）を測定する。

$$\text{コメ油の量 (\%)} = \frac{\text{Wt(g)} - \text{Wo(g)}}{\text{試料の量(g)}} \times 200$$

⑦ 重酒石酸コリン

本品約 0.5g を精密に量り、非水滴定用氷酢酸 50mL を加えて溶かし、0.1mol/L 過塩素酸で滴定する（電位差滴定法）。同様の方法で空試験を行い補正する。

$$0.1\text{mol/L 過塩素酸 } 1\text{mL} = 25.325\text{mg C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_7$$

⑧ 硫酸マンガン

本品約 0.3g を精密に量り、水 100mL 及び 0.05mol/L エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム液 20mL を加える。更にアスコルビン酸 0.1g 及び pH10.7 のアンモニア・塩化アンモニウム緩衝液 10mL を加え、0.05mol/L エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム液で滴定する（指示薬：エリオクロムブラック T 試液 2 滴）。

$$0.05\text{mol/L エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム液 } 1\text{mL} = 7.550\text{mg MnSO}_4$$

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

散剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

本剤は白色～淡黄色の粉末で、特有の芳香を有し、味は甘い。本剤は水と混和するとき白色～淡黄色の懸濁液となる。

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

日局一般試験法 質量偏差試験により試験を行うとき、これに適合する。

#### (5) その他

常用濃度約 1kcal/mL に溶解した時の pH は 5.5～7.0、浸透圧比は約 2 (約 570mOsm/kg) である。

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

本剤は 1 包 (50g) 中に下記の成分及び分量を含量する。

L-イソロイシン	1.9225g
L-ロイシン	2.037g
L-リシン塩酸塩	0.2425g
L-トレオニン	0.133g
L-バリン	1.602g
L-アルギニン塩酸塩	0.302g
L-ヒスチジン塩酸塩水和物	0.1875g
L-トリプトファン	73.5mg
ゼラチン加水分解物	6.5g
コメ油	3.6855g
デキストリン	31.4593g
ビタミン A 油	464.835 $\mu$ g
エルゴカルシフェロール	1.165 $\mu$ g
ビスベンチアミン	0.145mg
リボフラビン	0.155mg
ピリドキシン塩酸塩	0.245mg
シアノコバラミン	0.5 $\mu$ g
葉酸	50 $\mu$ g
L-アスコルビン酸ナトリウム	6.9mg
トコフェロール酢酸エステル	9.3mg
フィトナジオン	5.5 $\mu$ g
パントテン酸カルシウム	1.19mg
ニコチン酸アミド	1.515mg
ビオチン	25 $\mu$ g
重酒石酸コリン	12.3mg

硫酸マグネシウム水和物	0.205g
グリセロリン酸カルシウム	0.305g
リン酸二水素ナトリウム	0.195g
クエン酸第一鉄ナトリウム	12.5mg
硫酸銅	0.515mg
硫酸亜鉛水和物	3.755mg
ヨウ化カリウム	12.5 μg
硫酸マンガン	0.815mg
塩化カリウム	0.1875g

<参考>

本剤 1 包 (50g) 中

蛋白質		13.5g
分岐鎖アミノ酸 (BCAA)		6.1g
芳香族アミノ酸 (AAA)		0.2g
Fischer 比(BCAA/AAA モル比)		約 40
脂質		3.7g
糖質		31.5g
総エネルギー		213kcal
電解質・ 微量元素	Na	38.98 mg (1.7 mEq)
	K	212.1 mg (5.42mEq)
	Cl	218.8 mg (6.17 mEq)
	Mg	20.22 mg (1.66 mEq)
	P	92.41 mg
	Ca	58.27 mg (2.91 mEq)
	Zn	0.85 mg (13.06 μmol)
	Fe	1.33 mg (23.76 μmol)
	Mn	0.19 mg (3.51 μmol)
	Cu	0.13 mg (2.06 μmol)
I	9.6 μg (0.08 μmol)	
ビタミン	ビタミン A	466 IU
	ビタミン B <sub>1</sub>	0.1 mg
	ビタミン B <sub>2</sub>	0.16 mg
	ビタミン B <sub>6</sub>	0.2 mg
	ビタミン B <sub>12</sub>	0.5 μg
	ビタミン C	6.13 mg
	ビタミン D <sub>2</sub>	46.6 IU
	ビタミン E	8.47 mg
	ビタミン K <sub>1</sub>	5.5 μg
	パントテン酸	1.09 mg
	ニコチン酸アミド	1.52 mg
	ビオチン	25 μg
	葉酸	50 μg
コリン	5.06 mg	

(2) 電解質等の濃度

「2. (1)有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤」の項参照

(3) 熱量

「2. (1)有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤」の項参照

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

〔組成変更品（フレーバー追加：2017年11月29日 一部変更承認）〕

試験の種類	保存条件	保存期間	保存形態	結 果 <sup>※</sup>
長期保存試験	25℃ 60%RH	12箇月	アルミ袋	変化なし
加速試験	40℃ 75%RH	6箇月	アルミ袋	変化なし

※フルーツ味及びコーヒー味の製剤での安定性試験結果である。

測定項目：性状、確認試験、含量、乾燥減量等

〔旧組成品での結果（フレーバーなし）〕

試験の種類	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験	25℃ 60%RH	36箇月	アルミ袋	変化なし
相対比較試験	40℃ 75%RH	3箇月	アルミ袋	変化なし
苛酷試験	40℃ 75%RH <sup>※</sup>	6箇月	アルミ袋	レチノールパルミチン酸エステル、エルゴカルシフェロール及びビリボフラビンに含量低下傾向がみられた。
	50℃ <sup>※</sup>	2箇月	アルミ袋	レチノールパルミチン酸エステル及びエルゴカルシフェロールに含量低下、L-トリプトファン及びトコフェロール酢酸エステルに含量低下傾向がみられた。
	25℃ 75%RH <sup>※</sup>	12時間	シャーレ開放	吸湿による重量増加、レチノールパルミチン酸エステル、エルゴカルシフェロール、シアノコパラミン、葉酸及びニコチン酸アミドに含量低下がみられた。

※甘味剤としてグリチルリチン酸を含有する製剤での安定性試験結果である。

測定項目：性状、確認試験、含量、乾燥減量等

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

《調製方法》

アミノレバンEN配合散1包（50g）を約1kcal/mLに調製する場合、容器に水又は温湯（約50℃）を約180mL入れ、アミノレバンEN配合散1包を加えて溶かす。この場合、溶解後の液量は約200mL（約1kcal/mL）となる。

〔適用上の注意〕

- ・ 味などの問題のため、投与が困難な場合は濃度を約0.8kcal/mL（1包50gを水又は温湯約230mLに溶解）に下げて投与する。
- ・ 水分の制限を必要とする場合は濃度を約2kcal/mL（1包50gを水又は温湯約80mLに溶解）に上げて投与する<sup>2)</sup>。
- ・ 熱湯による溶解は蛋白変性の原因となるので避けること。
- ・ 患者の好みに応じて繊維分を含む野菜などを混ぜて良いが、果物の生ジュースは酸性のため、混ぜるとゲル化するので避けること。
- ・ 用時調製するが、調製後10時間以内に使用すること。また、調製後やむなく保存する場合は冷所保存が望ましい。

## 〔組成変更品（フレーバー追加 2017年11月29日一部変更承認）〕

## 《溶解後の安定性》

保存条件	保存期間	保存形態	結 果*
4℃ 遮 光	24時間	ポリエチレン製容器 密栓	L-アスコルビン酸ナトリウム、リボフラビンの含量低下がみられた。
25℃ 遮 光	24時間	ポリエチレン製容器 密栓	L-アスコルビン酸ナトリウム、リボフラビンの含量低下がみられた。

※フルーツ味及びコーヒー味の製剤での安定性試験結果である。

測定項目：ビタミン類の含量のみ

## 〔旧組成品での結果（フレーバーなし）〕

## 《溶解後の安定性》

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
4℃ 遮 光	24時間	バイアル瓶 密栓	L-アスコルビン酸ナトリウム、L-トリプトファン、トコフェロール酢酸エステル含量低下がみられた。
25℃ 遮 光	24時間	バイアル瓶 密栓	L-アスコルビン酸ナトリウム、L-トリプトファン、トコフェロール酢酸エステル含量低下がみられた。
37℃ 遮 光	24時間	バイアル瓶 密栓	L-アスコルビン酸ナトリウム、トコフェロール酢酸エステル、レチノールパルミチン酸エステル、エルゴカルシフェロール、ビスベンチアミン及びL-トリプトファンの含量低下がみられた。
25℃ 散 光	24時間	バイアル瓶 密栓	レチノールパルミチン酸エステル、ビスベンチアミン、L-アスコルビン酸ナトリウム、L-トリプトファン、エルゴカルシフェロール、リボフラビン及びトコフェロール酢酸エステルの含量低下がみられた。

(注) 甘味剤としてグリチルリチン酸を含有する製剤での安定性試験結果である。

測定項目：性状、含量等

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

## (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

## (2) 包装

50g×21包（アルミ袋）

## (3) 予備容量

該当しない

## (4) 容器の材質

50g アルミ袋：ポリエチレン、アルミ箔

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

肝性脳症を伴う慢性肝不全患者の栄養状態の改善

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

肝性脳症を伴う慢性肝不全患者の維持療法に使用すること。

(解説)

本剤は肝性脳症覚醒後、経口摂取可能な維持療法期における経口摂取が容易な製剤として開発された。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人に1回量として1包(50g)を約180mLの水又は温湯に溶かし(約200kcal/200mL)1日3回食事と共に経口摂取する。

なお、年齢・症状に応じて適宜増減する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

用法及び用量の検討及び肝臓食との比較検討により得られた成績、他の経腸栄養剤の用法及び用量も参考にして設定した。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の1日量(150g)で補充される蛋白質量は40.5g、総カロリーは639kcalである。残りの必要量については食事より摂取すること。

7.2 食事療法を含めた治療状況を十分確認したのち、用法の選択を行うこと。

(参考例1)

低蛋白食(蛋白質量40g/日、熱量1,600kcal/日)からの切替例

蛋白質量40g/日、熱量1,000kcal/日の低蛋白食と本剤3包/日(蛋白質量40.5g/日、熱量639kcal/日)の併用に切り替える。

(参考例2)

肝性脳症改善アミノ酸注射液療法からの切替例

蛋白質量40g/日、熱量1,000kcal/日の低蛋白食と本剤3包/日(蛋白質量40.5g/日、熱量639kcal/日)の併用に切り替える。

(参考例3)

肝臓食(蛋白質量80g/日、熱量2,100kcal/日)からの切替例

蛋白質量40g/日、熱量1,500kcal/日の低蛋白食と本剤3包/日(蛋白質量40.5g/日、熱量639kcal/日)の併用に切り替える。

(解説)

7.2 投与前の治療状況により、併用する食事基準を「肝臓食を基本とした既存療法との比較試験」<sup>3)</sup>に基づき、参考例として記載した。用法を選択する際は、食事療法を含めた治療状況を十分確認すること。

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

## (2) 臨床薬理試験

血漿アミノ酸パターンに与える影響<sup>4)</sup>

健康成人男性 2 例に本剤 1 回 50g、1 日 3 回単独投与、低蛋白食に本剤 1 回 50g、1 日 3 回投与及び普通食投与して検討した結果、血中アンモニア濃度及び血糖値は正常範囲内の変動であった。

塩田哲也ほか：薬理と治療，**11**(4)，1193-1201，1983

## (3) 用量反応探索試験

① 血漿アミノ酸パターンの日内変動による検討<sup>5)</sup>

肝硬変患者 16 例を、肝臓食のみの投与（4 例）、肝臓食に本剤 1 日 100g、1 日 3 回投与（4 例）、肝臓食に本剤 1 日 150g、1 日 3 回投与（7 例）及び本剤のみ 1 日 450g、1 日 3 回投与（1 例）の 4 群に分けて検討した結果、本剤の有効性（血漿アミノ酸パターンの改善）が確認され、至適用法・用量として、肝臓食に本剤 1 日 150g、1 日 3 回投与が示唆された。

市田文弘ほか：肝胆膵，**12**(4)，653-662，1986

注意：本剤の承認されている用法及び用量は、「1 回 50g、1 日 3 回、食事とともに経口摂取。年齢・症状により適宜増減」です。

② 反復投与による検討<sup>5)</sup>

肝硬変患者を対象に、肝臓食と共に本剤 1 日 100g、1 日 3 回投与（n=14）又は肝臓食と共に本剤 1 日 150g、1 日 3 回投与（n=6）して検討した結果、本剤の用法・用量は 1 日 150g、1 日 3 回投与が妥当であると判断された。

市田文弘ほか：肝胆膵，**12**(4)，653-662，1986

注意：本剤の承認されている用法及び用量は、「1 回 50g、1 日 3 回、食事とともに経口摂取。年齢・症状により適宜増減」です。

## (4) 検証的試験

## 1) 有効性検証試験

肝臓食を基本とした既存療法との比較検討<sup>6)</sup>

肝性脳症の既往あるいは肝性脳症を有する肝硬変患者を対象に、蛋白制限の食事療法を行っている群（47 例）、特殊アミノ酸輸液療法を行っている群（10 例）及び蛋白制限を行っていない群（55 例）に分け、試験スケジュールを観察期間、試験期間及び追跡期間の 3 期として検討した。試験期間は 1 回本剤 1 包（50g）を 1 日 3 回食事に上乗せするか、あるいは食事の一部と置き換える形で投与した結果、本剤の有効性が確認された。

市田文弘ほか：肝胆膵，**12**(5)，823-837，1986

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容）

昭和 63 年 3 月より平成 4 年 3 月までに実施されたアミノレバン EN 配合散の使用成績調査における有効性評価症例は 2,097 例であり、全般改善度の改善以上の改善率は 65.8%（判定不能は含まない）であった。

## 〔全般改善度〕

	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	計
症 例 数	258	834	600	331	30	44	2,097
累積改善率(%)	12.6	53.2	82.4				



2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

① 有用率

肝性脳症を主体とする肝不全患者を対象に肝臓食との比較検討を行った結果、脳波、精神神経症状、自・他覚症状及び Fischer 比などの改善と安全性を総合して判定されたアミノレバンEN配合散の有用率は 65.5% (74/113 例) であった<sup>6)</sup>。

市田文弘ほか：肝胆臓, **12**(5), 823-837, 1986

〔有用度〕

極めて有用	有用	どちらとも 判定つかない	無用	症例数	有用率 (%)
9 (8.0%)	65 (57.5%)	37 (32.7%)	2 (1.8%)	113	74 (65.5%)

非代償性肝硬変患者を対象にアミノレバンEN配合散を投与した長期試験において、昏睡度、Karnofsky の performance scale、外来移行率という生存の質に対する効果も含めて判定されたアミノレバンEN配合散の有用率は 72.9% (70/96 例) であった<sup>7)</sup>。

市田文弘ほか：肝臓, **29**(8), 1051-1061, 1988

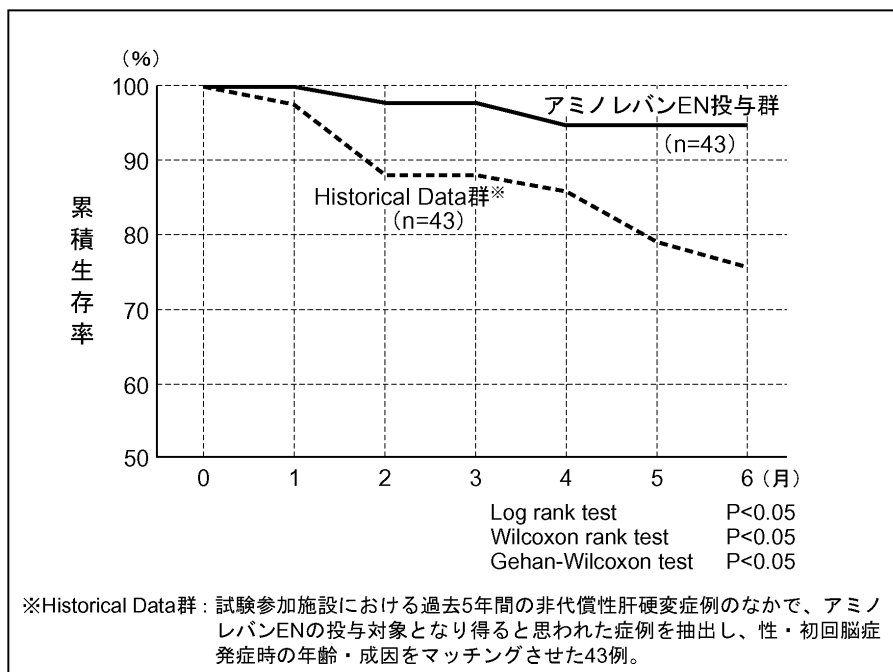
〔有用度 (長期試験) 〕

極めて有用	有用	どちらとも 判定つかない	無用	症例数	有用率 (%)
15 (15.6)	55 (57.3)	23 (24.0)	3 (3.1)	96	70/96 (72.9)

② 延命効果

アミノレバンEN配合散 6 ヶ月間投与群の累積生存率は Historical Data 群における累積生存率と比較して有意に優っていた<sup>7)</sup>。

市田文弘ほか：肝臓, **29**(8), 1051-1061, 1988



〔累積生存率の比較〕

③ 栄養改善効果

アミノレバンE N配合散の摂取により正の窒素出納が得られ<sup>8)</sup>、血清蛋白の改善も認められた<sup>7)</sup>。

市田文弘ほか：肝臓, **29**(8), 1051-1061, 1988

武藤泰敏ほか：肝胆膵, **13**(1), 135-140, 1986

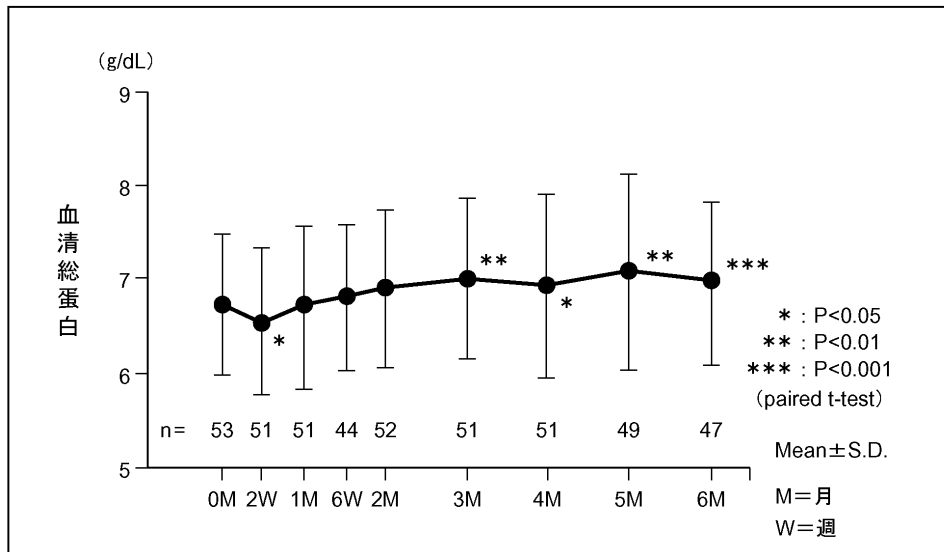
〔窒素出納〕

窒素出納 (gN/日)	
コントロール食群	アミノレバンE N配合散群
0.41±0.57	2.26±0.76*

paired t-test \*: P<0.05 Mean±S.E. (n=8)

コントロール食群：蛋白質 80g/日、熱量 2,100kcal の肝臓食

アミノレバンE N配合散群：蛋白質 40g/日、熱量 1,500kcal の蛋白制限食に  
アミノレバンE N配合散 3包/日を併用



〔血清総蛋白の推移〕

## 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

肝不全用アミノ酸製剤

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位：全身

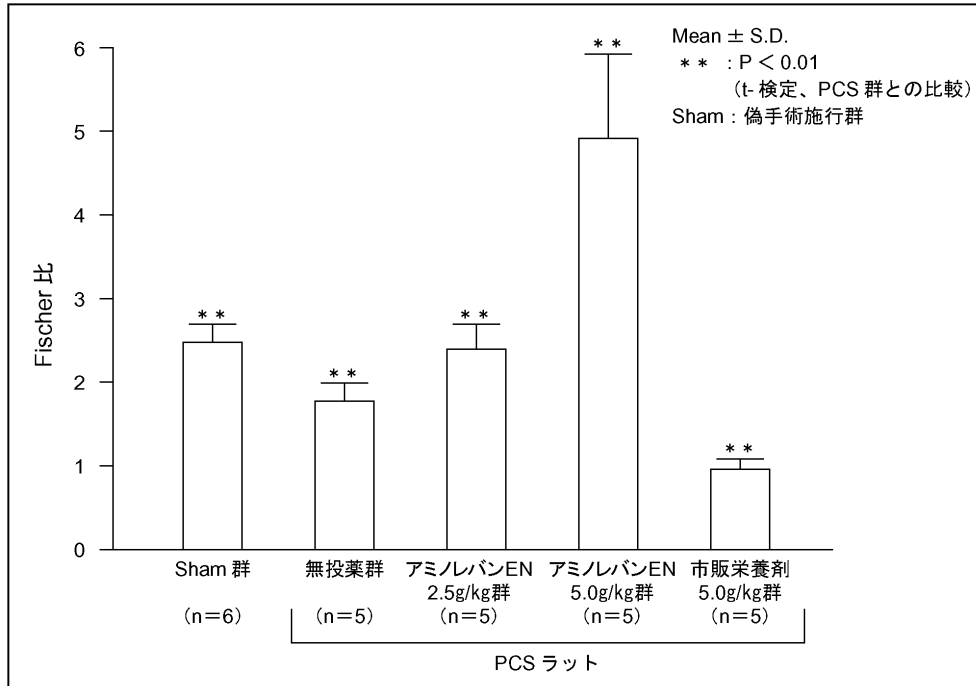
作用機序：肝硬変などの慢性肝不全患者の場合、アミノ酸の代謝異常により血漿中の遊離アミノ酸濃度パターンの不均衡がみられ、特に分岐鎖アミノ酸/芳香族アミノ酸比（Fischer 比）の低下が起こる。慢性肝不全患者の栄養状態の積極的な回復をはかるためには本来高カロリー、高蛋白、高ビタミン食が望ましいとされているが、アミノ酸の代謝異常が主因の一つとされている肝性脳症を伴う慢性肝不全患者ではこれまで蛋白質制限の食事療法が余儀なくされていた。

アミノレバンEN配合散は、アミノ酸組成において、芳香族アミノ酸を制限し、分岐鎖アミノ酸を多く含有する経口栄養剤であることから、本剤の摂取により、血漿中の遊離アミノ酸濃度パターン及びFischer比は改善され、その結果、神経伝達物質の前駆体である芳香族アミノ酸の脳内への移行の亢進が抑制されることにより、脳内アミン代謝異常及びそれに伴う肝性脳症症状が改善される。

また、本剤は、慢性肝不全患者が低栄養状態におちいる傾向にある点を考慮して糖質、蛋白質、脂質、ビタミン、ミネラル及び微量元素を含有することから、肝性脳症を誘発することなく、バランスのとれた栄養補給が可能であり、慢性肝不全患者の栄養状態の改善効果を発揮する。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

①慢性肝不全モデルとして門脈下大静脈吻合（PCS）ラット及びイヌを用いて検討した結果、アミノレバンEN配合散投与により血漿中及び脳内遊離アミノ酸濃度の不均衡は是正され、特に脳内セロトニン代謝異常の改善が認められた<sup>9,10</sup>。



〔慢性肝不全モデル（PCS ラット）の Fischer 比に及ぼすアミノレバン EN 配合散の影響〕

〔慢性肝不全モデル（PCS ラット）の脳内アミン濃度に及ぼすアミノレバン EN 配合散の効果〕

群 (匹数)	Sham (5)	PCS ラット			
		無投薬 (5)	アミノレバン EN 配合散 2.5g/kg (5)	アミノレバン EN 配合散 5.0g/kg (5)	市販栄養剤 5.0g/kg (4)
トリプトファン	28.19 ± 2.80 <sup>##</sup>	50.71 ± 8.61 <sup>**</sup>	43.99 ± 5.73 <sup>**</sup>	30.39 ± 4.84 <sup>##</sup>	59.60 ± 6.78 <sup>**</sup>
5-HT	1.87 ± 0.14 <sup>#</sup>	2.18 ± 0.16 <sup>*</sup>	2.22 ± 0.13 <sup>**</sup>	2.02 ± 0.16	2.17 ± 0.06 <sup>**</sup>
5-HIAA	1.11 ± 0.19 <sup>##</sup>	2.11 ± 0.19 <sup>**</sup>	1.71 ± 0.20 <sup>***</sup>	1.55 ± 0.19 <sup>***##</sup>	1.75 ± 0.03 <sup>*</sup>
DA	8.09 ± 1.95	8.69 ± 0.88	8.84 ± 0.38	8.99 ± 0.25	8.65 ± 0.48
NA	2.03 ± 0.39 <sup>#</sup>	2.51 ± 0.23 <sup>*</sup>	2.61 ± 0.22 <sup>*</sup>	2.57 ± 0.14 <sup>*</sup>	2.48 ± 0.10

Mean ± S.D. (nmol/g 湿重量)

\* : P < 0.05, \*\* : P < 0.01 (t-検定、Sham 群との比較)

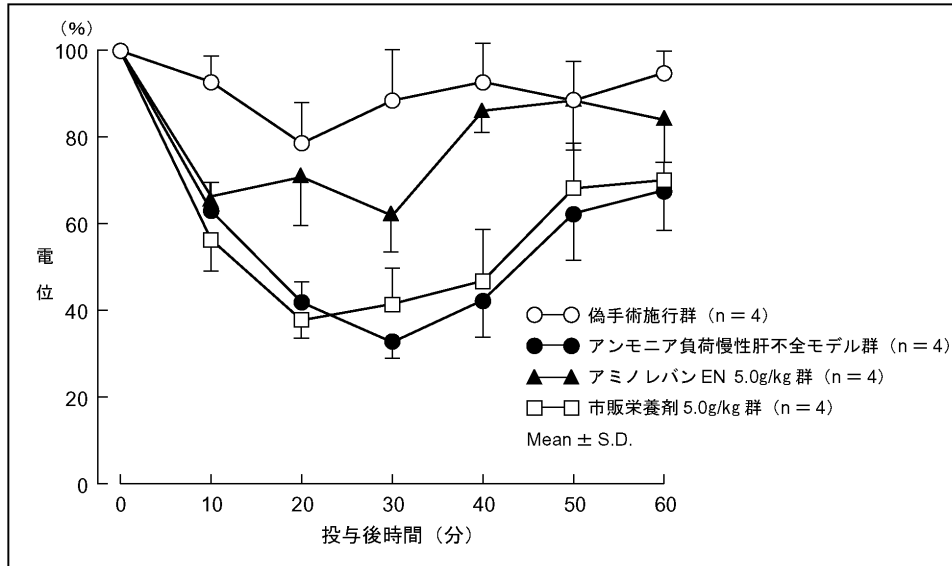
# : P < 0.05, ## : P < 0.01 (t-検定、PCS群との比較)

Sham : 偽手術施行群、無投薬 : 水10mL/kgを投与

5-HT : セロトニン、5-HIAA : 5- ヒドロキシインドール酢酸、DA : ドパミン、NA : ノルアドレナリン

②アンモニア負荷モデルとして、正常ラットにおけるアンモニア誘発昏睡に対する効果について検討した結果、アミノレバンEN配合散投与により昏睡発症の抑制傾向と昏睡持続時間の短縮傾向が認められた。

また、アンモニアを負荷した PCS ラットにおいて、アミノレバンEN配合散投与により脳波電位の低下を抑制した<sup>11)</sup>。



〔アンモニア負荷慢性肝不全モデル（アンモニア負荷 PCS ラット）の脳波に対するアミノレバンEN配合散の影響〕

③急性肝不全モデルとして虚血性肝不全（門脈下大静脈吻合術後冠動脈結紮）ラットを用いて検討した結果、血漿中及び脳内遊離アミノ酸濃度の不均衡及び脳内アミン代謝異常はアミノレバンEN配合散投与により是正された<sup>12)</sup>。

〔急性肝不全モデル（肝動脈結紮 PCS ラット）の脳内アミン濃度に及ぼすアミノレバンEN配合散の影響〕

群 (匹数)	Sham (5)	虚血性肝不全ラット			
		無投薬 (5)	アミノレバン EN配合散 2.5g/kg (5)	アミノレバン EN配合散 5.0g/kg (5)	市販栄養剤 5.0g/kg (4)
トリプトファン	13.53±0.89 <sup>##</sup>	46.35±4.84 <sup>**</sup>	37.31±4.95 <sup>**#</sup>	41.26±5.61 <sup>**</sup>	43.94±5.46 <sup>**</sup>
5-HT	2.15±0.26 <sup>##</sup>	2.83±0.28 <sup>**</sup>	2.31±0.72	3.14±0.26 <sup>**</sup>	3.05±0.30 <sup>**</sup>
5-HIAA	1.56±0.11 <sup>##</sup>	3.77±0.40 <sup>**</sup>	2.69±0.74 <sup>**</sup>	3.25±0.27 <sup>**#</sup>	3.48±0.21 <sup>**</sup>
DA	10.64±1.14	10.39±2.13	9.97±1.07	10.39±0.93	11.06±0.81
NA	2.39±0.29 <sup>#</sup>	1.91±0.32 <sup>*</sup>	1.86±0.33 <sup>*</sup>	2.02±0.19 <sup>*</sup>	2.02±0.12 <sup>*</sup>

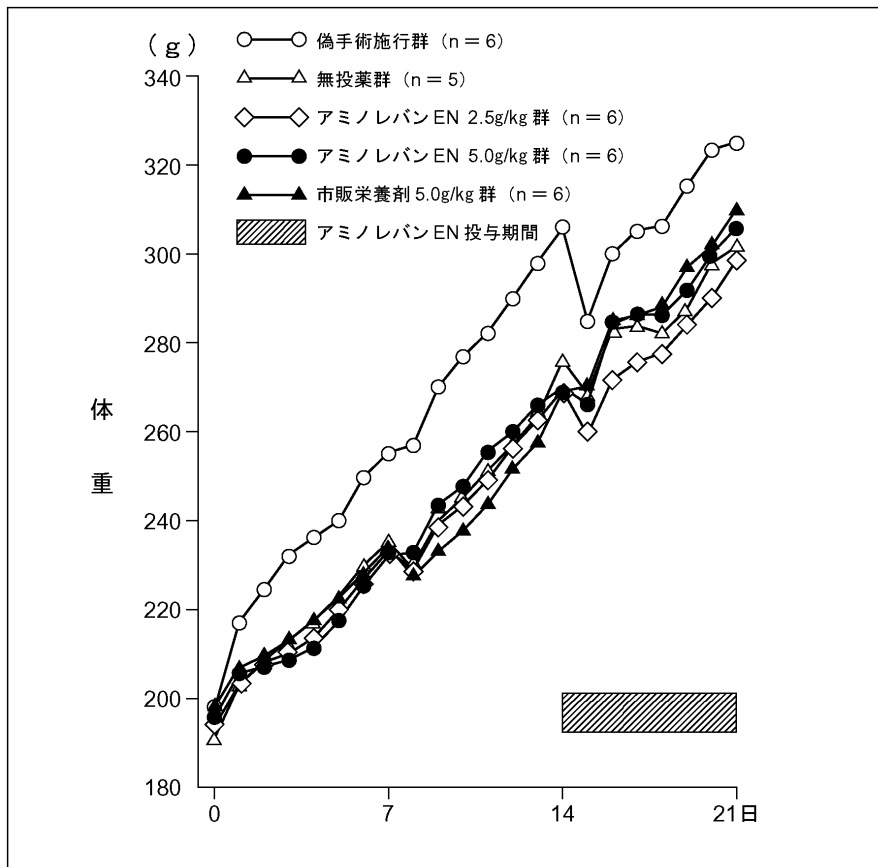
Mean ± S.D. (nmol/g 湿重量)

\* : P < 0.05, \*\* : P < 0.01 (t-検定, Sham 群との比較)

# : P < 0.05, ## : P < 0.01 (t-検定, 無投薬群との比較)

Sham : 偽手術施行群、無投薬 : 水10mL/kgを投与

④慢性肝不全モデルとして、PCS ラットを用いて検討した結果、アミノレバンEN配合散連続投与により体重増加がみられ、正の窒素出納が得られた。また、蛋白質利用効率も上昇傾向を示した<sup>13)</sup>。更に手術侵襲を負荷したPCSの術後異化期においてもアミノレバンEN配合散連続投与により体重増加と正の窒素出納が得られ<sup>14)</sup>、四塩化炭素誘発肝障害ラットにおいても体重減少の抑制、正の窒素出納が得られた<sup>15)</sup>。



〔慢性肝不全モデル（PCS ラット）の体重変化（平均値）〕

〔慢性肝不全モデル（PCS ラット）の窒素出納に対するアミノレバンEN配合散の効果〕

群 (匹数)	Sham (6)	PCS ラット			
		無投薬 (5)	アミノレバン EN配合散 2.5g/kg (6)	アミノレバン EN配合散 5.0g/kg (6)	市販栄養剤 5.0g/kg (6)
薬剤窒素量	—	—	29±2	61±5	39±3
食餌窒素量	878±72#	795±40*	793±52*	771±117	873±157
摂取窒素量	878±72#	795±40*	822±54	831±121	913±157
尿中排泄窒素量	218±41	192±38	212±59	243±47	279±54#
糞中窒素量	131±19	119±7	119±10	119±23	129±32
窒素出納	529±53	484±57	492±51	470±65	504±80

Mean ± S.D. (mg 窒素/ 日)

\* : P < 0.05 (t-検定、Sham 群との比較)

# : P < 0.05 (t-検定、無投薬群との比較)

Sham : 偽手術施行群、無投薬 : 水10mL/kgを投与

〔四塩化炭素誘発肝障害ラットの窒素出納に対するアミノレバンEN配合散の効果〕  
 (約 25g/kg/日、2 週間混餌)

ラット	飼料	匹数	摂餌量 (g/100g 体重)	体重変化 (%)	血漿総 蛋白質 (g/dL)	窒素出納 (gN/日)
無処理	通常	5	6.3±0.2	98±3	5.1±0.1	0.52
	アミノレバンEN混合	5	6.4±0.4	95±5	5.3±0.3	0.41
CCl <sub>4</sub> 処理	通常	5	6.5±0.3	88±2	4.7±0.2	0.47±0.08
	アミノレバンEN混合	5	5.4±0.9	97±2*	4.7±0.3	0.43±0.02

Mean ± S.D.

\* : P < 0.025 (t-検定、通常飼料群との比較)

体重変化 : (飼育後の体重 / 飼育前の体重) × 100

⑤閉塞性黄疸モデルとして、総胆管結紮ラットを用いて検討した結果、アミノレバンEN配合散連続投与により体重増加と正の窒素出納が得られた<sup>16)</sup>。

(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

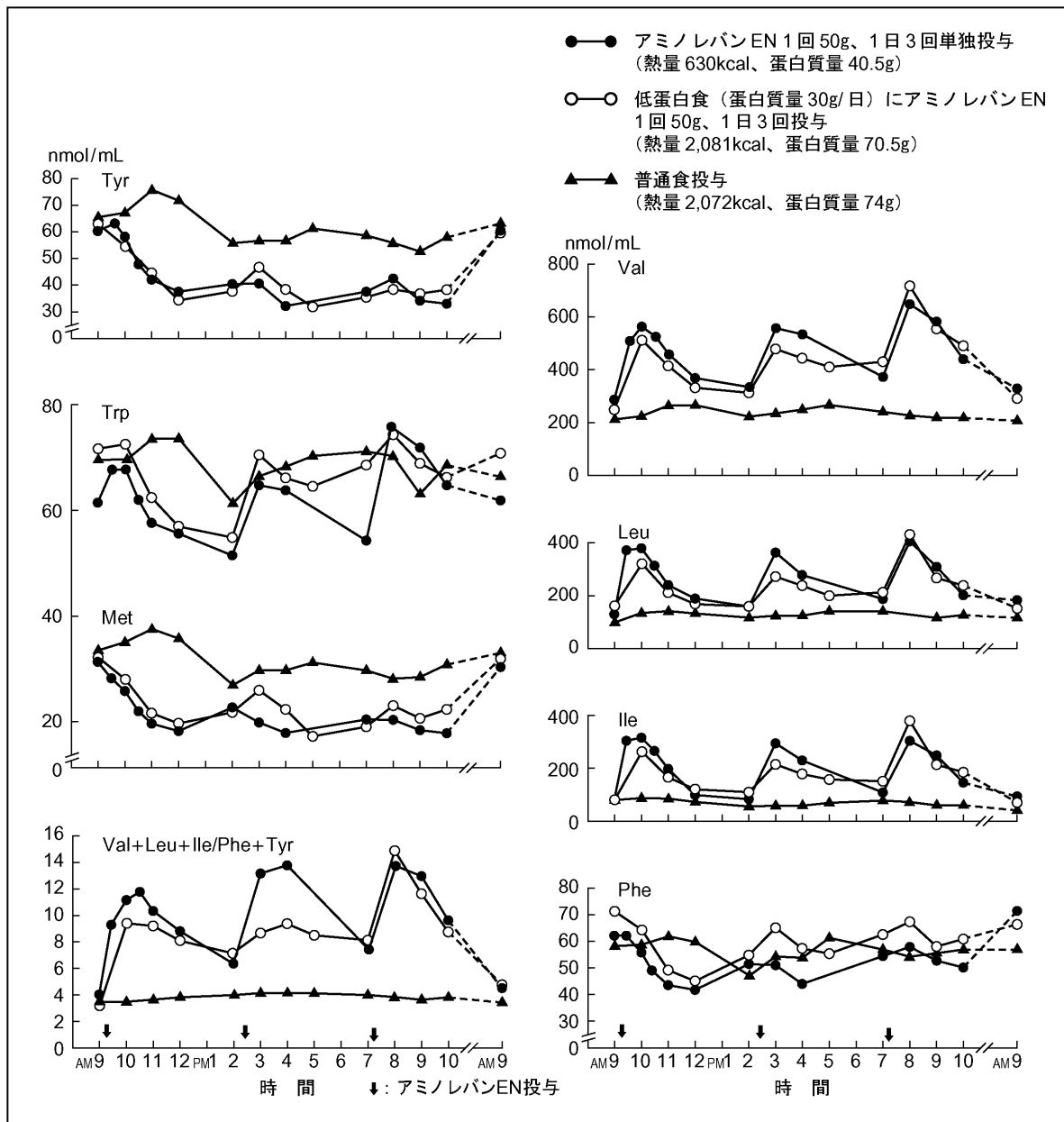
## (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

## (2) 臨床試験で確認された血中濃度

血漿中遊離アミノ酸濃度

健康成人男性 2 例にアミノレバン EN 配合散を投与した結果、アミノレバン EN 配合散投与により Val、Leu、Ile という血漿中の BCAA 濃度は上昇し、肝硬変では高値を示すとされる Phe、Tyr という AAA の血漿中濃度は逆に低下を示し、普通食では変化しなかった Fischer 比が上昇した<sup>8)</sup>。



〔血漿アミノ酸濃度の変動 (n=2) 〕

## (3) 中毒域

該当資料なし



- (4) 食事・併用薬の影響  
該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法  
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数  
該当資料なし
- (3) 消失速度定数  
該当資料なし
- (4) クリアランス  
該当資料なし
- (5) 分布容積  
該当資料なし
- (6) その他  
該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

- (1) 解析方法  
該当資料なし
- (2) パラメータ変動要因  
該当資料なし

## 4. 吸収

経口投与されたアミノレバンEN配合散は、腸管より速やかに吸収される。

ラットに経口投与した場合、吸収は極めて速く、投与後 15 分以内に血漿中遊離アミノ酸及び血糖値は最高濃度に達し、その後速やかに減少し、4～6 時間後には投与前値に復した。

<sup>14</sup>C-分枝鎖アミノ酸、<sup>14</sup>C-デキストリン、<sup>14</sup>C-ビタミンを含むアミノレバンEN配合散を、ラットに経口投与した場合、吸収は速やかで、吸収率は良好であった<sup>17)</sup>。

## 5. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性  
該当資料なし
- (2) 血液－胎盤関門通過性  
該当資料なし
- (3) 乳汁への移行性  
該当資料なし
- (4) 髄液への移行性  
該当資料なし
- (5) その他の組織への移行性

<sup>14</sup>C-分岐鎖アミノ酸、<sup>14</sup>C-デキストリン、<sup>14</sup>C-ビタミンを含むアミノレバンEN配合散をラットに経口投与した場合、放射能は体内に広く分布し、体構成成分あるいはエネルギー源として有効に利用さ

れた<sup>17)</sup>。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

排泄部位及び経路：<sup>14</sup>C-分岐鎖アミノ酸、<sup>14</sup>C-デキストリン、<sup>14</sup>C-ビタミンを含むアミノレバンEN配合散をラットに経口投与した場合、主に呼気中にCO<sub>2</sub>として排泄された<sup>17)</sup>。

排泄率：<sup>14</sup>C-分岐鎖アミノ酸を含むアミノレバンEN配合散をラットに単回経口投与したとき投与後168時間までに、尿中、糞中及び呼気中へそれぞれ投与量の3.6、3.6及び33.6%が排泄された。

<sup>14</sup>C-デキストリンを含むアミノレバンEN配合散をラットに単回経口投与したとき投与後168時間までに、尿中、糞中及び呼気中にそれぞれ投与量の14.8、28.6及び44.2%が排泄された。

<sup>14</sup>C-ビタミンを含むアミノレバンEN配合散をラットに単回経口投与したとき投与後72時間までに、尿中、糞中及び呼気中へそれぞれ投与量の22.4、10.1及び60.9%が排泄された<sup>17)</sup>。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

2.2 牛乳に対しアレルギーのある患者（本剤は添加剤としてカゼインを含有する。）

（解説）

#### 2.2

本剤は添加剤としてカゼインを含有することから、牛乳に対しアレルギーのある患者への投与を避けるため禁忌とした。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

### 5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

#### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

#### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

#### (4) 生殖能を有する者

#### 9.4 生殖能を有する者

[9.5.1 参照]

（解説）

「(5)妊婦」の項参照

## (5) 妊婦

## 9.5 妊婦

## 9.5.1 妊娠 3 箇月以内又は妊娠を希望する女性

用法及び用量に留意し、本剤によるビタミン A の投与は 5,000IU/日未満に留めるなど必要な注意を行うこと。外国において、妊娠前 3 箇月から妊娠初期 3 箇月までにビタミン A を 10,000IU/日以上摂取した女性から出生した児に、頭蓋神経堤などを中心とする奇形発現の増加が推定されたとする疫学調査結果がある<sup>18)</sup>。[9.4 参照]

## 9.5.2 妊婦(妊娠 3 箇月以内の女性を除く)

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。

## (解説)

外国文献（出生児調査）において、妊娠前 3 ヶ月から妊娠初期 3 ヶ月までにビタミン A を 10,000IU/日以上摂取した女性から出生した児に、頭蓋神経堤などを中心とする奇形発現の増加が推定された疫学調査結果が報告されています。

頭蓋神経堤の組織に関連した奇形の罹患率は、食物及び栄養補助剤からビタミン A 成分を 15,000IU/日以上摂取した女性から出生した新生児では、5,000IU/日以下を摂取した女性から出生した新生児の 3.5 倍であった。

栄養補助剤からのビタミン A のみでは、10,000IU/日以上摂取した女性から出生した新生児では、5,000IU/日以下を摂取した女性から出生した新生児の 4.8 倍であった。

## (6) 授乳婦

## 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

## (解説)

非臨床試験等のデータがなく、ヒトで哺乳中の児における影響が不明であることから設定した。

## (7) 小児等

## 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## (解説)

本剤は低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する臨床試験は実施しておらず、小児等に対する安全性は確立していない。

なお、使用成績調査で 14 歳の小児 1 例に投与されたが副作用は認められなかった。

## (8) 高齢者

## 9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

## (解説)

「高齢者への投与に関する医療用医薬品の使用上の注意の記載について」（1992 年 4 月 1 日薬安第 30 号）に基づき記載した。

## 7. 相互作用

## (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

## (2) 併用注意とその理由

設定されていない

## 8. 副作用

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常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。

## (1) 重大な副作用と初期症状

## 11.1 重大な副作用

## 11.1.1 低血糖（1%未満）

低血糖（冷汗、気分不良、ふるえ、動悸等）があらわれることがある。

（解説）

本剤の投与症例で、重篤な低血糖の発現が報告されたため。

## (2) その他の副作用

## 11.2 その他の副作用

種類/頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明*
過敏症		発疹、そう痒感等	
消化器	下痢 <sup>注)</sup> 、腹部膨満感、嘔気・嘔吐、食欲不振	心窩部痛・腹痛、胸やけ、口唇炎、気分不良、空腹感	舌炎
肝臓		黄疸、AST、ALT 上昇等の肝機能障害	
代謝異常		高アンモニア血症、腹水、口渇、血糖値の上昇	低カリウム血症、浮腫、体重増加、偽アルドステロン症、代謝性アシドーシス
精神神経系		頭痛・頭重感、めまい・眠気	
その他		貧血、ほてり	尿量減少、四肢麻痺、血圧上昇

注) 観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には減量又は投与を中止すること。

## ◆副作用頻度一覧表等

対象	時期	承認時	甘味剤変更 のための試験	市販後調査の累計	合計
調査症例数		302	205	2,121	2,628
副作用発現症例数		44	27	114	185
副作用発現件数		49	35	139	223
副作用発現症例率		14.57%	13.17%	5.37%	7.04%
副作用の種類	副作用発現件数(%)				
皮膚・皮膚付随器障害					
発疹		—	2 (0.98)	—	2 (0.08)
皮膚そう痒感		—	1 (0.49)	—	1 (0.04)
筋・骨格系障害					
関節痛		—	—	1 (0.05)	1 (0.04)
その他の特殊感覚障害					
味がまずい		2 (0.66)	—	—	2 (0.08)
精神障害					
ふらふら感・眠気		—	1 (0.49)	—	1 (0.04)
消化管障害					
嘔気		4 (1.32)	4 (1.95)	13 (0.61)	21 (0.80)
悪心		—	1 (0.49)	5 (0.24)	6 (0.23)
吐き気		—	—	1 (0.05)	1 (0.04)
嘔吐		3 (0.99)	3 (1.46)	6 (0.28)	12 (0.46)
下痢		7 (2.32)	4 (1.95)	35 (1.65)	46 (1.75)
水様便		1 (0.33)	—	—	1 (0.04)
軟便		1 (0.33)	1 (0.49)	—	2 (0.08)
口唇炎		1 (0.33)	—	—	1 (0.04)
口内炎		—	—	1 (0.05)	1 (0.04)
胸やけ		1 (0.33)	—	1 (0.05)	2 (0.08)
空腹感		1 (0.33)	—	—	1 (0.04)
食欲不振		2 (0.66)	3 (1.46)	6 (0.28)	11 (0.42)
食思不振		4 (1.32)	1 (0.49)	—	5 (0.19)
腹痛		1 (0.33)	—	3 (0.14)	4 (0.15)
胃不快感		—	—	1 (0.05)	1 (0.04)
胃部不快感		—	1 (0.49)	—	1 (0.04)
心窩部不快感		—	—	2 (0.09)	2 (0.08)
心窩部痛		1 (0.33)	—	—	1 (0.04)
腹部膨満		4 (1.32)	—	5 (0.24)	9 (0.34)
腹部膨満感		8 (2.65)	6 (2.93)	26 (1.23)	40 (1.52)
腹鳴		—	—	2 (0.09)	2 (0.08)
肝臓・胆管系障害					
黄疸		1 (0.33)	—	1 (0.05)	2 (0.08)
肝機能異常		—	—	1 (0.05)	1 (0.04)
肝機能障害		1 (0.33)	—	—	1 (0.04)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

対象	時期	承認時	甘味剤変更 のための試験	市販後調査の累計	合計
副作用の種類		副作用発現件数(%)			
代謝・栄養障害					
高血糖		—	—	1 (0.05)	1 (0.04)
血糖上昇		1 (0.33)	—	2 (0.09)	3 (0.11)
体重増加		—	—	2 (0.09)	2 (0.08)
低カリウム血症		—	—	4 (0.19)	4 (0.15)
低血糖		1 (0.33)	—	—	1 (0.04)
糖尿病悪化		—	—	4 (0.19)	4 (0.15)
高アンモニア血症		—	1 (0.49)	2 (0.09)	3 (0.11)
口渇		—	1 (0.49)	—	1 (0.04)
心拍数・心リズム障害					
動悸		—	—	1 (0.05)	1 (0.04)
赤血球障害					
貧血		1 (0.33)	1 (0.49)	—	2 (0.08)
泌尿器系障害					
尿量減少		—	—	2 (0.09)	2 (0.08)
一般的全身障害					
頭痛		1 (0.33)	—	1 (0.05)	2 (0.08)
頭重(感)		1 (0.33)	—	—	1 (0.04)
疼痛		—	—	1 (0.05)	1 (0.04)
気分不良		1 (0.33)	—	—	1 (0.04)
腹水		—	3 (1.46)	4 (0.19)	7 (0.27)
浮腫		—	—	5 (0.24)	5 (0.19)
身体のほてり		—	1 (0.49)	—	1 (0.04)

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

該当しない

## 11. 適用上の注意

## 14. 適用上の注意

## 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤1包(50g)を約1kcal/mLに調製する場合、容器に水又は温湯(約50°C)を約180mL入れ、本剤1包を加えて溶かす。この場合、溶解後の液量は約200mL(約1kcal/mL)となる。

14.1.2 味などの問題のため、投与が困難な場合は濃度を約0.8kcal/mL(1包50gを水又は温湯約230mLに溶解)に下げて投与する。

14.1.3 水分の制限を必要とする場合は濃度を約2kcal/mL(1包50gを水又は温湯約80mLに溶解)に上げて投与する<sup>19)</sup>。

14.1.4 熱湯による溶解は蛋白変性の原因となるので避けること。

14.1.5 患者の好みに応じて繊維分を含む野菜などを混ぜて良いが、果物の生ジュースは酸性のため、混ぜるとゲル化するので避けること。

## 14.3 薬剤調製後の注意

用時調製するが、調製後10時間以内に使用すること。また、調製後やむなく保存する場合は冷所保存が望ましい。

## 14.2 薬剤投与時の注意

経口的に投与する薬剤であるので、血管内に投与しないこと。

12. その他の注意

- (1) 臨床使用に基づく情報  
設定されていない
- (2) 非臨床試験に基づく情報  
設定されていない



## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>20)</sup>

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ及びイヌを用い、中枢神経系、呼吸・循環器系、消化器、自律神経系等について検討を行った。

##### ① 中枢神経系に対する作用

25g/kg p.o. (物理的に投与可能な最大量) でわずかな自発運動抑制 (マウス)、弱い解熱作用 (ラット)、逆説睡眠及び徐波睡眠期の減少、覚醒及び傾眠期の増加 (以上ウサギ) が認められたが、一般動作、協調運動、体温に対する作用、睡眠延長作用、筋弛緩作用、抗痙攣作用、鎮痛作用 (以上マウス) は認められなかった。

##### ② 呼吸・循環器系に対する作用

10 及び 25g/kg i.d.により、無麻酔ウサギでは心拍数の上昇、麻酔イヌではわずかな血圧降下が認められたが、呼吸、心拍数、動脈血流量及び心電図には影響は認められなかった。摘出心臓 (モルモット) では、薬液の物理的な影響と考えられる作用以外は著明な作用は認められなかった。

##### ③ 消化器及び自律神経系に対する作用

腸管内輸送能 (マウス) 及び胃運動 (ラット) に影響は認められなかったが、腸運動 (ラット) は亢進された。しかし、摘出回腸の自動運動 (ウサギ)、摘出回腸のアセチルコリン、ヒスタミンによる収縮 (モルモット) に対して特異的な影響は及ぼさなかった。25g/kg p.o.で弱い胃腸管刺激 (ラット) 及び下痢作用 (マウス) が認められたが、これらの作用は消化管内の水分量の増加作用 (マウス) に起因したものと考えられた。また、胃液分泌、胆汁分泌、尿排泄及び浮腫の抑制作用 (以上ラット) が認められた。これらの作用は血漿浸透圧の上昇作用 (ラット) が原因と考えられた。その他、交感神経節伝達、神経筋伝達、子宮の自動運動には影響は認められず、血液の凝固作用もなかった。

以上のことから、無麻酔ウサギでの睡眠覚醒周期及び心拍数に対する作用以外の作用は、アミノレバン E N 配合散の調製液が高浸透圧であるため、経口投与実験では血液水分を消化管内へ移動させ、摘出臓器の実験では栄養液の浸透圧が上昇するという物理的な影響によりもたらされたものと考えられた。

#### (3) 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<sup>21)</sup>

[アミノレバン E N 配合散の LD<sub>50</sub> 値 (g/kg) ]

動物 (系)	性	経口
マウス (ICR)	雄	> 40
	雌	> 40
ラット (SD)	雄	> 40
	雌	> 40

\* アミノレバン E N 配合散の一度に投与可能な最大量は 10g/kg であったため、高用量 (40g/kg) を投与するために最大 1 日 4 回まで分割して投与を行った。

## (2) 反復投与毒性試験

- ① SD系雌雄ラットにアミノレバンEN配合散を10g/kg/日(10g/kg×1回/日)、20g/kg/日(10g/kg×2回/日)及び30g/kg/日(10g/kg×3回/日)の3用量で5週間連続経口投与して検討した結果、いずれの用量においても毒性と考えられる所見は認められず、無毒性量は30g/kg/日と推定された。また、30g/kg/日群で血糖値の上昇がみられたが、回復性のものであった<sup>22)</sup>。
- ② SD系雌雄ラットにアミノレバンEN配合散を10g/kg/日(10g/kg×1回/日)、20g/kg/日(10g/kg×2回/日)及び30g/kg/日(10g/kg×3回/日)の3用量で26週間連続経口投与して検討した結果、無影響量は10g/kg/日と推定された。また、20及び30g/kg/日群では血糖値の上昇、膵臓のランゲルハンス氏島の結合織増加及び肝の脂肪沈着がみられた<sup>23)</sup>。

## (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

## (4) がん原性試験

該当資料なし

## (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

## (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

## (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：該当しない

有効成分：硫酸亜鉛水和物 劇薬

### 2. 有効期間

36 箇月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：ヘパンED配合内用剤

### 7. 国際誕生年月日

1988年3月29日（国内開発）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
アミノレバンEN 配合散	2009年6月30日 〔販売名変更による〕	22100AMX01543000	2009年9月25日 〔販売名変更による〕	1988年7月19日

旧販売名：アミノレバンEN 承認年月日：1988年3月29日

薬価基準収載年月日：1988年5月27日

### 9. 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

### 10. 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

再審査結果公表年月日	再審査結果の内容
1993年9月8日	薬事法第14条第2項各号(承認拒否理由)のいずれにも該当しない〔効能・効果及び用法・用量に変更なし〕

再評価結果

再評価結果公表年月日	再評価結果の内容
1998年3月12日	薬事法第14条第2項各号(承認拒否理由)のいずれにも該当しない〔効能・効果及び用法・用量に変更なし〕

## 11. 再審査期間

4年（1988年3月29日～1992年3月28日）

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

## 13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
アミノレバンE N配合散	3259108B1039	3259108B1039	107547201	620754701

## 14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 谷川久一ほか：肝胆膵. 1995; 30(1): 235-255.
- 2) Fischer, J. E., et al. : Am J Surg. 1974; 127(1): 40-47. (PMID: 4808685)
- 3) Fischer, J. E., et al. : Surgery. 1975; 78(3): 276-291.
- 4) 塩田哲也ほか：薬理と治療. 1983; 11(4): 1193-1201.
- 5) 市田文弘ほか：肝胆膵. 1986; 12(4): 653-662.
- 6) 市田文弘ほか：肝胆膵. 1986; 12(5): 823-837.
- 7) 市田文弘ほか：肝臓. 1988; 29(8): 1051-1061.
- 8) 武藤泰敏ほか：肝胆膵. 1986; 13(1): 135-140.
- 9) 鈴木一幸ほか：JJPEN. 1984; 6(3): 339-345.
- 10) 木戸康博ほか：薬理と治療. 1985; 13(7): 4103-4114.
- 11) 木戸康博ほか：日薬理誌. 1986; 88(4): 47-56.
- 12) 木戸康博ほか：薬理と治療. 1986; 14(9): 5591-5598.
- 13) 木戸康博ほか：薬理と治療. 1985; 13(8): 4443-4454.
- 14) 木戸康博ほか：社内資料(手術侵襲負荷慢性肝不全モデルにおける効果). 1985.
- 15) Okita, M., et al. : Curr. Ther. Res. 1984 ; 35(6): 1049-1057.
- 16) 木戸康博ほか：薬理と治療. 1985; 13(10): 5657-5666.
- 17) 樫山英二ほか：薬理と治療. 1985; 13(8): 4411-4428.
- 18) Rothman, K. J., et al. : NEJM. 1995; 333(21): 1369-1373. (PMID: 7477116)
- 19) 木下芳一ほか：JJPEN. 1991; 13(4): 367-382.
- 20) 新谷成之ほか：応用薬理. 1985; 30(5): 723-738.
- 21) Ninomiya, S., et al. : J.Toxicol Sci. 1986; 11(suppl. II): 107-119. (PMID: 3761402)
- 22) Okazaki, S., et al. : J Toxicol Sci. 1986; 11(suppl. II): 121-142. (PMID: 3761403)
- 23) 一戸瑞枝ほか：社内資料(ラットにおける反復経口投与毒性試験). 1985.

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

(2021年6月現在)

発売国	販売名	会社名 <sup>注1)</sup>	発売年月	効能効果
香港	AMINOLEBAN	Otsuka Pharmaceutical (H.K.) Ltd.	1992年9月	Improvement of the nutritional state of chronic hepatic insufficiency patients including those with hepatic encephalopathy.

注1) : 販売承認所有会社

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XIII. 備考

---

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

該当資料なし

