

# 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

抗生物質・化学療法剤耐性 乳酸菌製剤

**レベニン<sup>®</sup>散**  
**レベニン<sup>®</sup>錠**

**LEBENIN<sup>®</sup> POWDER/LEBENIN<sup>®</sup> TABLETS**

剤形	レベニン散：散剤 レベニン錠：素錠
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	レベニン散：1g中に耐性乳酸菌18mgを含有 レベニン錠：1錠中に耐性乳酸菌18mgを含有
一般名	和名：耐性乳酸菌 洋名：Antibiotics-Resistant Lactic Acid Bacteriae
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： レベニン散：2008年2月26日（販売名変更による） レベニン錠：2015年8月17日 薬価基準収載年月日： レベニン散：2008年6月20日（販売名変更による） レベニン錠：2015年12月11日 発売年月日： レベニン散：1970年8月1日（販売名変更後の販売年月：2008年8月） レベニン錠：2016年2月8日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：わかもと製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	わかもと製薬株式会社 メディカルインフォメーション TEL：03-3279-0379、FAX：03-3279-1272 医療関係者向けホームページ： <a href="https://www.wakamoto-pharm.co.jp/">https://www.wakamoto-pharm.co.jp/</a>

本IFは2017年4月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

# 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(<http://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、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。

(2013年4月改訂)

# 目次

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

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

抗生物質の副作用の一つとして、下痢、軟便、腹部膨満感等の消化器症状を挙げるができる。これらの症状は、投与された抗生物質により乳酸菌等の宿主にとって有用な働きをする細菌が減少し、代わって抗生物質に耐性の平素無害菌（日和見菌）が勢力を増大させる菌交代現象が原因と考えられる。

乳酸菌は、乳酸や酢酸等の有機酸を産生することで腸内細菌叢を正常化すると共に、腸壁に適度な刺激を与えて腸液の分泌・蠕動運動を促進し、整腸効果を発揮するが、抗生物質・化学療法剤に感受性の乳酸菌では、乳酸菌の増殖が抑制されるため、十分な整腸効果を発揮することができない。

わかもと製薬株式会社は1958年より乳酸菌製剤の開発に着手した。レベニン散は、ヒトの腸内に常在しストレプトコッカス・フェカリス、ラクトバチルス・アシドフィルス及びビフィドバクテリウム・インファンティスの3菌種に抗生物質・化学療法剤に対する耐性を付与した耐性乳酸菌製剤である。各科領域における抗生物質、化学療法剤による消化器症状に対して有用性が確認され、1963年にレベニンとして医薬品製造承認を取得した。その後、再評価が実施され、1984年6月に医薬品再評価結果 その22（消化器官用剤）が通知された。

なお、レベニンは、「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日医薬発第935号）に基づき、2008年に販売名を「レベニン散」に変更している。

レベニン錠は、2012年よりレベニン散の錠剤として開発に着手し、2015年8月に製造販売承認を取得した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 3菌種（ストレプトコッカス・フェカリス、ラクトバチルス・アシドフィルス、ビフィドバクテリウム・インファンティス）を配合した耐性乳酸菌製剤である。
- (2) 抗生物質・化学療法剤投与時の腸内菌叢の異常（下痢症、腸炎など）を改善する。  
（「V. 治療に関する項目-3.臨床成績」の項 参照）

## 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

レベニン散

レベニン錠

##### (2) 洋名

LEBENIN POWDER

LEBENIN TABLETS

##### (3) 名称の由来

ドイツ語のLEBEN（生きているの意味を持つ）及び「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日付医薬発第935号）に基づく

#### 2. 一般名

##### (1) 和名(命名法)

耐性乳酸菌

##### (2) 洋名(命名法)

Antibiotics-Resistant Lactic Acid Bacteriae

##### (3) ステム

該当しない

#### 3. 構造式又は示性式

該当しない

#### 4. 分子式及び分子量

該当しない

#### 5. 化学名(命名法)

該当しない

#### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

#### 7. CAS登録番号

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

白色～わずかに黄褐色の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。

#### (2) 溶解性

該当資料なし

#### (3) 吸湿性

該当資料なし

#### (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

該当しない

#### (6) 分配係数

該当しない

#### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

### 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

日本薬局方外医薬品規格「耐性乳酸菌」の確認試験法による

### 4. 有効成分の定量法

日本薬局方外医薬品規格「耐性乳酸菌」の定量法による

## IV. 製剤に関する項目




## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別、外観及び性状

## 【レベニン散】

剤形	散剤
性状	白色の散剤。においはなく、味はわずかに甘い。

## 【レベニン錠】

剤形	素錠					
性状	白色～わずかに淡黄褐色の素錠。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。					
外形	表 	裏 	側面 	直径 8mm	厚さ 約 4.1mm	質量 200mg

## (2) 製剤の物性

## 【レベニン散】

	測定値	
粒度	18号 (850 $\mu$ m) での残留：0	30号 (500 $\mu$ m) での残留：5%以下

## 【レベニン錠】

	測定値
硬度	39.2N以上

## (3) 識別コード

【レベニン散】 ⊗LNP 1g (分包品のみ)

【レベニン錠】 W 55

## (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

【レベニン散】 1g中に耐性乳酸菌18mgを含有

【レベニン錠】 1錠中に耐性乳酸菌18mgを含有

## (2) 添加物

【レベニン散】 乳糖水和物、バレイショデンプン、デキストリン

【レベニン錠】 粉末還元麦芽糖水アメ、乳糖水和物、バレイショデンプン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム

## (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

## 【レベニン散】

長期保存試験<sup>1)</sup>、加速試験<sup>2)</sup>、開封後安定性試験<sup>3)</sup>、分包後安定性試験<sup>4)</sup>

試験項目：性状\*、乾燥減量\*（参考値）、含量 \*：長期保存試験、加速試験のみ

試験	保存条件		保存期間	保存形態	結果
	温度	湿度			
長期保存試験	25±1℃	60±5%RH	3年6ヵ月	バラ：最終包装品のスケール ダウン100g包装 分包：最終包装	規格に適合
加速試験	40±1℃	75±5%RH	6ヵ月	バラ・分包：最終包装	規格に適合
開封後の 安定性試験	5℃	52%RH	4週	バラ包装：100gずつ抜き取り、 チャックを閉じて保存する操 作を週2回実施。	規格に適合
	20℃	75%RH			
	25℃	82%RH			
	30℃	92%RH			
分包後の 安定性試験	5℃	52%RH	4週	セロハンラミネート分包 (1包あたり1g)	規格に適合
	20℃	75%RH			3週まで規格内 (4週で含量低下)
	25℃	82%RH			3日で含量低下
	30℃	92%RH			

## 【レベニン錠】

長期保存試験<sup>5)</sup>、加速試験<sup>6)</sup>、苛酷試験<sup>7)</sup>、開封後安定性試験<sup>8)</sup>、分包後安定性試験<sup>9)</sup>

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性試験\*、崩壊性試験\*\*、含量

\*：苛酷試験、分包後安定性試験で未実施 \*\*：分包後安定性試験で未実施

試験	保存条件		保存期間	保存形態	結果	
	温度	湿度				
長期保存試験	25±2℃	60±5%RH	3年	PTPシート+アルミ袋	規格に適合	
加速試験	40±1℃	75±5%RH	6ヵ月	PTPシート+アルミ袋	規格に適合	
苛酷試験	温度	60±1℃	—	2週	PTPシート+アルミ袋	1週まで規格内 (2週で含量低下、確認試験 が規格外)
	湿度	25±2℃	60±5%RH	28日	無包装（ガラスシャーレ）	規格に適合
	光	25±2℃	45±5%RH	120万 lx・hr		規格に適合
開封後安定性 試験	25±2℃	60±5%RH	3ヵ月	PTPシート	規格に適合	
分包後安定性 試験	25±2℃	60±5%RH	12週	セロハンラミネート分包 +紙封筒	8週まで規格内 (12週で確認試験が規格外)	
	30±2℃	70±5%RH	8週		2週まで規格に適合 (4週で確認試験が規格外)	
	30±2℃	70±5%RH	12週	セロハンラミネート分包 +アルミ袋（乾燥剤入り）	規格に適合	

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

##### 6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

##### 7. 溶出性

該当しない

##### 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

###### 【レベニン散】

###### (1) 耐性乳酸菌 (ストレプトコッカス・フェカリス)

定量法で得た試料溶液を、ストレプトコッカス・フェカリス選択カンテン培地で 35～37℃72 時間以上嫌気培養しグラム染色法により試験を行うとき、菌は黒紫色に染まる。(グラム陽性の球菌)

###### (2) 耐性乳酸菌 (ラクトバチルス・アシドフィルス)

定量法で得た試料溶液を、ラクトバチルス・アシドフィルス選択カンテン培地で 35～37℃72 時間以上嫌気培養しグラム染色法により試験を行うとき、菌は黒紫色に染まる。(グラム陽性の桿菌)

###### (3) 耐性乳酸菌 (ビフィドバクテリウム・インファンティス)

定量法で得た試料溶液を、ビフィドバクテリウム・インファンティス選択カンテン培地で 35～37℃72 時間以上嫌気培養しグラム染色法により試験を行うとき、菌は黒紫色に染まる。(グラム陽性の多形性桿菌)

###### 【レベニン錠】

###### (1) 耐性乳酸菌 (ストレプトコッカス・フェカリス)

定量法で得た試料溶液を、ストレプトコッカス・フェカリス選択カンテン培地で 36±2℃72 時間以上嫌気培養しグラム染色法により試験を行うとき、菌は黒紫色に染まる。(グラム陽性の球菌)

###### (2) 耐性乳酸菌 (ラクトバチルス・アシドフィルス)

定量法で得た試料溶液を、ラクトバチルス・アシドフィルス選択カンテン培地で 36±2℃72 時間以上嫌気培養しグラム染色法により試験を行うとき、菌は黒紫色に染まる。(グラム陽性の桿菌)

###### (3) 耐性乳酸菌 (ビフィドバクテリウム・インファンティス)

定量法で得た試料溶液を、ビフィドバクテリウム・インファンティス選択カンテン培地で 36±2℃72 時間以上嫌気培養しグラム染色法により試験を行うとき、菌は黒紫色に染まる。(グラム陽性の多形性桿菌)

##### 10. 製剤中の有効成分の定量法

###### 【レベニン散】

本品約2gを用いて試料溶液を調製する。

試料溶液を、耐性乳酸菌試験用カンテン培地に塗布した後、35～37℃で72～120時間嫌気培養し、出現した集落をかぞえ、平均集落数を求める。

###### 【レベニン錠】

本品20個以上を粉末とし、この粉末約2gを用いて試料溶液を調製する。

試料溶液を、カンテン培地に塗布した後、36±2℃で72～120時間嫌気培養し出現した集落をかぞえ、平均集落数を求めて、生菌数を算出する。

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

- 下記抗生物質、化学療法剤投与時の腸内菌叢の異常による諸症状の改善  
 ペニシリン系、セファロスポリン系、アミノグリコシド系、マクロライド系、テトラサイクリン系、ナリジクス酸

### 2. 用法及び用量

#### 【レベニン散】

通常成人1日3gを3回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

#### 【レベニン錠】

通常成人1日3錠を3回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

### 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

##### 【レベニン散】

##### ①小児下痢症に対する一般臨床試験<sup>10)</sup>

感冒性下痢症、急性胃腸炎及び肺炎による小児下痢症を対象として、抗生物質と本剤を同時に経口投与した一般臨床試験 25 例における有効症例数は次のとおりであった。

対象疾患名	有効症例数
感冒性下痢症	11 例 / 14 例
急性胃腸炎による下痢症	3 例 / 8 例
肺炎による下痢症	2 例 / 3 例

##### ②内科領域の患者に対する一般臨床試験<sup>11)</sup>

下痢、腹部膨満感、腹痛などを訴えた患者及び治療として抗生物質の内服投与が必要であった患者を対象とした一般臨床試験26例における疾患別及び目標症状別の有効症例数は次のとおりであった。

##### ・症状別の臨床効果

	有効症例数
急性大腸炎	6例 / 7例
抗生物質投与疾患	4例 / 5例
過敏性大腸症候群	5例 / 8例
その他	2例 / 6例

##### ・目標症状別の臨床効果

	有効症例数
下痢・粘液便	9例 / 11例
抗生物質性腸炎予防	4例 / 5例
腹部膨満感	3例 / 5例
腹痛	1例 / 5例

#### (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

ビフィズス菌、ラクトミン、カゼイ菌、酪酸菌他

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ストレプトコッカス・フェカリス及びラクトバチルス・アシドフィルスは小腸において、ビフィドバクテリウム・インファンティスは小腸下部から大腸において優勢に生息し、乳酸や酢酸を産生して有害菌の増殖を抑制する<sup>12,13)</sup>。

また、これらの乳酸菌が産生した乳酸や酢酸は腸壁に適度な刺激を与えて腸液の分泌、腸管吸収、蠕動運動を促進する。その結果、腸内菌叢を正常化し、消化器症状を改善する<sup>12)-22)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 腸内菌叢に及ぼす影響

###### ①腸内好気性菌への影響 (*in vivo*、ラット)<sup>14)</sup>

ラットにエリスロマイシン及びレベニンを投与することにより、レベニンの腸内好気性菌（大腸菌、腸球菌、乳酸桿菌、スタフィロコッカス、酵母様菌）への影響と、エリスロマイシンへの腸内耐性菌の出現頻度を調べた。

その結果、エリスロマイシン単独投与群での酵母様菌において、増加が見られたが、レベニンを投与群では酵母様菌の増殖は見られなかった。

その他の好気性菌では、エリスロマイシン及びレベニン投与での菌叢の影響は見られなかった。

###### ②腸内嫌気性菌への影響 (*in vivo*、ラット)<sup>15)</sup>

ラットにレベニンまたはクロラムフェニコールの単独および併用投与した場合、またはレベニンとオキシテトラサイクリンを単独および併用投与した場合の、腸内菌叢（主に嫌気性菌）の影響を調べた。

その結果、クロラムフェニコールを単独投与すると嫌気性菌はいずれも減少したが、その後レベニンを併用したところ、嫌気性菌、ことにグラム陰性菌の菌叢の回復が見られた。

またオキシテトラサイクリン単独投与では、ブドウ球菌を除き腸内菌が減少したが、レベニンを併用することによりラットの腸内細菌叢への影響は見られなかった。

##### 2) 抗生物質投与時の下痢に対する作用 (*in vivo*、ラット)<sup>16)</sup>

ラットに、エリスロマイシンを単独投与した場合、エリスロマイシンとレベニンを併用した場合、及びエリスロマイシン単独投与後にレベニンを投与した場合のレベニンの効果を調べた。

その結果、エリスロマイシン単独群に軟便が多く、エリスロマイシンとレベニンの併用群及びエリスロマイシン単独投与後にレベニンを投与した群では軟便が認められなかった。

3) 抗生物質、化学療法剤に対する耐性値 (*in vitro*)<sup>17)</sup>

本剤は、ペニシリン系、セファロスポリン系、アミノグリコシド系、マクロライド系、テトラサイクリン系、ナリジクス酸に対する耐性値 (Maximum Allowable Concentration:MAC 値) が100 $\mu$ g/mLあることが確認されている\*。

\* : MAC値が100 $\mu$ g/mL以上が耐性値の目安

4) 有機酸産生

①菌種別 (*in vitro*)<sup>18)</sup>

ストレプトコッカス・フェカリス及びラクトバチルス・アシドフィルスは乳酸を、ビフィドバクテリウム・インファンティスは乳酸及び酢酸をそれぞれ産生した。またこれらの耐性乳酸菌3菌種の混合培養でも乳酸と酢酸の産生が認められた。

②剤形別 (*in vitro*)<sup>19)</sup>

レベニン散、レベニン錠ともに、乳酸は培養開始直後から24時間で産生し、ほぼ最大産生量に達した。酢酸は培養開始直後から48時間で産生し、ほぼ最大産生量に達した。

5) 人工胃液耐性試験 (*in vitro*)<sup>19)</sup>

37 $^{\circ}$ Cにて静置したpH4.0の人工胃液に各乳酸菌を接種し、生菌数を経時的に測定した結果、レベニン散及びレベニン錠に配合されている各乳酸菌の人工胃液中での生菌数は、120分後においてもほぼ接種時の菌数が維持された。

6) 胆汁酸塩耐性試験 (*in vitro*)<sup>19)</sup>

各乳酸菌のグリココール酸ナトリウム濃度100~1500 $\mu$ g/mLに対する増殖率は91~104%であり、グリココール酸塩の影響はほとんど受けなかった。

7) 薬力学的試験 (生物学的同等性試験)<sup>20)</sup>

方法 : 溶出試験器のベッセルを胃に見立てて、pHをpH6.0から3.0に4時間かけて経時変動させた試験液中の菌の生存性を比較し、レベニン散とレベニン錠の生菌数を経時的に比較した。

結果 : 生菌数の平均値の差の90%信頼区間を算出した結果、レベニン散とレベニン錠は、治療学的に同等であること (生物学的同等性) が確認された。

<参考>

1) 薬剤耐性の非伝達性

①混合培養での非伝達性 (*in vitro*)<sup>21)</sup>

大腸菌*E.coli*と耐性乳酸菌との単独および混合培養により耐性スペクトルを調べたが、単独培養と混合培養で大腸菌*E.coli*の耐性スペクトルは変わらなかった。

また病原性のグラム陽性球菌*Staphylococcus aureus*についても同様に調べたが、*Staphylococcus aureus*の耐性スペクトルも変わらなかった。

以上より耐性乳酸菌の耐性が伝達された形跡は認められなかった。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ②レベニン服用者での非伝達性（健康成人男子）<sup>22)</sup>

健康成人男子5例にレベニンを15日間連続投与し、糞便中の*Enterobacteriaceae*、*Streptococcus*、*Bacteroidaceae*、*Bifidobacterium*、*Clostridium*、及び*Peptococcaceae*の各抗生物質に対する感受性の変化を経時的に調べた。

その結果、糞便中の各細菌への感受性の変化は認められず、耐性の伝達は認められなかった。

## 2) 病原菌増殖への影響

### ①レベニン混合培養での病原菌増殖の影響（*in vitro*）<sup>18)</sup>

本剤の耐性乳酸菌を4種類の病原菌（クロストリジウム・ディフィシレ、シュードモナス・エルジノーサ、カンジダ・アルビカンス、カンピロバクター・ジェジュニ）と各々混合培養した結果、それぞれの病原菌の増殖を抑制した。

### ②レベニン培養上清での病原菌増殖の影響

（ストレプトコッカス・フェカリス単剤との比較）（*in vitro*）<sup>19)</sup>

レベニン散または乳酸菌ストレプトコッカス・フェカリスのみを配合した製剤（PCR単独製剤）の培養上清を病原菌（MRSA：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、ETEC：毒素原性大腸菌、Cp：クロストリジウム・パーフリゲンズ）と混合培養した。

その結果、レベニン散の培養上清は、MRSA、ETEC、Cpの増殖を抑制した。

その抑制効果はPCR単独製剤の培養上清より抑制率は高かった。

## 3) レベニンの糞便中腐敗産物への影響、腸内好気性菌への影響（透析患者）<sup>23)</sup>

透析患者20例に対し、レベニンを1日2回投与し、2週間後に糞便中のフェノール、p-クレゾール、インドールの腐敗産物を測定し、同時に好気生菌の菌数を測定した。

その結果、糞便中の腐敗代謝産物を軽減し、好気生菌の割合を減少させた。

## (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

---

本剤は生菌製剤であり、吸収されて薬効を発現する医薬品ではない。

### 1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

該当しない

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当しない

(4) 中毒域

該当しない

(5) 食事・併用薬の影響

該当しない

(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

該当しない

### 2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当しない

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

該当しない

(5) クリアランス

該当しない

(6) 分布容積

該当しない

## VII. 薬物動態に関する項目

### (7) 血漿蛋白結合率

該当しない

## 3. 吸収

該当しない

## 4. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当しない

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当しない

### (3) 乳汁への移行性

該当しない

### (4) 髄液への移行性

該当しない

### (5) その他の組織への移行性

該当しない

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当しない

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種

該当しない

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当しない

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

糞便

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

【レベニン散】

レベニン散経口投与後のヒト糞便中耐性乳酸菌数（健常人）<sup>24)</sup>

健常人にレベニン散を3日間経口投与し、糞便中の耐性乳酸菌数を測定した結果、耐性乳酸菌は投与後2日目より糞便中に認められ、耐性乳酸菌の菌数は3日目に最大となり、7日目ではほとんど認められなかった。

7. トランスポーターに関する情報

該当しない

8. 透析等による除去率

該当しない

## 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)

該当しない

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

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

該当しない

(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

該当しない

(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

該当資料なし

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当資料なし

11. 小児等への投与

該当資料なし

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

【レベニン錠】

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

15. その他の注意

該当しない

16. その他

「牛乳成分含有の活性生菌製剤について」(平成11年5月12日付 医薬安第50号 厚生省医薬安全局安全対策課長通知)に該当しない。

## 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」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

レベニン散のLD<sub>50</sub><sup>25)</sup>

動物種	性	投与経路	LD <sub>50</sub>
マウス	雄 (n=7)	経口	>20.0g/kg
	雌 (n=7)	経口	>20.0g/kg
ラット	雄 (n=7)	経口	>16.0g/kg
	雌 (n=7)	経口	>16.0g/kg

(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

ストレプトコッカス・フェカリスの溶血性 (*in vitro*)<sup>26)</sup>

レベニンで使用されているストレプトコッカス・フェカリス菌に溶血性 (ヘモリジン産生) は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

## 1. 規制区分

該当しない

## 2. 有効期間又は使用期限

【レベニン散】使用期間：3年6ヵ月      【レベニン錠】使用期間：3年

## 3. 貯法・保存条件

防湿、気密容器、室温保存

## 4. 薬剤取扱い上の注意点

## (1) 薬局での取扱い上の留意点について

特になし

## (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)

- ・「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目.-14. 適応上の注意の項」参照
- ・くすりのしおり：有り

## (3) 調剤時の留意点について

特になし

## 5. 承認条件等

該当しない

## 6. 包装

【レベニン散】：1kg（バラ）、1g×1200包（分包）

【レベニン錠】：120錠・600錠・1200錠（PTP）

## 7. 容器の材質

【レベニン散】

バラ包装		分包包装	
外箱	紙	外箱	紙
外袋	ポリエチレン、金属	分包	ポリエチレン、金属
内袋	ポリエチレン		

【レベニン錠】

PTP包装	
外箱	紙
ピロー包装	ポリエチレン、金属
PTP	ポリ塩化ビニル、金属

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分：該当しない

同効薬：耐性乳酸菌散10%、耐性乳酸菌散0.6%、耐性乳酸菌散1%、耐性乳酸菌錠6mg等

X. 管理的事項に関する項目

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
レベニン散	2008年2月26日	22000AMX00080

<旧販売名>

レベニン	1963年5月15日
------	------------

販売名	承認年月日	承認番号
レベニン錠	2015年8月17日	22700AMX00774

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
レベニン散	2008年6月20日

<旧販売名>

レベニン	1970年8月1日	経過措置期間終了：2009年3月31日
------	-----------	---------------------

販売名	薬価基準収載年月日
レベニン錠	2015年12月11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

再評価結果公表年月日：1984年6月1日（消化器官用剤）

結果内容：有用性が認められる

（有効であることが推定できる効能又は効果）

下記抗生物質、化学療法剤投与時の腸内菌叢の異常による諸症状の改善

ペニシリン系、セファロスポリン系、アミノグリコシド系、マクロライド系、テトラサイクリン系、ナリジクス酸

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

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
レベニン散	104209201	2316016B1039	620007148
レベニン錠	124512701	2316016F1022	622451201

17. 保険給付上の注意

本剤は診療上の後発医薬品である。



---

## XI . 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) わかもと製薬株式会社 社内資料 [レベニン散 長期保存試験]
- 2) わかもと製薬株式会社 社内資料 [レベニン散 加速試験]
- 3) わかもと製薬株式会社 社内資料 [レベニン散 開封後安定性試験]
- 4) わかもと製薬株式会社 社内資料 [レベニン散 分包後安定性試験]
- 5) わかもと製薬株式会社 社内資料 [レベニン錠 長期保存試験]
- 6) わかもと製薬株式会社 社内資料 [レベニン錠 加速試験]
- 7) わかもと製薬株式会社 社内資料 [レベニン錠 苛酷試験]
- 8) わかもと製薬株式会社 社内資料 [レベニン錠 開封後安定性試験]
- 9) わかもと製薬株式会社 社内資料 [レベニン錠 分包後安定性試験]
- 10) 大沢昭則 他：小児外科・内科 8 (7) : 917-923,1976
- 11) 川上 澄 他：基礎と臨床9(5):940-943,1975
- 12) 矢島高二：腸内菌叢の動態,臨床生理学シリーズ6 (南江堂) : p232-240,1990
- 13) 伊藤喜久治：乳酸菌の保健機能と応用 (シーエムシー出版) : p24-34,2013
- 14) 小林時夫 他：基礎と臨床7 (14) : 3584-3591,1973
- 15) 小林時夫 他：基礎と臨床8 (1) : 43-50,1974
- 16) 小林時夫 他：基礎と臨床7 (14) : 3578-3583,1973
- 17) わかもと製薬株式会社 社内資料 [レベニン抗菌薬等耐性値 (MAC)]
- 18) 村山 力 他：臨床と細菌10 (4) : 447-455,1983
- 19) 中林夏子 他：診療と新薬52 (9) 864-870,2015
- 20) わかもと製薬株式会社 社内資料 [レベニン錠 生物学的同等性試験]
- 21) わかもと製薬株式会社 社内資料 [レベニン散 薬剤耐性の非伝達性]
- 22) 相場勇志 他：基礎と臨床16 (6) : 3022-3032,1982
- 23) Hida M,et al : Nephron 74 : 349-355, 1996
- 24) わかもと製薬株式会社 社内資料 [レベニン散 薬物動態]
- 25) わかもと製薬株式会社 社内資料 [レベニン散 単回投与毒性試験]
- 26) わかもと製薬株式会社 社内資料 [レベニン散 ストレプトコッカス・フェカリスの溶血性]

### 2. その他の参考文献

- ・日本薬局方外医薬品規格2002, じほう, P394-395

---

## XII. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

レベニン散：

養腸能粉（大法貿易有限公司、台湾、1974年発売）

LEBENIN POWDER（Lek Pharmaceuticals、スロベニア、1981年発売）

(2020年3月現在)

### 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