

貯法：室温保存、気密容器

\*使用期限：外箱、容器に表示

日本標準商品分類番号

8 7 3 2 5 3

分岐鎖アミノ酸製剤

# リーバクト®配合経口ゼリー

## LIVACT JELLY

承認番号 22500AMX00069

薬価収載 2013年6月

販売開始 2013年7月

A1P-1605A

### 【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。]

### 【組成・性状】

#### 1. 組成

リーバクト®配合経口ゼリーは1個(20g)中下記の成分を含有する。

L-イソロイシン 952 mg

L-ロイシン 1904 mg

L-バリン 1144 mg

添加物として、カンテン末、キサンタンガム、クエン酸水和物、無水リン酸一水素ナトリウム、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール、パラオキシ安息香酸エチル、サッカリンナトリウム水和物、アセスルファムカリウム、スクラロース、香料、精製水を含有する。

#### 2. 製剤の性状

白色～帯黄白色のゼリー剤で、においはないか又はわずかに特有なおいがある。

### 【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・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

### 【用法及び用量】

通常、成人に1回1個を1日3回食後経口投与する。

#### 〈用法・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。

### 【使用上の注意】

#### 1. 副作用

承認時までの調査における420例中、27例(6.4%)に40件の副作用が認められた。主な内訳は、腹部膨満(感)9件(2.1%)、下痢5件(1.2%)、便秘4件(1.0%)等であった。(リーバクト®配合顆粒承認時)

使用成績調査2,877例中、178例(6.2%)に267件の副作用が認められた。主な内訳は、高アンモニア血症23件(0.8%)、嘔気15件(0.5%)、下痢、BUN上昇各14件(0.5%)、腹痛12件(0.4%)等であった。(リーバクト®配合顆粒再審査終了時)

市販後臨床試験(長期試験を含む)334例中、41例(12.3%)に63件の副作用が認められた。主な内訳は、腹部膨満(感)13件(3.9%)、便秘9件(2.7%)、下痢5件(1.5%)、そう痒4件(1.2%)、嘔気、嘔吐各3件(0.9%)等であった。(リーバクト®配合顆粒再審査終了時)

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器 <sup>注1)</sup>	腹部膨満感、嘔気、下痢、便秘、腹部不快感、腹痛、嘔吐、食欲不振、胸やけ等	口渇、おくび	
腎臓 <sup>注1)</sup>	BUN上昇、血中クレアチニン上昇等		
代謝 <sup>注1)</sup>	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1)：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。

#### 2. 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。

#### 3. 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。

#### 4. 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)

#### 5. 適用上の注意

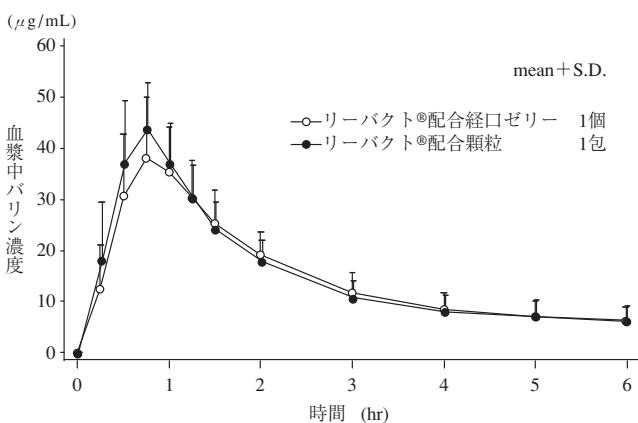
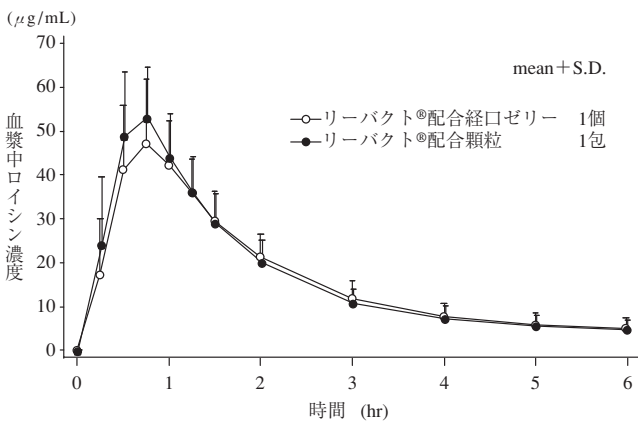
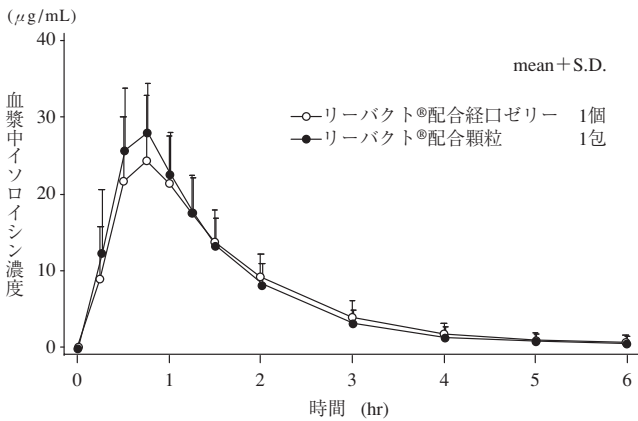
- (1) 本剤はカップ入りのゼリー剤であり、スプーン等で服用しやすい大きさにしてよく噛んで服用すること。
- (2) カップ開封後は速やかに服用し、残した場合には廃棄すること。

## 【薬物動態】

リーバクト®配合経口ゼリー1個または標準製剤（リーバクト®配合顆粒）1包（L-イソロイシン952mg、L-ロイシン1904mg、L-バリン1144mgを含有）をクロスオーバー法により健康成人男性に空腹時単回経口投与し、各分岐鎖アミノ酸の血漿中濃度を測定した。投与前値からの濃度変化量から算出し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<sup>1)</sup>。

		Cmax ( $\mu\text{g/mL}$ )	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
リーバクト® 配合経口 ゼリー	L-イソロイシン	27.383± 6.709	42.874± 10.604	0.776± 0.232	0.892± 0.325
	L-ロイシン	51.850± 12.155	101.005± 19.479	0.786± 0.219	1.520± 0.438
	L-バリン	41.484± 8.974	91.895± 18.526	0.849± 0.246	1.870± 0.466
リーバクト® 配合顆粒	L-イソロイシン	30.982± 5.872	43.126± 9.884	0.677± 0.178	0.787± 0.305
	L-ロイシン	58.531± 10.587	103.088± 19.671	0.688± 0.175	1.428± 0.243
	L-バリン	46.796± 8.332	92.495± 19.948	0.724± 0.173	1.823± 0.492

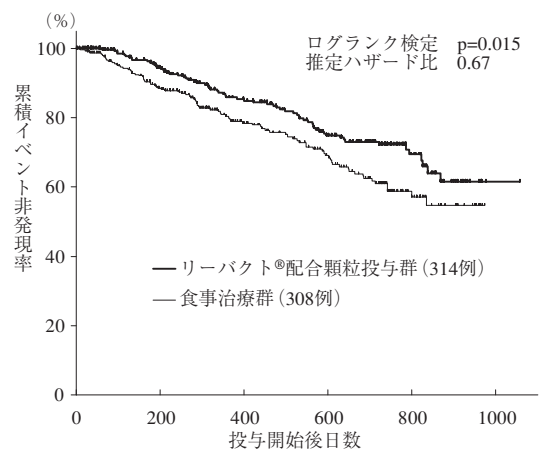
(mean±S.D., n=48)



## 【臨床成績】

### (リーバクト®配合顆粒の臨床成績)

- 低アルブミン血症の非代償性肝硬変患者を対象とした6ヵ月間の一般臨床試験において、低アルブミン血症の改善（血清アルブミン値の上昇）、血清総蛋白、トランスフェリン、体重の各栄養指標の改善及び全身倦怠感、易疲労感の改善が2週から2ヵ月の間に認められ、さらに、5ヵ月以降では腹水の改善が認められ、6ヵ月まで継続した。自他覚症状、栄養状態、精神神経症状、Quality of Life、安全度を総合した本剤の有用率は51.2%（104例/203例）であった<sup>2)</sup>。その後、これらの患者の生命予後調査を実施した結果、試験終了後に栄養状態の改善効果がみられた症例及び本剤を長期に投与した症例の生命予後が良好であった<sup>3)</sup>。
- 低アルブミン血症を呈する非代償性肝硬変患者を対象に、血清アルブミン値の変動を主たる評価項目として、プラセボ剤との二重盲検比較試験（12週間）を実施した。その結果、本剤投与により血清アルブミン値は平均0.2g/dL上昇し、0.4g/dL以上の上昇を示した例は31.5%（17例/54例）であり、有意に優れた改善効果を示した。自他覚症状、栄養状態、精神神経症状、Quality of Lifeを総合した全般改善度は、本剤群45.8%（38例/83例）、プラセボ群17.3%（14例/81例）であり、さらに安全度を加味した有用率は本剤群49.4%（42例/85例）、プラセボ群18.1%（15例/83例）であった<sup>4)</sup>。
- 血清アルブミン値の推移と臨床症状、生命予後との関連性を検討する目的で、一般臨床試験の患者を対象に2年間の追跡調査を実施した。その結果、血清アルブミン値の推移は腹水、浮腫、Performance Statusの臨床症状と正の相関をしていることが明らかになった。生命予後との関連性では、1年間に血清アルブミン値が0.2g/dL上昇することにより、不変を基準とした時に比べて単位時間当たりの死亡危険率（ハザード比）は0.77となり、0.4g/dLの上昇により0.59となることが推定された<sup>5)</sup>。
- 本剤が生命予後に及ぼす影響について明らかにすることを目的として、肝硬変の進行に伴って発現する重篤な合併症である「肝硬変の肝不全病態悪化（腹水、浮腫、肝性脳症、黄疸）、食道静脈瘤破裂（胃静脈瘤破裂）、肝癌発生および死亡」を生命予後につながるイベントとし、これによる中止・脱落までの時間を食事治療群と比較する無作為化比較臨床試験（試験期間2年以上）を実施した。その結果、解析対象症例622例（食事治療群308例、本剤投与群314例）において、本剤投与群で有意に上記の重篤な肝硬変合併症の発現が抑制されていた。また、本剤投与群の食事治療群に対するハザード比は0.67、その95%信頼区間は0.49～0.93であった<sup>6)</sup>。



## 【薬効薬理】

1. 低栄養状態（低アルブミン血症状態）の肝硬変モデルとして四塩化炭素慢性肝障害ラットを用いて本剤の効果を検討した。
  - (1)本剤と同じ組成の分岐鎖アミノ酸を飼料に0, 2.5, 5.0, 10.0%添加し、自由摂取させて検討したところ、ヒトの投与量に近い2.5%添加群が、無添加群及び他の添加群に比べて窒素出納、窒素出納効率、血漿総蛋白及び血漿アルブミン値上昇の各栄養指標で優れており、血漿Fischer比の是正も適切であった<sup>7)</sup>。
  - (2)L-イソロイシン、L-ロイシン、L-バリンの組成比をⅠ(2:1:1)、Ⅱ(1:2:1.2)、Ⅲ(1:1:2)と変化させた分岐鎖アミノ酸添加食を自由摂取させたところ、本剤と同じ組成のⅡ群が、他の組成比の群に比べて窒素出納、血漿総蛋白及び血漿アルブミン値上昇の各栄養指標で優れており、血漿Fischer比の是正も適切であった<sup>7)</sup>。
  - (3)本剤と同じ組成の分岐鎖アミノ酸又は同一窒素量で同一エネルギー量の必須アミノ酸を飼料へ添加し、自由摂取させて検討したところ、分岐鎖アミノ酸添加群が、必須アミノ酸添加群より高い栄養効果を示し、血小板数減少抑制と肝臓重量の減少抑制もみられた<sup>8)</sup>。
2. 肝性脳症モデルとして門脈下大静脈吻合ラットを用いて本剤の効果を検討した。本剤と同じ組成の分岐鎖アミノ酸投与により血漿及び脳内アミノ酸濃度、脳内モノアミン濃度が正常化した<sup>9)</sup>が、本剤と同一窒素量で同一エネルギー量の必須アミノ酸を投与した群ではむしろ増悪する傾向がみられた<sup>9)</sup>。

## 【取扱い上の注意】

1. 誤用に注意し、小児の手の届かない所に保管すること。
2. 箱に表示している上下の向きに注意して保管すること。

## 【包装】

20g × 84個

## 【主要文献】

- \*\* 1) EAファーマ株式会社：社内資料（生物学的同等性試験）
- 2) 武藤 泰敏 他：JJPEN、**11**(9)、1119、1989
  - 3) 武藤 泰敏 他：JJPEN、**14**(5)、765、1992
  - 4) 武藤 泰敏 他：JJPEN、**11**(9)、1137、1989
  - 5) 武藤 泰敏 他：JJPEN、**17**(12)、1135、1995
  - 6) Y. Muto et al. : Clinical Gastroenterology & Hepatology、**3**(7)、705、2005
  - 7) 大橋 弘幸 他：日本消化器病学会雑誌、**86**(8)、1645、1989
  - 8) 大橋 弘幸 他：基礎と臨床、**23**(5)、1905、1989
  - 9) 大橋 弘幸 他：基礎と臨床、**23**(5)、1915、1989

## \*\*【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

EAファーマ株式会社

くすり相談

〒104-0042 東京都中央区入船二丁目1番1号

☎ 0120-917-719

