

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成

分岐鎖アミノ酸製剤

日本薬局方 イソロイシン・ロイシン・バリン顆粒

リックル[®]配合顆粒

LICKLE[®]

剤形	顆粒剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1包(4.74g)中日局L-イソロイシン952mg、日局L-ロイシン1904mg、日局L-バリン1144mg含有
一般名	和名：L-イソロイシン・L-ロイシン・L-バリン 洋名：L-Isoleucine・L-Leucine・L-Valine
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) 薬価基準収載年月日：2009年 9月25日(販売名変更) 発売年月日：2003年 7月 4日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-6394-7355 医療関係者向けホームページ： http://med.sawai.co.jp

本IFは2012年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

IF利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。

- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」(以下、「IF記載要領2008」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

目次

I. 概要に関する項目	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	20
1. 開発の経緯	1	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	20
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	20
II. 名称に関する項目	2	5. 慎重投与内容とその理由	20
1. 販売名	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20
2. 一般名	2	7. 相互作用	20
3. 構造式又は示性式	2	8. 副作用	20
4. 分子式及び分子量	3	9. 高齢者への投与	21
5. 化学名(命名法)	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	21
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	11. 小児等への投与	21
7. CAS登録番号	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
III. 有効成分に関する項目	4	13. 過量投与	21
1. 物理化学的性質	4	14. 適用上の注意	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	15. その他の注意	22
3. 有効成分の確認試験法	5	16. その他	22
4. 有効成分の定量法	5	IX. 非臨床試験に関する項目	23
IV. 製剤に関する項目	6	1. 薬理試験	23
1. 剤形	6	2. 毒性試験	23
2. 製剤の組成	6	X. 管理的事項に関する項目	24
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	1. 規制区分	24
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	2. 有効期間又は使用期限	24
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	3. 貯法・保存条件	24
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	4. 薬剤取扱い上の注意点	24
7. 溶出性	7	5. 承認条件等	24
8. 生物学的試験法	11	6. 包装	24
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	11	7. 容器の材質	24
10. 製剤中の有効成分の定量法	11	8. 同一成分・同効薬	24
11. 力価	11	9. 国際誕生年月日	25
12. 混入する可能性のある夾雑物	11	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	25
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	11	11. 薬価基準収載年月日	25
14. その他	11	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	25
V. 治療に関する項目	12	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	25
1. 効能又は効果	12	14. 再審査期間	25
2. 用法及び用量	12	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	25
3. 臨床成績	12	16. 各種コード	25
VI. 薬効薬理に関する項目	14	17. 保険給付上の注意	25
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14	XI. 文献	26
2. 薬理作用	14	1. 引用文献	26
VII. 薬物動態に関する項目	15	2. その他の参考文献	26
1. 血中濃度の推移・測定法	15	XII. 参考資料	27
2. 薬物速度論的パラメータ	17	1. 主な外国での発売状況	27
3. 吸収	17	2. 海外における臨床支援情報	27
4. 分布	18	XIII. 備考	27
5. 代謝	18	その他の関連資料	27
6. 排泄	18		
7. 透析等による除去率	19		
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	20		
1. 警告内容とその理由	20		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リックル配合顆粒は、日局L-イソロイシン、日局L-ロイシン、日局L-バリンを含有する分岐鎖アミノ酸製剤である。

本剤は、非代償性肝硬変患者において不足状態にある分岐鎖アミノ酸を投与することにより、フィッシャー比(分岐鎖アミノ酸/芳香族アミノ酸)を上昇させ、血中アミノ酸インバランスの是正を介して肝蛋白合成を促進し、低アルブミン血症を改善する。

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

	リックル顆粒(旧販売名)
承認申請に際し準拠した通知名	平成11年4月8日 医薬発第481号
承認	2003年3月
上市	2003年7月

「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」(平成12年9月19日付 医薬発第935号)に基づき、2009年9月に「リックル配合顆粒」に販売名を変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) メントール様芳香を有し、味はやや甘い。
- 2) 非代償性肝硬変患者のフィッシャー比(分岐鎖アミノ酸/芳香族アミノ酸)を上昇させ、血中アミノ酸インバランスの是正を介して肝蛋白合成を促進し、低アルブミン血症を改善する。
- 3) 副作用として、腹部膨満感、嘔気、BUN上昇、血中クレアチニン上昇、血中アンモニア値の上昇、AST(GOT)の上昇、ALT(GPT)の上昇、発疹、そう痒、倦怠感、浮腫(顔、下肢等)等が報告されている(頻度不明)。

II. 名称に関する項目

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

リックル配合顆粒

2) 洋名

LICKLE

3) 名称の由来

通知「平成12年9月19日 医薬発第935号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

L-イソロイシン(JAN)

L-ロイシン(JAN)

L-バリン(JAN)

2) 洋名(命名法)

L-Isoleucine(JAN)

L-Leucine(JAN)

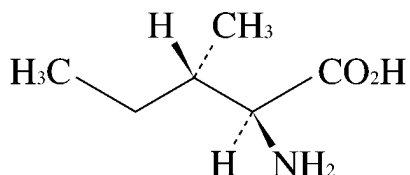
L-Valine(JAN)

3) ステム

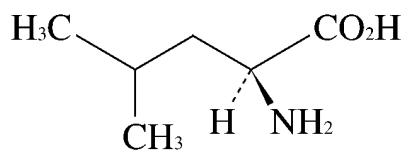
不明

3. 構造式又は示性式

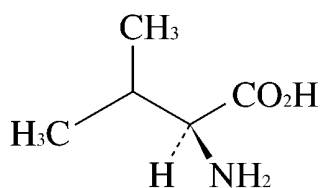
L-イソロイシン



L-ロイシン



L-バリン



4. 分子式及び分子量

L-イソロイシン

分子式 : $C_6H_{13}NO_2$

分子量 : 131.17

L-ロイシン

分子式 : $C_6H_{13}NO_2$

分子量 : 131.17

L-バリン

分子式 : $C_5H_{11}NO_2$

分子量 : 117.15

5. 化学名(命名法)

L-イソロイシン : (2*S*, 3*S*)-2-Amino-3-methylpentanoic acid

L-ロイシン : (2*S*)-2-Amino-4-methylpentanoic acid

L-バリン : (2*S*)-2-Amino-3-methylbutanoic acid

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号

L-イソロイシン : Ile

L-ロイシン : Leu

L-バリン : Val

7. CAS 登録番号

L-イソロイシン : 73-32-5

L-ロイシン : 61-90-5

L-バリン : 72-18-4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

1) 外観・性状

L-イソロイシン

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。

L-ロイシン

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。

L-バリン

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、後に苦い。

2) 溶解性

L-イソロイシン

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。

水に対する溶解度(20℃) : 23~30mg/mL¹⁾

L-ロイシン

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。

ジエチルエーテルにほとんど溶けない。¹⁾

L-バリン

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。

エタノール(95)に対する溶解度 : 1 gが10,000mLに溶ける。¹⁾

水に対する溶解度(25℃) : 88.5g/L¹⁾

3) 吸湿性

乾燥減量

L-イソロイシン : 0.30%以下(1 g、105℃、3時間)

L-ロイシン : 0.30%以下(1 g、105℃、3時間)

L-バリン : 0.30%以下(1 g、105℃、3時間)

4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

L-イソロイシン : 分解点 ; 284℃、昇華 ; 168~170℃²⁾

L-ロイシン : 分解点 ; 293~295℃、昇華 ; 145~148℃²⁾

L-バリン : 融点 ; 315℃²⁾

5) 酸塩基解離定数

L-イソロイシン : $pK_1'(\text{COOH})=2.26$ 、 $pK_2'(\text{NH}_3^+)=9.62^{1)}$

L-ロイシン : $pK_1'(\text{COOH})=2.36$ 、 $pK_2'(\text{NH}_3^+)=9.60^{3)}$

L-バリン : $pK_1=2.32$ 、 $pK_2=9.62^{2)}$

6) 分配係数

該当資料なし

7) その他の主な示性値

L-イソロイシン

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: $+39.5 \sim +41.5^\circ$ (乾燥後、1g、6mol/L 塩酸試液、25mL、100mm)

pH : 本品1.0gを水100mLに溶かした液のpHは5.5~6.5である。

等電点 : $5.94^{1)}$

L-ロイシン

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: $+14.5 \sim +16.0^\circ$ (乾燥後、1g、6mol/L 塩酸試液、25mL、100mm)

pH : 本品1.0gを水100mLに溶かした液のpHは5.5~6.5である。

等電点 : $5.98^{3)}$

L-バリン

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: $+26.5 \sim +29.0^\circ$ (乾燥後、2g、6mol/L 塩酸試液、25mL、100mm)

pH : 本品0.5gを水20mLに溶かした液のpHは5.5~6.5である。

等電点 : $5.96^{1)}$

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.....

L-イソロイシン : 日局「L-イソロイシン」の確認試験に準じる。

L-ロイシン : 日局「L-ロイシン」の確認試験に準じる。

L-バリン : 日局「L-バリン」の確認試験に準じる。

4. 有効成分の定量法.....

L-イソロイシン : 日局「L-イソロイシン」の定量法に準じる。(電位差滴定法)

L-ロイシン : 日局「L-ロイシン」の定量法に準じる。(電位差滴定法)

L-バリン : 日局「L-バリン」の定量法に準じる。(電位差滴定法)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形
- 1) 剤形の区別、規格及び性状
- 区別：顆粒剤
- 規格：1包(4.74g)中に下記成分を含有する。
- 日局L-イソロイシン.....952mg
- 日局L-ロイシン.....1904mg
- 日局L-バリン.....1144mg
- 性状：白色の剤皮を施した顆粒剤
- 2) 製剤の物性
- 製剤均一性：日局イソロイシン・ロイシン・バリン顆粒 製剤均一性の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。
- 崩壊試験：日局一般試験法 崩壊試験法の項により試験を行うとき、規格に適合する。
- 3) 識別コード
- SW-950(分包包装上に記載)
- 4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等
- 該当資料なし
2. 製剤の組成
- 1) 有効成分(活性成分)の含量
- 1包(4.74g)中に日局L-イソロイシン952mg、日局L-ロイシン1904mg、日局L-バリン1144mgを含有
- 2) 添加物
- 添加物として、軽質無水ケイ酸、白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、トメントールを含有する。
- 3) その他
- 該当資料なし
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意
- 該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

1) 分包装品の安定性(長期保存試験)

リックル配合顆粒を分包装(アルミ箔)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁵⁾

保存条件	イニシャル		室温・遮光 3年
性状	白色の剤皮を施した顆粒剤であった		同左
確認試験	規格に適合		同左
崩壊試験	規格に適合		同左
定量試験※	Ile	99.0	99.5
	Leu	99.3	99.3
	Val	99.2	98.9

Ile : L-イソロイシン、Leu : L-ロイシン、Val : L-バリン

※ : 表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性

リックル配合顆粒の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、湿度の条件下で性状変化が観察された。⁶⁾

保存条件	イニシャル		温度 (40°C 3ヵ月)	湿度 (25°C 75%RH 3ヵ月)	光 (総照射量 60万lx・hr)
性状	白色の顆粒		変化なし	塊がみられた	変化なし
崩壊試験	問題なし		問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	Ile	100.0	99.9	100.4	99.9
	Leu	100.0	99.4	100.3	99.0
	Val	100.0	99.9	100.1	99.9

Ile : L-イソロイシン、Leu : L-ロイシン、Val : L-バリン

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

※ : イニシャルを100としたときの含有率(%)

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

別紙「配合変化試験成績」参照⁷⁾

7. 溶出性

<溶出挙動における同等性>⁸⁾

現時点で、本剤は品質再評価に指定されていない。

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成9年12月22日 医薬審第487号	
試験条件	パドル法	50r. p. m. (pH1.2、3.0、6.8、水)、100r. p. m. (pH3.0)
試験回数	12ベッセル	

IV. 製剤に関する項目

【結果及び考察】

L-イソロイシン

<50r. p. m. : pH1. 2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50r. p. m. : pH3. 0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50r. p. m. : pH6. 8>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50r. p. m. : 水>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<100r. p. m. : pH3. 0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

L-ロイシン

<50r. p. m. : pH1. 2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50r. p. m. : pH3. 0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50r. p. m. : pH6. 8>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50r. p. m. : 水>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<100r. p. m. : pH3. 0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

L-バリン

<50r. p. m. : pH1. 2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50r. p. m. : pH3. 0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50r. p. m. : pH6. 8>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50r. p. m. : 水>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<100r. p. m. : pH3. 0>

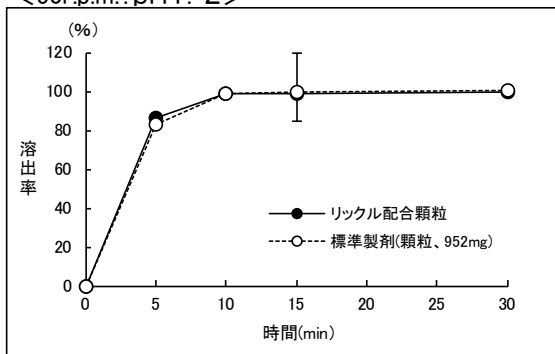
両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

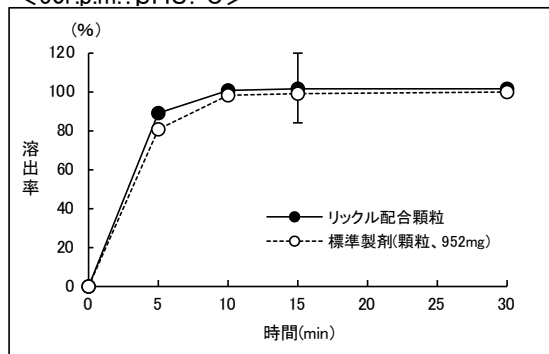
(溶出曲線)

L-イソロイシン

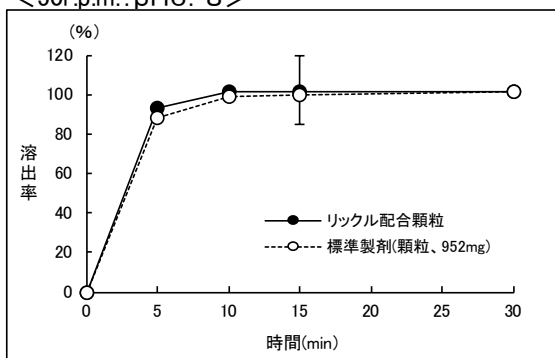
<50r.p.m.: pH1. 2>



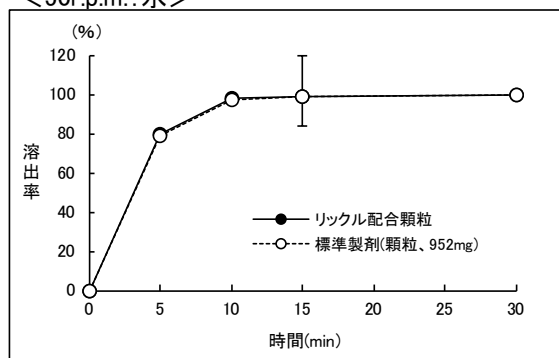
<50r.p.m.: pH3. 0>



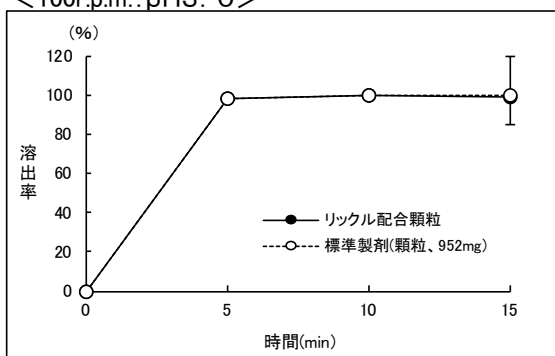
<50r.p.m.: pH6. 8>



<50r.p.m.: 水>



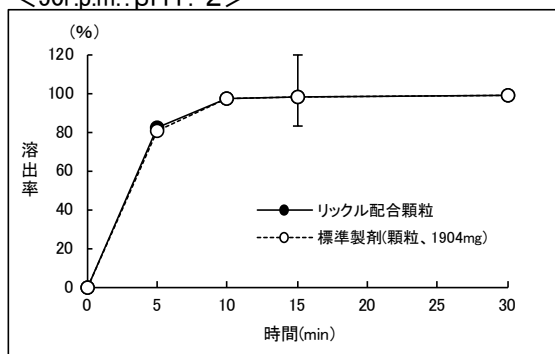
<100r.p.m.: pH3. 0>



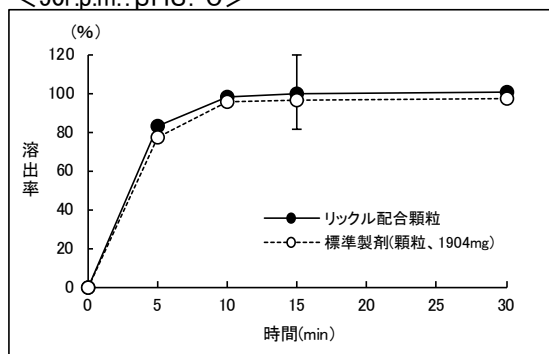
([] : 判定基準の適合範囲)

L-ロイシン

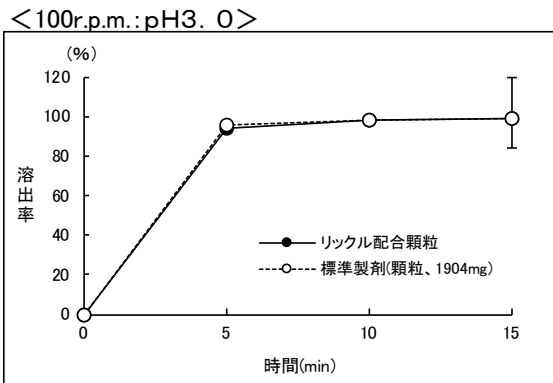
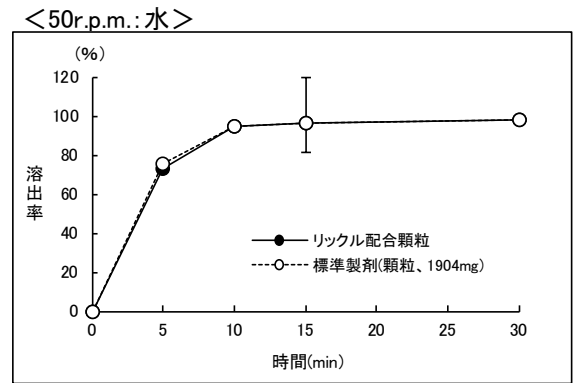
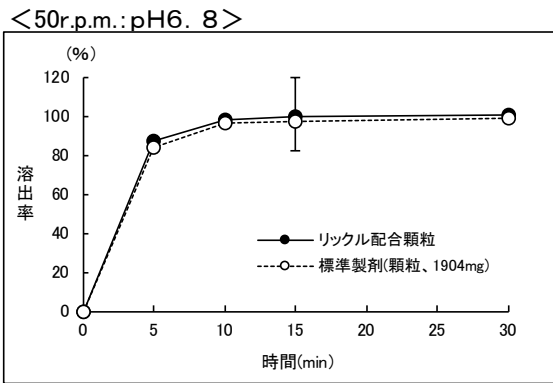
<50r.p.m.: pH1. 2>



<50r.p.m.: pH3. 0>

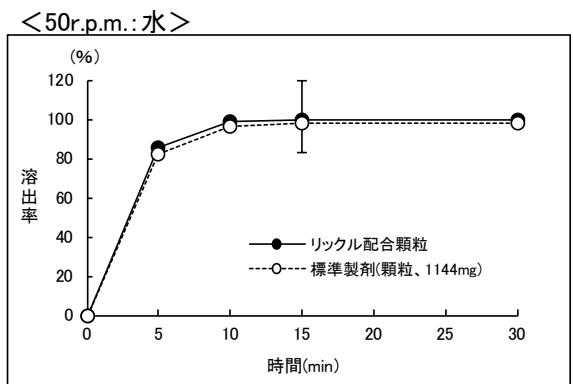
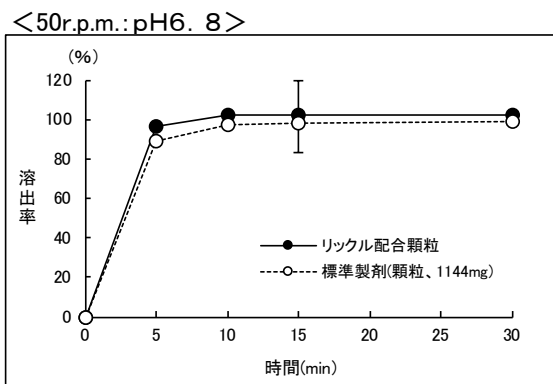
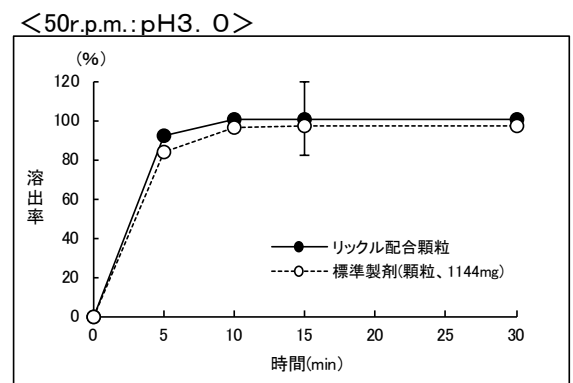
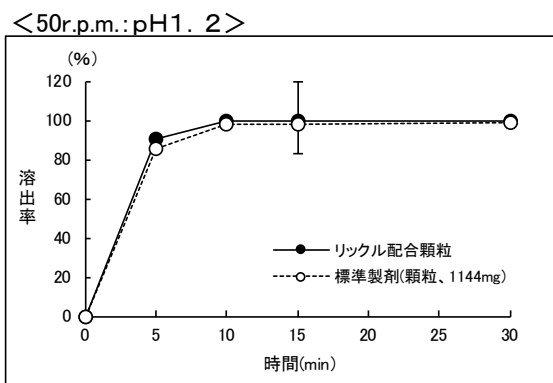


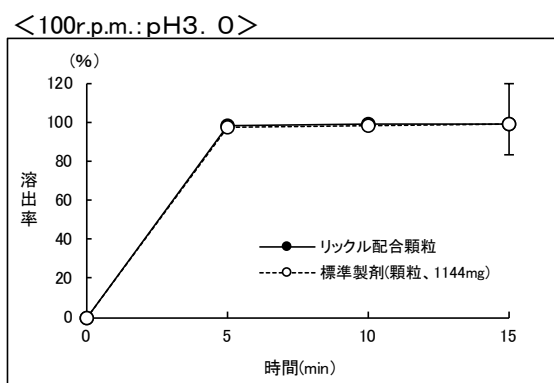
IV. 製剤に関する項目



([] : 判定基準の適合範囲)

L-バリン





([] : 判定基準の適合範囲)

8. 生物学的試験法
 該当しない
9. 製剤中の有効成分の確認試験法
 日局「イソロイシン・ロイシン・バリン顆粒」の確認試験に準ずる。
10. 製剤中の有効成分の定量法
 日局「イソロイシン・ロイシン・バリン顆粒」の定量法に準ずる。(液体クロマトグラフィー)
11. 力価
 該当しない
12. 混入する可能性のある夾雑物
 該当資料なし
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報
 該当資料なし
14. その他
 該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

食事摂取量が十分にもかかわらず低アルブミン血症を呈する非代償性肝硬変患者の低アルブミン血症の改善

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

- 1) **本剤の適用対象となる患者は、血清アルブミン値が3.5g/dL以下の低アルブミン血症を呈し、腹水・浮腫又は肝性脳症を現有するかその既往のある非代償性肝硬変患者のうち、食事摂取量が十分にもかかわらず低アルブミン血症を呈する患者、又は、糖尿病や肝性脳症の合併等で総熱量や総蛋白(アミノ酸)量の制限が必要な患者である。糖尿病や肝性脳症の合併等がなく、かつ、十分な食事摂取が可能にもかかわらず食事摂取量が不足の場合には食事指導を行うこと。なお、肝性脳症の発現等が原因で食事摂取量不足の場合には熱量及び蛋白質(アミノ酸)を含む薬剤を投与すること。**
- 2) **次の患者は肝硬変が高度に進行しているため本剤の効果が期待できないので投与しないこと。**
 - (1) 肝性脳症で昏睡度がⅢ度以上の患者
 - (2) 総ビリルビン値が3 mg/dL以上の患者
 - (3) 肝臓での蛋白合成能が著しく低下した患者

2. 用法及び用量

通常、成人に1回1包(4.74g)を1日3回食後経口投与する。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- 1) **本剤は分岐鎖アミノ酸のみからなる製剤で、本剤のみでは必要アミノ酸の全ては満たすことはできないので、本剤使用時には患者の状態に合わせた必要蛋白量(アミノ酸量)及び熱量(1日蛋白量40g以上、1日熱量1000kcal以上)を食事等により摂取すること。特に蛋白制限を行っている患者に用いる場合には、必要最小限の蛋白量及び熱量を確保しないと本剤の効果は期待できないだけでなく、本剤の長期投与により栄養状態の悪化を招くおそれがあるので注意すること。**
- 2) **本剤の投与によりBUN又は血中アンモニアの異常が認められる場合、本剤の過剰投与の可能性があるので注意すること。また、長期にわたる過剰投与は栄養状態の悪化のおそれもあるので注意すること。**
- 3) **本剤を2ヵ月以上投与しても低アルブミン血症の改善が認められない場合は、他の治療に切り替えるなど適切な処置を行うこと。**

3. 臨床成績

1) 臨床データパッケージ

該当しない

2) 臨床効果

該当資料なし

3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

5) 検証的試験

(1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

(2) 比較試験

該当資料なし

(3) 安全性試験

該当資料なし

(4) 患者・病態別試験

該当資料なし

6) 治療的使用

(1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

(2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群……………
混合アミノ酸製剤、肝不全用成分栄養剤等

2. 薬理作用……………
 - 1) 作用部位・作用機序
非代償性肝硬変患者において不足状態にある分岐鎖アミノ酸(BCAA)を投与することにより、フィッシャー比(BCAA/芳香族アミノ酸)を上昇させ、血中アミノ酸インバランスの是正を介して肝蛋白合成を促進し、低アルブミン血症を改善する。

 - 2) 薬効を裏付ける試験成績
該当資料なし

 - 3) 作用発現時間・持続時間
該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

2) 最高血中濃度到達時間

VII. - 1. -3) 参照

3) 臨床試験で確認された血中濃度

＜生物学的同等性試験＞⁹⁾

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成9年12月22日 医薬審第487号(平成13年5月31日 医薬審発第786号により一部改正)
採血時点	0、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4 hr
休薬期間	7日間
測定方法	高速液体クロマトグラフィー

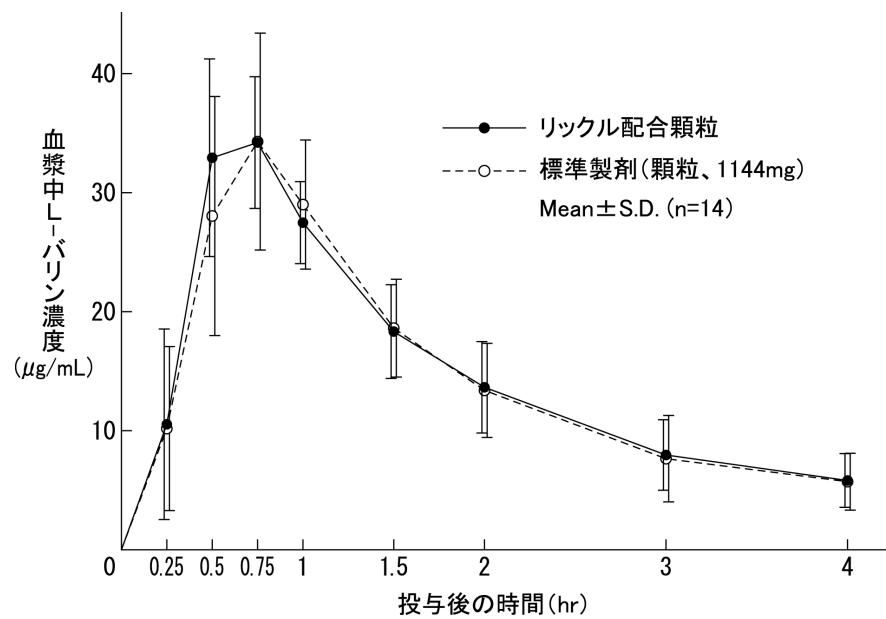
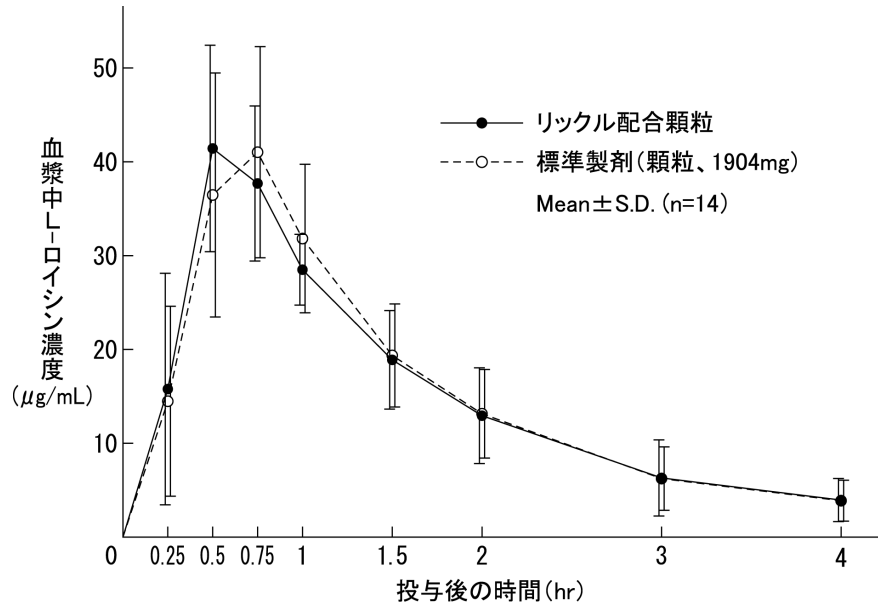
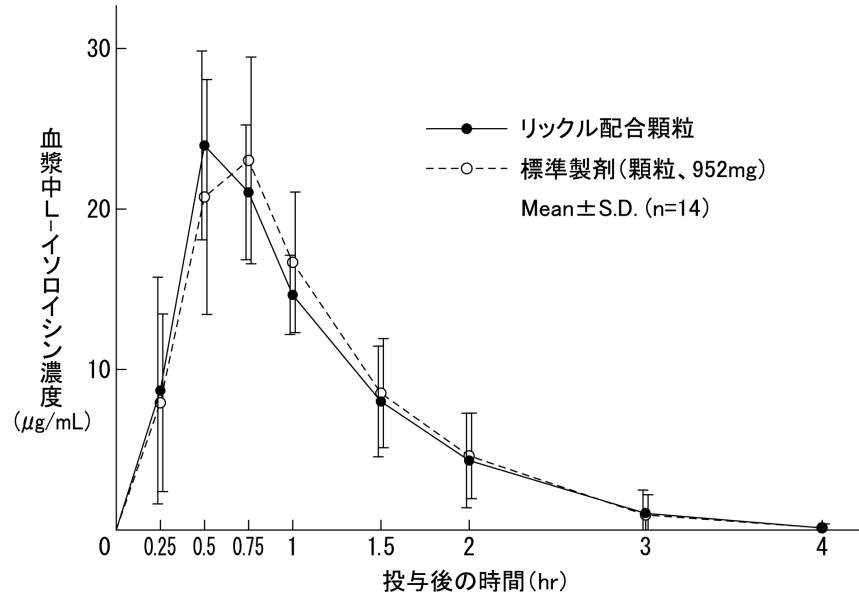
リックル配合顆粒と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1包(L-イソロイシン952mg、L-ロイシン1904mg、L-バリン1144mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、各血漿中濃度を測定した。投与前値で補正した値より得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤1包投与時の薬物動態パラメータ

		Cmax (μ g/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-4hr} (μ g·hr/mL)
L-イソロイシン	リックル配合顆粒	25.26±5.16	0.6±0.1	0.4±0.1	27.27±4.69
	標準製剤 (顆粒、952mg)	25.78±5.02	0.7±0.2	0.5±0.1	27.91±4.58
L-ロイシン	リックル配合顆粒	43.56±9.98	0.6±0.1	1.0±0.3	61.85±8.57
	標準製剤 (顆粒、1904mg)	45.61±9.75	0.7±0.2	1.1±0.3	62.64±10.75
L-バリン	リックル配合顆粒	37.25±5.57	0.6±0.1	1.4±0.4	59.99±8.05
	標準製剤 (顆粒、1144mg)	36.94±6.96	0.8±0.2	1.5±0.5	58.87±10.35

(Mean±S.D.)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目



血漿中濃度ならびにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

4) 中毒域

該当資料なし

5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

1) コンパートメントモデル

該当資料なし

2) 吸収速度定数

該当資料なし

3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

4) 消失速度定数

リックル配合顆粒を健康成人男子に1包(L-イソロイシン952mg、L-ロイシン1904mg、L-バリリン1144mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数⁹⁾

[L-イソロイシン]1.872±0.602hr⁻¹、[L-ロイシン]0.808±0.323hr⁻¹、

[L-バリリン]0.528±0.156hr⁻¹

5) クリアランス

該当資料なし

6) 分布容積

該当資料なし

7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

4. 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

該当資料なし

5. 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 (CYP450 等) の分子種

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比率

該当資料なし

5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

2) 排泄率

該当資料なし

3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率
 該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由
該当項目なし

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む).....

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

先天性分岐鎖アミノ酸代謝異常のある患者[メープルシロップ尿症においては痙攣、呼吸障害等があらわれるおそれがある。]

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....
V. -1. 参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....
V. -2. 参照

5. 慎重投与内容とその理由
該当項目なし

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....
該当項目なし

7. 相互作用
1) 併用禁忌とその理由
該当項目なし

- 2) 併用注意とその理由
該当項目なし

8. 副作用
1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

- 2) 重大な副作用と初期症状
該当項目なし

3) その他の副作用

	頻度不明
消化器 ^{注)}	腹部膨満感、嘔気、下痢、便秘、腹部不快感、腹痛、嘔吐、食欲不振、胸やけ、口渇、おくび等
腎臓 ^{注)}	BUN上昇、血中クレアチニン上昇等
代謝 ^{注)}	血中アンモニア値の上昇等
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、T-Bilの上昇等
皮膚	発疹、そう痒等
その他	倦怠感、浮腫(顔、下肢等)、発赤、ほてり

注) 発現した場合には本剤の投与量を減量するか、投与を一時中断すること。

4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、本剤の投与により血中のアンモニアの上昇等の代謝障害があらわれやすいので慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠及び授乳中の投与に関する安全性を確立していないので、妊婦、妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人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。

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(小児等に対する使用経験はない)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当項目なし

13. 過量投与

V. -2. 参照

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

14. 適用上の注意
 該当項目なし

15. その他の注意
 該当項目なし

16. その他

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」参照)

 - 2) 副次的薬理試験
該当資料なし

 - 3) 安全性薬理試験
該当資料なし

 - 4) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験
 - 1) 単回投与毒性試験
該当資料なし

 - 2) 反復投与毒性試験
該当資料なし

 - 3) 生殖発生毒性試験
該当資料なし

 - 4) 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

	規制区分
製剤	該当しない
有効成分	該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

遮光室温保存

開封後は湿気を避けて保存すること

4. 薬剤取扱い上の注意点

1) 薬局での取り扱いについて

特になし

2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

特になし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

84包(1包4.74g)、210包(1包4.74g)

7. 容器の材質

分包：アルミラミネートフィルム

8. 同一成分・同効薬

同一成分：リーバクト配合顆粒

9. 国際誕生年月日
 該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号
 リックル配合顆粒
 製造販売承認年月日：2009年6月30日(販売名変更)、承認番号：22100AMX01585000
 リックル顆粒(旧販売名)
 製造販売承認年月日：2003年3月12日、承認番号：21500AMZ00242000

11. 薬価基準収載年月日
 リックル配合顆粒：2009年9月25日(販売名変更)
 リックル顆粒(旧販売名)：2003年7月4日 経過措置期間終了：2010年6月30日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容
 該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
 該当しない

14. 再審査期間
 該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報
 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。

16. 各種コード

HOT番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
115337801	3253003D1019	621533701

17. 保険給付上の注意
 本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI . 文献

1. 引用文献
- 1) 日本薬局方解説書編集委員会編, 第十六改正 日本薬局方解説書, 廣川書店, 2011, C-536 - C-540, C-3520 - C-3524, C-5338 - C-5341.
 - 2) The Merck Index 14th edition, 2006, p. 896, p. 943, p. 1703.
 - 3) 日本薬局方解説書編集委員会編, 第十三改正 日本薬局方解説書, 廣川書店, 1996, C-2852 - C-2855.
 - 4) Martindale : The Complete Drug Reference 35th edition, 2007, p. 1792-1793, p. 1808.
 - 5) ~ 6) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験]
 - 7) 沢井製薬(株) 社内資料[配合変化試験成績]
 - 8) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験]
 - 9) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験]
2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

 2. 海外における臨床支援情報
- 該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

