

amino acid preparations for hepatic insufficiency

肝不全用アミノ酸製剤

アミノ酸剤

325

基本添付文書 (1)群：アミノレバン点滴静注, (2)群：モリヘバミン点滴静注2020年6月改訂

製品 規制等：(処方) 《アミノレバン〔1処方〕1983.09.21承認》

(1)群：アミノレバン Aminoleban 点滴静注200・500mL (大塚製薬工場 一大塚)

テルフィス Terufis 点滴静注200・500mL (テルモ)

ヒカリレバン Hikarilevan 注200・500mL (光)

(2)群：モリヘバミン Morihepamin 点滴静注200・300・500mL (エイワイ-EA)

組成 【注射液(1)群】(アミノレバン, テルフィス, ヒカリレバン)：1容器(200mL, 500mL), 100mL中L-トレオニン0.45g, L-セリン0.5g, L-プロリン0.8g, L-システイン塩酸塩水和物0.04g(L-システインとして0.03g), グリシン0.9g, L-アラニン0.75g, L-バリン0.84g, L-メチオニン0.1g, L-イソロイシン0.9g, L-ロイシン1.1g, L-フェニルアラニン0.1g, L-トリプトファン0.07g, L-リシン塩酸塩0.76g(L-リシンとして0.61g), L-ヒスチジン塩酸塩水和物0.32g(L-ヒスチジンとして0.235g), L-アルギニン塩酸塩0.73g(L-アルギニンとして0.605g)。総遊離アミノ酸含有量7.99g/100mL, 分岐鎖アミノ酸含有率35.5%_{w/w}, Fischer比*：(アミノレバン, ヒカリレバン)37.05, (テルフィス)37.03, E/N 1.09, 総窒素含有量12.2g/L。電解質組成(mEq/L) Na⁺約14, Cl⁻約94。pH：(アミノレバン, ヒカリレバン)5.5~6.5, (テルフィス)5.9~6.9 浸透圧比：約3

【注射液(2)群】(モリヘバミン)：1容器(200mL, 300mL, 500mL), 100mL中L-イソロイシン0.92g, L-ロイシン0.945g, L-リシン塩酸塩0.395g, L-メチオニン0.044g, L-フェニルアラニン0.03g, L-トレオニン0.214g, L-トリプトファン0.07g, L-バリン0.89g, L-アラニン0.84g, L-アルギニン1.537g, L-アスパラギン酸0.02g, L-ヒスチジン0.31g, L-プロリン0.53g, L-セリン0.26g, L-チロシン0.04g, グリシン0.54g。アミノ酸濃度7.585%_{w/w}, 総窒素量13.18mg/mL, 遊離アミノ酸濃度7.47%_{w/w}, 分岐鎖アミノ酸濃度2.755%_{w/w}, Fischer比*：54.13。電解質量(mEq/L)Na⁺約3, acetate約100。pH：6.6~7.6 浸透圧比：約3

*：(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〕

効能・効果 慢性肝障害時における脳症の改善

用法・用量 (1)群：1回500~1,000mLを点滴静注。投与速度は、500mL当たり180~300分を基準とする。経中心静脈輸液法には、500~1,000mLを糖質輸液等に混和し、24時間かけて中心静脈内に持続注入。年齢、症状、体重により適宜増減。**用法関連注意**：ナトリウムイオン約14mEq/L, クロロイオン約94mEq/Lが含まれているので、大量投与時又は電解質液を併用する場合には電解質バランスに注意する

(2)群：1回500mLを点滴静注。投与速度は、500mL当たり180分以上を基準とする。経中心静脈輸液法には、500mL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。年齢、症状、体重により適宜増減

禁忌 (1)群：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)〔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〕〔慎重投与⑤、重要な基本的注意の項参照〕②アミノ酸代謝異常症の患者〔投与されたアミノ酸が代謝されず、症状が悪化するおそれがある〕

(2)群：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)〔窒素化合物の負荷により原病の症状を悪化させるおそれがある〕〔慎重投与⑤、重要な基本的注意②の項参照〕②肝障害以外のアミノ酸代謝異常のある患者〔アミノ酸インバランスを助長させるおそれがある〕

(1)群：【慎重投与】①高度のアシドーシスのある患者〔症状が悪化するおそれがある〕②うっ血性心不全のある患者〔循環血流量を増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある〕③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〕〔重要な基本的

注意の項参照) 【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

【副作用】①慢性肝障害患者では、総症例3,324例中、副作用が報告されたのは、35例(1.1%)で、発現件数は52件であった(再評価終了時、1998年3月)。参考：急性肝障害患者への効能・効果は再評価結果で削除された(1998年3月)。急性肝障害患者では、総症例330例中、発熱が1例(0.3%)報告された

②重大な副作用 ③低血糖(頻度不明)：低血糖が現れることがあるので、発現時には速やかにブドウ糖注射液の投与を行う。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 ④高アンモニア血症(頻度不明)：高アンモニア血症が現れたとの報告がある。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

⑤その他の副作用：副作用が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行う

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

〔 〕：総合アミノ酸製剤でみられる副作用(第一次再評価結果その15, 1979年)

【高齢者への投与】一般に高齢者では生理機能が低下しているため、投与速度を緩徐にし、減量するなど注意する 【小児等への投与】小児等に対する安全性は確立していない〔使用経験がない〕 【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(重大な副作用の項参照) 【適用上の注意】①投与前 ④投与に際しては、感染に対する配慮をする(患者の皮膚や器具消毒) ①寒冷期には体温程度に温めて使用する ③開封後直ちに使用し、残液は決して使用しない ②投与時 ④ゆっくり静注する ⑤血管痛が現れた場合には、注射部位を変更する。また場合によっては、中止する

【取扱い上の注意】①製品の安定性を保持するため脱酸素剤を封入しているため、ソフトバッグを包んでいる外袋は使用時まで開封しない ②温度変動により結晶が析出することがあるが、この場合は常温(15~25℃)付近で振とうすることにより溶解して使用できる ③外袋が破損したものや、内容液に着色や振とうで溶解しない結晶が認められるものは使用しない ④注射針はゴム栓のO印にまっすぐ刺す。斜めに刺すと注射針が容器頸部を貫通し、液漏れの原因となることがある ⑤ソフトバッグ製品は、原則として連結管を用いたタンデム方式による投与はできない ⑥包装内に水滴が認められるものや内容液が混濁しているものは使用しない ⑦容器の液目盛りはおよその目安として使用する 【保存等】室温保存(取扱い上の注意の項参照)

(2)群)：【慎重投与】①高度のアシドーシスのある患者〔大量投与によりアシドーシスを悪化させるおそれがある〕②うっ血性心不全のある患者〔循環血流量の増加により心負荷増大のおそれがある〕

③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〕〔重要な基本的注意②の項参照) 【重要な基本的注意】①本剤により血中アンモニア値の上昇がみられ、同時に、精神・神経症状の悪化が認められた場合は、一時中止するか、他の治療法に変更する 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

【副作用】承認時までの症例243例中、副作用発現症例数9例(3.7%)、副作用発現件数9件(3.7%)であった。主な副作用は悪心、嘔気

2 アミノ

(各0.8%)、発汗、一過性の血中アンモニアの上昇、血管痛、蕁麻疹、低血糖による手足の振戦(各0.4%)であった

	頻度不明	0.1～5%未満
過敏症		発疹等
消化器		悪心・嘔気等
循環器		胸部不快感、心悸亢進等
糖代謝		低血糖
大量・急速投与	アシドーシス	一過性の血中アンモニア値の上昇
その他		悪寒、発熱、頭痛、血管痛、発汗

【高齢者への投与】一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意する 【小児等への投与】低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない[使用経験がない]

【適用上の注意】①投与前 ③結晶が析出することがあるので、このような場合には50～60℃に温めて溶解後これを体温付近まで放冷して使用する ④完全に澄明でないものは使用しない ⑤開封後は速やかに使用し、残液は決して使用しない ②投与时：酢酸イオン約100 mEq/Lが含まれているので、大量投与时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 ⑥投与速度：ゆっくり静注する

【取扱い上の注意】①薬液の着色、漏出、あるいは外袋中に水滴が認められるものは使用しない ②薬液の着色防止のため、外袋は使用前まで開封しない[製剤の安定性を保持するために脱酸素剤を封入している] ③外袋が破損すると薬液が着色するので傷つけないよう注意する ④通気針は不要 ⑤ゴム栓を保護しているシールがはがれているときは使用しない ⑥注射針はゴム栓の刺針部(凹部)にまっすぐ刺し入れる。斜めに刺すと、ゴム栓や排出口内壁の削り片が薬液中に混入したり、容器を刺通し液漏れの原因となることがある。また、同一箇所を繰り返し刺さない ⑦容器の目盛りは目安として使用する

⑧連結管(U字管)を用いたタンデム方式による投与はできないので、2バッグを同時又は連続して投与する場合は、Y字タイプの輸液セットを使用する 【保存等】室温保存

(以降大塚製薬工場の添付文書による) 【薬物動態】(参考：ラット)¹⁴C-アミノ酸標識体をラットに静注で、速やかに組織内に移行してほぼ全身に分布し、6時間後には50～70%が蛋白画分に取り込まれた。組織内蛋白画分に取り込まれた全アミノ酸に対する分岐鎖アミノ酸の比率は、脳で最も高値。また、72時間後までの排泄率は、呼気中41.7%、尿中5.9%、糞中2.6% 【臨床成績】肝性脳症を伴う慢性肝障害患者に投与した結果、意識レベルの指標となる昏睡度を速やかに改善、血中アンモニア濃度を低下させた。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・神経検査で、改善が認められた。有効率〔意識水準低下の消失や明らかな改善例、又は昏睡度(Davidson分類)Ⅰ度以上改善例を有効とした〕は肝性脳症70.4%(259/368)〔肝硬変脳症73.3%(198/270)、原発性肝癌脳症62.2%(56/90)、その他の肝性脳症62.5%(5/8)〕 【薬効薬理】①肝性脳症モデルの門脈-下大静脈吻合ラットで、血漿中及び脳内のフィッシャー比を是正、脳内モノアミン代謝異常を正常化。また、睡眠覚醒リズム異常も改善 ②アンモニアを負荷した門脈-下大静脈吻合ラットで、血漿中及び脳内のフィッシャー比の是正、血中アンモニア値の低下、脳内モノアミン代謝並びに脳波改善が認められた