

貯 法：室温保存、遮光した気密容器

使用期限：外箱に表示

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
* 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

承認番号	22100AMX00941
薬価収載	2009年9月
販売開始	2003年9月
再審査結果	2009年3月

16L123

【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[®]配合顆粒は1包 (4.15g) 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、ポビドン、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、酒石酸、サッカリンナトリウム水和物、香料を含有する。

2. 製剤の性状

本剤は白色の剤皮を施した顆粒剤で、わずかに芳香がある。

【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包を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。(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。(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。(再審査終了時)

	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。

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)

【薬物動態】

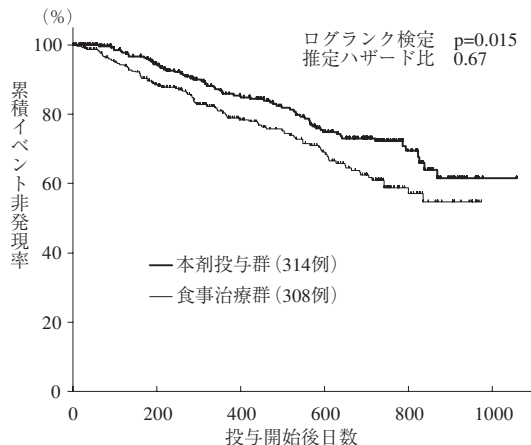
(参考) 動物における吸収、分布、代謝及び排泄

ラットにおいて投与された分岐鎖アミノ酸は速やかに吸収され、血漿及び全血中濃度は投与後4時間に最高値を示した後、ゆっくりと減少した。血漿中の分岐鎖アミノ酸は速やかに血漿蛋白合成に利用された。吸収された分岐鎖アミノ酸は全身に広く分布したが、蛋白合成の盛んな組織に強く分布した。分岐鎖アミノ酸は168時間までに各々4%が尿・糞中に、41%が呼気中に排泄され、分岐鎖アミノ酸の一部はエネルギー源としても利用されていた。反復投与においても、その吸収・分布・排泄に大きな影響を与えないことが示された。肝障害ラットにおける吸収は正常ラットに比べ緩徐であったが、血漿蛋白への移行、組織分布及び尿、糞への排泄はほぼ同等であり、分岐鎖アミノ酸は肝障害ラットにおいても体蛋白合成の基質として有効に利用されているものと考えられ

た。また、呼気への排泄においては、肝障害ラットの方が正常ラットに比べて高く、エネルギー源として分岐鎖アミノ酸はより有効に利用されているものと考えられた²⁾。

【臨床成績】

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本剤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、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、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. 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⁷⁾。



【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⁸⁾。
 - (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⁸⁾。
 - (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⁹⁾。
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¹⁰⁾。

【包装】

- 4.15g × 84包
- 4.15g × 210包
- 4.15g × 840包

【主要文献】

- 1) 松沢 淑雅 他：基礎と臨床、**23**(5)、1943、1989
- ** 2) 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）
- 3) 武藤 泰敏 他：JJPEN、**11**(9)、1119、1989
- 4) 武藤 泰敏 他：JJPEN、**14**(5)、765、1992
- 5) 武藤 泰敏 他：JJPEN、**11**(9)、1137、1989
- 6) 武藤 泰敏 他：JJPEN、**17**(12)、1135、1995
- 7) Y. Muto et al. : Clinical Gastroenterology & Hepatology、**3**(7)、705、2005
- 8) 大橋 弘幸 他：日本消化器病学会雑誌、**86**(8)、1645、1989
- 9) 大橋 弘幸 他：基礎と臨床、**23**(5)、1905、1989
- 10) 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

