2021 年 3 月改訂（第 5 版）

日本標準商品分類番号
873253

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 2013 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

ヘパアクト®配合顆粒

Hepaact®

剤形	顆粒剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1 包 4,500mg 中 日局 L-イソロイシン　952mg 日局 L-ロイシン　1,904mg 日局 L-バリン　1,144mg
一般名	L-イソロイシン（JAN） L-ロイシン（JAN） L-バリン（JAN）
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 26 日 薬価基準収載年月日：2009 年　9 月 25 日 発　売　年　月　日：2004 年 10 月 12 日
開発・製造販売 （輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：東亜薬品株式会社 販　売　元：日本ケミファ株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	日本ケミファ株式会社　おくすり相談室 TEL. 0120-47-9321 03-3863-1225／FAX.03-3861-9567 受付時間：8:45～17:30（土日祝祭日を除く） 医療関係者向けホームページ　https://www.nc-medical.com/

本 IF は 2012 年 2 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、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html 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、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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e－IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e－IF が提供されることとなった。

最新版の e－IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（https://www.info.pmda.go.jp/）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e－IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e－IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

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 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」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 2013」は、平成 25 年 10 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 2013」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 2013」においては、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ある。

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があり、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、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意して作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2013 年 4 月改訂）

目　次

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

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ヘパアクト配合顆粒は、後発医薬品として開発し、規格及び試験方法を設定、生物学的同等性試験・加速試験を実施し、2003 年 3 月に承認を取得、2004 年 10 月に上市した。

また、「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り扱いについて（平成 12 年 9 月 19 日 医薬審発第 935 号)」により、販売名を「ヘパアクト顆粒」から「ヘパアクト配合顆粒」に変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) イソロイシン・ロイシン・バリン顆粒は分岐鎖アミノ酸 3 種からなる製剤で、非代償性肝硬変患者における低アルブミン血症の治療に用いられる。(12 頁参照)

(2) 矯味剤の添加により、服用後の苦味を抑えた製剤である。

(3) 主な副作用（16 頁参照）として、腹部膨満感、嘔気、下痢等の消化器症状等があらわれることがある（頻度不明)。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ヘパアクト配合顆粒

(2) 洋名

Hepaact

(3) 名称の由来

Hepa（肝臓の）＋act（活性化）

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）

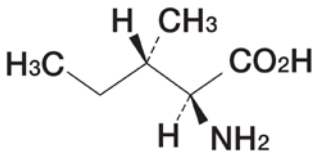
L-Isoleucine（JAN）
L-Leucine（JAN）
L-Valine（JAN）

(3) ステム

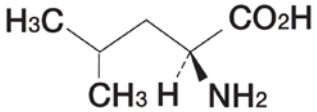
不明

3. 構造式又は示性式

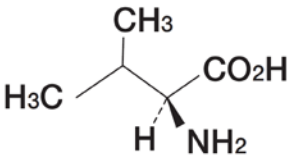
構造式：L-イソロイシン



L-ロイシン



L-バリン



4. 分子式及び分子量

分子式：L-イソロイシン　$C_6H_{13}NO_2$
L-ロイシン　$C_6H_{13}NO_2$
L-バリン　$C_5H_{11}NO_2$
分子量：L-イソロイシン　131.17
L-ロイシン　131.17
L-バリン　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（IUPAC）
L-ロイシン　：(2*S*)-2-Amino-4-methylpentanoic acid（IUPAC）
L-バリン　：(2*S*)-2-Amino-3-methylbutanoic acid（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

各アミノ酸の記号は以下のとおり

アミノ酸	3 文字	1 文字
L-イソロイシン	Ile	I
L-ロイシン	Leu	L
L-バリン	Val	V

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、味はわずかに甘いが、後に苦い。

(2) 溶解性

各種溶媒における溶解度

1) L-イソロイシン：本品は希塩酸に溶ける。

溶媒	溶解度	日局の溶解度表記
ギ酸		溶けやすい
水	23～30mg/mL（20℃）	やや溶けにくい
エタノール(95)		ほとんど溶けない

2) L-ロイシン：本品は希塩酸に溶ける。

溶媒	溶解度	日局の溶解度表記
ギ酸		溶けやすい
水	約 11.5～15 mg/mL（20℃）	やや溶けにくい
エタノール(95)		ほとんど溶けない

3) L-バリン：本品は希塩酸に溶ける。

溶媒	溶解度	日局の溶解度表記
ギ酸		溶けやすい
水	約 46～60 mg/mL（20℃） 88.5 μg/L（25℃）	やや溶けやすい
エタノール(95)	1g/10,000mL	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

該当資料なし

(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℃

L-ロイシン：分解点 293～295℃、昇華 145～148℃

L-バリン：融点 315℃（closed capillary）

(5) 酸塩基解離定数

L-イソロイシン：pK_1＝2.26、pK_2＝9.62

L-ロイシン：pK_1＝2.36、pK_2＝9.60

L-バリン：pK_1＝2.32、pK_2＝9.62

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

1) 旋光度〔α〕$^{20}_{D}$

L-イソロイシン：＋39.5～＋41.5°　（乾燥後、1g、6mol/L 塩酸試液、25mL、100mm）
L-ロイシン：＋14.5～＋16.0°　（乾燥後、1g、6mol/L 塩酸試液、25mL、100mm）
L-バリン：＋26.5～＋29.0°　（乾燥後、2g、6mol/L 塩酸試液、25mL、100mm）

2) pH

L-イソロイシン：1.0g を水 100mL に溶かした液の pH は 5.5～6.5 である。
L-ロイシン：1.0g を水 100mL に溶かした液の pH は 5.5～6.5 である。
L-バリン：0.5g を水 20mL に溶かした液の pH は 5.5～6.5 である。

3) 等電点

L-イソロイシン：5.94
L-ロイシン：5.98
L-バリン：5.96

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

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

4. 有効成分の定量法

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

区別： 顆粒剤

性状： ヘパアクト配合顆粒の内容物は白色の粒で、特異な芳香があり、味はわずかに甘いが、後に苦い。

本品は分包された顆粒剤である。

販売名	性状			
ヘパアクト配合顆粒	色調	性状	味	におい
	白色	粒	わずかに甘いが、後に苦い	特異な芳香がある

(2) 製剤の物性

1) 質量偏差試験：

本品は、日局一般試験法 製剤均一性試験法 質量偏差試験 錠剤とカプセル剤以外の固形製剤の項に準じて試験を行うとき、これに適合する。

2) 崩壊試験：

日局 一般試験法 崩壊試験法 (1)即放性製剤の項に準じて試験を行った。

崩壊時間(分)は以下のとおり。（試験液：水）

Lot.No.	崩壊時間
1	2.1～2.7
2	2.1～2.6
3	1.7～2.3

3) 粒度試験：

日局 一般試験法 製剤の粒度の試験法 (1)顆粒剤の項に準じて試験を行った。

試験結果は以下のとおり。

Lot.No.	ふるい	結果
1	10 号通過	全て通過
	12 号残留	0%
	42 号通過	0.2～0.3%
2	10 号通過	全て通過
	12 号残留	0%
	42 号通過	0.3～0.4%
3	10 号通過	全て通過
	12 号残留	0%
	42 号通過	3.0～3.6%

(3) 識別コード

該当しない

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1 包 4,500mg 中

日局 L-イソロイシン　952mg
日局 L-ロイシン　1,904mg
日局 L-バリン　1,144mg

(2) 添加物

アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物)、D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、香料

(3) その他

該当しない

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

各種条件下における安定性 [1)2)]

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速試験	40℃ 75%RH	6 ヶ月	最終包装製品	規格に適合
長期保存試験	室温 なりゆき湿度	3 年	最終包装製品	規格に適合

試験項目： 性状、確認試験、重量偏差試験、崩壊試験、粒度試験、定量試験（加速試験）
性状、確認試験、崩壊試験、粒度試験、質量偏差試験、定量試験（長期保存試験）

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（物理化学的変化）

該当しない

7. 溶出性

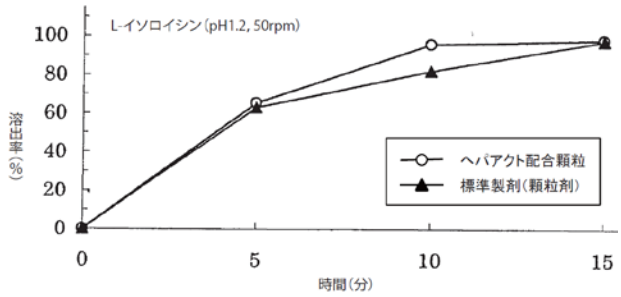
溶出挙動における類似性 [3)]

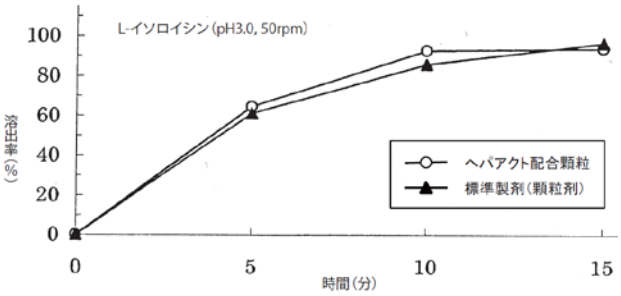
本製剤は後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 9 年 12 月 22 日付 医薬審第 487 号）に準拠。

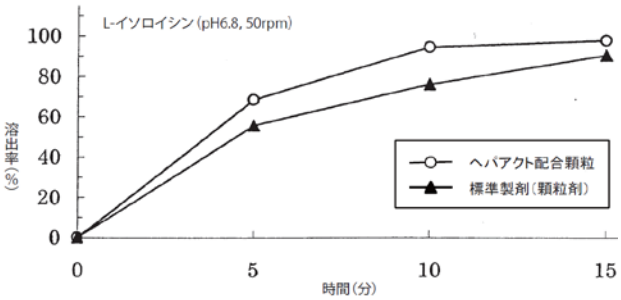
（方法）日局溶出試験法 パドル法
試験条件： 回転数： 50rpm、100rpm
試験液： pH1.2、pH3.0、pH6.8、水（50rpm）
pH3.0（100rpm）
判定基準：15 分時点で 85%以上

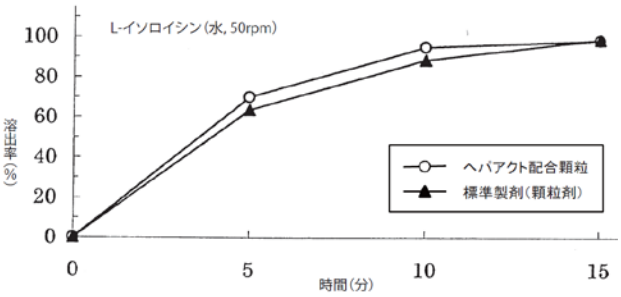
（結果）溶出試験を実施した結果、ヘパアクト配合顆粒と標準製剤の溶出挙動は基準に適合した。

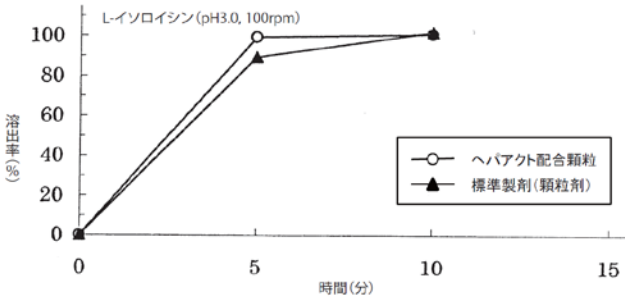
(1) L-イソロイシン



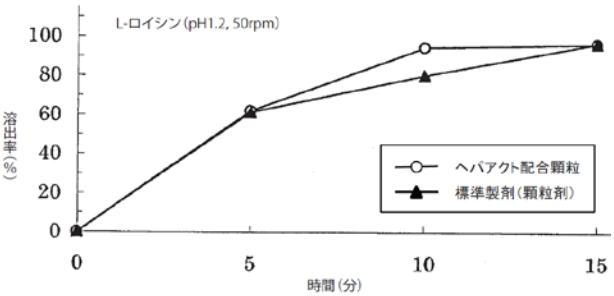


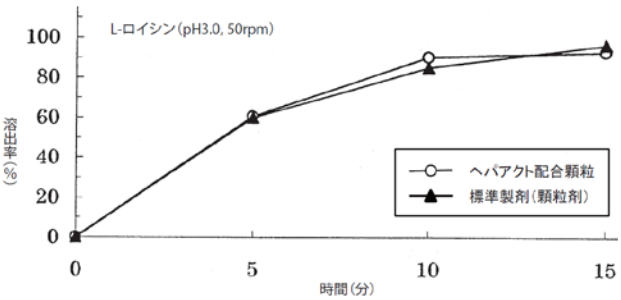


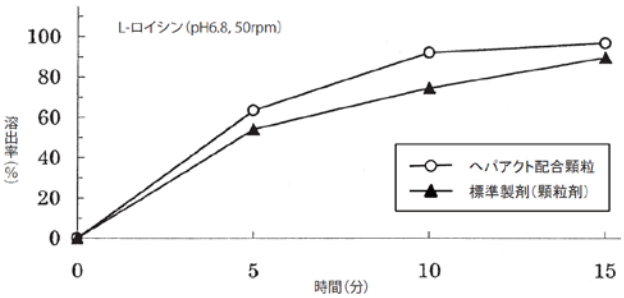


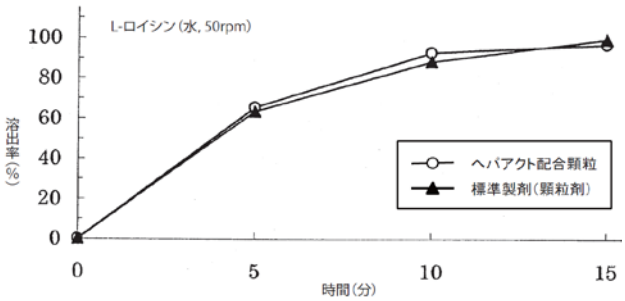


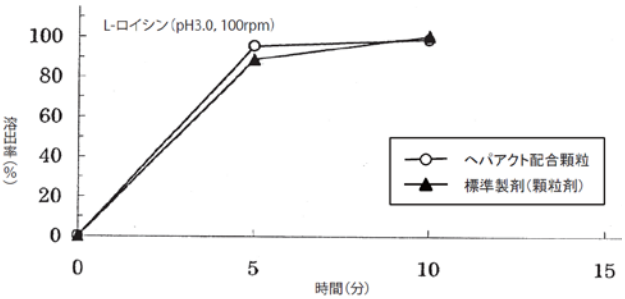
(2) L-ロイシン



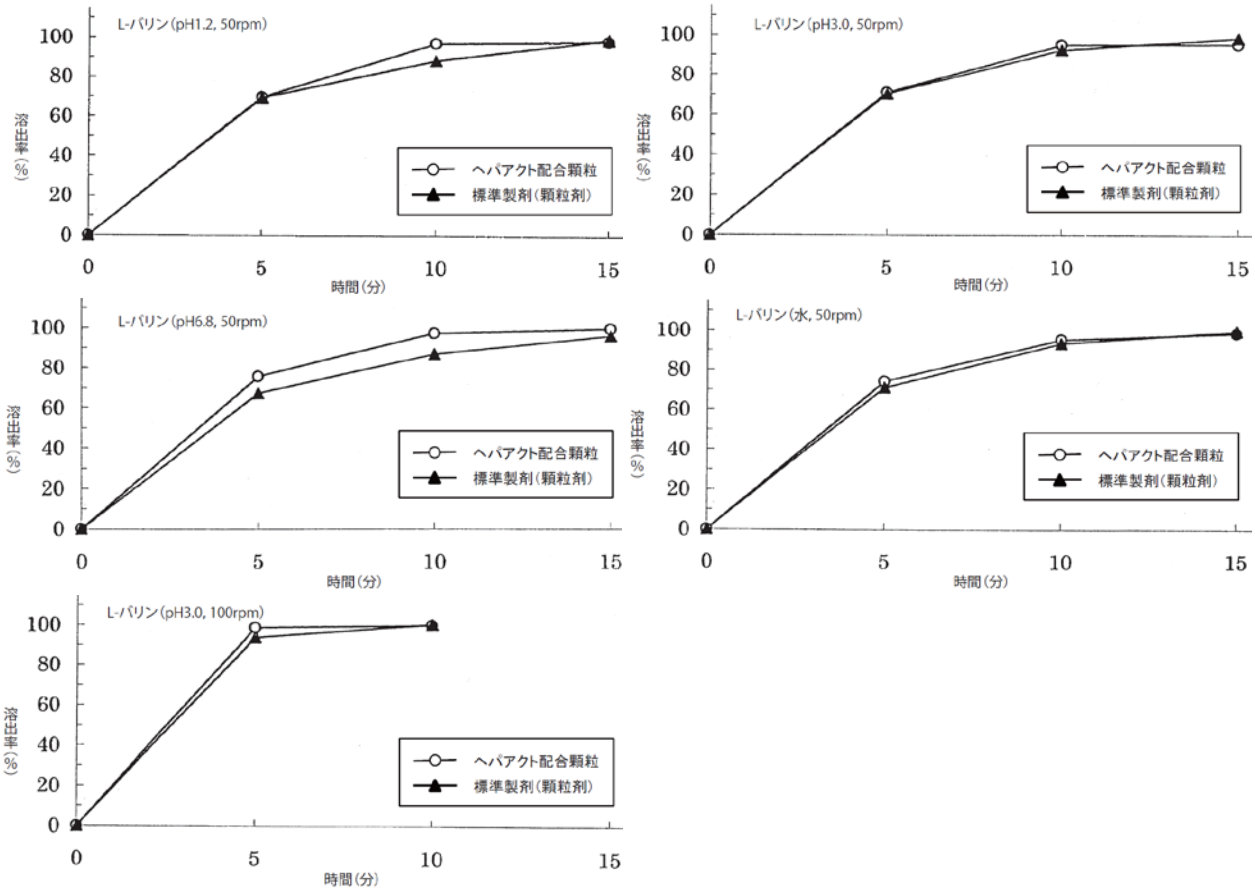








(3) L-バリン



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

液体クロマトグラフィー（試料溶液及び標準溶液から得たそれぞれのピークの保持時間は等しい）

10. 製剤中の有効成分の定量法

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. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

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 3mg/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（4.50g）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

該当資料なし

(4) 探索的試験

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

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

アミノ酸製剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序[4)]

イソロイシン・ロイシン・バリン顆粒は、分岐鎖アミノ酸 3 種からなる製剤で、非代償性肝硬変患者における低アルブミン血症の治療に用いられる。

(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[5)]

「Ⅶ-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

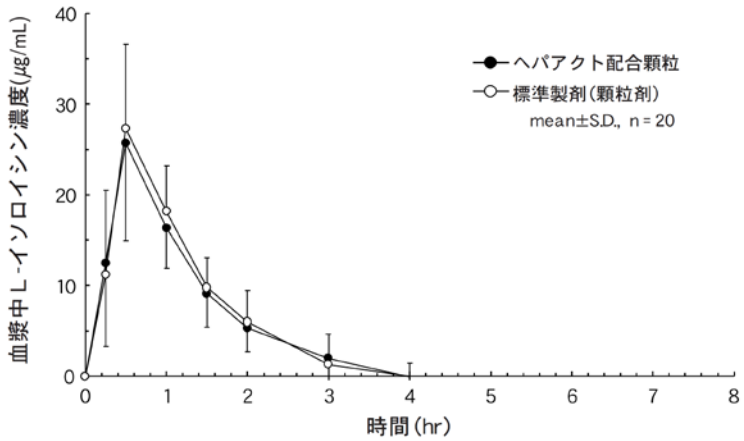
＜生物学的同等性試験＞[5)]

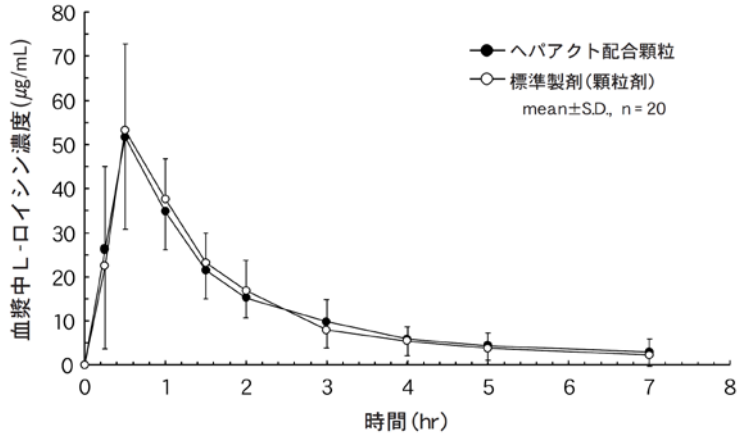
本製剤は後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 9 年 12 月 22 日付 医薬審第 487 号）に準拠。

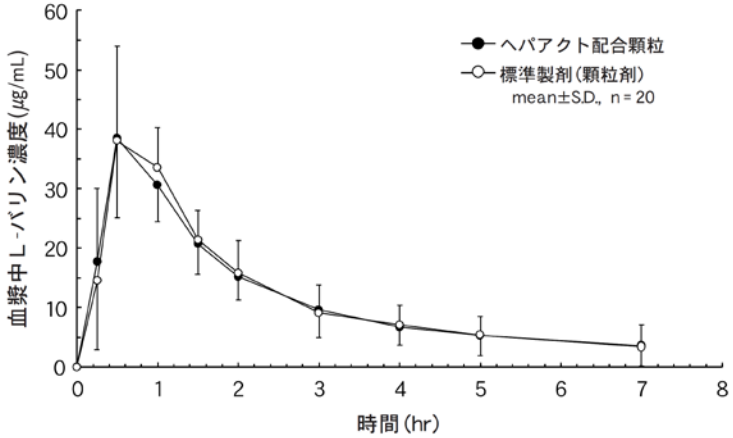
ヘパアクト配合顆粒及び標準製剤（顆粒剤）をクロスオーバー法によりそれぞれ 1 包〔分岐鎖アミノ酸として 4g（L-イソロイシン 952mg、L-ロイシン 1904mg 及び L-バリン 1144mg)〕健康成人男子に絶食単回経口投与して 3 成分の血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

	成分名	$AUC_{0\text{-}7}$ (μg・hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
ヘパアクト配合顆粒	L-イソロイシン	32.4±7.6	27.6±8.6	0.61±0.24	0.67±0.47
	L-ロイシン	90.8±18.1	55.3±16.9	0.61±0.24	1.53±0.53
	L-バリン	84.3±19.0	42.4±11.1	0.65±0.24	1.85±0.68
標準製剤（顆粒剤）	L-イソロイシン	34.5±8.3	30.0±6.9	0.61±0.24	0.70±0.31
	L-ロイシン	90.2±19.1	59.2±14.9	0.61±0.24	1.37±0.42
	L-バリン	85.3±21.8	42.8±8.1	0.63±0.22	1.76±0.69

注）経口投与前からの濃度変化量より算出した。 (mean±S.D.,n＝20)







血漿中濃度並びに 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) 解析方法

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

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

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. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

●禁忌（次の患者には投与しないこと）

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.効能又は効果」を参照。

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.用法及び用量」を参照。

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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

該当しない

(3) その他の副作用

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

該当しない

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

該当しない

15. その他の注意

該当しない

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**

製　　剤：	ヘパアクト配合顆粒	該当しない
有効成分：	L-イソロイシン	該当しない
	L-ロイシン	該当しない
	L-バリン	該当しない

2. **有効期間又は使用期限**

使用期限：3 年（安定性試験結果に基づく）

3. **貯法・保存条件**

室温保存、遮光した気密容器

4. **薬剤取扱い上の注意点**

(1) **薬局での取扱いについて**

該当資料なし

(2) **薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）**

該当資料なし

(3) **調剤時の留意点について**

該当資料なし

5. **承認条件等**

該当しない

6. **包装**

4.5g×84 包、4.5g×210 包

7. **容器の材質**

分包外皮の材質：ポリエチレントリナフテート、アルミニウム

8. **同一成分・同効薬**

同一成分薬：リーバクト配合顆粒・配合経口ゼリー
同　効　薬：該当しない

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**

製造販売承認年月日：2009 年 6 月 26 日
承　認　番　号：21500AMZ00181

ヘパアクト顆粒（旧販売名）
製造販売承認年月日：2003 年 3 月 12 日
承　認　番　号：22100AMX01398000

11. **薬価基準収載年月日**

2009 年 9 月 25 日
（ヘパアクト顆粒（旧販売名）：2003 年 7 月 4 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、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9 桁）番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
ヘパアクト配合顆粒	115306401	3253003D3011	621530601

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

1) 東亜薬品株式会社：安定性に関する資料（社内資料）
2) 東亜薬品株式会社：安定性に関する資料（社内資料）
3) 東亜薬品株式会社：溶出に関する資料（社内資料）
4) 第十六改正日本薬局方解説書　C-544、廣川書店、東京（2011）
5) 東亜薬品株式会社：生物学的同等性に関する資料（社内資料）

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

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

その他の関連資料