

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

肝性脳症改善アミノ酸注射液

処方箋医薬品 **アミノレバン®** 点滴静注

AMINOLEBAN® Injection

剤形	水性注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋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：配合剤のため該当しない 洋名：配合剤のため該当しない
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2008 年 3 月 5 日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008 年 6 月 20 日（販売名変更による） 販売開始年月日：1984 年 3 月 17 日
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 https://www.otsukakj.jp/med_nutrition/

本 IF は 2022 年 10 月改訂の電子添文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て、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	1
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	4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6

IV. 製剤に関する項目

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	11

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	23
2. 薬理作用	23

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	26
3. 母集団（ポピュレーション）解析	26
4. 吸収	26
5. 分布	26

6. 代謝	27
7. 排泄	27
8. トランスポーターに関する情報	27
9. 透析等による除去率	27
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	31
8. 副作用	31
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
10. 過量投与	34
11. 適用上の注意	35
12. その他の注意	35

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	36
2. 毒性試験	37

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	39
2. 有効期間	39
3. 包装状態での貯法	39
4. 取扱い上の注意	39
5. 患者向け資材	39
6. 同一成分・同効薬	39
7. 国際誕生年月日	39
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	39
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	39
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	40
11. 再審査期間	40
12. 投薬期間制限に関する情報	40
13. 各種コード	40
14. 保険給付上の注意	40

XI. 文献

1. 引用文献	41
2. その他の参考文献	41

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	42
2. 海外における臨床支援情報	42

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	43
2. その他の関連資料	43

略語表

略語	略語内容
AAA	芳香族アミノ酸
A/G	アルブミン/グロブリン比
Ala	アラニン
Alb	アルブミン
AL-P	アルカリフォスファターゼ
%AMC	上腕周囲
Arg	アルギニン
Asp	アスパラギン酸
A-V較差	血漿遊離アミノ酸大腿動・静脈較差
BCAA	分岐鎖アミノ酸
BUN	尿素窒素
CBA	小児先天性胆道閉鎖症
Ch-E	コリンエステラーゼ
CHI	クレアチニン身長指数
Crt	クレアチニン
Gln	グルタミン
Glu	グルタミン酸
Gly	グリシン
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
Hb	ヘモグロビン
His	ヒスチジン
Ht	ヘマトクリット
%IBW	理想体重比
ICG	インドシアニングリーン
Ile	イソロイシン
Leu	ロイシン
LDH	乳酸脱水素酵素
Lys	リジン (リシン)
Met	メチオニン
NRI	栄養学的手術危険指数
Orn	オルニチン
PE	ポリエチレン
PET	ポリエチレンテレフタレート
Phe	フェニルアラニン
POD	術後病日
PP	ポリプロピレン
Pro	プロリン

略語	略語内容
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
Ser	セリン
Tchol	総コレステロール
Thr	スレオニン
TP	総蛋白
TPN	中心静脈栄養、高カロリー輸液
TTT	チモール混濁試験
Trp	トリプトファン
Tyr	チロシン
%USWT	健常時体重比
Val	バリン
WBC	白血球数
ZTT	硫酸亜鉛混濁試験

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⁹⁻²⁰⁾。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. 製品の治療学的特性

- ① 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。
(国内一般臨床試験、薬効薬理試験：ラット)
(11～25 頁参照)
- ② 肝性脳症時の睡眠覚醒リズム及び脳活動を改善する。(薬効薬理試験：ラット)
(25 頁参照)
- ③ 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。(国内一般臨床試験、薬効薬理試験：ラット)
(11～25 頁参照)
- ④ 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。
(12～14 頁参照)
- ⑤ 副作用の概要
重大な副作用として、**低血糖、高アンモニア血症**（いずれも頻度不明）があらわれることがある。主な副作用として、悪心・嘔吐、血管痛などがあらわれることがある。
電子添文の 11. 副作用の項及び 17. 臨床成績の安全性の結果をご参照ください。
(31～34 頁参照)

3. 製品の製剤学的特性

Fischer の理論¹⁾に準じて分岐鎖アミノ酸 (Val, Leu, Ile) を多く、Phe、Trp 及び Met を少なく配合し、Tyr を含まない特殊アミノ酸組成を有している。

(7, 8 頁参照)

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
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

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない (RMP 策定対象外の事例)

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

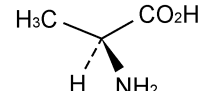
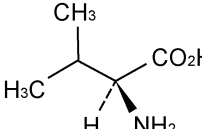
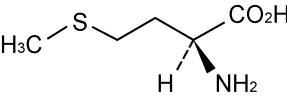
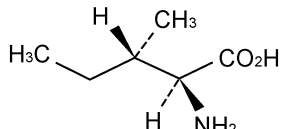
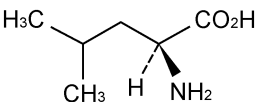
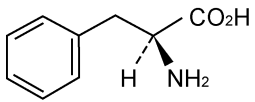
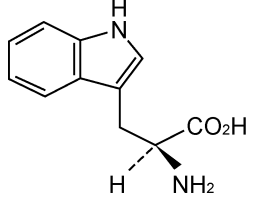
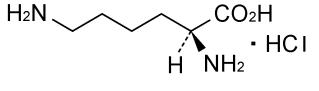
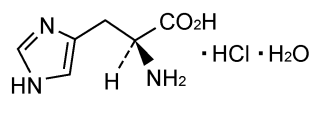
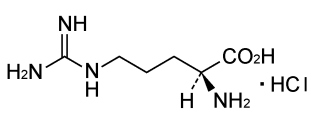
「5. 化学名 (命名法)」又は本質」の項参照

4. 分子式及び分子量

「5. 化学名 (命名法)」又は本質」の項参照

5. 化学名 (命名法) 又は本質

一般名	構造式又は示性式	分子式及び分子量	化学名 (命名法)
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 (IUPAC)
L-セリン L-Serine		C ₃ H ₇ NO ₃ 105.09	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-hydroxypropanoic acid (IUPAC)
L-プロリン L-Proline		C ₅ H ₉ NO ₂ 115.13	(2 <i>S</i>)-Pyrrolidine-2-carboxylic acid (IUPAC)
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 (IUPAC)
グリシン Glycine		C ₂ H ₅ NO ₂ 75.07	Aminoacetic acid (IUPAC)

一般名	構造式又は示性式	分子式及び分子量	化学名 (命名法)
L-アラニン L-Alanine		C ₃ H ₇ NO ₂ 89.09	(2 <i>S</i>)-2-Aminopropanoic acid (IUPAC)
L-バリン L-Valine		C ₅ H ₁₁ NO ₂ 117.15	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-methylbutanoic acid (IUPAC)
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 (IUPAC)
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 (IUPAC)
L-ロイシン L-Leucine		C ₆ H ₁₃ NO ₂ 131.17	(2 <i>S</i>)-2-Amino-4-methylpentanoic acid (IUPAC)
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 (IUPAC)
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 (IUPAC)
L-リシン塩酸塩 L-Lysine Hydrochloride		C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ · HCl 182.65	(2 <i>S</i>)-2,6-Diaminohexanoic acid monohydrochloride (IUPAC)
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 (IUPAC)
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 (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号
該当しない

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

「(7) その他の主な示性値」の項参照

(2) 溶解性

「(7) その他の主な示性値」の項参照

(3) 吸湿性

「(7) その他の主な示性値」の項参照

(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

薬品名	外観・性状	溶解性・吸湿性等	水溶液の pH	主な示性値
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、又は僅かに特異なにおいがあり、味は僅かに甘い。	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)	旋光度： -26.0~ -29.0°
L-セリン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、味は僅かに甘い。	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)	旋光度： +14.0~ +16.0°
L-プロリン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、味は僅かに甘い。	水又はギ酸に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。潮解性である。	5.9~6.9 (1.0→10)	旋光度： -84.0~ -86.0°
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、特異なに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)	旋光度： +6.0~ +7.5°
グリシン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、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。結晶多形が認められる。	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、味は僅かに甘い。	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)	旋光度： +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、又は僅かに特異なにおいがあり、味は僅かに甘い、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)	旋光度： +26.5~ +29.0°

III. 有効成分に関する項目

薬品名	外観・性状	溶解性・吸湿性等	水溶液の pH	主な示性値
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)	旋光度： +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、味は僅かに苦い。	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)	旋光度： +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、又は僅かに特異なおいがあり、味は僅かに苦い。	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)	旋光度： +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、又は僅かに特異なおいがあり、味は僅かに苦い。	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)	旋光度： -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、味は僅か苦い。	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)	旋光度： -30.0~ -33.0°
L-リシン塩酸塩 (日局)	白色の粉末で、僅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)	旋光度： +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、味は初め酸味があり、後に僅かに苦い。	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。6mol/L 塩酸試液に溶ける。	3.5~4.5 (1.0→10)	旋光度： +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、僅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)	旋光度： +21.5~ +23.5°

日局：日本薬局方

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

日本薬局方の医薬品各条の確認試験法、定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

水溶性注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

外観：200mL 及び 500mL ソフトバッグ

性状：無色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH	5.5～6.5
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約 3

(5) その他

容器空間部及び外袋の内側の空気を窒素ガスで置換

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

本剤は 1 容器中に次の成分を含有する注射液である。

成分		200mL 中	500mL 中	
アミノ酸	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)	
	添加剤	亜硫酸水素ナトリウム	0.06g	0.15g
		水酸化ナトリウム	適量	適量

成分	200mL 中	500mL 中
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 ^{注1)}	37.05	37.05
必須アミノ酸／非必須アミノ酸	1.23	1.23
総窒素量	2.44g	6.11g
Na ⁺ ^{注2)}	約 3mEq	約 7mEq
Cl ⁻	約 19mEq	約 47mEq

注1) (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]

注2) 添加剤に由来するものを含む。

(2) 電解質等の濃度

Na⁺ : 約 14mEq/L

Cl⁻ : 約 94mEq/L

(3) 熱量

	200mL 中	500mL 中
総熱量	64kcal	160kcal

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

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

製品	保存条件	保存形態	保存期間	結果
200mL ソフトバッグ 500mL ソフトバッグ	25°C・60%RH	最終包装形態	2年	規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

臨床上配合が予想される主な注射剤との配合変化試験を実施した。アミノレバン点滴静注（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。

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	イソゾール注射用 0.5g (日医工)	0.5g/ 溶解液 20mL	10.5～ 11.5	6.36 白色 混濁				
	ラボナール注射用 0.3g (ニプロES)	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/ 注射用水 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 (クリニジェン)	50mg/ 注射用水 10mL	7.2～ 8.0	6.00 微黄色 混濁				

* 電子添文を参照

pH 変動試験

試料	試料 pH	試液 (A) : 0.1mol/L-HCl、試液 (B) : 0.1mol/L-NaOH				
		試液	滴加量	最終 pH 又は変化点 pH	移動指数	変化所見
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

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

(2) 包装

200mL 20 袋 ソフトバッグ（脱酸素剤入り）

500mL 20 袋 ソフトバッグ（脱酸素剤入り）

(3) 予備容量

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。

販売名	容器	表示量 (mL)	常用全満量 ^{注1)} (mL)	容器全満量 ^{注2)} (mL)
アミノレバン 点滴静注	ソフトバッグ	200	370	410
		500	680	715

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」

(4) 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）	口部シール：PP、PET バッグ：PE、ゴム	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

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

慢性肝障害時における脳症の改善

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし（「5. 臨床成績」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験番号	Phase	試験デザイン	対象 ^{※1}	概要 ^{※2}	資料区分
7-1	国内一般臨床試験	多施設共同、非盲検、非対照試験	肝性脳症患者169例	有効性と安全性の検討	評価資料
7-2	国内一般臨床試験	多施設共同、非盲検、非対照試験	肝性脳症患者238例	有効性、安全性及び有用性の検討	評価資料
7-3	国内一般臨床試験	単施設、非盲検、非対照試験	肝性脳症患者、肝硬変合併肝癌5例	有効性の検討	評価資料
7-4	国内一般臨床試験	単施設、非盲検、非対照試験	肝性脳症患者12症例	有効性の検討	評価資料
7-5	国内一般臨床試験	単施設、非盲検、非対照試験	肝障害患者11症例	有効性の検討	評価資料
7-6	国内一般臨床試験	単施設、非盲検、非対照試験	肝硬変症患者8例	有効性の検討	評価資料
7-7	国内一般臨床試験	単施設、非盲検、非対照試験	肝障害患者8例	有効性と安全性の検討	評価資料
7-8	国内一般臨床試験	単施設、非盲検、非対照試験	慢性肝不全患者6例	有効性と安全性の検討	評価資料
7-9	国内一般臨床試験	単施設、非盲検、非対照試験	成人患者16例、小児先天性胆道閉塞症6例	有効性と安全性の検討	評価資料
7-10	国内一般臨床試験	単施設、非盲検、非対照試験	肝硬変患者あるいは肝繊維症に伴う食道静脈瘤患者21例	有効性と安全性の検討	評価資料
7-11	国内一般臨床試験	単施設、非盲検、非対照試験	肝障害患者7例	有効性の検討	評価資料
7-12	国内一般臨床試験	単施設、非盲検、非対照試験	肝障害患者16例	有効性と安全性の検討	評価資料

試験番号	Phase	試験デザイン	対象 ^{※1}	概要 ^{※2}	資料区分
7-13	国内一般臨床試験	多施設共同、非盲検、非対照試験	慢性肝疾患患者10例	有効性の検討	評価資料
7-14	国内一般臨床試験	単施設、非盲検、対照試験	慢性肝疾患患者19例	有効性の検討	評価資料

※1 再評価（1998年結果通知）により、「急性肝障害時における脳症の改善」の効能又は効果は削除されている。

※2 効能又は効果として未承認の投与目的（例：肝障害時における脳症の予防、肝障害時におけるアミノ酸あるいは栄養の補給など）を含む。

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

再評価（1998年結果通知）により、「急性肝障害時における脳症の改善」の効果は削除されている。

国内一般臨床試験（試験番号：7-1）⁹⁾

実施国・地域	日本
試験の目的	肝性脳症に対する本剤の適応と限界を明らかにする。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
群構成	単群
対象	肝性脳症患者（169例）
試験治療法	本剤 500～1000mL を 2～6 時間かけて末梢静脈または中心静脈内に投与した。
有効性及び安全性評価	<p>【評価項目】 肝性脳症の昏睡度（Davidson 分類）、血液生化学検査、昏睡度分布の経時的変化、副作用</p> <p>【効果判定】 本剤投与前と比較し、投与終了直後あるいは3時間後の昏睡度が、①著効（I度以上改善）、②有効（同一昏睡内の変化であるが精神神経症状の明らかな改善をみる）、③やや有効（脳波及び神経反射のみの改善）、④不変（何らの変化を認めない）、⑤悪化、に分類した。</p>
解析方法	<p>昏睡度分布の経時的変化の解析には、Wilcoxon 検定を用いた。</p> <p>血液生化学検査の解析には、Student t 検定を用いた。</p> <p>効果判定の有効例は、①著効又は②有効と判定した症例とし、肝疾患別に有効率を算出した。</p>
結果	<p>肝性脳症患者 169 例の内訳は、肝硬変症 105 例、原発性肝癌 18 例、急性肝不全 33 例、その他肝線維症及び胆道癌等 13 例であった。</p> <p>(1) 肝疾患別脳症有効率 肝硬変脳症 70.5% (74/105 例)、急性肝不全 51.5% (17/33 例)、肝癌 38.9% (7/18 例)、その他の症例 50.0% (4/8 例) であった。</p> <p>(2) 昏睡度別有効率 IV度：57.7% (15/26 例)、III度：69.4% (50/72 例)、II度：59.3% (32/54 例)、I度：41.7% (5/12 例) であった。</p> <p>(3) 投与前血清総ビリルビン値からみた有効率 総ビリルビン値が 5mg/dL 以下の症例で 71.3% (48/67 例)、5～10mg/dL の症</p>

	<p>例で 48% (12/25 例)、10mg/dL を超える症例で 46.4% (19/41 例) であった。</p> <p>(4) 投与前血中アンモニア値からみた有効率 アンモニア値が 0~100µg/dL の症例で 40.0% (10/25 例)、101~150µg/dL の症例で 56.2% (18/32 例)、151~200µg/dL の症例で 86.2% (25/29 例)、201~300µg/dL の症例で 76.6% (19/25 例)、301µg/dL 以上の症例で 55.6% (5/9 例) であった。</p> <p>(5) 投与前後の血中アンモニア値の変動 投与前値に比し投与終了 24 時間後には、急性肝不全、肝硬変症例いずれも有意 ($p<0.001$) に低下し、肝硬変症では投与終了直後に有意 ($p<0.02$) に低下した。</p> <p>(6) 投与前後の血漿中遊離アミノ酸値の変動 BCAA は投与前値に比べ、投与終了直後、3 時間後ともに有意 (いずれも $p<0.001$) に増加した。Phe+Tyr は投与前値に比べ、投与終了 3 時間後で有意 ($p<0.05$) に減少した。BCAA/Phe+Tyr モル比は、投与前値に比べ、投与終了直後、投与終了 3 時間ともに有意 (それぞれ、$p<0.001$、$p<0.01$) に増加した。</p> <p>(7) 副作用 169 例中 4 例に認められ、内訳は悪心 (2 例)、血管痛 (1 例)、発熱 (1 例) であった。2 時間で 500mL を投与した例にのみ血管痛、悪心がみられた。</p>
--	--

9) 高橋善彌太：新薬と臨牀 1982 ; 31(2) : 175-185

国内一般臨床試験 (試験番号 : 7-2) ¹⁰⁾

実施国・地域	日本
試験の目的	肝性脳症に伴う精神・神経症状、血中アンモニア、脳波等の病的状態に対する本剤の治療効果を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
群構成	単群
対象	肝性脳症患者 (238例)
試験治療法	原則、本剤500mLを3時間かけて静脈内に投与した。 加えて、担当医師の判断により、ブドウ糖を最終濃度5~10%濃度になるよう添加した。
有効性及び安全性評価	<p>【評価項目】 血液化学・生化学検査、血漿遊離アミノ酸、昏睡度 (Davidson 分類)、手指振戦 (羽ばたき振戦)、計算能力、指南力、書字・描図試験、Number Connection Test、脳波所見、副作用</p> <p>【効果判定】 血液生化学検査の特別な増悪例は別として、投与前に比し投与開始 3~4 時間後の昏睡度が、①著効 (I 度以上の改善)、②有効 (同一昏睡度内の変化であるが精神神経症状の明らかな改善をみる)、③やや有効 (同一昏睡度内において明らかな改善が認められないが脳波及び神経反射のみの改善)、④不変 (何らかの改善も認めない)、⑤悪化 [精神・神経所見、脳波、昏睡度等を総合して何らかの悪化を認めた場合 (血液検査項目の明らかな増悪を含む)] に分類し、判定した。</p>
有用性評価	①今後も是非使いたい、②これなら使えるだろう、③もう少し使ってみないとわからない、④二度と使いたくないに分類し、判定した。
解析方法	血液生化学検査、血漿遊離アミノ酸の解析は、Student t 検定あるいは、Aspinwelch t 検定を用いた。 昏睡度分布、書字・描図試験の成績の推移、手指振戦の度合い、Number Connection Test の秒数分布、指南力の度合い、計算力成績の解析には、Willcoxon 検定を用いた。 Number Connection Test の解析には、Student t 検定及び対応のある t 検定を用いた。 計算能力の評価、脳波所見 (優位律動、θ波、δ波、脳波 Grade) の変化の解析には、対応のある t 検定を用いた。 効果判定の有効例は、①著効又は②有効と判定した症例とし、有効率を算出した。 有用性評価の有用例は、①今後も是非使いたい又は②これなら使えるだろうと判定した症例とし、有用率を算出した。

結果	<p>肝性脳症患者 238 例の内訳は、急性肝不全 27 例、肝硬変症 148 例、原発性肝癌 57 例、転移性肝癌 2 例、肝線維症・肝アミロイドーシス・肝腎症候群・Eck 瘻症候群が各 1 例であった。</p> <p>(1) 疾患別有効率（脳症改善効果） 有効以上は、肝硬変脳症例 75.7% (112/148 例)、肝癌脳症 70.2% (40/57 例)、その他脳症例 75.0% (3/4 例)、急性肝不全脳症 40.7% (11/27 例) であった。</p> <p>(2) 投与前昏睡度別有効率 有効以上は、IV 度：61.9% (13/21 例)、III 度：79.3% (46/58 例)、II 度：68.8% (66/96 例)、I 度：64.4% (29/45 例) であった。</p> <p>(3) 投与前血中アンモニア濃度と有効率 有効以上は、100μg/dL 以下の症例では 68.4% (26/38 例)、101~150μg/dL の症例では 66.7% (44/66 例)、151~200μg/dL の症例では 71.4% (35/49 例)、201~300μg/dL の症例では 83.3% (30/36 例)、301μg/dL 以上の症例では 57.1% (4/7 例) であった。</p> <p>(4) 投与前血清総ビリルビン値と有効率 有効以上は、5mg/dL 以下の症例では 74.8% (101/135 例)、5~10mg/dL の症例では 64.7% (22/34 例)、10mg/dL を超える症例では 53.2% (25/47 例) であった。</p> <p>(5) 投与前血中クレアチニン濃度と有効率 有効以上は、1mg/dL 以下の症例では 70.2% (73/104 例)、1~2mg/dL の症例では 71.7% (43/60 例)、2~5mg/dL の症例では 66.7% (8/12 例)、5mg/dL を超える症例では 55.6% (5/9 例) であった。</p> <p>(6) 書字・描図試験 投与前に比べ、投与開始 3~4 時間後、投与開始 24 時間後ともに有意（いずれも $p<0.01$）に改善した。</p> <p>(7) 手指振戦（羽ばたき振戦） 投与前に振戦を認めた例において、投与前に比べて投与開始 3~4 時間後、24 時間後ともに有意（それぞれ、$p<0.001$、$p<0.01$）に改善した。</p> <p>(8) Number Connection Test 投与前に比べ、投与開始 3~4 時間後、24 時間後ともに有意（いずれも $p<0.01$）に改善した。</p> <p>(9) 指南力成績 投与前に比べ、投与開始 3~4 時間後、24 時間後ともに有意（いずれも $p<0.01$）に改善した。</p> <p>(10) 計算力成績 投与前に比べ、投与開始 3~4 時間後、24 時間後ともに有意（それぞれ、$t=4.477$、$p<0.001$、$t=3.506$、$p<0.001$）に改善した。</p> <p>(11) 脳波所見 優位律動、θ 波ともに、投与前に比べて投与開始 24 時間後には有意（それぞれ、$t=3.322$、$p<0.01$、$t=5.594$、$p<0.001$）に改善した。</p> <p>(12) 血中アンモニア値の変動 肝硬変脳症では、投与前に比べて投与終了 0~4 時間後、投与開始 24 時間後ともに有意（それぞれ、$p<0.01$、$p<0.001$）に低下した。肝癌脳症では、投与前に比し投与開始 24 時間後に有意（$p<0.001$）に低下した。</p> <p>(13) 投与開始 24 時間内血漿遊離アミノ酸の変動 BCAA、BCAA/ (Phe+Tyr) 比、Thr、Ser、Pro、Glu、Gln、Gly、Ala は有意に増加し、Phe+Tyr は有意に減少した。</p> <p>(14) 血液化学・生化学検査成績の変化 肝硬変脳症では、投与前の血清総蛋白、ノルモテスト、血中アンモニア値が高値で、血清ビリルビン、GOT、LDH、血糖値、BCAA が低値を示す症例に高い有効率を認め、肝癌脳症例では、投与前の血清ビリルビン値、GOT、LDH が低値を示す症例により高い有効率を示した。</p> <p>(15) 副作用 238 例中 6 例に認められ、悪心（3 例）、嘔吐（2 例）、血管痛（1 例）であった。</p> <p>(16) 有用性 肝癌脳症で 84.6% (44/57 例)、肝硬変脳症で 82.5% (104/126 例)、急性肝不全脳症で 45.8% (11/24 例)、転移性肝癌で 0% (0/1 例)、その他の症例で 100% (4/4 例) の有用性を認め、全疾患の平均は 78.7% (163/207 例) であった。</p>
----	---

国内一般臨床試験（試験番号：7-3）¹¹⁾

実施国・地域	日本
試験の目的	術後肝性脳症及び術後肝性脳症予防に対する本剤の効果の検討
試験デザイン	単施設、非盲検、非対照試験
群構成	単群
対象	術後肝性脳症患者及び肝硬変合併肝癌患者（5例）
試験治療法	以下のいずれかの方法で本剤を投与した。 方法1：蛋白制限食を与え、末梢から本剤 500mL に 50%グルコース 100mL を加えたものを、約 4 時間で投与。 方法2：中心静脈から本剤 500mL に 50%グルコース 100mL を加えたものを、4～6 時間で投与。 方法3：中心静脈から 24 時間で本剤 500mL を投与。
有効性及び安全性評価	血液生化学的検査
結果	<p><症例 1> 試験治療法は方法 1 を用いた。食道静脈瘤に対し、門脈下大静脈接合術と門脈動脈化を行った患者で、術後 5 カ月目に肝性脳症を発症しており、臨床経過は、傾眠傾向が約 1 カ月続き、Adams and Foley 分類 Grade II の状態であったものが、Grade III に移行したため、本剤を使用した。本剤使用 2 日目に意識状態が改善したため、3 日間で使用を中止した。 この前後に測定した脳波では、全誘導で徐波が見られたが、使用前後で有意な変化は認められなかった。また、血清アミノグラムは、投与前では BCAA/AAA 比が 1.0 と正常値 3.0～3.5 よりはるかに低値であり、本剤使用とともに、BCAA が急増し、AAA は 0.2μmol/mL でほぼ変化がないため、BCAA/AAA 比は、1 日目 6.4、2 日目 8.5 と増加した。 血中アンモニアは、本剤使用前に 150μg/dL であったものが、1 日目 120μg/dL、2 日目 100μg/dL と降下した。 使用中後、BCAA/AAA 比は 1.6 となり、血中アンモニアも 160μg/dL となったが、臨床的には、使用前より症状の軽快を認め、再投与は行わなかった。 総蛋白、アルブミン、GOT、GPT、BUN、クレアチニンは使用前後で変動を認めなかった。</p> <p><症例 2> 試験治療法は方法 1 を用いた。肝硬変合併肝癌に対し、右冠動脈結紮、抗癌剤動注を行った患者であり、術後 5 カ月目に肝性脳症の発症、症状の悪化により、本剤を使用した。癌末期の状態のため、投与効果判定できないまま、肝不全にて死亡した。</p> <p><症例 3> 試験治療法は方法 2 を用いた。肝硬変合併肝癌に対し、腫瘍摘出術を行った患者であり、術後に発生した急性肝不全に対し本剤を使用した。BCAA/AAA 比は使用前 1.1 に対し、投与 1 日目に 3.0 と改善を認めたものの、臨床的には昏睡状態が改善せず、Deep coma となって、脳症発症後約 2 週間で死亡した。</p> <p><症例 4> 試験治療法は方法 3 を用いた。肝硬変合併肝癌に対し、肝右葉切除を行った患者であり、術後脳症発症予防を目的として、術後 3 日目から本剤を使用した。血清アミノグラムは BCAA/AAA 比が 2.0 のまま、使用前後でほとんど変動せず、経口摂取開始より血中アンモニアが上昇したため、術後 5 日目に本剤の使用を中止した。この間、臨床的には精神的な不穏状態、傾眠傾向はなく、脳波でも異常所見は認められなかった。 総蛋白、アルブミン値にはほぼ変動はなく、GOT、GPT は術後 1 週目に正常化している。BUN、クレアチニンは変動していない。</p> <p><症例 5> 試験治療法は方法 2 を用いた。肝硬変合併肝癌に対し、腫瘍摘出を行った患者で、術後脳症の発生を予防する目的で本剤を使用した。血清アミノグラムによる BCAA/AAA 比は 2.0 であり、使用前後でほぼ変動せず、精神状態、傾眠傾向も認めなかった。脳波でも異常所見は認められなかった。術後 1 週間に肝機能が正常化したため使用を中止した。</p>

	<p><まとめ> 慢性肝不全例では、本剤の投与とともに BCAA/AAA 比が増加し、同時に血中アンモニア値の減少傾向が認められ、臨床的にも脳症の改善が認められた。しかし急性肝不全例では、本剤の投与効果は認められなかった。また肝硬変合併肝癌の肝切除例について、術後脳症の発症予防を目的として本剤を使用した。使用中脳症の発生を認めず、肝機能上も本剤による異常を認めず有効と考えられた。</p>
--	---

11) 山本哲 他：新薬と臨牀 1981；15(13)：6549-6555

国内一般臨床試験（試験番号：7-4）¹²⁾

実施国・地域	日本
試験の目的	肝不全時の昏睡覚醒効果及びアミノ酸変動の関連性の検討
試験デザイン	単施設、非盲検、非対照試験
群構成	単群
対象	肝硬変症、肝硬変合併肝癌の急性増悪患者（12例）
試験治療法	原則として、本剤 500mL に 5%glucose 製剤 200mL を併用し、約 4 時間で末梢静脈より点滴した。
有効性及び安全性評価	<p>【評価項目】 血液・生化学検査、血清遊離アミノ酸、昏睡覚醒効果</p> <p>【効果判定】 投与終了後から数時間以内に以下の 3 つの分類で判定した。 ①著効：意識水準の低下が完全に消失した ②有効：意識障害は多少残っているものの明らかに改善が見られた ③無効：不変</p>
結果	<p>肝性脳症患者 12 例の内訳は、肝硬変症 7 例、肝硬変合併肝癌 5 例であった。</p> <p>(1) 血液・生化学検査</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) アンモニア 投与前は全例とも軽度ないし中等度上昇を認めた。投与直後、上昇し終了後も低下しなかったのが 2 例、終了後に上昇していたものが 1 例、3 例は軽度の減少もしくは不変であり一定の傾向はみられなかった。 2) GOT、GPT、Al-P 投与前から高値を示していた GOT、GPT は投与直後から低下し終了後には著しく改善した症例もみられた。Al-P は投与終了後、軽度の減少がみられた。 3) Alb 投与終了後、明らかに改善したものの 3 例、低下がみられたもの 3 例で他の症例は軽度の変化にとどまった。 4) BUN、Crt BUN は、投与後明らかに増加したものの 1 例で他の症例は軽度の増減にとどまった。Crt は前値と差を認めなかった。 5) 総ビリルビン、Ch-E 総ビリルビン、Ch-E とも本剤投与後、目立った変化はみられなかった。 6) T-chol、LDH T-chol は投与前に比べほぼ変化を認めなかった。LDH は投与終了後、1 例に急増を見たが、他の症例では著減していた。 <p>(2) 血清アミノ酸変動 本剤投与前の血清アミノ酸は健常人に比し、明らかに増加していた。特に Ser、Ala、Glu、Gly 等の非必須アミノ酸が著増していた。分岐鎖アミノ酸では、Val に増加例もみられたが、Leu、Ile を含め大部分の症例では低値を示していた一方、芳香族アミノ酸では Tyr、Phe ともに健常人の 2~4 倍と著明な高値を示しており、Trp も軽度上昇していた。BCAA/AAA 比は全般に 1.0 前後と極端に低下していた。本剤投与後、大部分のアミノ酸は上昇し、特に Val、Leu、Ile は著明な増加がみられたのに対し、芳香族アミノ酸では、Tyr、Phe とも僅かに低下していたため BCAA/AAA 比は投与前に比べ改善傾向がみられた。</p> <p>(3) 昏睡覚醒効果 昏睡度別では、I 度：1 例中著効 1 例、II 度：5 例中著効 2 例、有効 3 例、III 度：3 例中有効 1 例、無効 2 例、IV 度：3 例とも無効であった。誘因別では、無効例 5 例中 4 例が消化管出血に基づくものであった。</p>

12) 円谷敏彦 他：薬理と治療 1981；9(12)：5071-5078

国内一般臨床試験（試験番号：7-5）¹³⁾

実施国・地域	日本
試験の目的	肝障害患者に対する術後の栄養管理ならびに肝性脳症の予防・治療効果の評価
試験デザイン	単施設、非盲検、非対照試験
群構成	単群
対象	肝障害患者（11例）
試験治療法	原則として術当日より、本剤 500mL にグルコースを加えた輸液を用いて TPN を行った。 【0～7POD】 カロリー1080kcal（アミノ酸 40g、グルコース 270g）を投与 【7POD～】 カロリー1720kcal（アミノ酸 40g、グルコース 430g）を投与 投与期間は、術後肝障害例の 3 例で 5 日、10 日、36 日間であり、肝硬変合併の 8 例では 8～20 日間、平均投与期間は 13.5 日であった。
有効性及び安全性評価	血液・生化学検査、血漿遊離アミノ酸、窒素バランス
結果	<p>肝障害患者 11 例の内訳は、慢性肝障害 8 例、術後肝障害 3 例であり、慢性肝障害の 1 例に術後消化管出血を誘因とした肝性脳症の発症がみられた。</p> <p>(1) 血液・生化学検査</p> <p>1) 肝機能、腎機能 術後に GOT、GPT が 100U 以上を示した 3 例はいずれも重篤な合併症を来した症例であり、本剤の投与による肝機能障害はみられなかった。また本剤投与による腎機能障害もみられなかった。</p> <p>2) 血清総蛋白濃度 本剤投与前と比べ投与終了時に増加をみたものは 11 例中 6 例で、他の 5 例は減少した。減少した 5 例のうち 3 例は術後肝障害例であり、肝硬変合併 8 例では 6 例に増加をみた。</p> <p>3) インスリン、グルカゴン 肝硬変合併 5 例のインスリンは術前値で正常値を示した例はなく、5 例中 3 例は正常値の 10 倍以上もの値を示した。術直後はいずれも減少し、5 例中 3 例は投与 7 日目以降に正常範囲近くまで低下した。他の 2 例は 7 日目以降に著しい上昇をみたが、このうち 1 例は肝性脳症を伴った症例であった。一方、グルカゴンは術前に正常値を示したものは 5 例中 1 例のみで、他の 4 例は高値を示した。本剤投与 1 日目には著名な上昇をみたが 7 日目以降には 5 例中 4 例が正常域まで下降していた。術後脳症を伴った症例だけは、本剤投与 7 日目以降も高値を示していた。</p> <p>(2) 血漿アミノ酸濃度 肝硬変合併 8 例のうち術後肝性脳症の 1 例を除く 7 例について検討した。</p> <p>1) 血漿遊離アミノ酸濃度 術前本剤投与前値では、動脈血、静脈血ともに 300μmol/dl 以上の高値を示し、動脈血がやや高かった。術後は動脈血、静脈血ともに減少し、特に動脈血の減少が著しく、本剤投与 1 日目には最小となった。しかし、投与 7 日目以降は術前値に回復し、動・静脈間にほとんど差はみられなかった。 個々のアミノ酸変動（静脈血）は、術前で Gln、Ala、Pro、Gly、Tyr、Phe 等が高く、Ile、Leu はやや低値を示した。術直後には大部分のアミノ酸が減少し、総アミノ酸濃度の著明な低下をみた。本剤投与 1 日目では、Ala の著しい低下を認めた以外は、術前値に近づく傾向にあった。本剤投与 7 日目以降はさらに術前値に近づいていたが、Ile、Leu、Lys 等は術前値を上回った。</p> <p>2) A-V 較差 本剤投与前後における A-V 較差は、術前では大部分のアミノ酸が正であり、特に BCAA 及び、Pro、Gly の正が目立ち、逆に Gln は著しい負を示していた。術直後では、Ala が大きな負を示した以外は術前に類似していた。一方、本剤投与 1 日目になると大部分のアミノ酸が負となり、特に Gln、Ala、Gly 等の糖原性アミノ酸の負が目立った。本剤投与 7 日目以降には各アミノ酸ともに負が小さくなり、A-V 較差はゼロに近くなった。</p>

	<p>3) BCAA、AAA、BCAA/AAA 術前の BCAA は動脈血で $46.9 \pm 25.7 \mu\text{mol/dL}$、静脈血で $37.8 \pm 10.4 \mu\text{mol/dL}$ と A-V 較差も正であった。術直後には動脈血で $43.1 \pm 32.0 \mu\text{mol/dL}$、静脈血では $30.8 \pm 11.0 \mu\text{mol/dL}$ と低下し、総アミノ酸濃度の動きとは逆にその A-V 較差はさらに大きくなった。本剤投与 1 日目には、動脈血がさらに低下したのに対し静脈血は増加しており、A-V 較差も負となった。投与 7 日目以降は、動・静脈血ともに術前値へ近づく傾向を示し、A-V 較差もゼロに近づいた。AAA は、術前値では動脈血で $21.9 \pm 8.7 \mu\text{mol/dL}$、静脈血で $22.7 \pm 6.0 \mu\text{mol/dL}$ とやや静脈血が高値を示した。術後の変動は総アミノ酸量と類似のパターンを示し、動・静脈間に差は見られなかった。BCAA/AAA は、術前より動脈血が高値を示すものの、正常値 (4.0 ± 0.6) に比べかなり低かった。術直後は、動・静脈血ともにやや上昇し、本剤投与 1 日目には静脈血が 2.38 ± 0.53 にまで達した。しかし、投与 7 日目以降には再び術前値まで低下する傾向にあった。</p> <p>(3) 窒素バランス (尿中窒素排泄量) 肝硬変合併の 4 例について本剤投与 7 日目までの窒素バランスを検討した。4 例の平均では、3POD に $-10.45 \pm 4.45\text{g}$ と最大の負を示したが、以降徐々に回復し、7POD では $-4.53 \pm 4.60\text{g}$ と異化期からの離脱傾向がみられた。</p> <p>(4) 肝性脳症の 1 例 脳症時には AAA の高値が著しいが、本剤投与により、BCAA の増加と AAA の低下を認め、かつ BCAA/AAA は動脈血で 1.44 から 3.30 に、静脈血で 1.70 から 3.20 へと著明に上昇した。この時、静脈血の Gln は正常値の 2 倍以上を示しており脳症改善に密接に関与していることが示唆される。アンモニアも脳症時には $332.3 \mu\text{g/dL}$ と異常高値を示していたが、本剤投与後には $66 \mu\text{g/dL}$ と低下し、BCAA/AAA の上昇とアンモニア低下の時点で明らかな脳症改善が認められた。</p>
--	--

13) 菅野千治 他：新薬と臨床 1981 ; 30(12) : 2035-2043

国内一般臨床試験 (試験番号 : 7-7) ¹⁴⁾

実施国・地域	日本
試験の目的	肝障害患者に対する術後の肝性脳症予防・改善効果、栄養補給効果の評価
試験デザイン	単施設、非盲検、非対照試験
群構成	単群
対象	肝障害患者 (8 例)
試験治療法	肝硬変症に伴う食道静脈瘤手術例に対しては、本剤を含む TPN を 1POD より 24 時間持続投与した。投与カロリーは、1POD の約 1300kcal より徐々に上昇させ、5~6POD には約 2400kcal とした。本剤の投与量は 1000mL/日であり、経口にて十分な栄養が摂取できるようになる術後 2 週間まで TPN を実施した。 胃癌で肝硬変を合併した手術例に対しては、1~7POD まで末梢から本剤 1000mL/日を 7~8 時間で投与した。 肝硬変を伴う非手術例に対しては、本剤 1000mL/日を含む TPN を投与した。
有効性及び安全性評価	【評価項目】 血液生化学検査、各種栄養指標、窒素バランス、血漿アミノ酸分析 【栄養評価】 肝硬変患者の術前における各種栄養指標を測定し、健常人との比較で栄養状態を客観的かつ総合的に評価した。
結果	肝障害患者 8 例の内訳は、手術症例が 6 例、非手術症例が 2 例であった。非手術症例のうち 1 例は肝性脳症の患者であった。 (1) 術後の栄養評価 体重は %IBW、%USWT とも術後 2 週間では低下し、体重変化率は -4% から -12% で平均 -8% の変動を示した。 筋肉量は %AMC において低下が認められず、CHI も軽度の低下であり、筋肉量はほとんど低下せず術前値に保たれていた。 TP、アルブミンは両者とも術後軽度の上昇が認められた。 NRI は術前に平均値 48 であったのが、術後には平均値 54 まで上昇していた。 窒素バランスは、2POD に最低値 -8.1gN を示したものの、以後次第に窒素排

	<p>泄量は減少し、7POD には正に転じていた。</p> <p>(2) 血液像及び電解質 術前の白血球数の平均値は $3000/\text{mm}^3$ と少なく、また血小板数も $10.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ と少なかった。手術後白血球数、血小板数とも次第に増加し、一週間以降では正常値に復した。 血清電解質は Na、K、Cl とも術後は正常値内で変化していた。</p> <p>(3) 血漿アミノ酸 術前の血漿アミノ酸パターンを健常人と比べると、Phe、Tyr などの AAA は著明に増加、Met、Asp、Ser、Orn なども高値を示していた。一方、肝性脳症時に低下するといわれる Val、Leu、Ile の BCAA はほぼ正常域レベルにあった。しかし全体的には肝障害時における典型的なアミノ酸パターンを示していた。これを BCAA/AAA 比でみると、術前平均 1.36 であり脳症発症の危険性のある状態であった。 術後に本剤を含む TPN を施行することにより、1POD から BCAA の増加と AAA、Met、Asp の低下が著明であり、14POD には大部分のアミノ酸が正常域へ近づく傾向にあった。BCAA/AAA 比の変動は 1POD より 14POD まで、平均 4.0~4.9 と正常域を維持した。</p> <p>(4) 肝機能 GOT、GPT の変化を見ると 1POD に両者とも高値を示し、その後漸次低下し、3POD では正常値に復していた。1POD の上昇は本剤投与前のものであり、手術と麻酔の影響と考えられた。本剤を 2 週間にわたって 1000mL/日 で投与したが、肝機能の増悪は認められなかった。</p> <p>(5) BUN、Crt、血糖 術後 BUN、Crt の上昇は見られず、高アミノ酸投与による窒素代謝物の蓄積及び腎機能への影響はなかった。血糖は術後 1POD に上昇したが、7POD 以降は術前値に回復し術後の耐糖能異常は認められなかった。</p>
--	--

14) 佐藤真 他：外科診療 1982；24(5)：641-649

国内一般臨床試験（試験番号：7-8）¹⁵⁾

実施国・地域	日本
試験の目的	慢性肝不全患者の意識障害の治療、蛋白不耐性に対するアミノ酸補給及び術後投与の検討
試験デザイン	単施設、非盲検、非対照試験
群構成	単群
対象	慢性肝不全患者（6例）
試験治療法	本剤の投与量は原則として 500mL/日 とし、他の糖質・電解質輸液とともに TPN にて投与した。
有効性及び安全性評価	血液化学・生化学検査、意識改善・脳症改善効果、副作用
結果	<p>慢性肝不全患者 6 例の内訳は、非手術硬化剤注入食道静脈瘤 3 例、術後再出血硬化剤注入 1 例、術後肝炎 1 例、肝切除 1 例であった。そのうち、本剤投与前意識障害等を認めた脳症例は、硬化剤注入を行った 4 例であった。</p> <p>(1) 血液化学・生化学的検査値の推移</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 血液像 RBC、WBC、Ht、Hb は変化を認めず、血小板のみ有意に上昇 ($p < 0.05$) し、正常化を示した。 2) 血清蛋白 A/G、TP とも変化を認めなかった。長期投与の 2 例（術後肝炎 1 例、肝切除 1 例）においては、良好な成績となった。 3) 血中酵素 LDH、GPT、Al-P は変化を認めず、GOT は低下傾向を示した。 4) 蛋白代謝 BUN は有意な変化を示さなかったが、Crt は低下傾向を示した。 5) 総ビリルビン、血糖、血清電解質 いずれも変動を示さなかった。

	<p>6) アンモニア 2例のみ(術後再出血硬化剤注入1例、非手術硬化剤注入食道静脈瘤1例)の観察にとどまったが、いずれの場合も明らかな減少であった。</p> <p>7) 血漿遊離アミノ酸 3例(術後再出血硬化剤注入1例、非手術硬化剤注入食道静脈瘤2例)につき測定を行った。投与前、高値異常状態であったアミノ酸は投与翌日にはほぼ大半においては是正化の動きが認められ、Phe、Tyrの減少とともにBCAA/AAA比も上昇を認めた。一方、投与直後については、多くのアミノ酸が正常値以上を示した。この場合もIle、Leu、Valの上昇を認めたが、Phe、Tyr、Met、Trpの上昇は認めずむしろ減少傾向を示した。</p> <p>(2) 意識改善・脳症改善効果 硬化剤注入後異常を呈した4例中3例(術後再出血硬化剤注入1例、非手術硬化剤注入食道静脈瘤2例)に効果を認めた。なお、意識改善を認めず2日後死の転帰をとった症例(非手術硬化剤注入食道静脈瘤1例)の血漿遊離アミノ酸は、肝不全極期の高アミノ酸血症を示した。</p> <p>(3) 副作用 本試験では副作用は認められなかった。</p>
--	---

15) 浅木信一郎 他：基礎と臨牀 1981；15(13)：6556-6562

国内一般臨床試験(試験番号：7-9)¹⁶⁾

実施国・地域	日本
試験の目的	術後肝の機能的予備能の低下が考えられる肝癌症例及びCBAを中心とした本剤の使用経験
試験デザイン	単施設、非盲検、非対照試験
群構成	単群
対象	肝の機能的予備能が低下した成人患者(16例)及び小児患者(6例)
試験治療法	成人では、10～20%グルコースと本剤の混合液または本剤を単独で、末梢及び中心静脈から投与した。投与量は500mL/日で、症例により250～1500mL/日と適宜増減した。投与期間は1～50日であった。 小児では、20%グルコース、1.5%前後の本剤混合液を基本としたTPNで投与した。投与期間は17～86日であった。
有効性及び安全性評価	一般血液検査、血液生化学検査、意識レベル、副作用
結果	<p>成人患者の内訳は、肝癌6例、外傷性肝破裂1例、食道静脈瘤1例、先天性総胆管拡張症術後胆管炎2例、術後汎発性腹膜炎等に起因する重症肝障害6例であった。小児患者は全例CBAであった。</p> <p>(1) 一般血液検査 RBC、WBC、Hb、Ht、血小板数は、本剤投与による変化を認めなかった。</p> <p>(2) 血液生化学検査 1) TP 成人、小児ともほぼ正常域内を推移した。 2) 一般肝機能検査 GOT、GPT、Al-P、LDH、γ-GPTは、本剤投与による有意な変化は認めなかったが、投与前に比し投与中は低下する症例が比較的多かった。 3) 血清アンモニア 成人において2例で減少、2例で上昇を認めた。</p> <p>(3) 意識レベル 成人において、意識障害例に対する本剤の改善効果についてみると、3例中1例にその効果を認めたが他の2例では無効であった。 小児では、全例で本剤投与中の意識レベルは正常に保たれた。</p> <p>(4) 副作用 本試験では副作用は認められなかった。</p>

16) 村田行孝 他：薬理と治療 1981；9(12)：5055-5069

国内一般臨床試験（試験番号：7-11）¹⁷⁾

実施国・地域	日本
試験の目的	本剤による肝不全の予防及び治療の検討
試験デザイン	単施設、非盲検、非対照試験
群構成	単群
対象	肝障害患者（7例）
試験治療法	原則として、本剤を 500mL/日で投与し、5例に TPN（基本液には市販中心静脈用基本液を用いた）を併用した。投与期間は 4～27 日（平均投与日数 11.1 日）であった。
有効性及び安全性評価	血液生化学検査、血漿遊離アミノ酸
結果	<p>肝障害患者の 7 例の内訳は、食道静脈瘤を伴った肝硬変症 4 例（うち 2 例は肝癌合併）、急性腎不全を伴った肝機能障害 2 例、胃癌胃全摘術後肝不全 1 例であった。</p> <p>(1) 血液生化学検査 本剤投与による明らかな変化は認められず、血液像への影響は輸血・血漿製剤によるものが大きかった。</p> <p>(2) 血漿遊離アミノ酸 Met は全例高値を呈し、本剤投与中、若干低下するようであるが有意差は認めなかった。 Trp は 1 例（急性腎不全を伴った肝機能障害）を除き、投与前からほぼ正常域内の変動であった。 Val、Leu、Ile は、本剤投与前に 1 例（食道静脈瘤を伴った肝硬変症）著しい低値を示し、他の 1 例（急性腎不全を伴った肝機能障害）で高値を示した。この傾向は、本剤投与中も改善をみなかった。他の症例の BCAA については、本剤投与中ほぼ正常域内の変動をとった。 Phe はほぼ全例に高値を認め、本剤投与により低下傾向を示したが有意な差ではなかった。 Tyr は 2 例（食道静脈瘤を伴った肝硬変症、急性腎不全を伴った肝機能障害）で投与前著明な高値を示し、本剤投与により低下傾向を示した。残りの 5 例は投与前、投与中とほぼ正常域内の変動であった。 BCAA/AAA 比は、本剤投与前、全例が正常値より著明に低値であったが、本剤投与により明らかに上昇し、是正傾向を示した。特に投与開始 3 日後には、投与前値に比し有意（$p<0.01$）な上昇を認めた。</p>

17) 大北日吉 他：基礎と臨床 1981；15(13)：6667-6676

国内一般臨床試験（試験番号：7-12）¹⁸⁾

実施国・地域	日本
試験の目的	肝障害患者の術後管理における本剤の使用経験
試験デザイン	単施設、非盲検、非対照試験
群構成	単群
対象	肝障害患者（16例）
試験治療法	末梢静脈あるいは中心静脈より本剤を 500～1000mL/日投与した。投与期間は 4～25 日であった。なお、脳症が著明であった 2 例には、分岐鎖アミノ酸輸液も併せて投与した。
有効性及び安全性評価	血液生化学検査、血漿遊離アミノ酸、窒素出納、意識レベル、副作用
結果	<p>肝障害患者の 16 例の内訳は、食道静脈瘤を伴った肝硬変症 3 例、肝硬変合併肝癌 7 例、亜急性肝炎合併胃癌 1 例、肝硬変合併胃癌 1 例、肝硬変合併十二指腸潰瘍 1 例、肝門部胆管癌 1 例、総胆管囊腫 1 例、肝腫瘍 1 例であった。</p> <p>(1) 血液生化学検査 本剤投与前後の著変は認められなかった。</p> <p>(2) 血漿遊離アミノ酸 本剤投与前は、正常人と比べると Glu、Tyr、Phe が高値、Ile、Leu、Val、His、Trp が低値、その他のアミノ酸には差がみられなかった。BCAA/AAA の比は正常人の値より明らかに低値であった。</p>

	<p>本剤投与後有意に増加したアミノ酸は、Leu、Ile、Val、Thr、Ser、Pro、Gly、Argであった (p<0.05、0.01 又は 0.001)。Phe+Tyr はごくわずかに低下した。BCAA/AAA は有意に上昇した (p<0.01)。</p> <p>(3) 窒素出納 6例について検討した。本剤投与中の窒素出納の推移は、術後、日を経るにつれて正に傾いた。</p> <p>(4) 意識レベル 投与中、意識レベルの低下・脳症治療のため投与した6例中5例に意識改善が認められた。</p> <p>(5) 副作用 全例において副作用は認められなかった。</p>
--	---

18) 浜崎啓介 他：臨床外科 1982；37(4)：565-571

(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）
「Ⅷ. 8. 副作用（2）その他の副作用」の項参照
- 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

肝性脳症に対する有効率は次のとおりであった⁹⁻¹⁸⁾。

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

注) 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。

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)}。

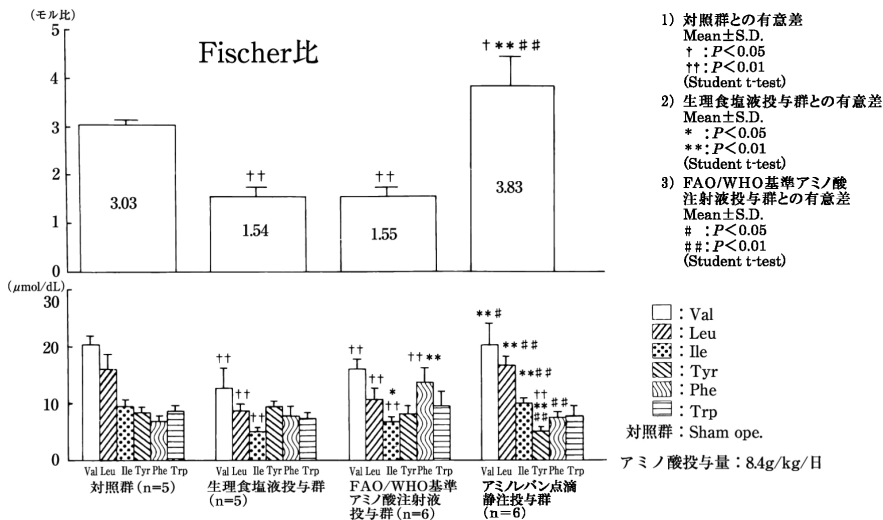
本剤は分岐鎖アミノ酸を多く、芳香族アミノ酸及びトリプトファンを少なく配合したFischerらが考案した特殊組成アミノ酸注射液と同一アミノ酸組成の注射剤であり、血中及び脳内遊離アミノ酸パターンを改善することにより、脳内のモノアミン代謝異常を改善し、肝性脳症を改善させる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

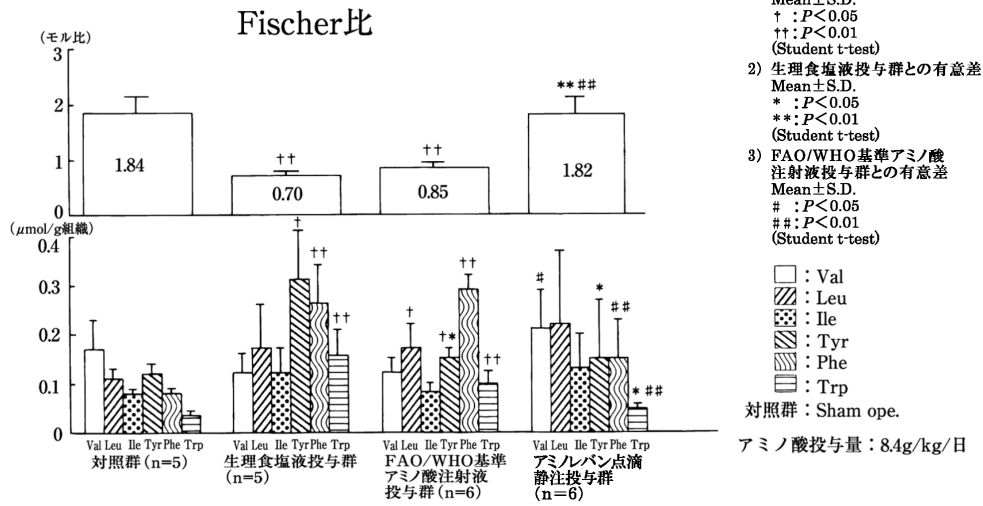
① 血漿中及び脳内遊離アミノ酸濃度とFischer比（ラット）

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及びトリプトファン(Trp)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*が改善された²⁰⁾。

* Fischer比：バリン(Val)+ロイシン(Leu)+イソロイシン(Ile)/フェニルアラニン(Phe)+チロシン(Tyr)モル比



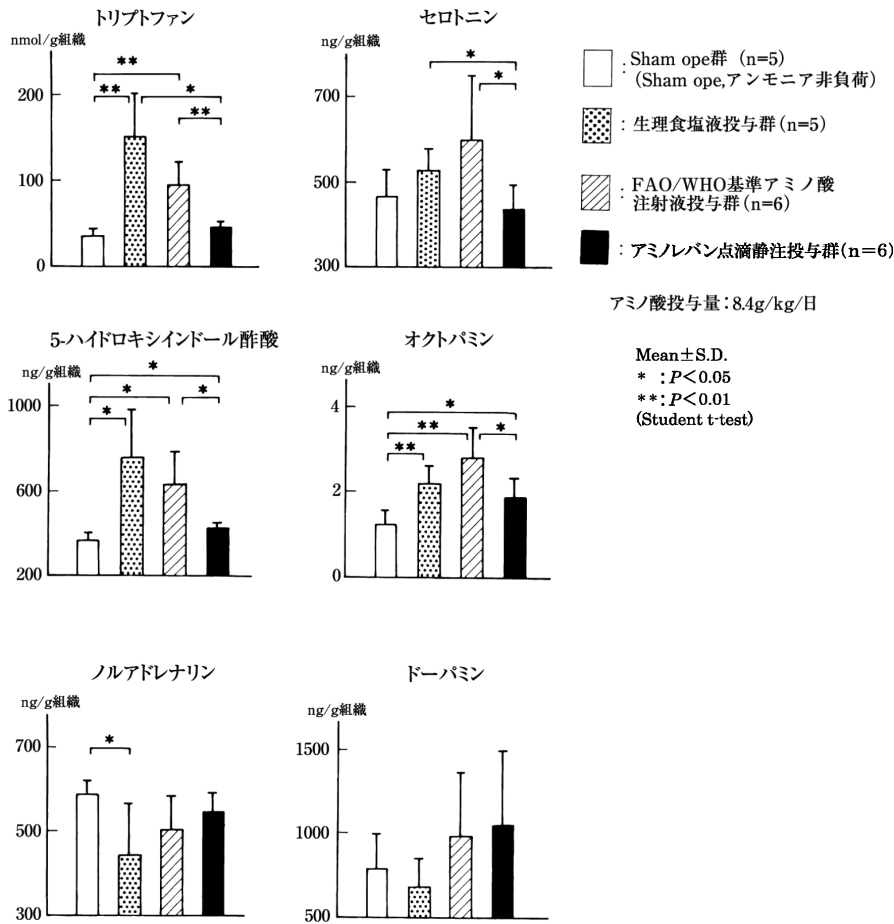
血漿中遊離アミノ酸濃度及びFischer比



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)

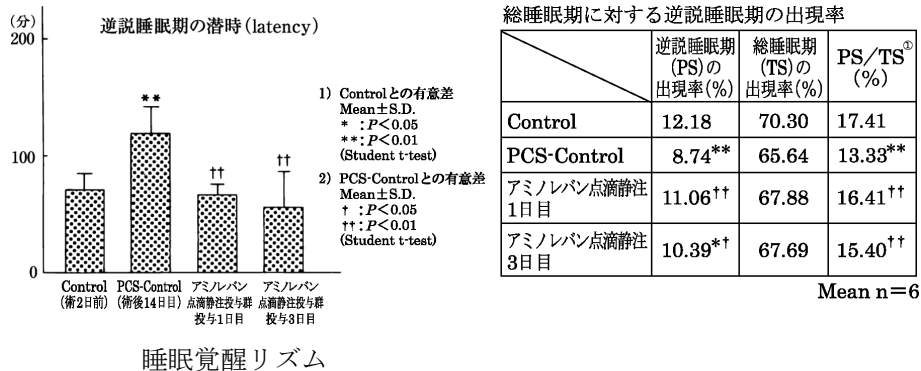
本剤をアンモニア負荷門脈一下大静脈吻合ラットに 24 時間静脈内投与した結果、トリプトファンの脳内への移行は減少し、セロトニン、5-ハイドロキシインドール酢酸、オクトパミン等の脳内での産生が抑制された。また、神経伝達物質のノルアドレナリンやドーパミンは正常レベルに維持されるなど脳内モノアミン代謝の正常化が認められた²⁰⁾。



脳内アミン変動

③ 睡眠覚醒リズムの改善効果 (ラット)

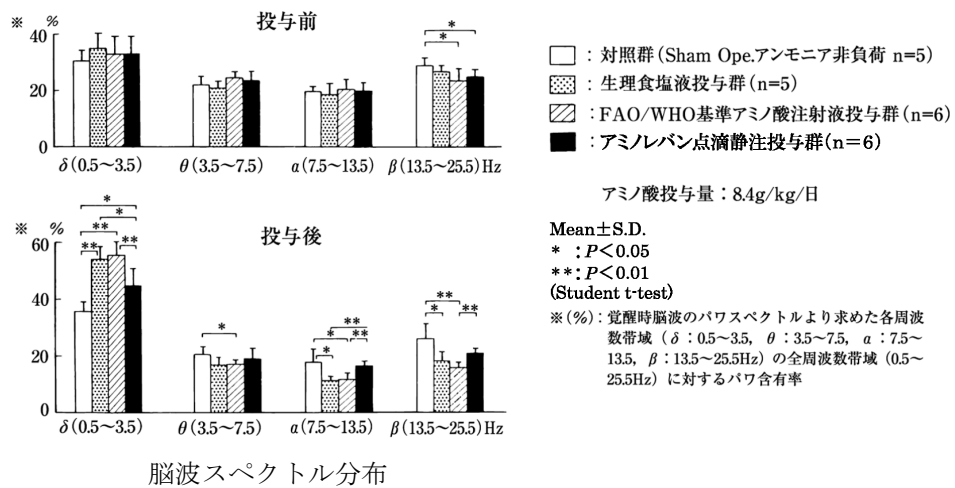
本剤を門脈一下大静脈吻合 (PCS) ラットに、3日間反復脈内投与 (30mL/kg/日) し、肝性脳症の一指標とされる睡眠覚醒リズムを脳波ポリグラム法にて測定した。その結果、逆説睡眠期の潜時 (latency) は PCS 術前値まで短縮され、また、逆説睡眠期の出現率も PCS 術前値へ回復した²¹⁾。



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⁾。



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

- (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
該当資料なし
- (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
該当しない
- (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
該当しない
- (2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

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

^{14}C 標識アミノ酸を含む本剤を 7 週齢の雄性ラットの尾静脈内に 5mL/kg/hr の速度で 2 時間持続投与した結果、放射能は組織内に速やかに移行し、ほぼ全身に分布した。特に脾臓、消化管壁、骨髄、毛根、唾液腺など蛋白合成の盛んな部位に比較的高く分布した。放射能は投与 1 時間後に約 30%以上が、投与終了 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、肝臓では比較的低かった²²⁾。

(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

(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、 CO_2 として呼気中に排泄され、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²³⁾。

(2) 排泄率

^{14}C 標識アミノ酸を含む本剤を 7 週齢の雄性ラットの尾静脈内に 5mL/kg/hr の速度で 2 時間持続投与した結果、投与された放射能は投与後 24 時間までに尿中へ 4.8%、糞中へ 1.1%、呼気中へ 33.3%、合計 39.3%が、72 時間までに尿中へ 5.9%、糞中へ 2.6%、呼気中へ 41.7%、合計 50.1%が排泄された。分岐鎖アミノ酸由来の放射能は大部分が呼気中に排泄され、投与後 72 時間までに 14.0%が排泄された。芳香族アミノ酸由来の放射能の総排泄率は 72 時間までに 0.47%であり、尿中への排泄比率が相対的に高かった²²⁾。各アミノ酸の体内保有率は、いずれのアミノ酸についても 24 時間で 98%以上であった²⁴⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

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 アミノ酸代謝異常のある患者 [投与されたアミノ酸が代謝されず、アミノ酸インバランスが助長されるおそれがある。]

(解説)

先天性アミノ酸代謝異常あるいはアミノ酸の利用障害のみられる患者へのアミノ酸負荷は、アミノ酸の過剰蓄積のおそれがある。

2.2 重篤な腎障害のある患者（透析又は血液ろ過を実施している患者を除く） [8.、9.2.1、9.2.2 参照]

(解説)

透析又は血液ろ過を実施していない重篤な腎障害のある患者においては、アミノ酸の代謝産物である尿素窒素等が蓄積し症状が悪化するおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

透析又は血液ろ過を実施している重篤な腎障害のある患者における、尿素等の除去量、蓄積量は透析の方法及び病態によって異なる。血液生化学検査、酸塩基平衡、体液バランス等の評価により患者の状態を確認した上で投与開始及び継続の可否を判断すること。 [2.2、9.2.2 参照]

(解説)

透析又は血液ろ過の方法（血流量、補液流量、実施時間等）や患者の病態によって水分、電解質、尿素等の除去量は異なる。また、アミノ酸製剤の投与が酸塩基平衡に影響を及ぼす可能性もある。そのため本剤を投与するにあたっては透析又は血液ろ過の方法や病態を考慮し、血中尿素窒素や電解質等の血液生化学検査、酸塩基平衡及び体液バランス等により患者の状態を評価した上で投与開始及び継続の可否を判断する必要がある。

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高度のアシドーシスのある患者

アシドーシスが悪化するおそれがある。

(解説)

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

9.1.2 うっ血性心不全の患者

循環血液量の増加により、症状が悪化するおそれがある。

（解説）

うっ血性心不全の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。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者（透析又は血液ろ過を実施している患者を除く）

投与しないこと。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。

[2.2 参照]

（解説）

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の2.2の項を参照。

9.2.2 透析又は血液ろ過を実施している重篤な腎障害のある患者

アミノ酸の代謝産物である尿素等の滞留がおこるおそれがある。[2.2、8.参照]

（解説）

透析又は血液ろ過を実施している重篤な腎障害のある患者では、アミノ酸の代謝産物である尿素等は一定程度除去できるが、透析又は血液ろ過の方法（血流量、補液流量、実施時間等）によって除去量が異なる。また病態によって体液量、血清尿素窒素や電解質濃度等も変動する。これらのことから、本剤を投与するにあたっては透析又は血液ろ過の方法や病態を考慮し、尿素等の滞留に留意し慎重に投与する必要がある。

(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

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

（解説）

妊婦を対象とした臨床試験を実施しておらず、妊娠中の投与に関する情報がないことから設定した。

(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）

授乳婦を対象とした臨床試験を実施しておらず、授乳中の投与に関する情報がないことから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

（解説）

小児等を対象とした臨床試験を実施しておらず、小児等への投与に関する情報がないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

投与速度を緩徐にし、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)

一般に、高齢者では心機能、腎機能及び糖代謝機能等の生理機能が低下しており、また、水・電解質異常の調節幅が狭くなっているため、容易に水・電解質異常を来しやすいとされているので、投与速度や投与量に注意を要する。

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（頻度不明）

低血糖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^{25,26)}。

(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²⁷⁾。
- 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²⁷⁾。
- 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^{25,26,28)}。

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）²⁹⁾。

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。

11.1.2 高アンモニア血症（頻度不明）

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。[13.参照]

(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³¹⁾（「VIII. 10. 過量投与」の項参照）。

副作用発現時の処置方法：

常法³²⁾（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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症		発疹
消化器	悪心・嘔吐	
循環器		胸部不快感、動悸
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	血管痛	悪寒、発熱、頭痛

項目別副作用発現頻度

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)

項目別副作用発現率

対 象	調査時期	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 (%)		
	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)

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）

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。

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

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³¹⁾。[11.1.2 参照]

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 全般的な注意

14.1.1 使用時には、感染に対する配慮をすること。

14.1.2 注射針や輸液セットのびん針は、ゴム栓の刻印部（○印）に垂直にゆっくりと刺すこと。斜めに刺した場合、削り片の混入及び液漏れの原因となるおそれがある。また、針は同一箇所を繰り返し刺さないこと。

（解説）

14.1.2 輸液剤のゴム栓部分に輸液セットのびん針を適切に刺通しないと、針先でゴム栓や輸液容器の内壁を削り、その削り片が薬液中に混入したり、針先で輸液容器を突き刺し、容器内から薬液が漏出したりすることがある。またゴム栓の同じ箇所は何回も針を刺すことで、ゴム栓が削れ易くなり、ゴム栓の削り片が薬液中に混入したり、ゴム栓の針刺し痕が大きくなって薬液が漏出し、薬液が汚染したりすることがあることから設定した。

14.2 薬剤調製時の注意

薬剤を配合する場合には、配合変化に注意すること。

（解説）

配合試験の結果から、混濁等の外観変化がみられたものがあつたため、注意すること（「IV. 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）」の項目参照）。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 ナトリウムイオン約 14mEq/L、クロールイオン約 94mEq/L を含有しているため、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。

14.3.2 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。

14.3.3 原則として、連結管を用いたタンデム方式による投与は行わないこと。輸液セット内に空気が流入するおそれがある。

14.3.4 容器の目盛りは目安として使用すること。

14.3.5 残液は使用しないこと。

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

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³³⁾。結果、下記表の試験項目において、本剤は問題となる一般薬理作用を示さなかった。

試験項目	動物種 (n)	投与経路	投与方法	試験成績	
中枢神経系	一般症状・自発運動症	雄性マウス (5)	尾静脈	30mL/kg、10 分間投与	30 分及び 120 分に軽度の自発運動増加がみられたが、異常行動は見られなかった。自発運動量の増加がみられた。
	正常体温	雄性マウス (6)	尾静脈	30mL/kg、10 分間投与	正常体温に影響はみられなかった。
	チオペンタール睡眠	雄性マウス (8)	尾静脈	30mL/kg、10 分間投与し、投与終了直後にチオペンタール 30mL/kg 投与	睡眠時間の延長傾向がみられた。
	ペンテトラゾール痙攣	雄性マウス (10)	尾静脈	30mL/kg、10 分間投与し、投与終了直後にペンテトラゾール 150mL/kg を腹腔内投与	ペンテトラゾールによる強直性伸展並びに死亡に対する防御効果を示さなかった。
	急性自発脳波	雄性ウサギ	耳介静脈	30mL/kg、10 分間投与	特異的な脳波変化はみられず、棘波等の異常脳波も観察されなかった。
	慢性自発脳波及び脳波覚醒反応	雄性ラット (慢性脳波ポリグラム手術終了後 10 日以上経過)	外頸静脈	30mL/kg、10 分間投与	行動及び自発脳波の異常は観察されず、脳波覚醒反応においても影響はみられなかった。
呼吸・循環器系	呼吸・血圧・血流量・心拍数・心電図及び血液性状	雄性イヌ (5)	大腿静脈	10mL/kg、30mL/kg で投与	10mL/kg で大腿動脈血流量が投与開始直後から終了直後まで一過性に増加した。30mL/kg で投与直後における呼吸数の増加、血圧下降、心拍数減少傾向、大腿動脈血流量増加、ヘマトクリット値の投与直後の低下、血液 pH の低下、血漿浸透圧の投与直後の上昇、血漿 Na ⁺ ・Cl ⁻ の減少、心電図 R 波の増高がみられた。
	摘出心臓 (ランゲンドルフ法)	雄性ウサギ		1%を含む灌流液で 10 分間灌流	著明な変化はみられなかった。
自立神経系	アセチルコリン及びアドレナリンによる血圧反応	雌雄ネコ	耳介静脈	30mL/kg、10 分間投与	投与直後にアセチルコリンの降圧反応およびアドレナリンの昇圧反応は抑制されたが、投与終了 30 分後には影響は認められなかった。
	瞬膜収縮	雌雄ネコ	大腿静脈	30mL/kg、10 分間投与	投与直後における交感神経節前繊維の電気刺激による瞬膜収縮は抑制される傾向にあったが、終了 30 分後に投与前値に回復した。

試験項目	動物種 (n)	投与経路	投与方法	試験成績	
平滑筋及び骨格筋	胃腸運動	雄性ウサギ	耳介静脈	30mL/kg、10 分間投与	抑制されたが、投与終了 60 分後には投与前値に回復した。
	子宮運動	10 週齢雌性ラット	大腿静脈	30mL/kg、10 分間投与	亢進する傾向が認められたが、持続期間は短く投与終了 30 分後には投与前の状態に回復した。
	前脛骨筋	雄性ラット	大腿静脈	30mL/kg、10 分間投与	座骨神経刺激による前脛骨筋の攣縮は軽度な増大がみられたが、120 分後には投与前の状態に回復した。
	骨格筋弛緩作用 (懸垂法、斜板法)	雄性マウス (8)	尾静脈	30mL/kg、10 分間投与	筋弛緩作用は認められなかった。
泌尿器系	尿量及び尿性状	雄性ウサギ (7)	耳介静脈	30mL/kg、60 分間投与	投与直後の尿量は増加した。尿浸透圧は投与終了 240 分値において増加傾向を示した。尿中 Na ⁺ 及び Cl ⁻ 排泄量は増加した。
胆汁分泌		雄性ウサギ (5)	耳介静脈	30mL/kg、10 分間投与	分泌抑制が認められたが、180 分後投与前値に回復した。

(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

LD₅₀ 値^{34,35)} (mL/kg)

動物種	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)³⁶⁾

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)³⁷⁾

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) 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

①溶血性、組織障害性³⁸⁾

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³⁹⁾

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：処方箋医薬品 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること
有効成分：該当しない

2. 有効期間

2年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 液漏れの原因となるので、強い衝撃や鋭利なものとの接触等を避けること。

20.2 品質保持のためにガスバリア性の外袋で包装し、脱酸素剤を封入しているため、外袋は使用時まで開封しないこと。

20.3 以下の場合には使用しないこと。

- ・外袋が破損している場合
- ・外袋内や容器表面に水滴や結晶が認められる場合
- ・容器から薬液が漏れている場合
- ・容器を振とうしても溶解しない結晶が認められる場合
- ・性状その他薬液に異状が認められる場合
- ・ゴム栓部のシールがはがれている場合

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

その他の患者向け資材：なし

6. 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（光製薬）

同 効 薬：モリヘパミン点滴静注（エイワイファーマ）

7. 国際誕生年月日

1983年9月21日（日本）

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	1983年9月21日	(58AM) 第641号 15800AMZ00641	1992年7月10日 (ソフトバッグ) 1984年3月17日 (ガラスバイアル)	1984年3月17日
アミノレバン 点滴静注	2008年3月5日 (販売名変更による) ^{注)}	22000AMX00286	2008年6月20日	2008年6月20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500～1000mL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500～1000mL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。

11. 再審査期間

1983年9月21日～1987年9月20日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、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
アミノレバン点滴静注 200mL	3253404A3055	3253404A3055	107517501	620007184
アミノレバン点滴静注 500mL	3253404A4051	3253404A4051	107519901	620007185

14. 保険給付上の注意

本剤の効能又は効果は、「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 (PMID : 4808685)
- 2) Fischer J E, et al. : Surgery 1975 ; **78**(3) : 276-290 (PMID : 807982)
- 3) Fischer J E, et al. : Lancet 1971 ; **2**(7715) : 75-80 (PMID : 4103986)
- 4) Fischer J E, : Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 1974 ; **53** : 53-73 (PMID : 4612663)
- 5) Rosen HM, et al. : Gastroenterology 1977 ; **72**(3) : 483-487 (PMID : 832796)
- 6) James JH, et al. : J Neurochem 1976 ; **27** : 223-227 (PMID : 784911)
- 7) James JH, et al. : Science 1978 ; **200** : 1395-1397 (PMID : 663619)
- 8) Fischer J E, et al. : Surgery 1976 ; **80**(1) : 77-91 (PMID : 818729)
- 9) 高橋善彌太 : 新薬と臨牀 1982 ; **31**(2) : 175-185
- 10) 高橋善彌太 : 新薬と臨牀 1982 ; **31**(2) : 186-244
- 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) : 5055-5069
- 17) 大北日吉, 他 : 基礎と臨牀 1981 ; **15**(13) : 6667-6676
- 18) 浜崎啓介, 他 : 臨牀外科 1982 ; **37**(4) : 565-571
- 19) 高橋善彌太, 他 : 凶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) 編集/大塚讓, 他 : 新スタンダード栄養・食物シリーズ 2 生化学, 東京化学同人 2014:p137-142
- 24) 松田 勲, 他 : 薬理と治療 1981 ; **9**(12) : 4881-4890
- 25) 植村一幸, 他 : 日本消化器病学会雑誌 1993 ; **90**(9) : 2127-2131
- 26) 松岡正敬, 他 : 北里医学 1993 ; **23** : 503-504
- 27) 小林 衛, 他 : 医学のあゆみ 1985 ; **132**(4) : 316-320
- 28) 荒木俊江, 他 : 重井医報 1994 ; **16** : 59-63
- 29) 監修/日野原重明, 他 : 今日の治療指針 1995年版, 医学書院 1995 : p379
- 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) 宮本俊八, 他 : JJPEN 1996 ; **18**(10) : 819-824
- 32) 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
- 33) 日比野豊, 他 : 薬理と治療 1982 ; **10**(1) : 221-236
- 34) (株)大塚製薬工場 : 社内資料 (安全性)
- 35) 小寺敬一, 他 : 医薬品研究 1982 ; **13**(1) : 11-23
- 36) 小寺敬一, 他 : 医薬品研究 1982 ; **13**(1) : 24-61
- 37) 小寺敬一, 他 : 医薬品研究 1982 ; **13**(1) : 62-89
- 38) (株)大塚製薬工場 : 社内資料 (ウサギにおける局所障害性に関する試験)
- 39) (株)大塚製薬工場 : 社内資料 (モルモット及びウサギにおける抗原性試験)

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
該当しない
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
該当資料なし
2. その他の関連資料
該当資料なし

