

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

リーバクト[®] 配合顆粒
LIVACT[®] granules

リーバクト[®] 配合経口ゼリー
LIVACT[®] JELLY

	リーバクト [®] 配合顆粒	リーバクト [®] 配合経口ゼリー
剤形	顆粒剤	経口ゼリー剤
製剤の規制区分	該当しない	該当しない
規格・含量	1包(4.15g)中	1個(20g)中
	分岐鎖アミノ酸4g含有 L-イソロイシン 952mg L-ロイシン 1,904mg L-バリン 1,144mg	
一般名	該当しない	
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: リーバクト [®] 配合顆粒 2009年 6月19日(販売名変更による) リーバクト [®] 配合経口ゼリー 2013年 2月15日 薬価基準収載年月日: リーバクト [®] 配合顆粒 2009年 9月25日(販売名変更による) リーバクト [®] 配合経口ゼリー 2013年6月21日 発売年月日: リーバクト [®] 配合顆粒 2003年 9月 8日(剤形改良による) リーバクト [®] 配合経口ゼリー 2013年7月3日	
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元 : EAファーマ株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	EAファーマ株式会社 くすり相談 TEL:0120-917-719 医療関係者向けホームページ http://www.eapharma.co.jp/	

本IFは2016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、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」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> 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. 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

- 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 2
- 5. 化学名(命名法) 2
- 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 2
- 7. CAS登録番号 2

III. 有効成分に関する項目

- 1. 物理化学的性質 3
- 2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
- 3. 有効成分の確認試験法 4
- 4. 有効成分の定量法 4

IV. 製剤に関する項目

- 1. 剤形 5
- 2. 製剤の組成 5
- 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 6
- 4. 製剤の各種条件下における安定性 6
- 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 7
- 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 8
- 10. 製剤中の有効成分の定量法 8
- 11. 力価 8
- 12. 混入する可能性のある夾雑物 8
- 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 8
- 14. その他 8

V. 治療に関する項目

- 1. 効能又は効果 9
- 2. 用法及び用量 10
- 3. 臨床成績 12

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 27
- 2. 薬理作用 27

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移・測定法 29
- 2. 薬物速度論的パラメータ 31
- 3. 吸収 32
- 4. 分布 33
- 5. 代謝 36
- 6. 排泄 37
- 7. トランスポーターに関する情報 38

8. 透析等による除去率	38
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	39
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	39
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	39
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	39
5. 慎重投与内容とその理由	39
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	39
7. 相互作用	39
8. 副作用	40
9. 高齢者への投与	43
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	43
11. 小児等への投与	43
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	43
13. 過量投与	44
14. 適用上の注意	44
15. その他の注意	44
16. その他	44
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	45
2. 毒性試験	46
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	47
2. 有効期間又は使用期限	47
3. 貯法・保存条件	47
4. 薬剤取扱い上の注意点	47
5. 承認条件等	47
6. 包装	47
7. 容器の材質	48
8. 同一成分・同効薬	48
9. 国際誕生年月日	48
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	48
11. 薬価基準収載年月日	49
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	49
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	49
14. 再審査期間	49
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	49
16. 各種コード	49
17. 保険給付上の注意	50
XI. 文献	
1. 引用文献	51
2. その他の参考文献	51
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	52
2. 海外における臨床支援情報	52
XIII. 備考	
その他の関連資料	53

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

「リーバクト®配合顆粒」は、低アルブミン血症改善治療剤である。

非代償性肝硬変患者にみられる低アルブミン血症は、肝臓での蛋白合成能の低下を反映し、患者の生命予後とも関連することが報告されている¹⁾。また、非代償性肝硬変患者の各アミノ酸の血中濃度は、分岐鎖アミノ酸濃度が低下したインバランスの状態にあり、その程度と血清アルブミン値とは逆相関することが知られている²⁾。

非代償性肝硬変患者に対する分岐鎖アミノ酸の投与が血中アミノ酸インバランスを是正して低アルブミン血症の改善をもたらすという知見に基づき、味の素株式会社は1985年から分岐鎖アミノ酸を有効成分とする本剤の開発に着手し、非代償性肝硬変患者の低アルブミン血症に対する有用性が確認されたので製造承認の申請を行い、1996年1月に「リーバクト®顆粒」として承認を取得した。

市販後には646例の「生命予後に関する比較臨床試験」(LOTUS試験)並びに3476例の使用成績調査を実施し、2002年4月に再審査申請を行い、2009年3月に薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

その間、顆粒剤の一回服用量(4.74g)の体積を低減して服薬アドヒアランスの向上を目的とした製剤の検討を開始し、有効成分の含量は変更せず一回服用量の体積を約25%低減した製剤(4.15g)を開発して一部変更承認の申請を行い、2003年3月に承認を取得した。

なお、医療事故防止対策に基づき、2009年6月に販売名を「リーバクト®顆粒」から「リーバクト®配合顆粒」に変更した。また、2011年4月に「イソロイシン・ロイシン・バリン顆粒」として第十六改正日本薬局方に収載された。

一方、顆粒剤特有の服用時の不快感によって、顆粒剤が苦手な患者に対する服薬アドヒアランスの向上を目的とした新たな剤形(経口ゼリー剤)の製剤を開発して申請を行い、2013年2月に「リーバクト®配合経口ゼリー」として承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 分岐鎖アミノ酸、3種類からなる製剤である。

配合比率 イソロイシン(Ile):ロイシン(Leu):バリン(Val)=1.0:2.0:1.2

2. 非代償性肝硬変患者の低アルブミン血症の改善に伴い、以下の結果が認められた。(12-20頁参照)

- 1) 血中のフィッシャー比を上昇させた。
- 2) 全身倦怠感、易疲労感を軽減した。

3. 1包 約16kcal(リーバクト®配合顆粒)または1個 約17kcal(リーバクト®配合経口ゼリー)で、普通食または肝臓食を摂取できる患者が服用する。(6頁参照)

4. 「リーバクト®配合顆粒」の特徴:

1包あたり、有効成分含量4gに対して、4.15gのコンパクトな製剤であり、携帯性に優れる。(5-6頁参照)

5. 「リーバクト®配合経口ゼリー」の特徴(5-6頁参照):

- 1) まとまりのある剤形であり、服用時に口中で拡散せずに服用しやすい製剤である。
- 2) 1カップに1回用量を充填した製剤であり、患者の嚥下のペースにあわせて服用できる。
- 3) 大量の水を用いずに服用することも可能である(水分摂取制限のある患者など)。

6. 副作用発現率は6.77%(246例/3,631例)で、主な副作用症状は、腹部膨満(感)、下痢、高アンモニア血症、嘔気、BUN上昇、便秘、腹痛等であった(リーバクト®配合顆粒再審査終了時)。(40-43頁参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リーバクト®配合顆粒

リーバクト®配合経口ゼリー

(2) 洋名

LIVACT® Granules

LIVACT® JELLY

(3) 名称の由来

Liver Activating

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

(2) 洋名(命名法)

(3) ステム

3. 構造式又は示性式

4. 分子式及び分子量

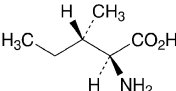
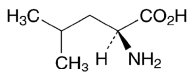
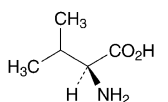
5. 化学名(命名法)

7. CAS 登録番号

該当しない

<参考>

表 II - 1. 各成分の一般名、構造式又は示性式、分子式及び分子量、化学名、CAS登録番号

一般名	構造式	分子式 分子量	化学名 (IUPAC)	CAS登録番号
L-イソロイシン L-Isoleucine		C ₆ H ₁₃ NO ₂ 131.17	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-Amino-3-methylpentanoic acid	73-32-5
L-ロイシン L-Leucine		C ₆ H ₁₃ NO ₂ 131.17	(2 <i>S</i>)-2-Amino-4-methylpentanoic acid	61-90-5
L-バリン L-Valine		C ₅ H ₁₁ NO ₂ 117.15	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-methylbutanoic acid	72-18-4

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号： リーバクト®配合顆粒 BCAA-G

リーバクト®配合経口ゼリー AJL400

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状
- (2) 溶解性

表Ⅲ－1. 各成分の外観・性状、溶解性、水溶液のpH

成分名	外観・性状、溶解性	水溶液のpH
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。 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。	5.5～6.5 (1.0→100)
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。 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。	5.5～6.5 (1.0→100)
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。 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。	5.5～6.5 (0.5→20)

(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

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(7) その他の主な示性値

<参考>

表Ⅲ-2. 各成分の融点(分解点)、解離定数、等電点、旋光度

成分名	融点(分解点)	解離定数		等電点 pI	旋光度 $[\alpha]_D^{20}$
		pK ₁	pK ₂		
L-イソロイシン	284~286°C (分解)*	2.26	9.62	5.94	+39.5~+41.5° (乾燥後, 1g, 6mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
L-ロイシン	293~295°C (分解)*	2.36* (DL)	9.60* (DL)	5.98*	+14.5~+16.0° (乾燥後, 1g, 6mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
L-バリン	315°C(融点)*	2.32*	9.62*	5.96	+26.5~+29.0° (乾燥後, 2g, 6mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)

*化学便覧 基礎編 I (改訂5版) 日本化学会編 丸善出版(株) (2004)

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

日局「L-イソロイシン」、「L-ロイシン」、「L-バリン」による。

4. 有効成分の定量法

日局「L-イソロイシン」、「L-ロイシン」、「L-バリン」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

- 1) リーバクト®配合顆粒 :1包4.15gの分包品。
- 2) リーバクト®配合経口ゼリー :1個20gのカップ充填品。

表IV-1. 性状

販売名	性 状		
	色 調	形 状	に お い
リーバクト®配合顆粒	白 色	顆 粒	わずかに芳香
リーバクト®配合経口ゼリー	白色～帯黄白色	ゼリー	ないか又はわずかに 特有なにおい

(2) 製剤の物性

1) リーバクト®配合顆粒

吸湿性:25℃ 75%RHの条件に開封状態で24時間保存した時、水分量は若干増加(0.3～0.4%)したが、外観は変化が認められなかった。また、48時間では、水分量は0.4～0.8%増加して僅かに弱い凝集が認められた。

安息角:約31～37°

粗比容:約1.5～1.7mL/g

崩壊試験:日局「一般試験法 崩壊試験法」により試験を行った結果、4分以内に崩壊し、適合した。

2) リーバクト®配合経口ゼリー

製剤均一性試験:日局「一般試験法 含量均一性試験」に従い試験を行った結果、適合した。

(3) 識別コード

- 1) リーバクト®配合顆粒 :AJ-601
- 2) リーバクト®配合経口ゼリー :なし

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

- 1) リーバクト®配合顆粒 :該当しない
- 2) リーバクト®配合経口ゼリー :実測値 pH 7.0 (3ロット平均)

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1包(4.15g)中/1個(20g)中

L-イソロイシン 952mg

L-ロイシン 1,904mg

L-バリン 1,144mg

合計 4,000mg

IV. 製剤に関する項目

(2) 添加物

1) リーバクト®配合顆粒

結合剤	: ポビドン、ポリビニルアルコール(部分けん化物)
矯味剤	: 酒石酸、サッカリンナトリウム水和物
コーティング剤	: ポビドン
香料	: <i>l</i> -メントール

2) リーバクト®配合経口ゼリー

基剤	: カンテン末、キサンタンガム
pH調節剤	: クエン酸水和物、無水リン酸一水素ナトリウム
分散剤	: 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
保存剤	: パラオキシ安息香酸エチル
甘味剤	: サッカリンナトリウム水和物、アセスルファムカリウム
矯味剤	: スクラロース
香料、精製水	

(3) その他

1) リーバクト®配合顆粒

1包あたりの熱量は約16kcalである。

2) リーバクト®配合経口ゼリー

1個あたりの熱量は約17kcalである。

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

表IV-2. リーバクト®配合顆粒の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温	包装 (気密)	36 ヶ月	変化なし
加速試験	40℃ 75%RH	包装 (気密)	6 ヶ月	変化なし

包装: アルミラミネート包材を用いてスティック包装とした。

(アルミラミネート包材: ポリエチレンテレフタレート-ポリエチレン-

アルミニウム箔-ポリエチレンの4層)

IV. 製剤に関する項目

表IV-3. リーバクト®配合経口ゼリーの各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温	包装 (気密:一次包装)	36ヵ月	規格に適合
加速試験	40℃ 75%RH	包装 (気密:一次包装及び 二次包装)	6ヵ月	規格に適合
苛酷試験(温度)	50℃	包装 (気密:一次包装)	3ヵ月	規格に適合
苛酷試験(光)	25℃ 4000lx	包装 (気密:一次包装)	総照度 120万lx・hr 以上	規格に適合
		チャック付きポリ袋 ^{注1)} (材質:ポリエチレン、 厚さ:0.08mm)	総照度 120万lx・hr 以上	規格に適合

包装:一次包装;カップ(容器:ポリプロピレン、蓋:アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム)
二次包装;白箱

注1)水分の蒸発による物理的状態の変化による影響を抑えるためチャック付きポリ袋に入れた。

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)

該当資料なし

7. 溶出性

1) リーバクト®配合顆粒

該当しない

2) リーバクト®配合経口ゼリー

日局「一般試験法 溶出試験」パドル法により試験を行った結果、適合した。

8. 生物学的試験法

該当しない

IV. 製剤に関する項目

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- 1) リーバクト®配合顆粒
日局「イソロイシン・ロイシン・バリン顆粒」による。

- 2) リーバクト®配合経口ゼリー
 1. ニンヒドリン試液による呈色反応による。
 2. 液体クロマトグラフィーによる。

10. 製剤中の有効成分の定量法

- 1) リーバクト®配合顆粒
日局「イソロイシン・ロイシン・バリン顆粒」による。

- 2) リーバクト®配合経口ゼリー
液体クロマトグラフィーによる。

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. 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

本剤を服用し易くするために、本剤専用のフレーバー（青りんご味、コーヒー味、ヨーグルト味）3種類を用意している。

注意：本剤専用で、他の医薬品への転用は出来ない。

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・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

(解説)

1. 対象患者は「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」であるが、対象患者をより把握できるよう具体的な指標や症状を記載した。
 - ・低アルブミン血症とは、正常値を下回り、臨床試験で効果が認められている「血清アルブミン値3.5g/dL以下」とした。
非代償性肝硬変患者とは、「腹水・浮腫又は肝性脳症を現有あるいは既往」患者とした。
これらの設定患者は、リーバクト®配合顆粒の比較臨床試験に登録された症例の83%に当たり、リーバクト®配合顆粒の投与によって血清アルブミン値の上昇及び全般の改善効果がより明確に認められているため。
 - ・主要な有効成分が同じで、栄養補給を兼ねる肝不全用経口栄養剤等を用い、本剤と同量の分岐鎖アミノ酸を確保する量を投与することは、熱量や蛋白が過剰負荷になる可能性が高い。また、通常の食事摂取ができる患者に食事制限をしてまで投与することも好ましくないため。
 - ・糖尿病や肝性脳症の合併等で総熱量や総蛋白(アミノ酸)を制限されている場合には、肝不全用経口栄養剤等を用いると熱量や蛋白が過剰負荷になる可能性が高いため。
 - ・アルコール性肝硬変患者等には、合併症もなく単に食事摂取不足により低栄養状態(低アルブミン血症)を呈している場合があるので、食事指導を十分行う必要があるため。
 - ・肝性脳症の発現により食事摂取不足となり栄養補給を必要とする場合には、肝不全用経口栄養剤等の熱量補給が可能な薬剤の使用が適切であるため。
2. 対象患者のうち、肝硬変が高度に進行し本剤の効果が期待できないと考えられる患者について記載した。
 - (1)肝性脳症で昏睡度Ⅲ度以上の患者は肝機能が極度に悪化しているとともに、脳症(昏睡)により本剤の投与も不可能であるため。
 - (2)総ビリルビン値が3mg/dL以上の患者は肝機能が極度に悪化しており、リーバクト®配合顆粒の臨床試験の解析結果からも効果が期待しにくい。

V. 治療に関する項目

表V-1. 血清アルブミン値の推移—総ビリルビン値(投与前)による層別解析 (g/dL)

本剤投与前 総ビリルビン値	血清アルブミン値			
	投与前	4週目	8週目	12週目
2.0mg/dL 未満	3.13 ± 0.33 (54)	3.27 ± 0.38 (53)	3.29 ± 0.41 (52)	3.37 ± 0.44 (53)
2.0～2.9mg/dL	3.02 ± 0.38 (15)	3.02 ± 0.40 (15)	3.18 ± 0.45 (14)	3.28 ± 0.58 (15)
3.0mg/dL 以上	3.03 ± 0.31 (6)	2.93 ± 0.18 (5)	2.98 ± 0.36 (6)	2.91 ± 0.28 (5)

平均±S.D.(例数)

(3)肝蛋白合成能が著しく低下している患者では、本剤投与によっても低アルブミン血症の十分な改善効果は期待しにくい。

リーバクト®配合顆粒の臨床試験の解析結果では、投与前血清アルブミン値が2.6g/dL以下の患者では改善効果は認められているが、効果発現までに時間を要し、十分な効果も期待しにくい。他の治療法(アルブミン製剤の投与等)を優先すべきである。

2. 用法及び用量

リーバクト®配合顆粒

通常、成人に1回1包を1日3回食後経口投与する。

リーバクト®配合経口ゼリー

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。

(解説)

1. 本剤と食事量との関係を記載した。

・本剤のみの投与では、必要なすべてのアミノ酸を確保することはできないことを注意し、さらに必要な蛋白(アミノ酸)量を示すため。

V. 治療に関する項目

本剤は分岐鎖アミノ酸3種のみを含む製剤であり、必要な蛋白(アミノ酸)を食事から摂取するという条件のもとに、初めて効果が得られる薬剤である。リーバクト®配合顆粒の臨床試験の解析結果では、摂取蛋白量40g/日以上、摂取熱量1000kcal/日以上 of 患者では、血清アルブミン値の上昇効果は認められているが、摂取量がそれ以下では効果が期待しにくい可能性が高いことが考えられるため。

- ・肝性脳症等で蛋白制限を行っている患者では、長期に使用するとアミノ酸インバランスによりかえって栄養状態が悪化する可能性が高いため。

表V-2. 血清アルブミン値の推移 - 摂取蛋白量、熱量による層別解析

(g/dL)

	投与前アルブミン値	12週目アルブミン値	アルブミン値の増減
1日摂取蛋白量(g)			
~ 40	3.27 ± 0.30 (3)	3.38 ± 0.14 (3)	+0.10 ± 0.18
40 ~ 60	3.21 ± 0.38 (7)	3.58 ± 0.51 (7)	+0.37 ± 0.37
60 ~ 80	3.16 ± 0.37 (29)	3.29 ± 0.57 (29)	+0.13 ± 0.40
80 ~ 100	3.10 ± 0.39 (10)	3.40 ± 0.55 (10)	+0.30 ± 0.38
1日摂取熱量(kcal)			
~ 1,000	3.6 (1)	3.3 (1)	-0.3
1,000 ~ 1,500	3.22 ± 0.32 (9)	3.47 ± 0.42 (9)	+0.25 ± 0.44
1,500 ~ 2,000	3.13 ± 0.37 (26)	3.29 ± 0.51 (26)	+0.16 ± 0.31
2,000 ~ 2,500	3.12 ± 0.39 (11)	3.45 ± 0.70 (11)	+0.33 ± 0.50
2,500 ~	3.4 (1)	3.6 (1)	+0.2

平均±S.D.(例数)

2. 本剤の過剰投与について記載した。

- ・リーバクト®配合顆粒の臨床試験の解析結果では、用法・用量を超えた高用量投与群にBUN及び血中アンモニア値の異常が認められたため。
- ・過剰投与を長期に続けるとアミノ酸インバランスによりかえって栄養状態が悪化する可能性が高いため。

3. 本剤の投与中止を判断する時期について記載した。

- ・本剤の対象患者の病態は進行性であり、予後は不良であることを考慮すると、有効性を期待しにくい患者に対し長期間漫然と投与することは好ましくないため。
- ・リーバクト®配合顆粒の臨床試験の解析結果では、12週目で血清アルブミン値が0.4g/dL以上上昇したのは23例(31.5%)で、このうち20例は8週目ですでに0.4g/dL以上の上昇を認めた。また、アルブミンの半減期は約20日であることより、本剤の有効性は投与2ヵ月目で判断できると考えられるため。

表V-3. 血清アルブミン値の上昇時期に関する解析

(0.4g/dL 以上の上昇の割合)

	4週目	8週目	12週目
リーバクト®配合顆粒 承認時までの臨床試験 (一般臨床試験を除く)	11/72 例 (15.3%)	20/71 例 (28.2%)	23/73 例 (31.5%)

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

<参考>リーバクト®配合顆粒

試験区分	試験のデザイン	対象	目的
第Ⅱ相試験 一般臨床試験	オープン	腹水の既往のある非代償性肝硬変患者で、低アルブミン血症を有する患者。	栄養改善効果を中心とした本剤の評価を肝硬変患者にて行う。
第Ⅲ相試験 比較試験	二重盲検	非代償性肝硬変患者で、低アルブミン血症を有する患者。	血清アルブミン値を主指標として本剤の有効性を比較試験により評価する。
用量反応性試験	無作為化 (封筒)	非代償性肝硬変患者で、低アルブミン血症を有する患者。	1日投与量12gが至適投与量であることを確認する。
長期予後調査	オープン	一般臨床試験を終了後フォローできた非代償性肝硬変患者。	本剤の医薬品の意義を明らかにするため、本剤投与が生命予後に与える影響を調査する。
長期追跡調査	オープン	一般臨床試験を終了後フォローできた非代償性肝硬変患者で、調査開始後12ヵ月目まで生存が確認できた症例。	血清アルブミン値の変動が予後に及ぼす影響について調査する。

(2) 臨床効果

1. 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。自覚症状、栄養状態、精神神経症状、Quality of Life、安全度を総合したリーバクト®配合顆粒の有用率は51.2%(104例/203例)であった³⁾。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リーバクト®配合顆粒を長期に投与した症例の生命予後が良好であった⁴⁾。

2. 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、リーバクト®配合顆粒の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、リーバクト®配合顆粒群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リーバクト®配合顆粒群49.4%(42例/85例)、プラセボ群18.1%(15例/83例)であった⁵⁾。

3. 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、

V. 治療に関する項目

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⁶⁾。

4. リーバクト[®]配合顆粒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、リーバクト[®]配合顆粒投与群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、リーバクト[®]配合顆粒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⁷⁾。

<参考>

一般臨床試験(6ヵ月投与)³⁾

肝硬変患者を対象に臨床的有用性を検討するため、リーバクト[®]配合顆粒の長期投与試験を行った。

総症例:248例 (解析症例:210例)

[対象患者]腹水の既往のある非代償性肝硬変患者で、低アルブミン血症を有するもの。(血清アルブミン値 \leq 3.5g/dL、ただしアルブミン製剤非投与時)

[投与期間]6ヵ月(最低2ヵ月)

[投与方法]リーバクト[®]配合顆粒を1回4.74g(旧処方製剤:分岐鎖アミノ酸として4g)、1日3回食後に経口投与する。

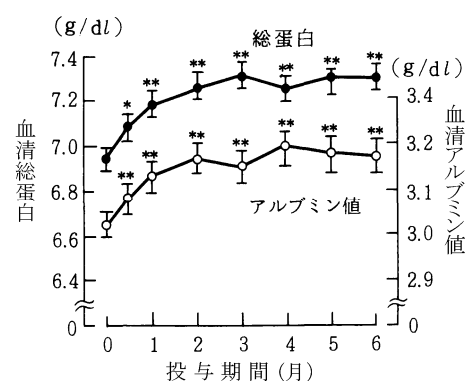
[結 果]

1. 血清アルブミン値

血清アルブミン値及び血清総蛋白は、リーバクト[®]配合顆粒投与後2週目より投与前に比較して有意な上昇を示し、6ヵ月目も有意な上昇は維持された。リーバクト[®]配合顆粒投与により、栄養状態は改善し、維持された。

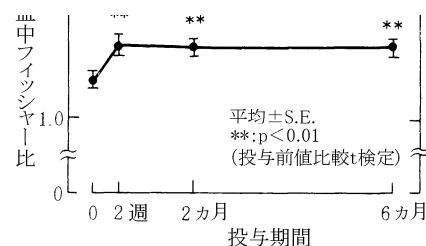
2. 血中フィッシャー比

リーバクト[®]配合顆粒投与後2週目より投与前に比較して血中フィッシャー比は有意に上昇し、6ヵ月間にわたって維持された。



*: P<0.05, **: P<0.01 (投与前値との比較、t検定)

図V-1. 血清アルブミン値及び血清総蛋白の推移

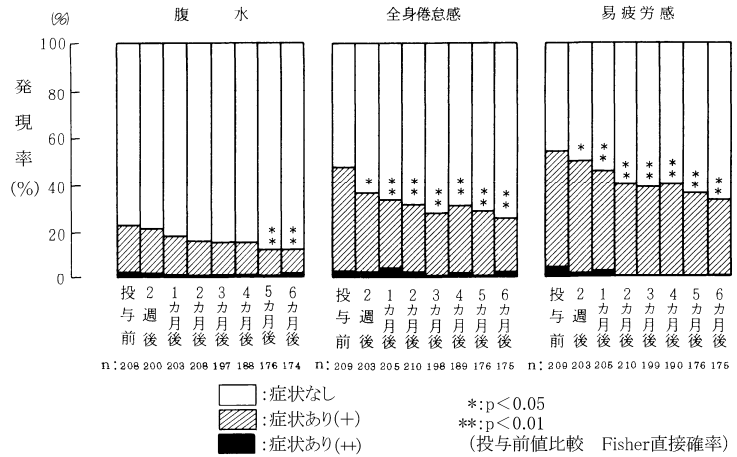


図V-2. 血中フィッシャー比の推移

V. 治療に関する項目

3. 自他覚症状

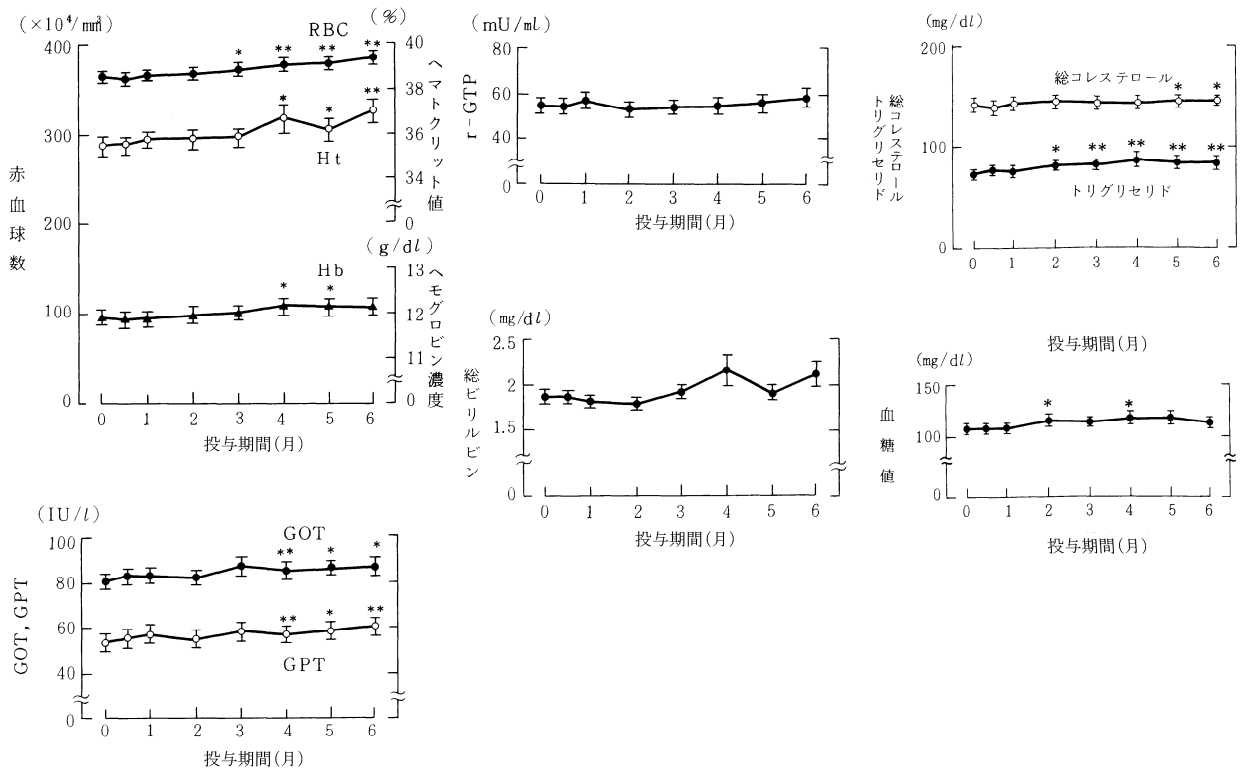
腹水、全身倦怠感、易疲労感などにおいて、リーバクト®配合顆粒投与開始後は経時的に発現率は低下し、改善が認められた。



図V-3. 自他覚症状発現率の推移

4. 血液検査値の変動

赤血球数(RBC)、ヘマトクリット値(Ht)、中性脂肪(TG)、GOT及びGPTに有意な上昇が認められた。RBC、Ht及びTGは基準値内の変動であった。GOT、GPTの上昇は原疾患の影響が強いと考えられる。血中アンモニア値は全投与期間を通じ変動は認められなかった。



*: P<0.05, **: P<0.01 (投与前値との比較、t検定)

図V-4. 血液検査値の推移

V. 治療に関する項目

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

<参考>

リーバクト®配合顆粒中の分岐鎖アミノ酸は薬局方収載品であり、その安全性、吸収・代謝などはよく知られている。さらに、慢性肝不全患者用成分栄養剤(ヘパンED®配合内用剤)約600kcal/日(食事と併用)～約1800kcal/日(経鼻投与)を投与した場合、薬剤からの分岐鎖アミノ酸摂取量は11～33gとなるが安全性について大きな問題点は見いだされなかった。従って本剤は予想される用量1日12gで高い安全性を有すると推定された。また、リーバクト®配合顆粒は顆粒状であるが崩壊性に優れており、製剤化による消化管内での吸収への影響はきわめて少ないと考えられる。

これらの点を踏まえて、本剤についての第I相試験は実施しなかった。

(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

用量反応性試験⁸⁾

目的:リーバクト®配合顆粒中の分岐鎖アミノ酸量の至適量を確認する。

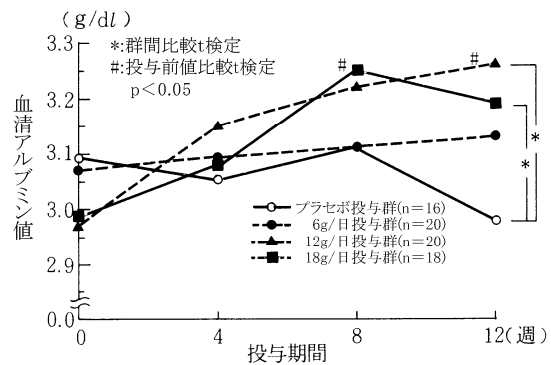
試験デザイン	無作為化比較試験(封筒法)
対象	非代償性肝硬変患者で、低アルブミン血症を有するもの。 (血清アルブミン値 \leq 3.5g/dL、ただしアルブミン製剤非投与時)
総症例数	プラセボ投与群:23例 6g/日投与群:26例、12g/日投与群:24例、18g/日投与群:24例
主な除外基準	①15歳以下の患者、②血漿アルブミン製剤を定期的を使用している患者、③総ビリルビン値が5mg/dL以上の患者、④蛋白制限を行っている患者(1日摂取蛋白量40g以下)、⑤肝性脳症が発現しており昏睡度Ⅲ度以上の患者、⑥分岐鎖アミノ酸の先天的代謝異常のある患者、⑦肝細胞癌が合併している患者(直径3cmを超えるもの)、⑧妊娠が疑われる婦人および妊婦、授乳婦、⑨アルコール性肝硬変でアルコール依存性を持っている患者。
試験方法	投与量は、分岐鎖アミノ酸1日量として0g、6g、12g、18gの4用量とする。 それぞれ1包では、プラセボ(コーンスターチ)2g、分岐鎖アミノ酸2gとする。 (分岐鎖アミノ酸の組成比は、イソロイシン:ロイシン:バリン=1:2:1.2とする。) プラセボ投与群 : プラセボを1回1包、1日3回食後経口投与 6g/日投与群 : 2g包を1回1包、1日3回食後経口投与 12g/日投与群 : 2g包を1回2包、1日3回食後経口投与 18g/日投与群 : 2g包を1回3包、1日3回食後経口投与 投与期間は12週間とする。
評価項目	血清アルブミン値、自他覚症状、Quality of life、全般改善度
結論	血清アルブミン値の推移、フィッシャー比の推移、主治医による全般改善度、副作用、服用のし易さを考慮してリーバクト®配合顆粒の至適投与量は分岐鎖アミノ酸として1日12gと決定した。

V. 治療に関する項目

[結果]

1. 血清アルブミン値

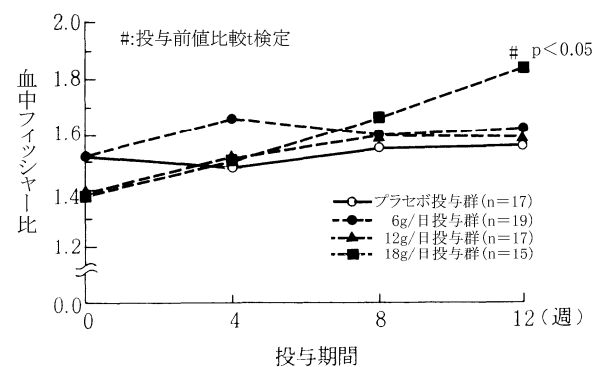
分岐鎖アミノ酸12g/日及び18g/日投与群がプラセボ投与群に比べ有意に上昇した。また、投与前に比べ、12g/日投与群は投与12週目に、18g/日投与群では8週目に有意な上昇を認めた。



図V-5. 血清アルブミン濃度(平均値)の推移

2. 血中フィッシャー比

18g/日投与群は投与前に比べ、投与12週目に有意な上昇を認めた。

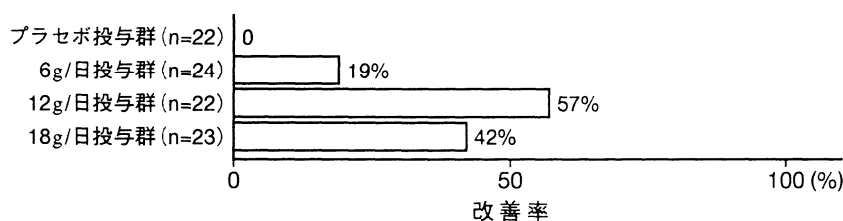


図V-6. フィッシャー比(平均値)の推移

3. 全般改善度

血清アルブミン値、自他覚症状、Karnofskyの動作状態の各判定を総合的に評価した主治医による全般改善度は、12g/日投与群及び18g/日投与群が他の2群に比べ高い改善率を示した。

$$\text{改善率} = (\text{著明改善例} + \text{改善例}) / (\text{総症例} - \text{判定不能例}) \times 100\%$$

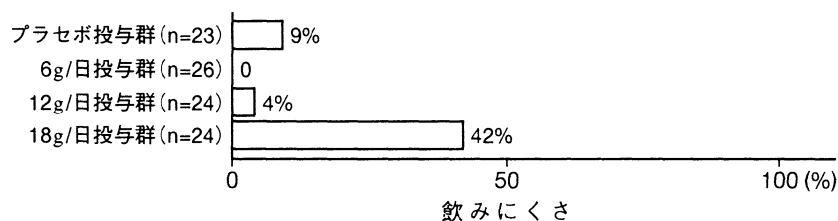


図V-7. 全般改善度

4. 服用のし易さ

18g/日投与群が他群に比べ有意に服用しづらいという評価であった。

$$\text{飲みにくさ} = (\text{総症例} - \text{判定不能例} - \text{問題無し例}) / (\text{総症例} - \text{判定不能例}) \times 100\%$$



図V-8. 服用のし易さ

V. 治療に関する項目

2) 比較試験

二重盲検比較試験⁵⁾

目的:リーバクト[®]配合顆粒の有用性を検討する。

試験デザイン	二重盲検比較試験
対象	非代償性肝硬変患者で、低アルブミン血症を有するもの。 (血清アルブミン値 \leq 3.5g/dL、ただしアルブミン製剤非投与時)
総症例数	リーバクト [®] 配合顆粒投与群:98例 プラセボ投与群:95例
主な除外基準	①15歳以下の患者、②血漿アルブミン製剤を定期的に使っている患者(週1回以上1ヵ月以上継続して使っているもの)、③総ビリルビン濃度が5mg/dL以上の患者、④著しい蛋白制限を行っている患者、⑤肝性脳症が発現しており昏睡度Ⅲ以上の患者、⑥分岐鎖アミノ酸の先天性代謝異常のある患者、⑦肝細胞癌を合併している患者または試験後発見された患者、⑧妊娠が疑われる婦人および妊婦、授乳婦、⑨アルコール性肝硬変でアルコール依存性をもっている患者、⑩BCAA-Gの第二相試験の対象となった患者。
試験方法	リーバクト [®] 配合顆粒又はプラセボを1回1包、1日3回食後に経口投与する。 プラセボ:リーバクト [®] 配合顆粒の1/10量の分岐鎖アミノ酸(組成比率はリーバクト [®] 配合顆粒と同じ)を含有する。他の主成分は、コーンスターチである。 投与期間:12週間
評価項目	自他覚症状、精神神経症状、栄養状態、Quality of life、全般改善度、安全度、有用性

〔結果〕

1. 全般改善度

自他覚症状、栄養状態、精神神経症状、Quality of Lifeを総合的に判断した主治医による全般改善度は、リーバクト[®]配合顆粒投与群がプラセボ投与群に比べ有意に優れていた。

表 V-4. 改善度の判定

		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	計	U検定	改善率	Fischer直接確率
自他覚症状	リーバクト [®] 配合顆粒投与群	4	25	21	18	6	11	85	p=0.0063	39.2%	p=0.0008
	プラセボ投与群	6	5	25	32	7	6	81		14.7%	
	計	10	30	46	50	13	17	166			
栄養状態	リーバクト [®] 配合顆粒投与群	4	26	19	29	4	3	85	p=0.0031	36.6%	p=0.0071
	プラセボ投与群	3	10	18	38	9	3	81		16.7%	
	計	7	36	37	67	13	6	166			
精神神経症状	リーバクト [®] 配合顆粒投与群	0	10	11	6	1	57	85	p=0.0197	35.7%	p=0.0514
	プラセボ投与群	1	1	8	5	5	61	81		10.0%	
	計	1	11	19	11	6	118	166			
quality of life	リーバクト [®] 配合顆粒投与群	2	11	18	42	2	10	85	p=0.0884	17.3%	p=0.4910
	プラセボ投与群	1	8	12	46	5	9	81		12.5%	
	計	3	19	30	88	7	19	166			
全般改善度	リーバクト [®] 配合顆粒投与群	4	34	23	19	3	2	85	p=0.0001	45.8%	p=0.0001
	プラセボ投与群	3	11	26	32	9	0	81		17.3%	
	計	7	45	49	51	12	2	166			

改善率は改善以上の症例の割合(判定不能は母数から除く)

V. 治療に関する項目

2. 血清アルブミン値

栄養指標のひとつである血清アルブミン値は、リーバクト®配合顆粒投与群で12週目において投与前3.15g/dLから3.29g/dLへ有意に上昇したが、プラセボ投与群では有意な上昇はなかった。群間比較では4週目、8週目及び12週目においてリーバクト®配合顆粒投与群がプラセボ投与群に比し高値を示す傾向が認められた。

表 V-5. 血清アルブミン値の変動 ①

	時 期	血清アルブミン値 平均±S.D. (g/dL)	例数	群内比較 (投与前値に 対し t 検定)	群 間 比 較	
					時 期	t 検定
リーバクト®配合顆粒投与群	投 与 前	3.15±0.33	74		投与前	p=0.4406
	4 週 目	3.20±0.38	71	p=0.2764		
	8 週 目	3.23±0.42	72	p=0.0225	4 週目	p=0.0676
	12 週 目	3.29±0.50	73	p=0.0011		
プラセボ投与群	投 与 前	3.11±0.37	74		8 週目	p=0.0905
	4 週 目	3.08±0.37	71	p=0.5502		
	8 週 目	3.11±0.41	71	p=0.7362	12 週目	p=0.1771
	12 週 目	3.19±0.42	68	p=0.0848		

<参考>

適格症例の内、腹水、浮腫または肝性脳症を現有する患者、あるいはこれらの既往を有する患者での血清アルブミン値の変動

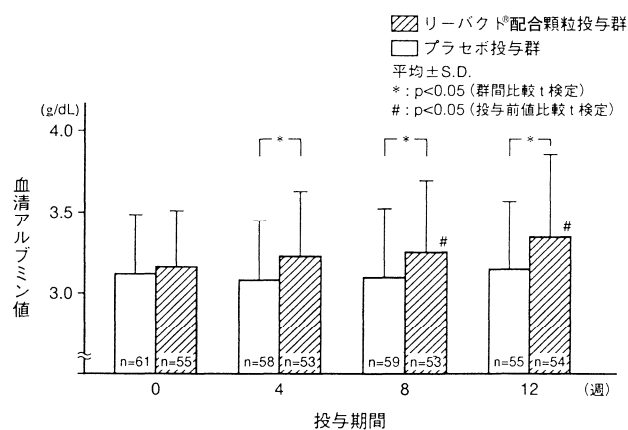


図 V-9. 血清アルブミン値の変動 ②

表 V-6. 血清アルブミン値の変動 ②

	時 期	血清アルブミン値 平均±S.D. (g/dL)	例数	群内比較 (投与前値に 対し t 検定)	群 間 比 較	
					時 期	t 検定
リーバクト®配合顆粒投与群	投 与 前	3.15±0.35	55		投与前	p=0.5256
	4 週 目	3.21±0.41	53	p=0.1450		
	8 週 目	3.24±0.44	53	p=0.0170	4 週目	p=0.0400
	12 週 目	3.34±0.51	54	p<0.0001		
プラセボ投与群	投 与 前	3.10±0.38	61		8 週目	p=0.0390
	4 週 目	3.06±0.37	58	p=0.3396		
	8 週 目	3.08±0.43	59	p=0.3397	12 週目	p=0.0221
	12 週 目	3.13±0.43	55	p=0.4154		

V. 治療に関する項目

3. 血中フィッシャー比

リーバクト®配合顆粒投与群で投与後血中フィッシャー比は有意に上昇したが、プラセボ投与群では有意な上昇はみられなかった。群間比較においてもリーバクト®配合顆粒投与群がプラセボ投与群に比べて投与4週目以降各観察時点とも有意に高値を示し、アミノ酸インバランスの是正をすることができた。

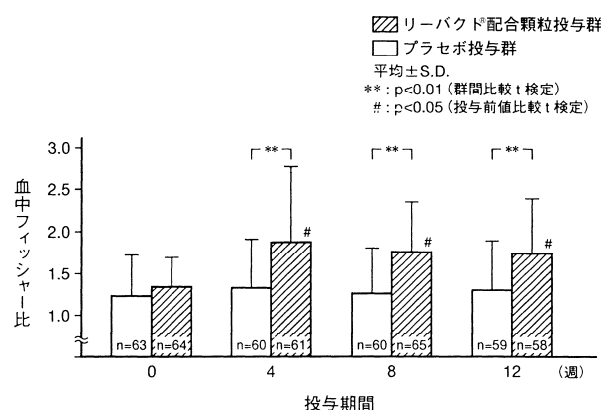


図 V-10. 血中フィッシャー比の変動

表 V-7. 血中フィッシャー比の変動

	投与前		4週目		8週目		12週目	
	平均±S.D.	n	平均±S.D.	n	平均±S.D.	n	平均±S.D.	n
リーバクト®配合顆粒投与群	1.32±0.35	64	1.86±0.88*	61	1.73±0.61*	65	1.72±0.66*	58
群間 t 検定	p=0.1229		p<0.0001		p<0.0001		p=0.0003	
プラセボ投与群	1.21±0.48	63	1.28±0.59	60	1.26±0.53	60	1.30±0.57	59

* : p<0.05(投与前値比較 t 検定)

4. 自覚症状改善度

(1) 全身倦怠感

全身倦怠感の改善率は、投与12週目においてリーバクト®配合顆粒投与群が68.1%、プラセボ投与群が46.2%と両群間に有意差を認めた。

表 V-8. 全身倦怠感の推移

	時期	改善率	群間比較	
			時期	改善率
リーバクト®配合顆粒投与群	-2~0週		-2~0週	p=0.1159
	0~4週	20/48例 41.7%		
	4~8週	26/47例 55.3%		
	8~12週	32/47例 68.1%		
プラセボ投与群	-2~0週		4~8週	p=0.0906
	0~4週	10/41例 24.4%		
	4~8週	15/41例 36.6%		
	8~12週	18/39例 46.2%		

検定方法

群間比較:改善率/Fischerの直接確率

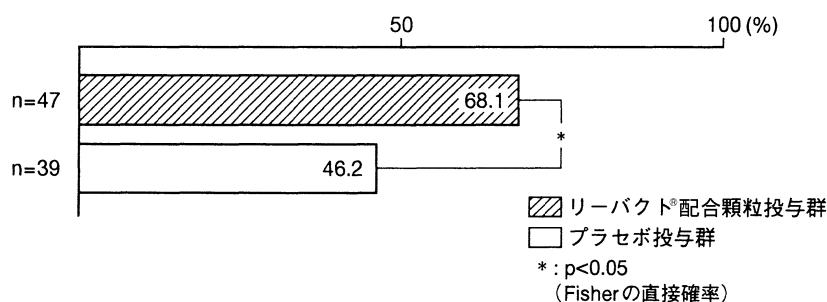


図 V-11. 投与12週目の全身倦怠感の改善率

V. 治療に関する項目

(2) 易疲労感

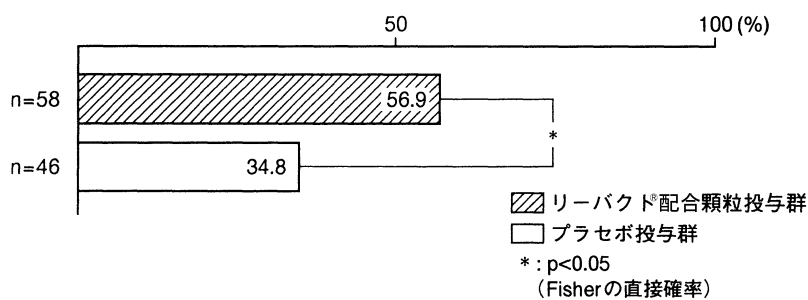
易疲労感の改善率は、投与12週目においてリーバクト®配合顆粒投与群が56.9%、プラセボ投与群が34.8%と両群間に有意差を認めた。

表V-9. 易疲労感の推移

	時 期	改 善 率	群 間 比 較	
			時 期	改 善 率
リーバクト®配合顆粒投与群	-2~0週		-2~0週	
	0~4週	19/59例 32.2%		
	4~8週	26/58例 44.8%	0~4週	p=0.3872
	8~12週	33/58例 56.9%		
プラセボ投与群	-2~0週		4~8週	p=0.1111
	0~4週	11/48例 22.9%		
	4~8週	14/48例 29.2%	8~12週	p=0.0304
	8~12週	16/46例 34.8%		

検定方法

群間比較: 改善率/Fischerの直接確率



図V-12. 投与12週目の易疲労感の改善率

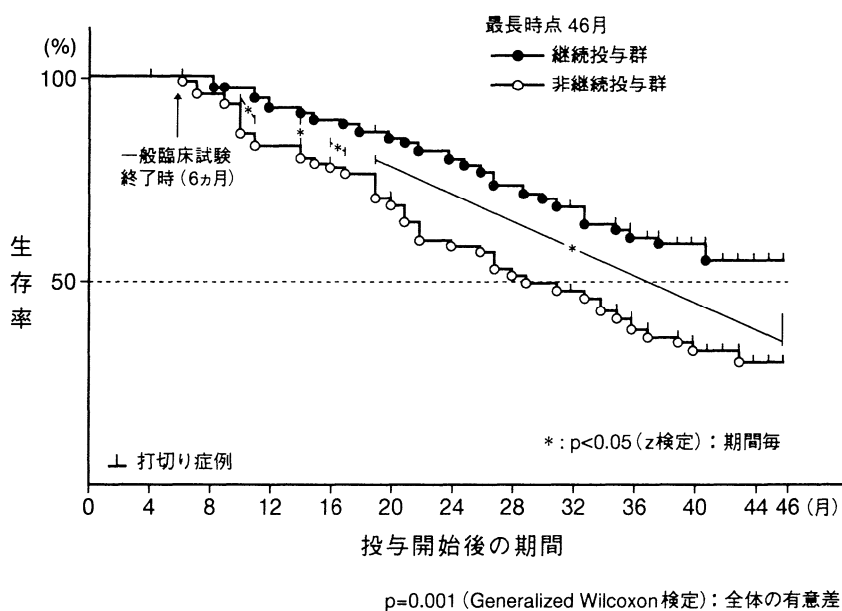
V. 治療に関する項目

3) 安全性試験

長期予後調査試験⁴⁾

目的:リーバクト[®]配合顆粒の投与期間が生命予後に及ぼす影響を検討する。

試験デザイン	予後調査
対象	一般臨床試験を終了後フォローできた非代償性肝硬変患者 継続投与群(7ヵ月以上投与群)97例(平均28.2±12.8ヵ月投与) 非継続投与群(6ヵ月以内投与群)74例(平均5.4±0.9ヵ月投与)
調査対象例	171例
フォロー期間	一般臨床試験開始から最大47ヵ月
調査項目	リーバクト [®] 配合顆粒の投与の有無及び投与期間、転帰、死亡原因
結果	継続投与群は非継続投与群に比べ予後が良好であった。



図V-13. リーバクト[®]配合顆粒投与期間別累積生存曲線
(カプラン・マイヤー法^{*}による累積生存曲線)

^{*}カプラン・マイヤー法:途中で打ち切りになった症例も考慮して、生存率の比較を評価する統計学的手法

V. 治療に関する項目

長期追跡調査試験⁶⁾

目的:リーバクト[®]配合顆粒の投与による血清アルブミン値の推移が生命予後に及ぼす影響を検討する。

試験デザイン	追跡調査
対象	一般臨床試験を終了後フォローできた非代償性肝硬変患者で、調査開始後12か月目まで生存が確認できた症例
調査対象例	184例
フォロー期間	一般臨床試験終了後24か月
調査項目	血清アルブミン値、臨床症状、転帰

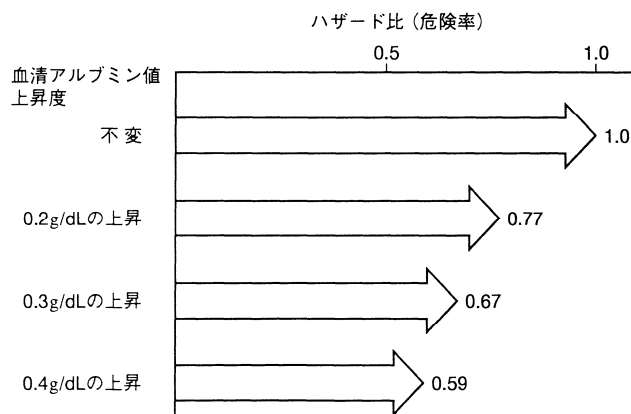
〔結果〕

1. 血清アルブミン値の推移が生命予後に及ぼす影響

血清アルブミン値の上昇は生命予後に好影響を及ぼした。

追跡調査開始時点を基準とし、12か経過時点の血清アルブミン値の増減がその後の12か月間（調査開始時から12か月以降24か月時点まで）の生命予後に及ぼす影響についてCoxの重回帰型生命表法（比例ハザードモデル）を用いて推定した。

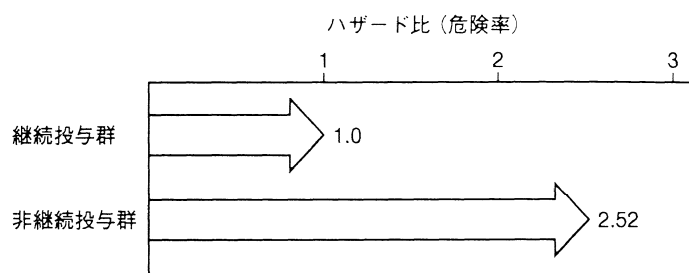
12か月間の血清アルブミン値の変動がその予後に有意に関係し（ $p=0.0462$ ）、0.2g/dLの上昇では不変例に比べ単位時間当たりの死亡危険率は0.77倍に低下することが推定された。



図V-14. 血清アルブミン値の上昇と生命予後の関係

2. リーバクト[®]配合顆粒の継続投与が生命予後に及ぼす影響

リーバクト[®]配合顆粒の継続投与群に比べ非継続投与群の方が生命予後に対する単位時間当たりの死亡危険率が2.52倍になることが推定された。



図V-15. 生命予後に対する危険度

V. 治療に関する項目

3. 血清アルブミン値の推移と臨床症状の関係

血清アルブミン値の推移と腹水、浮腫、Performance Status (P.S.)との間に相関関係が認められた。

表V-10. 腹水とアルブミン値の相関

腹水 アルブミン	改善	不変	悪化	計
上昇	6	20	6	32
不変	5	23	4	32
低下	3	24	19	46
計	14	67	29	110

Spearman の相対順位相関係数 $r_{sb}=0.2618$
 $p=0.0073$ 両者は有意

表V-11. 浮腫とアルブミン値の相関

浮腫 アルブミン	改善	不変	悪化	計
上昇	10	19	5	34
不変	9	21	2	32
低下	8	18	18	44
計	27	58	25	110

Spearman の相対順位相関係数 $r_{sb}=0.2449$
 $p=0.0120$ 両者は有意

表V-12. Performance Statusとアルブミン値の相関

P.S. アルブミン	改善	不変	悪化	計
上昇	6	22	6	34
不変	11	17	5	33
低下	6	19	22	47
計	23	58	33	114

Spearman の相対順位相関係数 $r_{sb}=0.2420$
 $p=0.0114$ 両者は有意

<参考>

血清アルブミン値、自他覚症状、P.S.の推移のカテゴリ分類基準

・血清アルブミン値

上昇: 調査最終時点の値が調査開始時の値より高かつ調査期間を通じて開始時の値を下回らないもの(ただしアルブミン製剤、肝不全用成分栄養剤等の使用時は除く)。

低下: 調査最終時点の値が調査開始時の値より低かつ調査期間を通じて開始時の値を上回らないもの(ただしアルブミン製剤、肝不全用成分栄養剤等の使用時は除く)。

不変: 上記以外の症例(ただしアルブミン製剤、肝不全用成分栄養剤等の使用時は除く)。

・自他覚症状

改善: 調査期間最終6ヵ月間の発現期間が調査開始前6ヵ月の発現期間より短いもの。

悪化: 調査期間最終6ヵ月間の発現期間が調査開始前6ヵ月の発現期間より長いもの。

不変: 調査期間最終6ヵ月間の発現期間が調査開始前6ヵ月の発現期間と同じもの。

・Performance Status (P.S.)

改善: 調査期間最終6ヵ月間の最頻スコアが調査開始前6ヵ月の最頻スコアより小さいもの。

悪化: 調査期間最終6ヵ月間の最頻スコアが調査開始前6ヵ月の最頻スコアより大きいもの。

不変: 調査期間最終6ヵ月間の最頻スコアが調査開始前6ヵ月の最頻スコアと同じもの。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(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)

使用成績調査⁹⁾

リーバクト[®]配合顆粒の使用実態下での有効性、安全性及び品質を確認するために、調査を行った。

総症例数:3,476例(安全性解析対象症例 2,877例、有効性解析対象症例 2,013例)

[対象患者]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

[調査期間]6ヵ月

[結 果]

1. 副作用発現状況

副作用発現症例率 : 6.2%(178例 / 2,877例)

主な副作用は、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。

2. 有効性

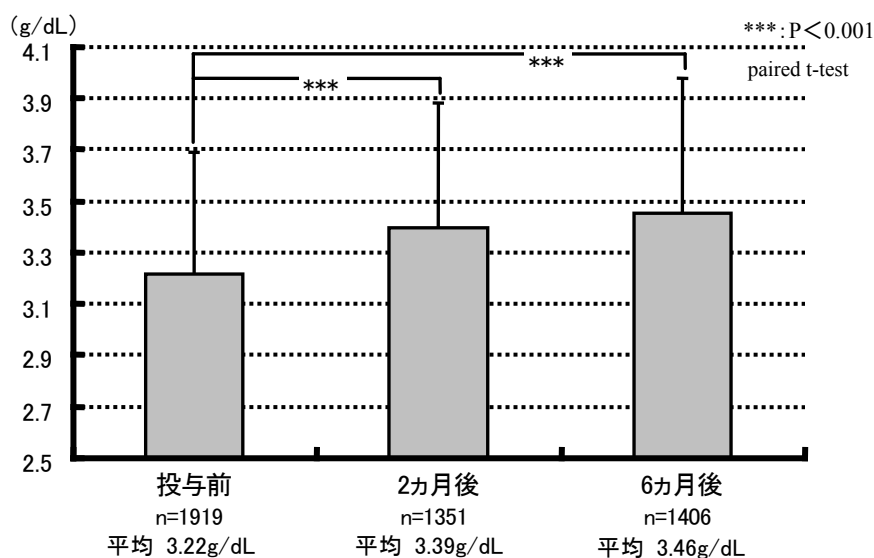
無効症例率 : 血清アルブミン値改善効果 4.3%

全般改善度 2.5%

血清アルブミン値改善効果または全般改善度の効果判定が「悪化」の症例を無効症例として、無効症例率を算出したが、第Ⅲ相試験(二重盲検比較試験)との間に差は認められなかった。

3. 血清アルブミン値の推移

本剤投与前 3.22 ± 0.47 g/dL(平均 \pm S.D.)であった血清アルブミン値は、本剤投与2ヵ月後には 3.39 ± 0.49 g/dLに、6ヵ月後には 3.46 ± 0.52 g/dLに上昇した。投与前後のデータが揃っている症例について、投与後の増分(Δ Alb)を集計した結果においても、2ヵ月後、6ヵ月後には有意な上昇が認められた。



・投与前値と投与2ヵ月目又は6ヵ月目に記入のあった1,919例
・投与前値との比較

図V-16. 本剤投与前後の血清アルブミン値の推移

V. 治療に関する項目

4. 自他覚症状

本剤投与前に比べて、本剤投与2ヵ月後ならびに6ヵ月後には出血傾向を除くいずれの自他覚症状もその発現率が有意に低下した。

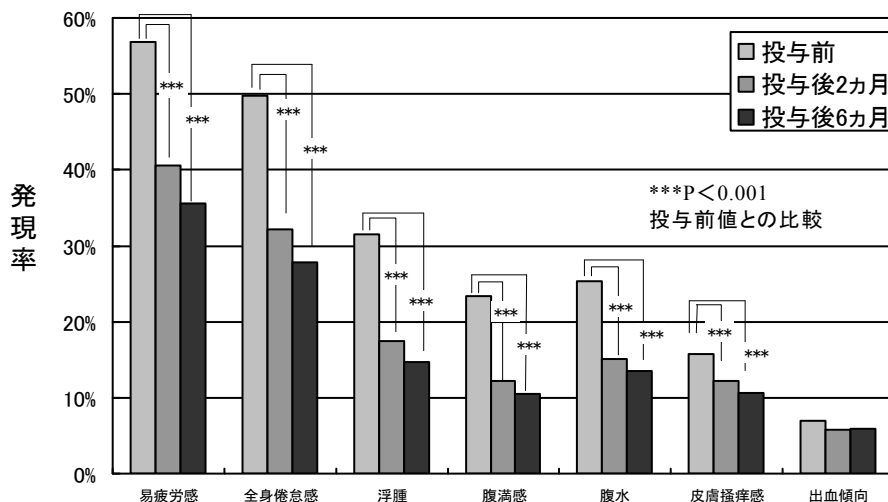


図 V-17. 本剤投与前後の自他覚症状発現率の推移

5. 特別な背景を有する患者

(1) 高齢者

副作用発現症例率は、65歳以上で7.33% (105例/1,433例)であり、65歳未満と比較して有意に高い結果が得られた。副作用の器官分類別に集計した結果、消化管障害で65歳以上での副作用発現症例率が有意に高く、腹部膨満感、下痢、食欲不振がその主な症状であったが、いずれも重篤なものではなかった。

無効症例率は、65歳未満群と比較して差は認められなかった。

(2) 腎機能障害を有する患者

副作用発現症例率は、腎機能障害を有する患者で10.59% (25例/236例)であり、腎機能障害を有しない患者と比較して、有意に高い結果が得られた。腎機能障害の内訳別に集計した結果、「腎及び尿管のその他の障害(主に腎機能障害を含む)」を有する群で副作用発現症例率が有意に高く、その内訳はBUN上昇、貧血、蛋白尿等であった。これらは原疾患または合併症によって発現する症状が大部分と考えられ、その他の副作用については、使用上の注意に記載しているものであった。

無効症例率は、腎機能障害を有しない患者と比較して差は認められなかった。

V. 治療に関する項目

市販後臨床試験⁷⁾

生命予後に関する比較臨床試験 (LOTUS試験)

リーバクト®配合顆粒の投与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・脱落までの時間を主要評価項目として、食事治療群と比較する無作為化比較臨床試験を行った。

総症例数:646例(リーバクト®配合顆粒投与群323例、食事治療群323例)

解析対象症例:622例(リーバクト®配合顆粒投与群314例、食事治療群308例)

[対象患者]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

[対 照 群]リーバクト®配合顆粒投与群と1日摂取エネルギー量および蛋白量を一致させた食事治療群

[試験期間]2年以上

[結 果]主要評価項目について治療群間の比較を行った結果、累積イベント非発現率は、食事治療群に比べてリーバクト®配合顆粒投与群で有意に高値であった。

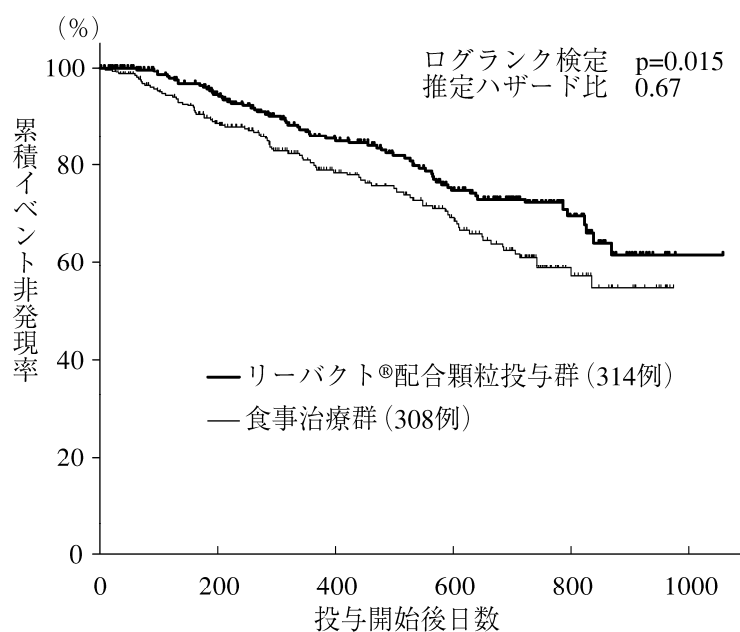


図 V-18. 主要評価項目についての治療群別生存曲線

[結 論]食事治療群に比較して、リーバクト®配合顆粒投与群で有意に重篤な肝硬変合併症発現までの期間が延長された。

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

肝不全用アミノ酸製剤

肝不全用成分栄養剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

非代償性肝硬変患者の血中アミノ酸インバランスの是正を介して、アルブミン合成促進をもたらすものと考えられる⁹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 慢性肝障害による低蛋白栄養状態に対する栄養状態改善効果

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) 最適投与量の検討

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。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、血漿フィッシャー比の是正も適切であった¹⁰⁾。

(2) 最適組成比の検討

L-イソロイシン、L-ロイシン、L-バリンの組成比をⅠ群(2:1:1)、Ⅱ群(1:2:1.2)、Ⅲ群(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て検討した。本剤と同じ組成であるⅡ群が血漿アルブミン値上昇、窒素出納、血漿アミノ酸濃度の是正の面で優れていた。また、血中フィッシャー比の是正にもⅡ群が適切であった¹⁰⁾。

(3) 必須アミノ酸組成等との比較

本剤と同じ組成の分岐鎖アミノ酸または同一窒素量で同一エネルギー量の市販の総合アミノ酸製剤を飼料へ添加し、自由摂取させて検討した。分岐鎖アミノ酸添加群が総合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重量の減少抑制もみられた。

また、体重増加・窒素出納値・尿中3-メチルヒスチジン・血漿総蛋白及びアルブミン値の維持ないし上昇の各栄養指標において優れていた¹¹⁾。

2. 脳内モノアミン、脳内アミノ酸に及ぼす影響

(1) 肝性脳症モデルにおける脳内モノアミン濃度異常等に対する効果

肝性脳症モデルとして門脈下大動脈吻合ラットを用いて、本剤と同じ組成の分岐鎖アミノ酸を投与した検討では、血漿及び脳内アミノ酸濃度、脳内モノアミン濃度は正常化した。しかし、本剤と同一窒素量で同一エネルギー量の市販の総合アミノ酸製剤を投与した群ではむしろ増悪する傾向がみられた¹²⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 正常動物における脳内アミノ酸及び脳内モノアミン濃度に対する影響

一夜絶食させたラットに分岐鎖アミノ酸0.24g/kgを経口投与させた検討では、脳内の分岐鎖アミノ酸の増加及び芳香族アミノ酸の減少がみられた。また、脳内モノアミンではセロトニン、5-ヒドロキシインドール酢酸の低下がみられた。血漿アミノグラムの変動より推定すると、脳内モノアミンの変動は、絶食下に分岐鎖アミノ酸を投与した場合により強く現われると考えられた。本剤は食後投与であるため、血漿アミノ酸濃度及び脳内モノアミン濃度に及ぼす影響は空腹時より弱くなると考えられた¹³⁾。

3. 血中アンモニア値に対する影響

一夜絶食させたラットに分岐鎖アミノ酸5mmol/kgを経口投与させ、その30分後に塩化アンモニウム6.75mmol/kgを腹腔内投与した検討では、血漿アンモニア及び血漿尿素窒素の値は対照群(生食液を経口投与させた群)と同レベルであった¹⁴⁾。

(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

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

リーバクト[®]配合経口ゼリーとリーバクト[®]配合顆粒との生物学的同等性

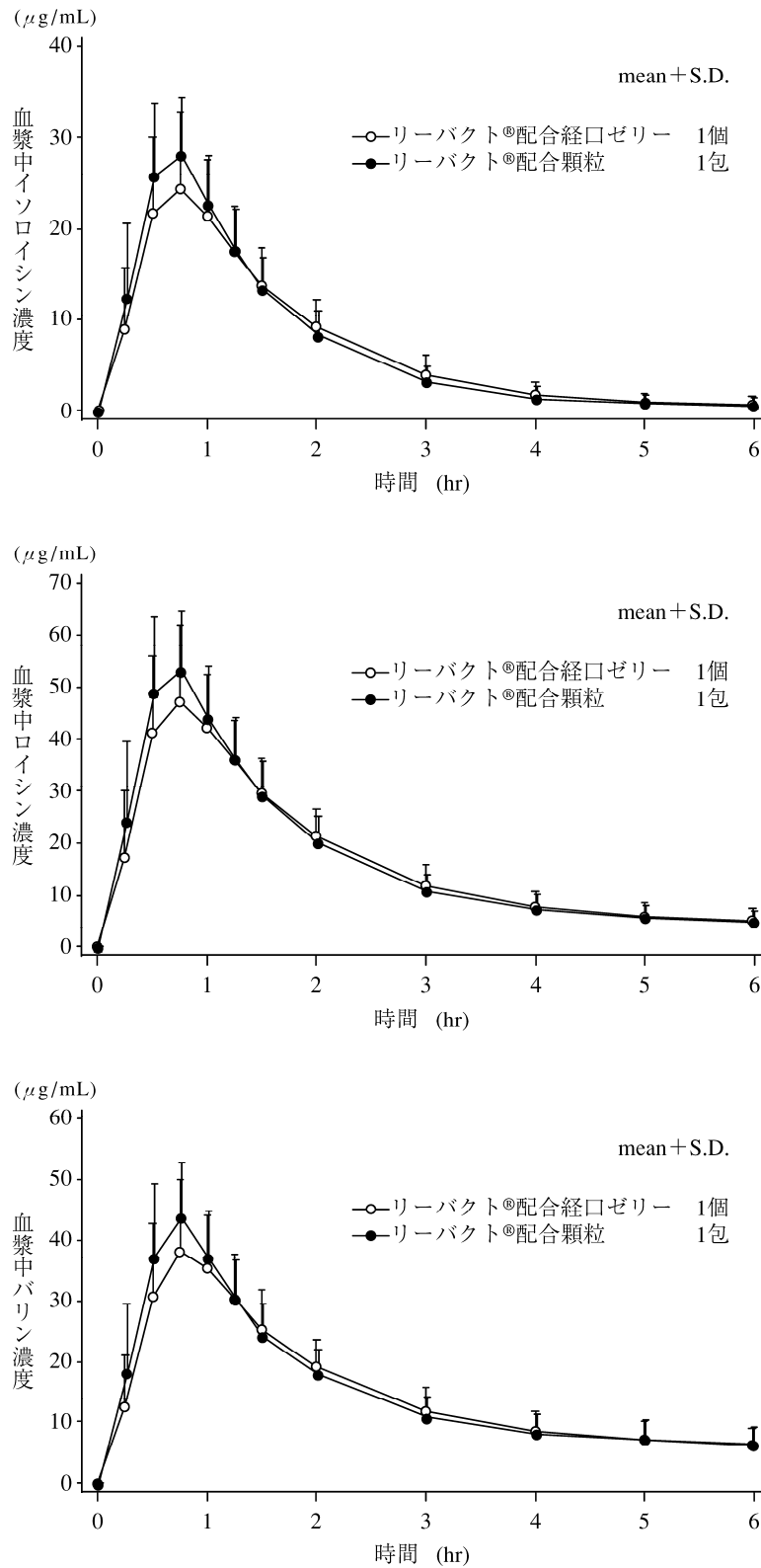
リーバクト[®]配合経口ゼリー1個または標準製剤(リーバクト[®]配合顆粒)1包(L-イソロイシン952mg、L-ロイシン1904mg、L-バリン1144mgを含有)をクロスオーバー法により健康成人男性に空腹時単回経口投与し、各分岐鎖アミノ酸の血漿中濃度を測定した。投与前値からの濃度変化量から算出した薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁵⁾。

表VII-1. リーバクト[®]配合経口ゼリーとリーバクト[®]配合顆粒の薬物動態パラメータ

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

(平均 \pm S.D., n=48)

VII. 薬物動態に関する項目



図VII-1. 各分岐鎖アミノ酸の血漿中濃度

VII. 薬物動態に関する項目

(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

VII. 薬物動態に関する項目

3. 吸収

該当資料なし

(通常、アミノ酸は上部小腸で吸収されると考えられている。)

<参考>

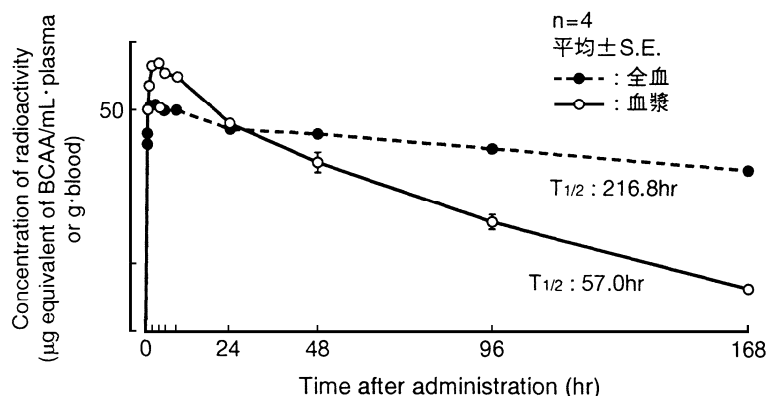
^{14}C で標識した分岐鎖アミノ酸溶液(分岐鎖アミノ酸の配合比率は本剤と同じ)をSD系ラットに分岐鎖アミノ酸として80mg/kgを経口投与させ、吸収・分布・排泄を検討した。

反復投与試験では12時間ごとに計21回(11日間)投与した。

肝障害は四塩化炭素とフェノバルビタール処置を行い作製した。

正常ラットでの単回投与

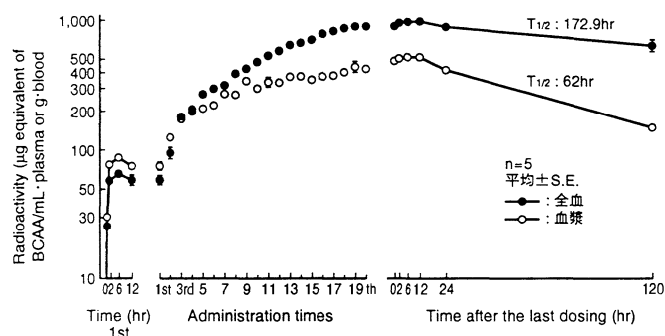
投与4時間後に最高濃度を示した後、二相性にゆっくりと減少した。24時間以降の半減期($T_{1/2}$)は血漿で57時間、全血で217時間であった¹⁶⁾。



図VII-2. ^{14}C 一分岐鎖アミノ酸(80mg/kg)投与後の全血及び血漿中放射能の経時変化

正常ラットでの反復投与

各投与後12時間(次回投与直前)の全血及び血漿中放射能濃度を測定したところ、投与回数に伴って上昇し、最終21回投与では初回投与の各々6及び15倍の値を示した。最終投与後の半減期は、単回投与の場合に近い値を示した¹⁶⁾。



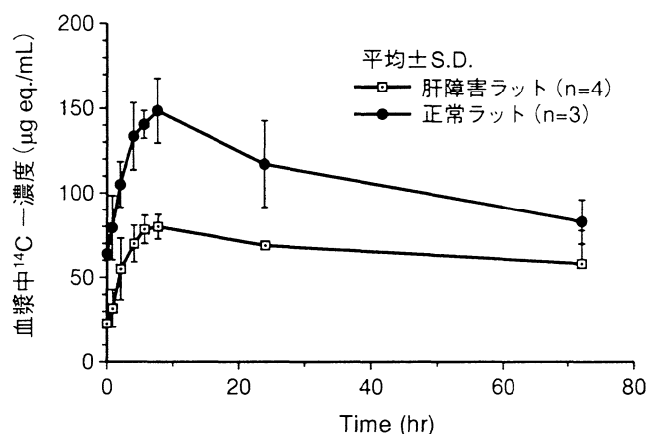
図VII-3. ^{14}C 一分岐鎖アミノ酸(80mg/kg)21回反復投与における全血中及び血漿中放射能濃度

VII. 薬物動態に関する項目

肝障害ラットでの単回投与

肝障害ラットの血漿中濃度は正常ラットに比べ緩やかに上昇し、投与後4～6時間で C_{max} : 80 $\mu\text{g eq/mL}$ (正常ラット: 投与後6時間で148 $\mu\text{g eq/mL}$)を示した後、半減期106時間(正常ラット: 72時間)で正常ラットに比べゆっくりと減少した。72時間までの血漿中濃度のAUCは、肝障害ラットで4,726 $\mu\text{g eq}\cdot\text{hr/mL}$ であり、正常ラットに比し約1/1.7の低い値を示した。

肝障害ラットでもその糞中排泄率は低く、投与された分岐鎖アミノ酸はほとんど吸収されていた。すなわち、肝障害ラットでは吸収が悪いのではなく、正常ラットに比し吸収速度が遅いものと考えられた¹⁷⁾。



図VII-4. ^{14}C -分岐鎖アミノ酸(80mg/kg)投与後の血漿中放射能濃度の経時変化

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

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

¹⁴Cで標識した分岐鎖アミノ酸溶液(分岐鎖アミノ酸の配合比率は本剤と同じ)をSD系ラットに分岐鎖アミノ酸として80mg/kgを経口投与させ、吸収・分布・排泄を検討した。

反復投与試験では12時間ごとに計21回(11日間)投与した。

肝障害は四塩化炭素とフェノバルビタール処置を行い作製した。

全身オートラジオグラム法にて組織中放射能濃度を測定した。

正常ラットでの単回投与

体組織全体に広く分布し、その中でも膵臓・消化管壁・顎下腺・鼻腔・ハーダー氏腺・骨髄・皮膚・肝臓等の蛋白合成の盛んな組織に高く分布するのが観察された。

経時的变化を見ると、各時点とも膵臓・顎下腺・肝臓などに高い濃度が維持されていた。

また、各臓器中の放射能分布率をみると、各時点とも、筋肉及び毛を含めた皮膚への分布率が高く、分岐鎖アミノ酸の末梢組織への移行は良好であった¹⁶⁾。

表Ⅶ-2. ¹⁴C-分岐鎖アミノ酸(80mg/kg)投与後の組織中放射能濃度変化と半減期時間(T_{1/2})

Tissue	Radioactivity (μg・equivalent of BCAA/g or mL)					T _{1/2} (24~168hr) (hr)
	0.5hr	2hr	6hr	24hr	168hr	
Plasma	22.2± 1.5	62.9± 3.6	71.0± 1.2	40.6± 3.4	8.2± 0.3	57
Blood	37.9± 0.3	52.6± 2.3	52.4± 1.4	39.4± 2.0	25.3± 1.6	170
Brain	35.6± 3.7	41.7± 0.6	34.8± 0.7	29.9± 0.7	22.8± 0.7	350
Eyes	51.4± 4.9	39.8± 3.0	38.3± 2.9	27.7± 0.4	15.6± 0.5	190
Salivary glands	196.4±16.1	198.0±34.4	175.5±10.9	73.1± 3.5	24.4± 1.5	109
Thyroid	87.7±14.2	81.2± 2.8	81.8± 2.7	48.4±13.7	27.2± 2.2	194
Thymus	101.5± 7.7	101.2± 3.8	106.6± 1.8	92.8± 1.0	26.8± 1.0	105
Lung	79.6± 9.1	72.2± 0.7	83.2± 3.2	71.8± 6.8	26.4± 1.0	121
Heart	63.8± 2.8	54.6± 0.9	54.6± 0.3	50.2± 1.0	30.8± 1.6	276
Liver	273.5± 8.7	230.2± 7.6	199.5± 6.9	104.9± 4.2	37.7± 1.3	121
Spleen	150.8± 6.8	170.8±10.7	160.7± 8.5	162.2±61.9	27.7± 1.0	89
Kidneys	125.6± 3.1	150.7± 8.6	141.9± 1.7	108.0±10.1	35.9± 1.9	122
Adrenals	137.1± 1.3	124.0±15.1	152.8±12.6	112.6± 4.8	33.0± 2.7	118
Pancreas	697.7±34.8	543.8±41.5	325.7±54.4	78.2± 6.3	29.8± 1.6	142
Testes	40.1± 1.5	54.9± 9.4	46.6± 2.1	37.9± 0.7	17.8± 5.1	173
Urinary bladder	68.4± 0.8	75.9±17.6	65.4± 5.4	58.3± 3.5	22.5± 1.3	149
Skin and Hair	40.5± 2.0	66.5±10.3	36.8± 9.3	38.7± 1.7	25.7± 2.9	249
Thigh bone	72.4±10.1	93.4± 3.0	96.6± 3.4	68.9± 4.1	20.7± 1.8	108
Muscle	44.2± 0.9	31.1± 2.6	32.9± 1.9	33.1± 1.3	28.9± 1.3	495
G.L.tract and content	221.8±18.1	185.4± 9.0	131.4±38.8	45.9± 1.8	7.0± 0.7	

n=4 平均±S.E.

VII. 薬物動態に関する項目

正常ラットでの反復投与

21回反復投与後の組織中濃度は単回投与の場合の6倍以上の値を示したが、最終投与後24時間では脾臓・副腎・腎臓・肝臓・膵臓・顎下腺などで高い値を示し、これらの分布傾向は単回投与時とほぼ同様であった¹⁶⁾。

表VII-3. ¹⁴C-分岐鎖アミノ酸(80mg/kg)21回反復投与後の
組織中放射能濃度変化と半減期時間(T_{1/2})

Tissue	Radioactivity ($\mu\text{g}\cdot\text{equivalent of}$ BCAA/g or mL)		T _{1/2} (24~120hr)
	24hr	120hr	(hr)
Plasma	410.6 \pm 28.0	149.6 \pm 11.0	62
Blood	873.2 \pm 34.8	637.7 \pm 101.7	173
Brain	385.6 \pm 6.0	311.5 \pm 20.8	287
Eyes	382.7 \pm 13.2	248.2 \pm 6.2	170
Salivary glands	720.7 \pm 35.9	400.0 \pm 35.1	145
Thyroid	799.0 \pm 23.8	437.0 \pm 93.9	135
Thymus	885.6 \pm 16.2	426.5 \pm 4.6	116
Lung	876.2 \pm 60.7	443.8 \pm 10.7	120
Heart	758.8 \pm 76.0	548.3 \pm 10.2	226
Liver	1,155.5 \pm 86.3	623.1 \pm 14.0	200
Spleen	920.9 \pm 16.0	458.1 \pm 8.5	156
kidneys	1,014.2 \pm 90.4	545.3 \pm 34.5	128
Adrenals	700.6 \pm 69.0	470.4 \pm 20.4	188
Pancreas	531.2 \pm 35.9	410.9 \pm 75.1	270
Testes	518.7 \pm 4.6	334.9 \pm 31.6	159
Urinary bladder	755.6 \pm 22.3	450.6 \pm 25.5	206
Skin and hair	927.7 \pm 82.8	497.9 \pm 111.6	255
Thigh bone	598.6 \pm 7.2	444.0 \pm 18.2	245
Muscle	656.3 \pm 16.6	515.2 \pm 60.8	292
G.L.tract and content	364.5 \pm 10.9	153.9 \pm 7.2	

n=4 平均 \pm S.E.

VII. 薬物動態に関する項目

肝障害ラットでの単回投与

投与後6及び24時間とも、肝障害ラットの肝臓・腎臓及び膵臓では正常ラットに比べ放射能濃度は低値を示したのに対し、その他の組織では同程度かいくぶん低い値を示し、肝障害ラットにおける組織移行は血漿に比べて比較的良好であると推定された。一方、肝障害ラットの脳中濃度は他の組織とは逆に正常ラットよりも高い傾向を示し、分岐鎖アミノ酸の脳内取込みの促進が示された。

また、6時間後の消化管及び残渣中の放射能濃度は肝障害ラットで投与量の12%、正常ラットで6%程度であり、肝障害ラットでの分岐鎖アミノ酸の吸収速度が正常ラットに比しくぶん遅いことを示している¹⁷⁾。

表VII-4. ¹⁴C-分岐鎖アミノ酸(80mg/kg)投与後の組織中放射能濃度

(単位：μg・equivalent of BCAA/g or mL)

Tissue	6hr		24hr	
	Liver Dis.Rat	Normal Rat	Liver Dis.Rat	Normal Rat
Brain	56 ± 5	49 ± 6	72 ± 46	42 ± 8
Liver	184 ± 20	301 ± 47	128 ± 15	233 ± 48
Lung	108 ± 14	143 ± 21	99 ± 18	110 ± 26
Heart	74 ± 9	78 ± 5	78 ± 5	85 ± 12
Spleen	235 ± 45	176 ± 22	156 ± 27	166 ± 21
Kidney	144 ± 12	232 ± 27	112 ± 15	180 ± 15
Pancreas	356 ± 318	550 ± 284	107 ± 30	127 ± 41
Testes	65 ± 14	100 ± 28	63 ± 6	69 ± 11
Skin and Hair	47 ± 10	23 ± 12	37 ± 20	32 ± 7
Muscle	25 ± 5	20 ± 10	28 ± 2	34 ± 4
Bone	117 ± 51	74 ± 6	67 ± 25	66 ± 20
Fat	13 ± 7	10 ± 5	7 ± 2	20 ± 17
Stomach and Content	153 ± 58	320 ± 82	26 ± 8	47 ± 5
Small Int. and Content	179 ± 20	130 ± 73	89 ± 42	97 ± 15
Cecum and Content	100 ± 20	155 ± 51	84 ± 21	62 ± 8
Large Int. and Content	137 ± 20	247 ± 115	74 ± 10	100 ± 11

n=3~4 平均±S.D.

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

VII. 薬物動態に関する項目

(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

<参考>

^{14}C で標識した分岐鎖アミノ酸溶液(分岐鎖アミノ酸の配合比率は本剤と同じ)をSD系ラットに分岐鎖アミノ酸として80mg/kgを経口投与させ、吸収・分布・排泄を検討した。

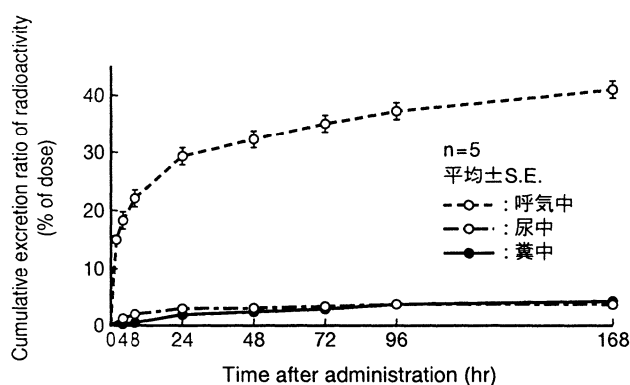
反復投与試験では12時間ごとに計21回(11日間)投与した。

肝障害は四塩化炭素とフェノバルビタール処置を行い作製した。

全身オートラジオグラム法にて組織中放射能濃度を測定した。

正常ラットでの単回投与

尿、糞への放射能排泄率は少なく、投与後168時間までに各々投与放射能の4%を示した。これに対し、呼気中への排泄率は、投与直後から上昇し、168時間で41%を示した¹⁶⁾。

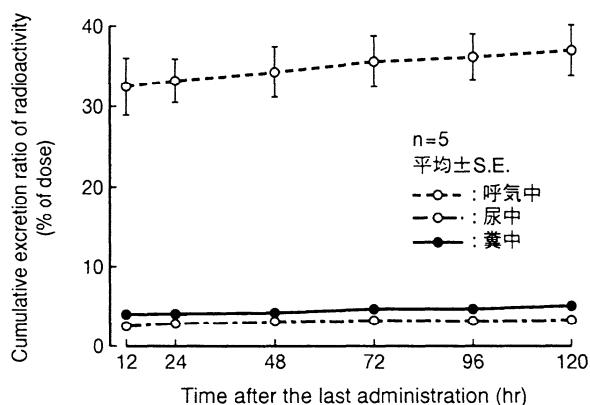


図VII-5. ^{14}C -分岐鎖アミノ酸(80mg/kg)投与後の呼気・尿・糞中放射能累積排泄率

VII. 薬物動態に関する項目

正常ラットでの反復投与

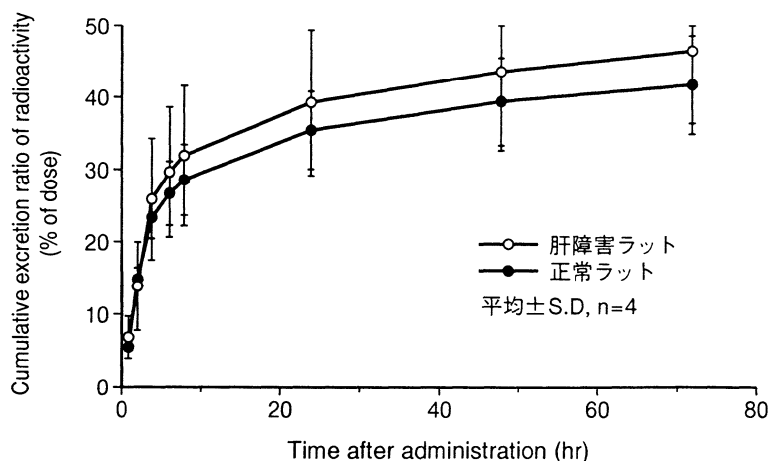
各回投与後12時間までの尿、糞、呼気中濃度は、5回目投与以降ほぼ一定の値を示した。また、最終投与後120時間までの尿、糞、呼気中排泄率は全投与放射能に対し各々3、5、37%であり、単回投与とほぼ等しい値であった¹⁶⁾。



図VII-6. ¹⁴C-分岐鎖アミノ酸(80mg/kg)21回反復投与後の呼気・尿・糞中放射能累積排泄率

肝障害ラットでの単回投与

肝障害ラットの呼気中排泄率は、正常ラットに比べ常に高く、投与された分岐鎖アミノ酸がCO₂として呼気中に排泄される割合が高い傾向にあること、すなわちエネルギー源としてより利用されていることが推定された¹⁷⁾。



図VII-7. ¹⁴C-分岐鎖アミノ酸(80mg/kg)投与後の呼気中放射能累積排泄率

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。]

(解説)

分岐鎖アミノ酸の先天性代謝異常のある患者に対しては、本剤投与により分岐鎖アミノ酸の血中濃度が異常に高くなり、障害を生じるおそれがあるため投与を避ける必要がある。例えば、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。承認時までの臨床試験においては、禁忌症例に本剤が投与された例はない。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目 1. 効能及び効果 <効能・効果に関連する使用上の注意>」9頁を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量 <用法・用量に関連する使用上の注意>」10頁を参照すること。

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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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)

(解説)

リーバクト®配合顆粒の承認までの臨床試験ならびに使用成績調査と市販後臨床試験において認められた副作用については、「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用(4)」41～42頁に示した。

リーバクト®配合経口ゼリーは、健康成人に対する生物学的同等性試験を実施しているが、副作用は認められなかった。

(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

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器 ^{注1)}	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 ^{注1)}	BUN上昇、血中クレアチニン上昇等		
代謝 ^{注1)}	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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表VIII-1. 項目別副作用発現頻度一覧表

	承認時迄 の状況	使用成績調査	市販後臨床試験 (長期試験を含む)	合計
調査施設数 <small>注1)</small>	79	600	129	808
調査症例数	420	2877	334	3631
副作用等の発現症例数	27	178	41	246
副作用等の発現件数	40	267	63	370
副作用等の発現症例率(%)	6.43%	6.19%	12.28%	6.77%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数) 率(%)			
<皮膚・皮膚附属器障害>	-	8 (0.28%)	6 (1.80%)	14 (0.39%)
そう痒	-	4 (0.14%)	4 (1.20%)	8 (0.22%)
発疹	-	7 (0.24%)	1 (0.30%)	8 (0.22%)
脱毛(症)	-	-	1 (0.30%)	1 (0.03%)
皮下出血	-	-	1 (0.30%)	1 (0.03%)
<中枢・末梢神経系障害>	1 (0.24%)	7 (0.24%)	3 (0.90%)	11 (0.30%)
嘔声	-	1 (0.03%)	-	1 (0.03%)
痙攣	-	1 (0.03%)	1 (0.30%)	2 (0.06%)
意識障害	-	1 (0.03%)	-	1 (0.03%)
意識低下	-	1 (0.03%)	-	1 (0.03%)
頭痛	-	1 (0.03%)	-	1 (0.03%)
しびれ(感)	-	1 (0.03%)	2 (0.60%)	3 (0.08%)
めまい	1 (0.24%)	2 (0.07%)	-	3 (0.08%)
<精神障害>	1 (0.24%)	-	-	1 (0.03%)
眠気	1 (0.24%)	-	-	1 (0.03%)
<視覚障害>	-	1 (0.03%)	-	1 (0.03%)
眼のチカチカ	-	1 (0.03%)	-	1 (0.03%)
<消化管障害>	21 (5.00%)	59 (2.05%)	28 (8.38%)	108 (2.97%)
胃炎	-	1 (0.03%)	-	1 (0.03%)
胃潰瘍	-	1 (0.03%)	-	1 (0.03%)
嘔気	2 (0.48%)	15 (0.52%)	3 (0.90%)	20 (0.55%)
嘔吐	-	4 (0.14%)	3 (0.90%)	7 (0.19%)
ゲップ	-	1 (0.03%)	1 (0.30%)	2 (0.06%)
下痢	5 (1.19%)	14 (0.49%)	5 (1.50%)	24 (0.66%)
口内炎	-	1 (0.03%)	-	1 (0.03%)
口渇	2 (0.48%)	-	-	2 (0.06%)
出血性胃潰瘍	-	1 (0.03%)	-	1 (0.03%)
胸やけ	1 (0.24%)	-	2 (0.60%)	3 (0.08%)
胃膨満	-	1 (0.03%)	-	1 (0.03%)
胃もたれ感	-	1 (0.03%)	-	1 (0.03%)
食欲不振	2 (0.48%)	5 (0.17%)	2 (0.60%)	9 (0.25%)
腸管閉塞	-	1 (0.03%)	-	1 (0.03%)
吐血	-	1 (0.03%)	-	1 (0.03%)
腹痛	2 (0.48%)	12 (0.42%)	2 (0.60%)	16 (0.44%)
便秘	4 (0.95%)	4 (0.14%)	9 (2.69%)	17 (0.47%)
腹部膨満	9 (2.14%)	9 (0.31%)	13 (3.89%)	31 (0.85%)
腹鳴	-	-	1 (0.30%)	1 (0.03%)
十二指腸炎	-	1 (0.03%)	-	1 (0.03%)
腸炎	-	1 (0.03%)	-	1 (0.03%)
<肝臓・胆管系障害>	2 (0.48%)	26 (0.90%)	1 (0.30%)	29 (0.80%)
黄疸	-	1 (0.03%)	-	1 (0.03%)
肝機能異常	-	1 (0.03%)	-	1 (0.03%)
肝性脳症	-	7 (0.24%)	-	7 (0.19%)
肝不全	-	2 (0.07%)	-	2 (0.06%)
GOT上昇	2 (0.48%)	8 (0.28%)	1 (0.30%)	11 (0.30%)
GPT上昇	2 (0.48%)	8 (0.28%)	1 (0.30%)	11 (0.30%)
ビリルビン値上昇	1 (0.24%)	3 (0.10%)	-	4 (0.11%)
トランスアミナーゼ(値)上昇	-	3 (0.10%)	-	3 (0.08%)
γ-GTP上昇	-	2 (0.07%)	-	2 (0.06%)

注1) 同一施設であっても診療科が異なる場合は、別施設として集計した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

表Ⅷ-1(つづき)

副作用等の種類	承認時迄 の状況		使用成績調査		市販後臨床試験 (長期試験を含む)		合計	
	件数	率 (%)	件数	率 (%)	件数	率 (%)	件数	率 (%)
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)							
<代謝・栄養障害>	1	(0.24%)	47	(1.63%)	1	(0.30%)	49	(1.35%)
AIP上昇	-		10	(0.35%)	-		10	(0.28%)
血清カリウム上昇	-		1	(0.03%)	-		1	(0.03%)
高血糖	-		9	(0.31%)	-		9	(0.25%)
高コレステロール血症	-		2	(0.07%)	-		2	(0.06%)
低カリウム血症	-		4	(0.14%)	-		4	(0.11%)
低血糖	-		1	(0.03%)	-		1	(0.03%)
血中コレステロール減少	-		2	(0.07%)	-		2	(0.06%)
血清総蛋白減少	-		1	(0.03%)	-		1	(0.03%)
尿糖陽性	-		3	(0.10%)	1	(0.30%)	4	(0.11%)
糖尿病悪化	-		1	(0.03%)	-		1	(0.03%)
血清アルブミン低下	-		1	(0.03%)	-		1	(0.03%)
高アンモニア血症	1	(0.24%)	23	(0.80%)	-		24	(0.66%)
<内分泌障害>	-		-		1	(0.30%)	1	(0.03%)
女性型乳房	-		-		1	(0.30%)	1	(0.03%)
<呼吸器系障害>	-		3	(0.10%)	-		3	(0.08%)
咽頭不快感	-		1	(0.03%)	-		1	(0.03%)
咽頭閉塞感	-		1	(0.03%)	-		1	(0.03%)
胸水	-		1	(0.03%)	-		1	(0.03%)
咳嗽	-		1	(0.03%)	-		1	(0.03%)
<赤血球障害>	-		10	(0.35%)	-		10	(0.28%)
貧血	-		7	(0.24%)	-		7	(0.19%)
赤血球減少	-		2	(0.07%)	-		2	(0.06%)
ヘマトクリット値減少	-		1	(0.03%)	-		1	(0.03%)
ヘモグロビン減少	-		2	(0.07%)	-		2	(0.06%)
<白血球・網内系障害>	-		4	(0.14%)	-		4	(0.11%)
白血球減少(症)	-		3	(0.10%)	-		3	(0.08%)
白血球増多(症)	-		1	(0.03%)	-		1	(0.03%)
<血小板・出血凝血障害>	-		10	(0.35%)	-		10	(0.28%)
血小板減少(症)	-		10	(0.35%)	-		10	(0.28%)
<泌尿器系障害>	3	(0.71%)	24	(0.83%)	3	(0.90%)	30	(0.83%)
血中クレアチニン上昇	-		5	(0.17%)	1	(0.30%)	6	(0.17%)
腎機能障害	-		1	(0.03%)	-		1	(0.03%)
腎機能異常	1	(0.24%)	-		-		1	(0.03%)
腎障害	-		1	(0.03%)	-		1	(0.03%)
血尿	-		-		1	(0.30%)	1	(0.03%)
蛋白尿	-		8	(0.28%)	1	(0.30%)	9	(0.25%)
BUN上昇	1	(0.24%)	14	(0.49%)	2	(0.60%)	17	(0.47%)
尿量減少	1	(0.24%)	-		-		1	(0.03%)
<新生物(腫瘍)>	-		1	(0.03%)	1	(0.30%)	2	(0.06%)
食道癌	-		1	(0.03%)	-		1	(0.03%)
癌胎児性抗原(CEA)上昇 ^{注2)}	-		-		1	(0.30%)	1	(0.03%)
<一般的全身障害>	1	(0.24%)	16	(0.56%)	2	(0.60%)	19	(0.52%)
顔面浮腫	-		1	(0.03%)	1	(0.30%)	2	(0.06%)
死亡	-		4	(0.14%)	-		4	(0.11%)
腰痛	-		1	(0.03%)	-		1	(0.03%)
季肋部疼痛	1	(0.24%)	-		-		1	(0.03%)
発熱	-		1	(0.03%)	-		1	(0.03%)
倦怠(感)	-		9	(0.31%)	-		9	(0.25%)
腹水	-		3	(0.10%)	-		3	(0.08%)
浮腫	1	(0.24%)	1	(0.03%)	1	(0.30%)	3	(0.08%)

注2)記載は「PIVKA-II上昇」であったが、副作用コードがないため「癌胎児性抗原(CEA)上昇」に読み替えた。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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。

(解説)

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。臨床解析結果では、用法・用量を超えた高用量投与群に血中アンモニア値の異常が認められたため記載した。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦及び授乳中の投与に関する安全性は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。

(解説)

妊婦、妊娠している可能性のある婦人、授乳中の婦人への投与について、生殖発生毒性試験や乳汁への移行性の資料はないため記載した。

11. 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)

(解説)

これまでに実施された臨床試験では、小児、幼児、乳児、新生児、低出生体重児を対象とした試験は実施されていない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

13. 過量投与

該当しない

<参考>

本剤の投与によりBUNまた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(「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量 <用法及び用量に関連する使用上の注意> 2.」10頁参照)。

14. 適用上の注意

リーバクト®配合顆粒

該当しない

リーバクト®配合経口ゼリー

- | |
|--|
| (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。 |
|--|

(解説)

- (1)安全性に鑑み、一度に多くのゼリーを噛まずに飲み込むと、ゼリーが気道を塞ぐ危険性を否定できないことから、記載した。
- (2)本薬は多量の水分を含むため開封後にゼリーの乾燥に伴い形状変化が起こる可能性があること、及び開封後の微生物汚染の可能性があるので、品質確保の観点で記載した。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

リーバクト®配合顆粒

該当しない

リーバクト®配合経口ゼリー

- | |
|--|
| 【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。 |
|--|

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

安全性の一環として、中枢神経系、呼吸・循環器系、消化器系及び自律神経系に対する影響をマウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ及びイヌを用いて一般薬理作用を検討した。

その結果、本剤は、高用量投与において正常体温の下降、睡眠覚醒周期の変化、炭末輸送能の亢進、胃液分泌量の抑制およびICG排泄量の抑制がみられたが、いずれも大量経口投与により、胃腸管内への水分導引が生じた結果、あるいはそれに続いて血漿浸透圧の上昇を起こし、細胞外液が減少した結果生じた非特異的作用と考えられた。実際に、本剤を大量投与した場合の胃腸管内水分量および血漿浸透圧を測定したところ、いずれも対照に比し有意な上昇が確認された。

本剤にはその他の作用は認められず、副作用は少ないものと考えられた¹⁸⁾。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

リーバクト®配合顆粒のLD₅₀値は以下の通りである¹⁹⁾。

表Ⅷ-1

使用動物	経口投与 LD ₅₀ 値(g/kg)	
	♂	♀
ICR 系マウス	> 10	> 10
SD 系ラット	> 10	> 10

(2) 反復投与毒性試験

1. 5週齢のSD系ラットに、リーバクト®配合顆粒600mg/kg/日、1,250mg/kg/日、2,500mg/kg/日の3用量で、1日1回3ヵ月間経口投与を行った。その結果、2,500mg/kg/日投与群で摂餌量の減少を伴う体重増加抑制及び摂水量の増加を伴う尿量の増加傾向、尿比重の低下傾向を認めた。これらは過剰のアミノ酸あるいはタンパク質を長期間投与した場合と同様の変化であり、その変化は極めて軽微なものであった¹⁹⁾。

2. 6週齢のSD系ラットに、リーバクト®配合顆粒600mg/kg/日、1,250mg/kg/日、2,500mg/kg/日の3用量で、1日1回1年間経口投与及び投与終了後1ヵ月間の休薬試験を実施した。その結果、1,250mg/kg/日投与群で一過性の尿蛋白の増加傾向、2,500mg/kg/日投与群で尿蛋白の増加傾向、血清総蛋白の減少、総ビリルビン値の軽度な増加、体重比腎臓重量の増加が認められた。しかし、その変化は極めて軽微なものであり、いずれの変化も休薬により回復した²⁰⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

苛酷保存品の急性毒性

リーバクト®配合顆粒の苛酷品(60℃ 75%RH 1ヵ月保存したもの)の、ICR系5週齢雄マウスを用いたLD₅₀値(経口投与)は、10g/kg以上であった²¹⁾。

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

リーバクト[®]配合顆粒 : 3年(安定性試験結果に基づく)

リーバクト[®]配合経口ゼリー : 3年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

リーバクト[®]配合顆粒 : 室温保存、遮光した気密容器

リーバクト[®]配合経口ゼリー : 室温保存、気密容器

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(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)

リーバクト[®]配合顆粒

くすりのしおり:有り

リーバクト配合経口ゼリー

「VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目 14. 適用上の注意、16. その他」44頁参照

くすりのしおり:有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

リーバクト[®]配合顆粒

4.15g× 84包

4.15g×210包

4.15g×840包

リーバクト[®]配合経口ゼリー

20g×84個

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質

リーバクト®配合顆粒

スティック包装 : ポリエチレン、アルミニウム、ポリエチレンテレフタレート

ピロー包装 : ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート

リーバクト®配合経口ゼリー

容器 : ポリプロピレン

蓋 : アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬: 「ヘパアクト配合顆粒」(東亜薬品(株)=日本ケミファ(株))

「ブラニュート配合顆粒」(日本製薬(株)=武田薬品工業(株))

「アミノマイラン配合顆粒」(マイラン製薬(株)=ファイザー(株))

「リックル配合顆粒」(沢井製薬(株))

「リバレバン配合顆粒」(メディサ新薬(株)=沢井製薬(株))

「レオバクトン配合顆粒分包」(長生堂製薬(株)=日本ジェネリック(株))

「アミノバクト配合顆粒」(日医工(株))

「コベニール配合顆粒」(株陽進堂)

同効薬: なし

9. 国際誕生年月日

1996年(平成8年)1月31日 「国内開発」

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

リーバクト®配合顆粒

製造販売承認年月日: 2009年(平成21年)6月19日

承認番号: 22100AMX00941000

リーバクト®配合経口ゼリー

製造販売承認年月日: 2013年(平成25年)2月15日

承認番号: 22500AMX00069000

[注]リーバクト®顆粒(旧販売名)

製造販売承認年月日: 1996年(平成8年)1月31日

一部変更承認年月日: 2003年(平成15年)3月14日(4.15g: 剤形改良による)

X. 管理的事項に関する項目

11. 薬価基準収載年月日

リーバクト®配合顆粒 : 2009年(平成21年)9月25日

リーバクト®配合経口ゼリー: 2013年(平成25年)6月21日

[注]リーバクト®顆粒(旧販売名)4.74g: 1996年(平成8年)4月24日

経過措置期間終了: 2004年(平成16年)3月31日

リーバクト®顆粒(旧販売名)4.15g: 2003年(平成15年)7月4日

経過措置期間終了: 2010年(平成22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

リーバクト®配合顆粒

再審査結果通知年月日: 2009年(平成21年)3月30日

内容: 薬事法第14条第2項第3号のイからハまでのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

リーバクト®配合顆粒(6年間): 1996年(平成8年)1月31日～2002年(平成14年)1月30日(終了)

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
リーバクト®配合顆粒	115602701	3253003D2031	621560201
リーバクト®配合経口ゼリー	122480101	3253003Q1029	622248001

X. 管理的事項に関する項目

17. 保険給付上の注意

リーバクト®配合顆粒の保険適用上の取扱い

本製剤は、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・浮腫若しくは肝性脳症を現有する患者若しくは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、又は糖尿病若しくは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に使用するものであること。

リーバクト®配合経口ゼリーの保険適用上の取扱い

本製剤は、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、糖尿病若しくは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に使用するものであること。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Christensen, E., et al.:Hepatology, **4**, 430-435, 1984
- 2) 武藤泰敏 他:日本医事新報, No.3101, 3-9, 1983
- 3) 武藤泰敏 他:JJPEN, **11**(9), 1119-1134, 1989
- 4) 武藤泰敏 他:JJPEN, **14**(5), 765-775, 1992
- 5) 武藤泰敏 他:JJPEN, **11**(9), 1137-1154, 1989
- 6) 武藤泰敏 他:JJPEN, **17**(12), 1135-1143, 1995
- 7) Y. Muto et al.:Clinical Gastroenterology and Hepatology, **3**(7), 705-713, 2005
- 8) 武藤泰敏 他:JJPEN, **14**(3), 369-393, 1992
- 9) EAファーマ株式会社:社内資料(使用成績調査)
- 10) 大橋弘幸 他:日本消化器病学会雑誌, **86** (8), 1645-1653, 1989
- 11) 大橋弘幸 他:基礎と臨床, **23**(5), 1905-1914, 1989
- 12) 大橋弘幸 他:基礎と臨床, **23**(5), 1915-1929, 1989
- 13) EAファーマ株式会社:社内資料(BCAA-G投与による脳内アミノ酸及びアミン濃度の変動(正常動物での検討))
- 14) 惣中一郎 他:JJPEN, **13**(6), 537-542, 1991
- 15) EAファーマ株式会社:社内資料(生物学的同等性試験)
- 16) 松沢淑雅 他:基礎と臨床, **23**(5),1943-1954, 1989
- 17) EAファーマ株式会社:社内資料(肝障害ラットおよび正常ラットにおける吸収、分布、排泄)
- 18) 小林文夫 他:基礎と臨床, **23**(5), 1930-1942, 1989
- 19) 岡崎修三 他:基礎と臨床, **23**(5), 1843-1862, 1989
- 20) 岡崎修三 他:基礎と臨床, **23**(5), 1863-1903, 1989
- 21) EAファーマ株式会社:社内資料(分岐鎖アミノ酸顆粒(BCAA-G) 苛酷品のマウス急性毒性試験)

2. その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外での提携販売先は以下の通りである。

表XII-1. 外国における発売状況

(2016年4月現在)

国名	販売名	販売会社名	販売年	剤形	含量	効能・効果	用法・用量
韓国	LIVACT Granules	Samil Pharmaceutical Co., Ltd.	1999年	顆粒			日本と同様
ベトナム	LIVACT Granules	DKSH Viet Nam Co., Ltd.	2015年	顆粒			日本と同様
ミャンマー	LIVACT Granules	Thet Paing Soe Co., Ltd	2015年	顆粒			日本と同様
フィリピン	LIVAMIN Oral Granules	Hi-Eisai Pharmaceutical, Inc.	2015年	顆粒			日本と同様
香港	LIVACT Granules	Eisai (HK) Co., Ltd.	2015年	顆粒			日本と同様
マカオ	LIVACT Granules	Eisai (HK) Co., Ltd.	2015年	顆粒			日本と同様

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

Ⅻ. 備 考

その他の関連資料

該当しない

