

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

肝不全用成分栄養剤

ヘパ^ンED[®] 配合内用剤

HEPAN ED[®]

剤形	散剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1袋 80g プラスチック容器入り 1包 80g
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:2009年 5月26日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日:2009年 9月25日(販売名変更による) 発売年月日:1991年 9月 2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	5
7. CAS登録番号	6
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	7
2. 有効成分の各種条件下における安定性	13
3. 有効成分の確認試験法	13
4. 有効成分の定量法	14
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	15
2. 製剤の組成	15
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	17
4. 製剤の各種条件下における安定性	18
5. 調製法及び溶解後の安定性	18
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	19
7. 溶出性	19
8. 生物学的試験法	19
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	20
10. 製剤中の有効成分の定量法	20
11. 力価	20
12. 混入する可能性のある夾雑物	21
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	21
14. その他	21
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	22
2. 用法及び用量	22
3. 臨床成績	23
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	26
2. 薬理作用	26
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	30
2. 薬物速度論的パラメータ	30
3. 吸収	31
4. 分布	31
5. 代謝	32
6. 排泄	32
7. トランスポーターに関する情報	32

8. 透析等による除去率	32
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	33
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	33
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	33
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	33
5. 慎重投与内容とその理由	33
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	34
7. 相互作用	34
8. 副作用	35
9. 高齢者への投与	37
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	38
11. 小児等への投与	38
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	38
13. 過量投与	38
14. 適用上の注意	39
15. その他の注意	39
16. その他	39
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	40
2. 毒性試験	40
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	42
2. 有効期間又は使用期限	42
3. 貯法・保存条件	42
4. 薬剤取扱い上の注意点	42
5. 承認条件等	42
6. 包装	42
7. 容器の材質	43
8. 同一成分・同効薬	43
9. 国際誕生年月日	43
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	43
11. 薬価基準収載年月日	43
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	43
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	44
14. 再審査期間	44
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	44
16. 各種コード	44
17. 保険給付上の注意	44
XI. 文献	
1. 引用文献	45
2. その他の参考文献	45
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	46
2. 海外における臨床支援情報	46
XIII. 備考	
その他の関連資料	47

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

「ヘパンED[®]配合内用剤」は、肝不全用成分栄養剤として開発された。

肝性脳症の発現しているまたは発現のおそれがある慢性肝不全患者に対し、積極的に栄養補給を行い、栄養状態を改善または維持することを目的として組成が決定された。1980年より基礎実験が開始され、種々の肝障害モデルを用いた薬効試験において、本剤は肝性脳症改善効果、血中アンモニア低下作用を有し、また重度肝障害の低栄養状態に対し優れた栄養状態改善効果を有することが明らかになった。1985年より開始された臨床試験では、肝性脳症を現有するかまたは既往を持つ肝硬変患者において、肝性脳症の改善、血漿Fischer比の上昇、血中アンモニア値の低下効果が認められ、また低栄養状態の肝硬変患者に対して栄養状態を改善した。このことより、本剤の有用性が確認され、1991年6月28日に承認を取得した。

市販後に3,119例の使用成績調査を実施し、1995年9月に再審査申請を行った結果、1998年3月薬事法第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。

2005年1月に溶解調製の簡便性と清潔性に優れた製品としてプラスチック容器入りを発売することとなった。なお、医療事故防止対策に基づき、2009年5月に販売名を「ヘパンED[®]」から、「ヘパンED[®]配合内用剤」に変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 肝性脳症を伴う慢性肝不全患者の栄養状態を改善する。(23頁参照)
2. 窒素源が結晶アミノ酸だけの成分栄養剤なので、肝性脳症を伴う慢性肝不全患者に適した組成が可能になった。(15-17頁、24頁参照)
3. 肝性脳症時のアミノ酸インバランスを是正し、血中Fischer比を上昇させる。(23頁参照)
4. 肝性脳症の誘因となるアンモニアの低下作用を示す。(23頁参照)
5. 包装として袋入り(80g)と溶解調製の簡便性と清潔性に優れたプラスチック容器入り(80g)の2種類がある。(42頁参照)
6. 副作用発現率は5.57%(181例/3,249例)で、主な副作用は腹部膨満・腹部膨満感、下痢、嘔気、嘔吐、食欲不振、悪心等の消化管障害、血糖値の上昇、発疹等であった(再審査終了時)。(35頁参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

へパンED[®]配合内用剤

(2) 洋名

HEPAN ED[®]

(3) 名称の由来

Elemental Diet for Hepatic failure

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

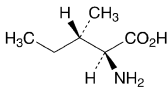
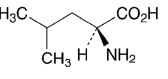
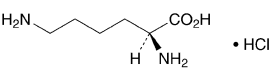
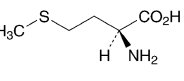
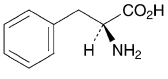
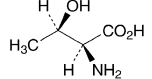
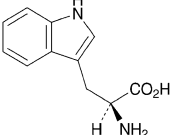
4. 分子式及び分子量

5. 化学名(命名法)

該当しない

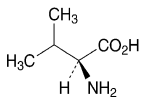
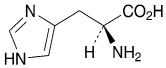
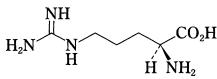
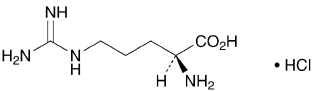
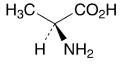
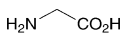
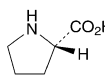
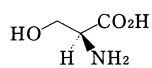
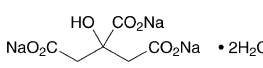
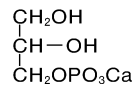
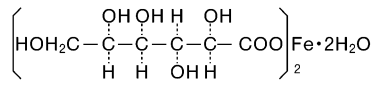
<参考>

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

一般名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名
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
L-ロイシン L-Leucine		C ₆ H ₁₃ NO ₂ 131.17	(2 <i>S</i>)-2-Amino-4-methylpentanoic acid
L-リシン塩酸塩 L-Lysine Hydrochloride		C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ •HCl 182.65	(2 <i>S</i>)-2,6-Diaminohexanoic acid monohydrochloride
L-メチオニン L-Methionine		C ₅ H ₁₁ NO ₂ S 149.21	(2 <i>S</i>)-2-Amino-4-(methylsulfanyl)butanoic acid
L-フェニルアラニン L-Phenylalanine		C ₉ H ₁₁ NO ₂ 165.19	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-phenylpropanoic acid
L-トレオニン L-Threonine		C ₄ H ₉ NO ₃ 119.12	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-Amino-3-hydroxybutanoic acid
L-トリプトファン L-Tryptophan		C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ 204.23	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-(indol-3-yl)propanoic acid

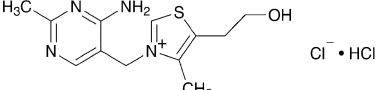
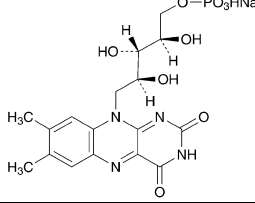
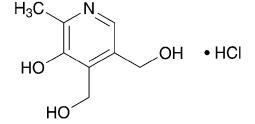
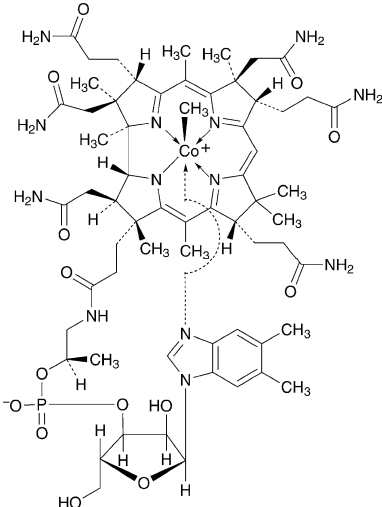
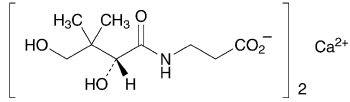
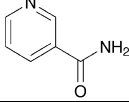
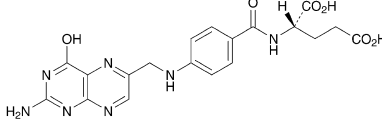
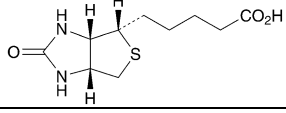
II. 名称に関する項目

表 II-1 (つづき)

一般名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名
L-バリン L-Valine		C ₅ H ₁₁ NO ₂ 117.15	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-methylbutanoic acid
L-ヒスチジン L-Histidine		C ₆ H ₉ N ₃ O ₂ 155.15	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-(1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)propanoic acid
L-アルギニン L-Arginine		C ₆ H ₁₄ N ₄ O ₂ 174.20	(2 <i>S</i>)-2-Amino-5-guanidinopentanoic acid
L-アルギニン 塩酸塩 L-Arginine Hydrochloride		C ₆ H ₁₄ N ₄ O ₂ ·HCl 210.66	(2 <i>S</i>)-2-Amino-5-guanidinopentanoic acid monohydrochloride
L-アラニン L-Alanine		C ₃ H ₇ NO ₂ 89.09	(2 <i>S</i>)-2-Aminopropanoic acid
グリシン Glycine		C ₂ H ₅ NO ₂ 75.07	Aminoacetic acid
L-プロリン L-Proline		C ₅ H ₉ NO ₂ 115.13	(2 <i>S</i>)-Pyrrolidine-2-carboxylic acid
L-セリン L-Serine		C ₃ H ₇ NO ₃ 105.09	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-hydroxypropanoic acid
デキストリン Dextrin	—	(C ₆ H ₁₁ O ₅) _n · xH ₂ O	—
クエン酸ナトリウム水和物 Sodium Citrate Hydrate		C ₆ H ₅ Na ₃ O ₇ ·2H ₂ O 294.10	Trisodium 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate dihydrate
塩化カリウム Potassium Chloride	KCl	KCl 74.55	Potassium chloride
グリセロリン酸カルシウム Calcium Glycerophosphate		C ₃ H ₇ CaO ₆ P 210.14	1,2,3-Propanetriol, mono(dihydrogen phosphate), calcium salt (1:1)
硫酸マグネシウム水和物 Magnesium Sulfate Hydrate	MgSO ₄ ·7H ₂ O	MgSO ₄ ·7H ₂ O 246.47	Magnesium sulfate Hydrate
グルコン酸第一鉄 二水和物 Ferrous Gluconate Dihydrate		C ₁₂ H ₂₂ FeO ₁₄ ·2H ₂ O 482.17	Ferrous gluconate dihydrate
硫酸亜鉛水和物 Zinc Sulfate Hydrate	ZnSO ₄ ·7H ₂ O	ZnSO ₄ ·7H ₂ O 287.56	Zinc sulfate heptahydrate
硫酸マンガン五水和物 Manganese Sulfate Hydrate	MnSO ₄ ·5H ₂ O	MnSO ₄ ·5H ₂ O 241.08	Manganese sulfate pentahydrate
硫酸銅 Cupric Sulfate Hydrate	CuSO ₄ ·5H ₂ O	CuSO ₄ ·5H ₂ O 249.69	Cupric sulfate pentahydrate

II. 名称に関する項目

表 II-1 (つづき)

一般名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名
ヨウ化カリウム Potassium Iodide	KI	KI 166.00	Potassium iodide
チアミン塩化物塩酸塩 Thiamine Chloride Hydrochloride		$C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$ 337.27	3-(4-Amino-2-methylpyrimidin-5-ylmethyl)-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium chloride monohydrochloride
リボフラビンリン酸 エステルナトリウム Riboflavin Sodium Phosphate		$C_{17}H_{20}N_4NaO_9P$ 478.33	Monosodium (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-(7,8-dimethyl-2,4-dioxo-3,4-dihydrobenzo[<i>g</i>]pteridin-10(2 <i>H</i>)-yl)-2,3,4-trihydroxypentyl monohydrogenphosphate
ピリドキシン塩酸塩 Pyridoxine Hydrochloride		$C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$ 205.64	4,5-Bis(hydroxymethyl)-2-methylpyridin-3-ol monohydrochloride
シアノコバラミン Cyanocobalamin		$C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$ 1355.37	Co α -[α -(5,6-Dimethyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-1-yl)]-Co β -cyanocobamide
パントテン酸カルシウム Calcium Pantothenate		$C_{18}H_{32}CaN_2O_{10}$ 476.53	Monocalcium bis{3-[(2 <i>R</i>)-2,4-dihydroxy-3,3-dimethylbutanoylamino] propanoate}
ニコチン酸アミド Nicotinamide		$C_6H_6N_2O$ 122.12	Pyridine-3-carboxamide
葉酸 Folic Acid		$C_{19}H_{19}N_7O_6$ 441.40	<i>N</i> -{4-[(2-Amino-4-hydroxypteridin-6-ylmethyl) amino] benzoyl}-L-glutamic acid
ビオチン Biotin		$C_{10}H_{16}N_2O_3S$ 244.31	5-[(3 <i>aS</i> , 4 <i>S</i> , 6 <i>aR</i>)-2-Oxohexahydro-1 <i>H</i> -thieno[3,4- <i>d</i>]imidazol-4-yl] pentanoic acid
重酒石酸コリン Choline Bitartrate	$[HOCH_2CH_2N^+(CH_3)_3]HC_4H_4O_6^-$	$C_9H_{19}NO_7$ 253.25	Ethanaminium, 2-hydroxy- <i>N,N,N</i> -trimethyl, salt with (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2, 3-dihydroxybutanedioic acid(1:1)

II. 名称に関する項目

表 II-1(つづき)

一般名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名
アスコルビン酸 Ascorbic Acid		C ₆ H ₈ O ₆ 176.12	L-threo-Hex-2-enono-1,4-lactone
トコフェロール酢酸エステル Tocopherol Acetate		C ₃₁ H ₅₂ O ₃ 472.74	2,5,7,8-Tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl) chroman-6-yl acetate
レチノール酢酸エステル Retinol Acetate		C ₂₂ H ₃₂ O ₂ 328.49	(2E,4E,6E,8E)-3,7-Dimethyl-9-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl) nona-2,4,6,8-tetraen-1-yl acetate
エルゴカルシフェロール Ergocalciferol		C ₂₈ H ₄₄ O 396.65	(3S, 5Z, 7E, 22E)-9,10-Secoergosta-5,7,10(19), 22-tetraen-3-ol
フィトナジオン Phytonadione		C ₃₁ H ₄₆ O ₂ 450.70	2-Methyl-3-[(2E, 7R, 11R)-3,7,11,15-tetramethylhexadec-2-en-1-yl]-1,4-naphthoquinone
ダイズ油 Soybean Oil	—	—	—

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : ED-H

Ⅱ. 名称に関する項目

7. CAS 登録番号

<参考>

L-イソロイシン	:73-32-5
L-ロイシン	:61-90-5
L-リシン塩酸塩	:657-27-2
L-メチオニン	:63-68-3
L-フェニルアラニン	:63-91-2
L-トレオニン	:72-19-5
L-トリプトファン	:73-22-3
L-バリン	:72-18-4
L-ヒスチジン	:71-00-1
L-アルギニン	:74-79-3
L-アルギニン塩酸塩	:1119-34-2
L-アラニン	:56-41-7
グリシン	:56-40-6
L-プロリン	:147-85-3
L-セリン	:56-45-1
デキストリン	:9004-53-9
クエン酸ナトリウム水和物	:6132-04-3
塩化カリウム	:7447-40-7
グリセロリン酸カルシウム	:27214-00-2
硫酸マグネシウム水和物	:10034-99-8
グルコン酸第一鉄二水和物	: —
硫酸亜鉛水和物	:7446-20-0
硫酸マンガン五水和物	:15244-36-7
硫酸銅	:7758-98-7
ヨウ化カリウム	:7681-11-0
チアミン塩化物塩酸塩	:67-03-8
リボフラビンリン酸エステルナトリウム	:130-40-5
ピリドキシン塩酸塩	:58-56-0
シアノコバラミン	:68-19-9
パントテン酸カルシウム	:137-08-6
ニコチン酸アミド	:98-92-0
葉酸	:59-30-3
ビオチン	:58-85-5
重酒石酸コリン	:87-67-2
アスコルビン酸	:50-81-7
トコフェロール酢酸エステル	:7695-91-2
レチノール酢酸エステル	:127-47-9
エルゴカルシフェロール	:50-14-6
フィトナジオン	:84-80-0
ダイズ油	:8001-22-7

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
- (3) 吸湿性

<参考>

Ⅲ-1. 各成分の外観・性状、溶解性、吸湿性、水溶液のpH

成分名	外観・性状、溶解性、吸湿性	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-リシン塩酸塩	白色の粉末で、においはなく、わずかに特異な味がある。 水又はギ酸に溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。	5.0~6.0 (1.0→10)
L-メチオニン	白色の結晶又は結晶性の粉末で、特異なにおいがある。 ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。 希塩酸に溶ける。	5.2~6.2 (0.5→20)
L-フェニルアラニン	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。	5.3~6.3 (0.20→20)
L-トレオニン	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。 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。	5.2~6.2 (0.20→20)
L-トリプトファン	白色~帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。 ギ酸に溶けやすく、水に溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。 希塩酸に溶ける。	5.4~6.4 (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)
L-ヒスチジン	白色の結晶又は結晶性の粉末で、味はわずかに苦い。 ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。 6mol/L 塩酸試液に溶ける。	7.0~8.5 (1.0→50)
L-アルギニン	白色の結晶又は結晶性の粉末で、特異なにおいがある。 水又はギ酸に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。 希塩酸に溶ける。 吸湿性である。	10.5~12.0 (1.0→10)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

表Ⅲ-1(つづき)

成分名	外観・性状、溶解性・吸湿性	水溶液のpH
L-アルギニン塩酸塩	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、わずかに特異な味がある。 水又はギ酸に溶けやすく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。	4.7~6.2 (1.0→10)
L-アラニン	白色の結晶又は結晶性の粉末で、味はわずかに甘い。 水又はギ酸に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。 6mol/L 塩酸試液に溶ける。	5.7~6.7 (1.0→20)
グリシン	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は甘い。 水又はギ酸に溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。	5.6~6.6 (1.0→20)
L-プロリン	白色の結晶又は結晶性の粉末で、味はわずかに甘い。 水又はギ酸に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。 潮解性である。	5.9~6.9 (1.0→10)
L-セリン	白色の結晶又は結晶性の粉末で、味はわずかに甘い。 水又はギ酸に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。 2mol/L 塩酸試液に溶ける。	5.2~6.2 (1.0→10)
デキストリン	白色~淡黄色の無晶性の粉末又は粒で、わずかに特異なおいがあり、やや甘味があり、舌上においても刺激がない。 熱湯に溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。	—
クエン酸ナトリウム水和物	無色の結晶又は白色の結晶性の粉末で、においはなく、清涼な塩味がある。 水に溶けやすく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。	7.5~8.5 (1.0→20)
塩化カリウム	無色又は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は塩辛い。 水に溶けやすく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。	中性 (1.0→10)
グリセロリン酸カルシウム	白色の粉末で、においはなく、わずかに苦味がある。 冷水にやや溶けやすく、水にやや溶けにくく、熱湯、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。 希硝酸、希塩酸又は希酢酸に溶ける。 やや吸湿性である。	—
硫酸マグネシウム水和物	無色又は白色の結晶で、味は苦く、清涼味及び塩味がある。 水に極めて溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。 希塩酸に溶ける。	5.0~8.2 (1.0→20)
グルコン酸第一鉄二水和物	黄色味を帯びた灰色又はうすい緑色を帯びた黄色い粉末で、わずかに特有のにおいを有する。 加温した水に溶けやすく、エタノールにほとんど溶けない。	—
硫酸亜鉛水和物	無色の結晶又は白色の結晶性の粉末である。 水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。 乾燥空气中で風解する。	4.4~6.0 (1.0→20)
硫酸マンガン五水和物	淡紅色の結晶である。 水に溶けやすく、エチルアルコールにほとんど溶けない。	中性 (水溶液)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

表Ⅲ-1(つづき)

成分名	外観・性状、溶解性・吸湿性	水溶液のpH
硫酸銅	青色の結晶、塊又は粉末で、においはなく、特異な味がある。 水に溶けやすく、エタノールに溶けにくい。グリセリンに徐々に溶ける。 乾燥空气中で風解する。	2.5～4.0 (1.0→20)
ヨウ化カリウム	無色若しくは白色の結晶又は白色の結晶性の粉末である。 水に極めて溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。 湿った空气中でわずかに潮解する。	—
チアミン塩化物塩酸塩	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る。 水に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。	2.7～3.4 (1.0→100)
リボフラビンリン酸エステルナトリウム	黄色～だいたい黄色の結晶性の粉末で、においはなく、味はやや苦い。 水にやや溶けやすく、エタノール(95)、クロロホルム又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。 光によって分解する。 極めて吸湿性である。	5.0～6.5 (0.20→20)
ピリドキシン塩酸塩	白色～微黄色の結晶性の粉末である。 水に溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくく、無水酢酸、酢酸(100)にほとんど溶けない。 光によって徐々に変化する。	2.5～3.5 (1.0→50)
シアノコバラミン	暗赤色の結晶又は粉末である。 水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくい。 吸湿性である。	4.2～7.0 (0.10→20)
パントテン酸カルシウム	白色の粉末で、においはなく、味は苦い。 水に溶けやすく、エタノール(95)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。 吸湿性である。	7.0～9.0 (1.0→20)
ニコチン酸アミド	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。 水又はエタノール(95)に溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくい。	6.0～7.5 (1.0→20)
葉酸	黄色～だいたい黄色の結晶性の粉末で、においはない。 水、メタノール、エタノール(95)、ピリジン又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。 塩酸、硫酸、希水酸化ナトリウム試液又は炭酸ナトリウム十水和物溶液(1→100)に溶け、液は黄色となる。 光によって徐々に変化する。	pH約6.8 (水溶液、遮光下)
ビオチン	白色の結晶又は結晶性の粉末である。 水又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくい。 希水酸化ナトリウム試液に溶ける。	—
重酒石酸コリン	白色の結晶又は結晶状粉末で、においはないか、もしくはわずかに特有のにおいを有し、酸味を有する。 水によく溶け、エタノールに溶けにくく、エーテル、クロロホルム、ベンゼンにほとんど溶けない。	—
アスコルビン酸	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、酸味がある。 水に溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。	2.2～2.5 (1.0→20)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

表Ⅲ-1(つづき)

成分名	外観・性状、溶解性・吸湿性	水溶液のpH
トコフェロール酢酸エステル	無色～黄色澄明の粘性の液で、においはない。 エタノール(99.5)、アセトン、クロロホルム、ジエチルエーテル、ヘキサン又は植物油と混和する。 エタノール(95)に溶けやすく、水にほとんど溶けない。 空気及び光によって変化する。	—
レチノール酢酸エステル	微黄色～黄赤色の結晶又は軟膏様物質で、敗油性でないわずかに特異なにおいがある。 石油エーテルに溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。 空気又は光によって変化する。	—
エルゴカルシフェロール	白色の結晶で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。 エタノール(95)、ジエチルエーテル又はクロロホルムに溶けやすく、イソオクタンにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。 空気又は光によって変化する。	—
フィトナジオン	黄色～だいたい黄色の澄明な粘性の液である。 イソオクタンと混和する。 エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。 光によって徐々に分解し、赤褐色になる。	—
ダイズ油	微黄色澄明の油で、においはないか、又はわずかににおいがあり、味は緩和である。 ジエチルエーテル又は石油エーテルと混和する。 エタノール(95)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。	—

Ⅲ. 有効成分に関する項目

- (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点
- (5) 酸塩基解離定数
- (6) 分配係数
- (7) その他の主な示性値

<参考>

1. アミノ酸

表Ⅲ-2. アミノ酸の融点(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	pK ₃		
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-リシン塩酸塩	224~225°C (分解)* (リシンとして)	2.20* (リシンとして)	8.90* (リシンとして)	10.28* (リシンとして)	9.74* (リシンとして)	+19.0~+21.5° (乾燥後, 2g, 6mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
L-メチオニン	281°C(分解)*	2.13* (DL)	9.28* (DL)	—	5.74*	+21.0~+25.0° (乾燥後, 0.5g, 6mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
L-フェニルアラニン	283~284°C (分解)*	2.16*	9.18*	—	5.48*	-33.0~-35.5° (乾燥後, 0.5g, 水, 25mL, 100mm)
L-トレオニン	253°C(分解)*	2.15*	9.12*	—	6.16*	-26.0~-29.0° (乾燥後, 1.5g, 水, 25mL, 100mm)
L-トリプトファン	281~282°C*	2.38*	9.39*	—	5.89*	-30.0~-33.0° (乾燥後, 0.25g, 水, 25mL, 100mm)
L-バリン	315°C(分解)*	2.32*	9.62*	—	5.96*	+26.5~+29.0° (乾燥後, 2g, 6mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
L-ヒスチジン	277°C(分解)*	1.78*	5.97*	8.97*	7.59*	+11.8~+12.8° (乾燥後, 5.5g, 6mol/L 塩酸試液, 50mL, 100mm)
L-アルギニン	238°C(分解)*	1.82*	8.99*	12.48*	10.76*	+26.9~+27.9° (乾燥後, 2g, 6mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
L-アルギニン塩酸塩	238°C(分解)* (アルギニンとして)	1.82* (アルギニンとして)	8.99* (アルギニンとして)	12.48* (アルギニンとして)	10.76* (アルギニンとして)	+21.5~+23.5° (乾燥後, 2g, 6mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
L-アラニン	297°C(分解)*	2.34*	9.69*	—	6.00*	+13.5~+15.5° (乾燥後, 2.5g, 6mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
グリシン	約 290°C(分解)	2.34	9.60	—	5.97	旋光性はない
L-プロリン	220~222°C (分解)*	1.95*	10.64*	—	6.30*	-84.0~-86.0° (乾燥後, 1g, 水, 25mL, 100mm)
L-セリン	223~228°C (分解)*	2.19*	9.21*	—	5.68*	+14.0~+16.0° (乾燥後, 2.5g, 2mol/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(株) 2004

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. デキストリン、ミネラル、ビタミン、脂質

表Ⅲ-3. 各成分の融点(分解点)、凝固点、旋光度

成分名	融点、分解点、凝固点	旋光度 $[\alpha]_D^{20}$
デキストリン	—	—
クエン酸ナトリウム水和物	150℃で無水物となる	—
塩化カリウム	768℃(融点)	—
グリセリン酸カルシウム	—	—
硫酸マグネシウム水和物	約238℃で無水物となる	—
グルコン酸第一鉄二水和物	—	—
硫酸亜鉛水和物	238℃で無水塩となる 740℃でSO ₃ とZnOとに分解する	—
硫酸マンガン五水和物	—	—
硫酸銅	—	—
ヨウ化カリウム	680℃(融点)*	—
チアミン塩化物塩酸塩	約245℃(分解)	—
リボフラビンリン酸エステル ナトリウム	約290℃(分解) (リボフラビンとして)	+38~+43° (脱水物に換算したもの0.3g, 5mol/L塩 酸試液, 20mL, 100mm)
ピリドキシン塩酸塩	約206℃(分解)	—
シアノコバラミン	—	—
パントテン酸カルシウム	—	+25.0~+28.5° (乾燥後, 1g, 水, 20mL, 100mm)
ニコチン酸アミド	128~131℃(融点)	—
葉酸	約250℃(炭化)	+16° * (0.76g, 0.1mol/L水酸化ナトリウム)
ビオチン	約231℃(分解)	+89~+93° (乾燥後, 0.4g, 希水酸化ナトリウム試液, 20mL, 100mm)
重酒石酸コリン	—	—
アスコルビン酸	約190℃(分解)	+20.5~+21.5° (2.5g, 水, 25mL, 100mm)
トコフェロール酢酸エステル	—	旋光性を示さない(DL体)
レチノール酢酸エステル	57~58℃(融点)**	—
エルゴカルシフェロール	115~118℃(融点)	+102~+107° (0.3g, エタノール(95), 20mL, 100mm)
フィトナジオン	—	—
ダイズ油	-10~-17℃(凝固点) 脂肪酸の凝固点:22~27℃	—

*化学便覧 基礎編Ⅰ(改訂5版)日本化学会編 丸善(株) 2004

**The Merck Index 14th Edition (2006)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

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

1. L-イソロイシン、L-ロイシン、L-リシン塩酸塩、L-メチオニン、L-フェニルアラニン、L-トレオニン、L-トリプトファン、L-バリン、L-ヒスチジン、L-アルギニン、L-アルギニン塩酸塩、L-アラニン、グリシン、L-プロリン、L-セリン、デキストリン、クエン酸ナトリウム水和物、塩化カリウム、硫酸マグネシウム水和物、硫酸亜鉛水和物、ヨウ化カリウム、チアミン塩化物塩酸塩、リボフラビンリン酸エステルナトリウム、ピリドキシン塩酸塩、シアノコバラミン、パントテン酸カルシウム、ニコチン酸アミド、葉酸、ビオチン、アスコルビン酸、トコフェロール酢酸エステル、エルゴカルシフェロール、フィトナジオン、ダイズ油

日局の医薬品各条の確認試験法による。

2. グリセリン酸カルシウム

医薬品添加物規格の成分各条の確認試験法による。

3. グルコン酸第一鉄二水和物

(1)本品0.5gをとり、水5mLを加え、加熱して溶かし、酢酸(100)0.65mL及び新たに蒸留したフェニルヒドラジン1mLを加え、水浴上で30分間加熱し、冷後ガラス棒で内壁をこするとき、結晶を析出する。

(2)本品の水溶液(1→200)は、第一鉄塩の定性反応を示す。

4. 硫酸マンガン五水和物

本品の水溶液に硫化アンモニウム溶液を加えると淡紅色の沈殿が生じ、また塩化バリウム試液を加えると、白い沈殿が生じる。

5. 硫酸銅

本品の水溶液(1→10)は銅塩及び硫酸塩の定性反応を呈する。

6. 重酒石酸コリン

(1)本品の水溶液(0.5→2)に水酸化ナトリウム試液、希3mLを加えて煮沸するとき、トリメチルアミン臭を示す。

(2)本品0.5gに1mol/Lヨウ素液2mLを加えるとき、直ちに赤褐色の沈殿を生じる。水酸化ナトリウム試液5mLを加えると沈殿は溶け、溶液は黄色となる。溶液を加熱すると黄色の沈殿を生じる。

(3)塩化コバルト試液2mLに、本品の水溶液(1→100)1mL及びフェロシアン化カリウム試液0.5mLを加えるとき、液は直ちに緑色を呈する。

7. レチノール酢酸エステル

本品約0.1gをとり、アンモニア試液3mLを加え、ときどき振り混ぜながら温湯中で5分間加温する。冷後、エタノール2mL及び石油エーテル5mLを加えて振とうし、石油エーテル層2mLをとり、溶媒を留去した後、クロロホルム1mLを加えて溶解する。この液に、三塩化アンチモン試液3mLを加えるとき、液は直ちに青色となるが、この色は速やかに退色する。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

4. 有効成分の定量法

1. L-イソロイシン、L-ロイシン、L-リシン塩酸塩、L-メチオニン、L-フェニルアラニン、L-トレオニン、L-トリプトファン、L-バリン、L-ヒスチジン、L-アルギニン、L-アルギニン塩酸塩、L-アラニン、グリシン、L-プロリン、L-セリン、デキストリン、クエン酸ナトリウム水和物、塩化カリウム、硫酸マグネシウム水和物、硫酸亜鉛水和物、ヨウ化カリウム、チアミン塩化物塩酸塩、リボフラビンリン酸エステルナトリウム、ピリドキシン塩酸塩、シアノコバラミン、パントテン酸カルシウム、ニコチン酸アミド、葉酸、ビオチン、アスコルビン酸、トコフェロール酢酸エステル、レチノール酢酸エステル、エルゴカルシフェロール、フィトナジオン、ダイズ油

日局の医薬品各条の定量法による。

2. グリセロリン酸カルシウム

医薬品添加物規格の成分の定量法による。

3. グルコン酸第一鉄二水和物

灰化後ヨウ化カリウムと反応させ、遊離したヨウ素をチオ硫酸ナトリウム液で滴定(指示薬:でんぷん試液)による。

4. 硫酸マンガン五水和物

エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム液を用いたキレート滴定(指示薬:エリオクロムブラックT試液)による。

5. 硫酸銅

ヨウ化カリウムと反応後、遊離したヨウ素をチオ硫酸ナトリウム液で滴定(指示薬:でんぷん試液)による。

6. 重酒石酸コリン

非水滴定(指示薬:クリスタルバイオレット)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

散剤

表IV-1. 性状

販売名	性 状			
へパンED [®] 配合内用剤	色 調	形 状	味	に お い
	微黄色	粉 末	特有の味	わずかに特有のにおい

本剤の水溶液はわずかに乳濁する。

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(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(80g)中に下記の成分を含有する。

表IV-2. 成分の含量

成 分 名	1包(80g)中	成 分 名	1包(80g)中
L-イソロイシン	1,730mg	グルコン酸第一鉄二水和物	9.2mg
L-ロイシン	2,122mg	硫酸亜鉛水和物	15.8mg
L-リシン塩酸塩	974mg	硫酸マンガン五水和物	1.27mg
L-メチオニン	117mg	硫酸銅	0.82mg
L-フェニルアラニン	117mg	ヨウ化カリウム	33 μg
L-トレオニン	436mg	チアミン塩化物塩酸塩	897 μg
L-トリプトファン	56mg	リボフラビンリン酸エステルナトリウム	967 μg
L-バリン	1,615mg	ピリドキシン塩酸塩	671 μg
L-ヒスチジン	306mg	シアノコバラミン	2.2 μg
L-アルギニン	1,647mg	パントテン酸カルシウム	1.65mg
L-アルギニン塩酸塩	108mg	ニコチン酸アミド	3.30mg
L-アラニン	978mg	葉酸	132 μg
グリシン	430mg	ビオチン	39 μg
L-プロリン	522mg	重酒石酸コリン	84mg
L-セリン	257mg	アスコルビン酸	23.4mg
デキストリン	61.7g	トコフェロール酢酸エステル	16.6mg
クエン酸ナトリウム水和物	785mg	レチノール酢酸エステル	720IU
塩化カリウム	358mg	エルゴカルシフェロール	3.8 μg
グリセロリン酸カルシウム	1,282mg	フィトナジオン	44 μg
硫酸マグネシウム水和物	406mg	ダイズ油	2.80g

IV. 製剤に関する項目

<参考>

表IV-3. 栄養素別組成

		80g 中 (310kcal)		1日量(160g) 中 (620kcal)	
窒素源	アミノ酸	11.4g		22.8g	
	遊離アミノ酸	11.2g		22.4g	
炭水化物	デキストリン	61.7g		123.4g	
脂質	大豆油	2.80g		5.60g	
電解質	ナトリウム	184mg	8mEq	368mg	16.0mEq
	カリウム	218mg	5.6mEq	436mg	11.2mEq
	マグネシウム	40mg	3.3mEq	80mg	6.6mEq
	カルシウム	244.8mg	12.2mEq	489.6mg	24.4mEq
	鉄	1.06mg	19.0 μ mol	2.12mg	38.0 μ mol
	銅	0.21mg	3.3 μ mol	0.42mg	6.6 μ mol
	マンガン	0.29mg	5.2 μ mol	0.58mg	10.4 μ mol
	亜鉛	3.58mg	54.8 μ mol	7.16mg	109.6 μ mol
	塩素	376.8mg	10.6mEq	753.6mg	21.2mEq
	ヨウ素	24.8 μ g	0.2 μ mol	49.6 μ g	0.4 μ mol
	リン	189mg	6.1mmol	378mg	12.2mmol
	ビタミン	B ₁ (チアミン)	703 μ g		1406 μ g
B ₂ (リボフラビンリン酸エステル)		920 μ g		1840 μ g	
B ₆ (ピリドキシン)		552 μ g		1140 μ g	
B ₁₂ (シアノコバラミン)		2.2 μ g		4.4 μ g	
パントテン酸		1.5mg		3.0mg	
ナイアシン(ニコチン酸アミド)		3.3mg		6.6mg	
葉酸		132 μ g		264 μ g	
ビオチン		39 μ g		78 μ g	
コリン		40mg		80mg	
C(アスコルビン酸)		23.4mg		46.8mg	
A(レチノール酢酸エステル)		248 μ g (720IU)		496 μ g (1440IU)	
E(トコフェロール酢酸エステル)		16.6mg (16.6IU)		33.2mg (33.2IU)	
D ₂ (エルゴカルシフェロール)		3.8 μ g (152IU)		7.6 μ g (304IU)	
K(フィトナジオン)		44 μ g		88 μ g	

(承認規格値より換算した)

IV. 製剤に関する項目

表IV-4. 遊離アミノ酸組成

	1包 80g 中 (g)	1日量 160g 中 (g)
L-イソロイシン (Ile)	1.730	3.460
L-ロイシン (Leu)	2.122	4.244
L-バリン (Val)	1.615	3.230
分岐鎖アミノ酸(BCAA)計	5.467	10.934
L-リシン (Lys)	0.779	1.558
L-メチオニン (Met)	0.117	0.234
L-フェニルアラニン (Phe)	0.117	0.234
L-トレオニン (Thr)	0.436	0.872
L-トリプトファン (Trp)	0.056	0.112
必須アミノ酸(EAA:E)計	6.972	13.944
L-ヒスチジン (His)	0.306	0.612
L-アルギニン (Arg)	1.737	3.474
L-アラニン (Ala)	0.978	1.956
グリシン (Gly)	0.430	0.860
L-プロリン (Pro)	0.522	1.044
L-セリン (Ser)	0.257	0.514
L-グルタミン酸 (Glu)	0	0
L-アスパラギン酸 (Asp)	0	0
L-チロシン (Tyr)	0	0
非必須アミノ酸(NEAA:N)計	4.230	8.460
遊離アミノ酸 合計	11.2g	22.4g
E/N比(重量比)		1.65
BCAA/TAA比(重量比)		48.8%
AAA/TAA比(重量比)		1.0%
Trp/TAA比(重量比)		0.5%
Arg/TAA比(重量比)		15.5%
Gly/TAA比(重量比)		3.8%
Fischer比(BCAA/AAAモル比)		61

TAA: 総アミノ酸

AAA: 芳香族アミノ酸(Phe, Tyr)

(2) 添加物

ソルビン酸カリウム、ポリソルベート80、大豆レシチン、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル、無水クエン酸、乳糖水和物、カルメロースナトリウム

(3) その他

1包(80g)あたりの熱量は約310kcalである。

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-5. 各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
室温 遮光	18 ヶ月	アルミニウム袋	ビタミンの一部にわずかに変化がみられたものの、全ての試験項目で規格に適合した。
40℃ 75%RH 遮光	6 ヶ月	アルミニウム袋	若干の着色化及びビタミン(アスコルビン酸、レチノール酢酸エステル、チアミン塩化物塩酸塩)の含量低下がみられた。
室温 遮光	1 ヶ月	ポリエチレン袋	変化なし
40℃ 70%RH 遮光	24 時間	ポリエチレン袋	吸湿による固化、潮解及びピリドキシン塩酸塩、レチノール酢酸エステル、エルゴカルシフェロールの含量低下がみられた。
キセノンランプ*1 (約 25℃)	25 日	ステンレス製 バッド開放	葉酸、レチノール酢酸エステル、エルゴカルシフェロール及びフィトナジオンの含量低下がみられた。
紫外線*2 (約 25℃)	10 日	ステンレス製 バッド開放	エルゴカルシフェロール、ニコチン酸アミド及び葉酸の含量低下がみられた。

*1 キセノンランプ:1,000 ルクス、光源からの距離 170cm

*2 殺菌灯使用、ランプ下 55cm、67mW/cm²(200~320nm)

5. 調製法及び溶解後の安定性

調製法

「用法及び用量」より抜粋

本剤1包 (80g)を約1kcal/mL に調製する場合

容器に常温の水又は微温湯を約250mL入れ、本剤1包 (80g)を加えて速やかに攪拌する。この場合、溶解後の液量は約300mL(約1kcal/mL)となる。

本剤プラスチック容器入り (80g)を約1kcal/mLに調製する場合

常温の水又は微温湯で溶解し、液量を約300mLの目盛り(凸部)に調製する。

(「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」22頁を参照)

<参考>

表IV-6. 溶解液の性状

濃度	kcal/mL	0.19	0.39	0.77	1.03	1.16	1.54
	g/L	50	100	200	267*	300	400
pH		6.45	—	6.20	6.10	—	6.00
浸透圧	mOsm/L	113	228	462	633	684	981
粘度	mPas・s	—	—	—	3.9	—	—

* 用法・用量通りの溶解:1 包 80g を水 250mL に溶解(出来上がり約 300mL)。

IV. 製剤に関する項目

溶解後(約1kcal/mL)の安定性

本剤は用時、常温の水又は微温湯に溶解して調製するが、原則として溶解後6時間以内に使用すること。やむを得ず6時間を超えて保存する場合は、冷蔵庫(7℃以下)に保管し、その場合も24時間以内に使用すること。

(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 14. 適用上の注意(2)」39頁を参照)

1. 成分の安定性(温度、光の影響)

表IV-7. 溶解後の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
5℃ 遮光	48 時間	バイアル瓶密栓	アスコルビン酸の含量低下がみられた。
20℃ 遮光	48 時間	バイアル瓶密栓	アスコルビン酸の含量低下がみられた。
40℃ 遮光	24 時間	バイアル瓶密栓	アスコルビン酸及びニコチン酸アミドの含量低下がみられた。
60℃ 遮光	24 時間	バイアル瓶密栓	アスコルビン酸及びニコチン酸アミドの含量低下がみられ、外観が黄褐色に変化した。
キセノンランプ*1 (約 25℃)	24 時間	バイアル瓶密栓	アスコルビン酸、エルゴカルシフェロール、フィトナジオン、葉酸、シアノコバラミン、リボフラビンリン酸エステルナトリウム、レチノール酢酸エステル含量低下がみられた。
紫外線*2 (約 25℃)	24 時間	バイアル瓶密栓	アスコルビン酸、葉酸の含量低下がみられた。

*1 キセノンランプ:1,000 ルクス、光源からの距離 170cm

*2 殺菌灯試用、ランプ下55cm、67mW/cm²(200~320nm)

2. 微生物の増殖

自然増殖では、35℃、15時間後まで細菌の増殖は認められなかった。

植菌後では、5℃で32時間経っても細菌の増殖は認められなかったが、20℃では12時間後から、30℃及び40℃では9時間後から菌の増殖が認められた。

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

該当資料なし

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. アミノ酸

液体クロマトグラフィー

2. デキストリン

ヨウ素・でんぷん反応

3. ミネラル

ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、マンガン、銅：原子吸光光度法

塩化物：日局一般試験法 定性反応「塩化物(2)」

ヨウ化物：液体クロマトグラフィー

リン：バナドモリブデン酸アンモニウムによる呈色反応

4. ビタミン

チアミン、リボフラビンリン酸エステルナトリウム、ピリドキシン、シアノコバラミン、パントテン酸、

ニコチン酸アミド、葉酸、ビオチン、アスコルビン酸、レチノール酢酸エステル、

トコフェロール酢酸エステル、エルゴカルシフェロール、フィトナジオン：液体クロマトグラフィー

コリン：紫外可視吸光度測定法

5. リノール酸(ダイズ油の確認)

ガスクロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

1. アミノ酸

液体クロマトグラフィー

2. デキストリン

紫外可視吸光度測定法(フェノール・硫酸法)

3. ミネラル

ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、マンガン、銅：原子吸光光度法

塩素：硝酸銀滴定法

ヨウ素：液体クロマトグラフィー

4. ビタミン

チアミン、リボフラビンリン酸エステルナトリウム、ピリドキシン、シアノコバラミン、パントテン酸、

ニコチン酸アミド、葉酸、ビオチン、アスコルビン酸、レチノール酢酸エステル、

トコフェロール酢酸エステル、エルゴカルシフェロール、フィトナジオン：液体クロマトグラフィー

コリン：紫外可視吸光度測定法

5. リノール酸(ダイズ油中のリノール酸)

ガスクロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

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

本剤を服用し易するために、本剤専用のフレーバー(「ドリンクミックス」10種類、「フルーツミックス」とゼリーやムースの素(「ムースベース」、「ゼリーミックス」、「水で作れるゼリーミックス」)を用意している。

注意: 本剤(成分栄養剤)専用で、フレーバー類は医薬品ではなく、他の用途への転用はできない。

(成分栄養剤: ヘパンED[®]配合内用剤、エレンタール[®]配合内用剤、エレンタール[®]P乳幼児用配合内用剤)

表IV-8

種類	味	一包	エネルギー	たんぱく質	脂質	炭水化物	ナトリウム	原材料名
ドリンクミックス	青リンゴ 味	6g	22.9kcal	0g	0g	6g	0mg	グラニュー糖、マルトデキストリン、クエン酸、香料、甘味料(ステビア)
	オレンジ 味	6g	21.9kcal	0g	0g	6g	0mg	グラニュー糖、クエン酸、香料、甘味料(ステビア)、着色料(アトナー)
	パイナップル 味	6g	21.7kcal	0g	0g	6g	0mg	グラニュー糖、マルトデキストリン、クエン酸、香料、甘味料(ステビア)
	コーヒー 味	6g	20.0kcal	0.4g	0g	5.3g	0.6mg	グラニュー糖、コーヒーエキスパウダー、香料、甘味料(ステビア)
	ヨーグルト 味	6g	22.2kcal	0g	0.04g	5.96g	0mg	グラニュー糖、クエン酸、香料、甘味料(ステビア)
	グレープフルーツ 味	6g	22.5kcal	0g	0g	6g	0mg	グラニュー糖、マルトデキストリン、クエン酸、香料、甘味料(ステビア)
	さっぱり梅 味	6g	22.1kcal	0g	0.04g	5.96g	0mg	グラニュー糖、マルトデキストリン、クエン酸、香料、甘味料(ステビア)
	フルーツマト 味	6g	23.4kcal	0g	0g	5.9g	0.32mg	グラニュー糖、クエン酸、香料、甘味料(ステビア)、着色料(ベニコウジ)
	マンゴー 味	6g	23.8kcal	0g	0.09g	5.7g	0.345mg	グラニュー糖、マンゴーパウダー、マルトデキストリン、クエン酸、香料、甘味料(ステビア)
	コンソメ 味	6g	19.1kcal	0.69g	0.29g	3.46g	597mg	食塩、ブドウ糖、オニオンエキスパウダー、酵母エキス、動物油脂、香料、調味料(アミノ酸等)、酸味料、微粒酸化ケイ素
フルーツミックス		20g	77.9kcal	0.1g	0.1g	19.8g	0mg	グラニュー糖、香料、酸味料、甘味料(アスパルテーム)
ムースベース		6.5g	19.6kcal	0g	0.03g	5.87g	0mg	でん粉、増粘多糖類、香料
ゼリーミックス		6g	20.4kcal	0g	0g	6g	0mg	グラニュー糖、マルトデキストリン、粉末寒天、香料、増粘安定剤(キサンタンガム)
水で作れるゼリーミックス		5.8g	17.5kcal	0.0g	0.1g	5.1g	286mg	グラニュー糖、pH調整剤、増粘剤(アルギン酸ナトリウム)、乳化剤

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

肝性脳症を伴う慢性肝不全患者の栄養状態の改善

2. 用法及び用量

通常、成人に1回量として1包(80g)を約250mLの常温の水又は微温湯に溶かし(約310kcal/300mL)、1日2回食事とともに経口摂取する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減する。

<調製方法>

本剤1包(80g)を約1kcal/mLに調製する場合

容器に常温の水又は微温湯を約250mL入れ、本剤1包(80g)を加えて速やかに攪拌する。この場合、溶解後の液量は約300mL(約1kcal/mL)となる。

本剤プラスチック容器入り(80g)を約1kcal/mLに調製する場合

常温の水又は微温湯で溶解し、液量を約300mLの目盛り(凸部)に調製する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤を用いて調製した液剤は、**静注してはならない。**

(解説)

本剤は栄養剤であり、静注できないのは当然であるが、溶液の外観が静注用脂肪乳剤に似ていることもあり、特に記載した。

本剤の水溶液は無菌ではないため静脈内に投与した場合は敗血症を起こし、また乳化状態で粒子が残っているため、血管内で塞栓を起こす可能性がある。さらに本剤に含まれているデキストリンは血管内では代謝できないため、腎に過負荷を与える。

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>

試験区分	試験のデザイン	対象	目的
予備臨床試験	オープン	肝不全、肝硬変、 肝癌患者	①本剤の安全性について副作用、臨床検査の変動から検討する。 ②脳症改善効果、栄養効果についての予備評価を行う。 以上より組成の妥当性につき確認する。
第Ⅲ相試験 ¹⁾ 一般臨床試験	オープン	肝硬変、肝癌患者	本剤の対象疾患、用法・用量、有効性と副作用について検討する。
第Ⅲ相試験 ²⁾ 比較試験 (内科系)	無作為化 非盲検 クロスオーバー	肝硬変患者	肝硬変患者に対し本剤160g/日を肝臓食と併用させた場合の有用性を、同一患者を食事のみで管理した時期を対照として評価する。特に脳症関連指標の変動を確認する。
追加比較試験 ³⁾ (内科系)	オープン	肝硬変患者	上記比較試験では症例数が少ないことから、新たに本剤160g/日を肝臓食と併用した群と肝臓食のみで管理した群とを比較し、有用性を確認する。

(2) 臨床効果

- 肝硬変患者の栄養維持・改善を目的として行われた一般臨床試験において、本剤の総合的な有用率は56% (47例/84例)であった¹⁾。
- 脳症の既往を有する肝硬変患者の栄養管理においてクロスオーバーによる比較試験を行った結果、肝臓食のみの対照期に比し、血漿Fischer比、血中アンモニア値の有意な改善がみられ、精神神経症状に改善傾向が認められた²⁾。
- 肝性脳症を有する肝硬変患者を対象として肝臓食との比較試験を行った結果、精神神経症状の改善効果において有意に優れており、血中アンモニア、血漿Fischer比も改善が認められた。また、低栄養状態が進行している症例では、血清総蛋白、アルブミン値においても改善が認められ、その他自覚症状でも改善が認められた。これらと安全性を総合的に判定した有用率は、対照群23% (6例/26例)に対し、本剤56% (18例/32例)であった³⁾。

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(4) 探索的試験

該当資料なし

<参考>

本剤の組成については、少施設による予備臨床試験で妥当性を検討した。その結果を踏まえて組成を部分的に変更した後、一般臨床試験¹⁾及び比較試験^{2,3)}において、肝障害患者を対象として臨床評価を行った。

予備臨床試験では、投与量1,800~2,400kcal/日(維持量)として精神・神経症状、栄養状態等を評価した結果、有用性が示唆された。また、一般臨床試験の栄養維持群では、300~900kcal/日程度の投与が中心で、食事+本剤で栄養管理が行われた症例が多いと考えられた。

注意:本剤の成人に対して承認されている用法・用量は、「通常、成人に1回量として1包(80g)を約250mLの常温の水又は微温湯に溶かし(約310kcal/300mL)、1日2回食事とともに経口摂取する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減する。」である。

(「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」22頁を参照)

(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

1. 比較試験:クロスオーバー試験による肝臓食との比較²⁾

目的:へパンED[®]配合内用剤の有用性をクロスオーバー法により肝臓食と比較検討する。

試験デザイン	無作為、非盲検、クロスオーバー試験
対象	肝硬変(肝細胞癌の合併の有無にかかわらず)で肝性脳症の既往があるか、現在昏睡度Ⅱ度以内で入院中の患者。(消化管出血、肝腎症候群を有する例は除外)
総症例数	本剤から開始した群:11例 肝臓食から開始した群:9例
試験方法	<p>本剤投与期(2週間)と肝臓食のみで栄養管理された対照期(2週間)を比較するクロスオーバー法で試験を実施した。 投与方法は次に示す通りである。</p> <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="margin-right: 10px;"> <p>•本剤から開始した群</p> </div> </div> <p>•肝臓食から開始した群 対照期から開始し、本剤期を後にした。</p>
結論	<p>本剤の栄養改善効果、精神神経症状の改善効果が認められ、有用性が示唆された。また、重篤な副作用は観察されなかった。 しかし、クロスオーバー法で順序効果が認められたこと、症例が少数であったことから、さらに確認のために追加試験を行うこととなった。</p>

V. 治療に関する項目

2. 追加比較試験³⁾

目的:比較試験の結果をふまえて、本剤の有効性をより明らかにする。

試験デザイン	オープン
対 象	入院中の肝硬変患者のうち、試験開始時、昏睡度Ⅰ～Ⅱの肝性脳症を有する患者、及びPsychometric Test(Number Connection Test;NCT, Serial Sevens Test;SST)の成績または睡眠状態のいずれかに異常を有し、担当医師が肝硬変に起因する精神神経症状と判断した患者。
総 症 例 数	本剤投与群:32例 肝臓食群:26例
試 験 方 法	1日の観察期間中に、対象患者の基準を満たすことが確認された症例を、封筒法により本剤群または肝臓食群に割り付けた。両群とも原則として合計摂取カロリー約2,000kcal/日、蛋白約60g/日とし、投与期間は3週間とした。
結 論	本剤投与群では精神神経症状が有意に改善し、栄養状態は対照群と同等に維持された。副作用についても重篤なものは認められず、本剤の有用性は、対照群に対し有意に優れていた。

注意:本剤の成人に対して承認されている用法・用量は、「通常、成人に1回量として1包(80g)を約250mLの常温の水又は微温湯に溶かし(約310kcal/300mL)、1日2回食事とともに経口摂取する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減する。」である。

(「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」22頁を参照)

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)

試 験 名	使用成績調査
目 的	本剤使用実態下での安全性及び有効性を検討
実 施 期 間	1991年(平成3年)6月28日～1995年(平成7年)6月27日
症 例 数	3,119 例
安 全 性	副作用発現症例率 :5.23%(163/3,119例) [承認時:13.85%(18/130例)] 主な副作用 ・腹部膨満、腹部膨満感、下痢、嘔気、嘔吐等の消化管障害 136例(4.36%) ・高血糖、血糖上昇等の代謝・栄養障害 16例(0.51%) ・発疹、薬疹等の皮膚・皮膚付属器障害 7例(0.22%)
有 効 性 (有 効 率)	栄養改善効果 :40.4%(670/1,657例) [承認時:19.4%(6/31例)] 精神神経症状改善効果:52.7%(843/1,599例) [承認時:45.2%(14/31例)]

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位: 全身

作用機序: 本剤は、肝不全患者で不足する分岐鎖アミノ酸及びアンモニア低下作用を有するL-アルギニンの含量が高く、血液脳関門で分岐鎖アミノ酸と競合する芳香族アミノ酸及びアンモニア産生性アミノ酸の含量が低い。この特徴により、血漿遊離アミノ酸パターン、Fischer比及び血中アンモニア濃度を是正し、肝性脳症の改善効果を有する。また、本剤はエネルギー源、電解質、微量元素、ビタミンを肝不全患者の病態を考慮して配合しており、肝性脳症を伴う慢性肝不全患者に対する栄養改善効果を示す。

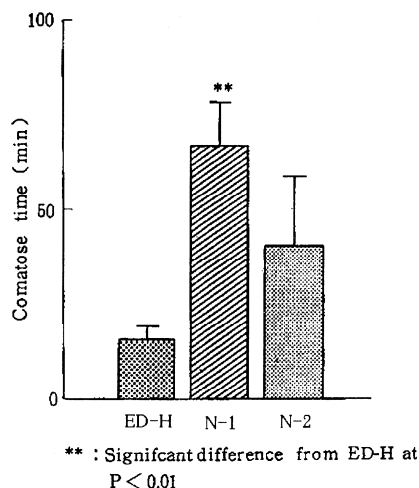
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 肝性脳症改善効果

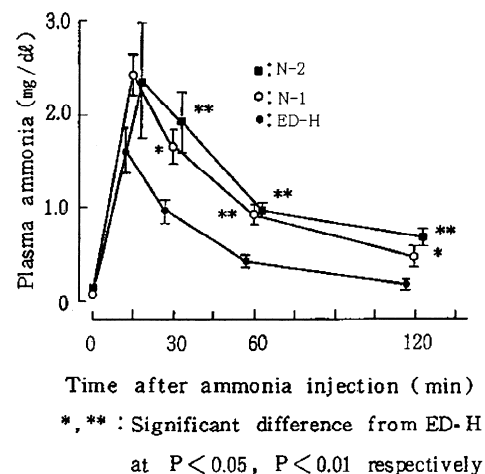
(1) アンモニア負荷肝切除ラットにおける肝性脳症改善作用

ラットを用いて肝切除後にアンモニアを負荷して誘発した肝性昏睡に対する覚醒効果について、本剤と市販経腸栄養剤及び市販肝不全用栄養剤を比較した。

その結果、本剤は血漿アンモニア濃度の低下作用、血漿Fischer比の上昇作用を示し、昏睡時間を短縮した。本剤はアンモニアを主因とする肝性脳症に対して、市販経腸栄養剤より有意に優れた改善効果を示した⁴⁾。



図VI-1. アンモニア負荷肝切除ラットの昏睡時間に及ぼす薬剤の影響



図VI-2. アンモニア負荷肝切除ラットの血漿アンモニア濃度に対する薬剤の影響

ED-H: ベパンED_®配合内用剤

N-1: 市販経腸栄養剤

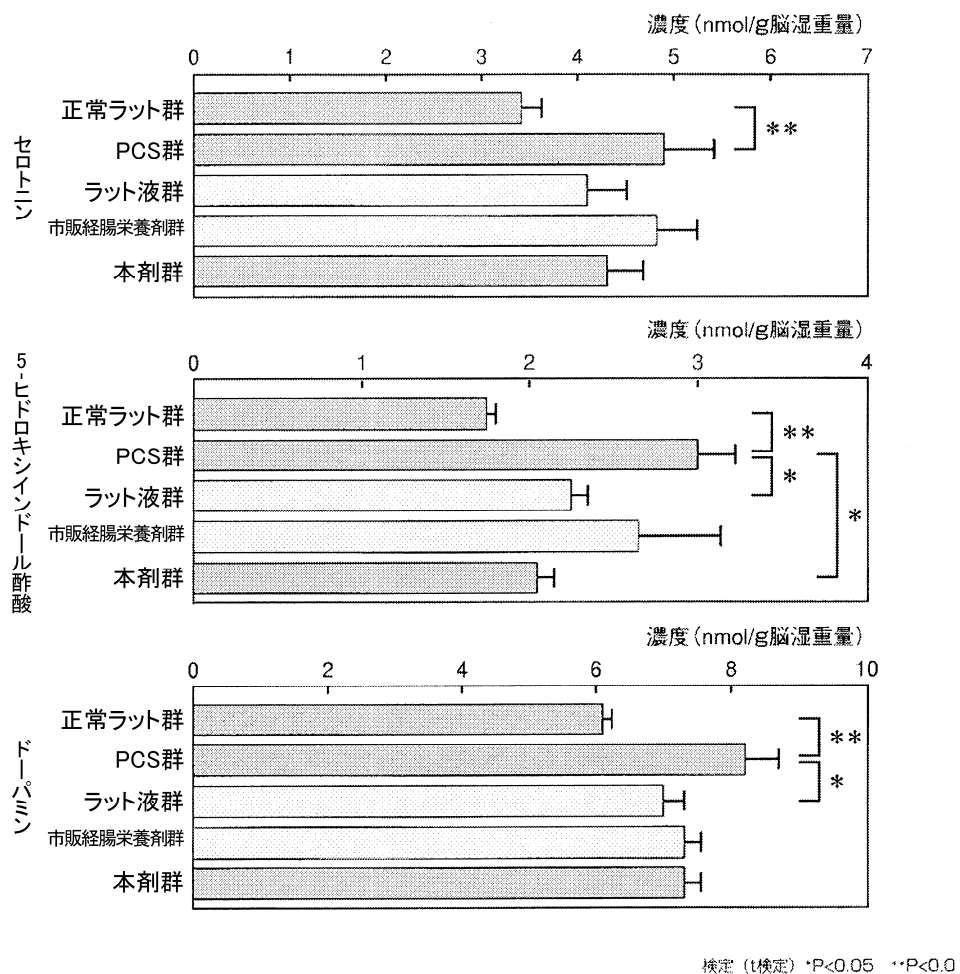
N-2: 市販肝不全用栄養剤

VI. 薬効薬理に関する項目

(2)門脈下大静脈吻合ラットの脳内アミン異常の改善作用

本剤の肝性脳症改善効果について、門脈下大静脈吻合 (PCS) ラットを用いて、市販経腸栄養剤及び市販肝不全用栄養剤と比較した。

その結果、本剤はPCSによる血漿中及び脳内遊離アミノ酸インバランスを是正し、5-ヒドロキシインドール酢酸の上昇を有意に改善し、セロトニンとドーパミンの上昇も改善する傾向を示した。本剤の脳内モノアミン代謝異常改善効果はFischer液と同等であり、市販経腸栄養剤より有意に優れていた⁵⁾。

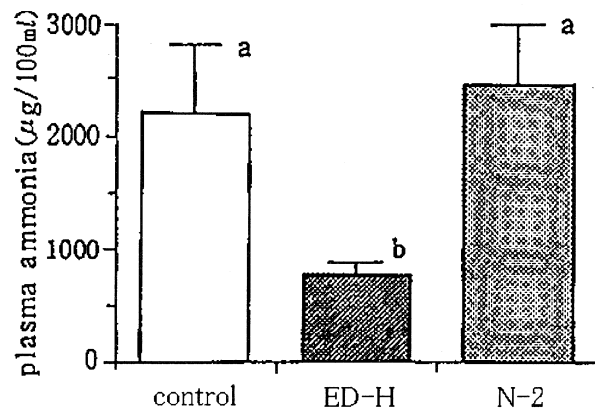


図VI-3. 脳内モノアミン代謝改善作用(文献中のグラフ一部改変)

VI. 薬効薬理に関する項目

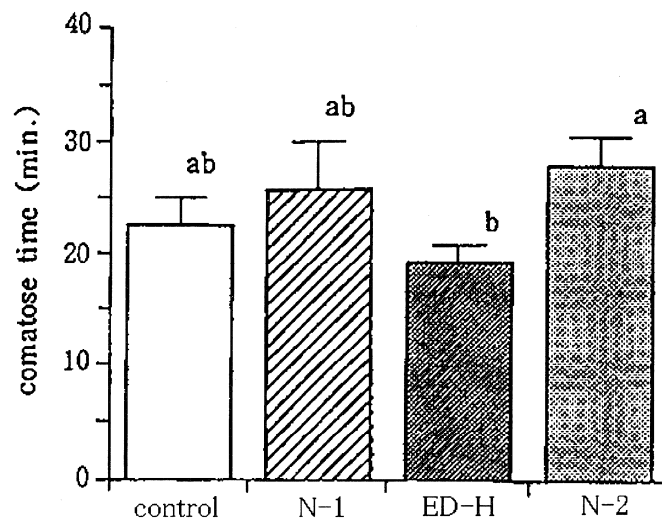
(3) アンモニア負荷ラットにおける肝性脳症改善作用

ラットを用いてアンモニアを負荷して誘発した肝性脳症に対する効果について、本剤と市販経腸栄養剤及び市販肝不全用栄養剤を比較した。その結果、本剤は市販肝不全用栄養剤よりも血中アンモニア濃度の上昇を有意に抑制した。また、本剤の昏睡時間は市販経腸栄養剤よりも短い傾向にあり、市販肝不全用栄養剤よりも有意に短かった⁶⁾。



図VI-4. アンモニア負荷正常ラットの血漿アンモニア濃度
に及ぼす本剤と市販肝不全用栄養剤の効果の比較

ED-H: へんED_®配合内用剤 N-2: 市販肝不全用栄養剤
mean ± SE.
共通の文字でない群間に有意差あり (p < 0.05)



図VI-5. アンモニア負荷正常ラットの昏睡覚醒に及ぼす
本剤と市販肝不全用栄養剤の効果の比較

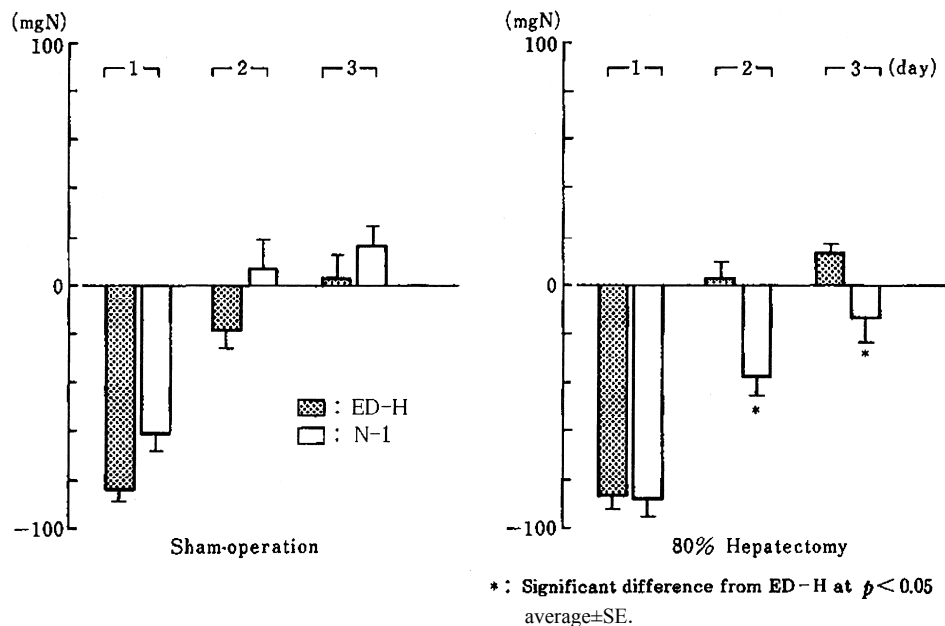
ED-H: へんED_®配合内用剤 N-1: 市販経腸栄養剤 N-2: 市販肝不全用栄養剤
mean ± SE.
共通の文字でない群間に有意差あり (p < 0.05)

VI. 薬効薬理に関する項目

2. 栄養状態改善効果

(1) 広範囲肝切除ラットにおける栄養状態改善効果

本剤の肝障害時における栄養状態改善効果について、80%に及ぶ広範囲に肝切除したラットを用いて、市販経腸栄養剤と比較した。その結果、本剤は血漿遊離アミノ酸パターンの正常化を介して肝切除後に認められる低栄養状態を改善し、窒素出納の改善効果を示した⁷⁾。



図VI-6. 広範囲肝切除ラット及び偽手術ラットの窒素出納に及ぼす本剤の効果

ED-H:へパンED₀配合内用剤 N-1:市販経腸栄養剤

(2) 四塩化炭素慢性肝障害ラットにおける栄養状態改善効果

本剤の肝障害に伴う低栄養状態の改善効果を、フェノバルビタールと四塩化炭素の投与による慢性肝障害モデルラットを用いて、市販経腸栄養剤と比較した。その結果、肝蛋白合成能の一つの指標とされるへパプラスチンテストの改善効果において本剤は市販経腸栄養剤よりも有意に優れており、血漿遊離アミノ酸パターンを正常化する作用においても市販経腸栄養剤より有意に優れていた。本剤は重症慢性肝障害に対し、市販経腸栄養剤と同等以上の栄養状態改善効果を示した⁸⁾。

(3) 閉塞性黄疸ラットにおける栄養状態改善効果

閉塞性黄疸のモデルとして作製した総胆管結紮離断ラットを用いて本剤の栄養状態改善効果について市販経腸栄養剤と比較した。その結果、本剤は血清総蛋白、アルブミン濃度、血漿アミノ酸パターンの改善効果を示し、窒素出納においても改善効果を示した。本剤は閉塞性黄疸に伴う低栄養状態において、市販経腸栄養剤と同等以上の効果を示した⁹⁾。

(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

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

<参考>

本剤中のアミノ酸組成に合わせて¹⁴Cでラベルしたアミノ酸を各々含む混合液を調製し、ラットに経口投与した。

その結果、投与直後から全血及び血漿中放射能とも上昇し、投与6時間後にピークを示した。T_{1/2}は血漿で47時間、全血で148時間であった¹⁰⁾。

(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

VII. 薬物動態に関する項目

(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

本剤は、通常のアミノ酸、デキストリン、脂肪、ビタミン等の吸収経路により速やかに吸収される。

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

<参考>

本剤中のアミノ酸組成に合わせて¹⁴Cでラベルしたアミノ酸を各々含む混合液を調製し、ラットに経口投与した。

その結果、各アミノ酸は投与後速やかに消化管より吸収され、2時間後には消化管粘膜、脾臓、鼻腔、顎下腺等、全組織への広い分布が認められた。また、反復投与しても組織分布に対する影響は認められなかった¹⁰⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

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

<参考>

本剤中のアミノ酸組成に合わせて¹⁴Cでラベルしたアミノ酸を各々含む混合液を調製し、ラットに経口投与した。

その結果、7日目までに尿中に5.6%、糞中に4.3%しか排泄されなかった。これに対し呼気中への排泄は多く、24時間までに45%、7日目までに59%に達した。また、反復投与しても尿、糞、呼気中への排泄率に対する影響は認められなかった¹⁰⁾。

(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)】

1. 重症糖尿病、又はステロイド大量投与の患者で糖代謝異常が疑われる場合
[高血糖があらわれるおそれがある。]
2. 肝障害以外のアミノ酸代謝異常のある患者
[高アミノ酸血症等を起こすおそれがある。]

(解説)

1. 重症糖尿病、又はステロイド大量投与の患者で糖代謝異常が高度に亢進している場合、糖質(デキストリン)を含む本剤を投与すると高血糖があらわれるおそれがある。成分栄養剤エレンタール®配合内容剤で禁忌としているために記載した。
*重症糖尿病:網膜症、腎症、神経症を合併している糖尿病。空腹時血糖値が300mg/dL以上の極めて血糖コントロール困難な糖尿病、又は昏睡を引き起こしている糖尿病など。
2. 本剤の組成は肝障害時に適切なものであり、肝障害以外のアミノ酸代謝異常時に投与すると十分に利用されないばかりか、アミノ酸インバランス等から不都合な作用(脳障害、腎障害)を生じるおそれがある。アミノ酸製剤一般で禁忌としているために記載した。

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

「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」22頁を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

腎障害のある患者[腎障害を悪化させるおそれがある。]

(解説)

腎排泄能が低下しているため、窒素化合物(アミノ酸)の負荷により、その代謝産物である尿素、クレアチニン、アンモニア等の排泄が阻害され、症状を悪化させる可能性がある。肝不全用アミノ酸注射液では重篤な腎障害は禁忌とされているが、本剤は経口剤であり慎重投与とした。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1)肝性脳症を伴う慢性肝不全患者に対して使用すること。昏睡度Ⅳ以上の肝性脳症に対する効果及び肝障害の急性期における効果は確認されていない。
- (2)本剤は現に肝性脳症が発現している患者、又は本剤の投与を中止すると直ちに脳症が再発すると考えられる患者に使用し、栄養状態の改善のみを目的とした投与は行わないこと(長期間にわたる栄養状態改善効果は確認されていない)。
- (3)本剤の1日量(160g)のみでは、必要な1日総カロリー及び蛋白量を満たすことはできないので患者の状態に合わせた適切な食事を併用して必要な総カロリー及び蛋白量を確保すること。

(解説)

- (1)慢性肝不全患者が対象であることを示すため記載した。昏睡度Ⅳ以上の肝性脳症及び肝障害の急性期については、比較臨床試験の対象外であることを考慮して記載した。
- (2)肝性脳症を有する患者を対象とすることを明確にするため記載した。本剤のアミノ酸は、肝性脳症を有する肝不全患者用の特殊組成となっており、単なる栄養剤ではないことを考慮して記載した。
- (3)本剤は食事との併用が原則であるので記載した。食事は基本的には個々の患者の状態により医師が決定するものであるため、食事療法との併用の具体例については、特に記載を避け、その代わり「適用上の注意(1)－1)」に本剤のアミノ酸量及び熱量を明示した。

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 14. 適用上の注意(1)－1)」39頁を参照すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

特になし

(2) 併用注意とその理由

特になし

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

承認時臨床試験及び市販後の使用成績調査における調査症例3,249例中、181例(5.57%)に234件の副作用が認められた。主なものは、腹部膨満・腹部膨満感80件(2.5%)、下痢48件(1.5%)、嘔気21件(0.7%)、嘔吐14件(0.4%)、食欲不振14件(0.4%)、悪心11件(0.3%)等の消化管障害、血糖値の上昇9件(0.3%)、発疹4件(0.1%)等であった(再審査終了時)。

(解説)

臨床試験130例と使用成績調査3,119例をあわせた3,249例についての副作用の概要を記載した。

(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

次のような副作用が認められた場合には、投与を中止又は減量するか、低濃度の投与にするなど適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満
消化器	下痢、腹部膨満、悪心、嘔気、嘔吐、食欲不振、腹痛	
皮膚	発疹	そう痒感
血液		好酸球増多
糖代謝	血糖値の上昇	口渇
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇	

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. 副作用発現状況

	承認時迄の調査	使用成績調査の累計 (平成3年6月28日～ 平成7年6月27日)	合計
調査症例数	130 例	3,119 例	3,249 例
副作用発現症例数	18 例(13.85%)	163 例(5.23%)	181 例(5.57%)
副作用発現件数	25 件	209 件	234 件
副作用の種類	発現症例数(%), 件数(%)		
皮膚・皮膚付属器障害	1 例 (0.77%)	7 例 (0.22%)	8 例 (0.25%)
発疹	1 (0.77%)	3 (0.10%)	4 (0.12%)
薬疹	0	2 (0.06%)	2 (0.06%)
そう痒性皮膚疹	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
湿疹	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
そう痒感	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
筋・骨格系障害	0	1 例 (0.03%)	1 例 (0.03%)
筋(肉)痛	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
中枢・末梢神経系障害	0	2 例 (0.06%)	2 例 (0.06%)
痙攣	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
めまい	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
その他の特殊感覚障害	0	1 例 (0.03%)	1 例 (0.03%)
味覚変化	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
消化管障害	16 例 (12.31%)	136 例 (4.36%)	152 例 (4.68%)
下痢	7 (5.38%)	36 (1.15%)	43 (1.32%)
腹部膨満	4 (3.08%)	44 (1.41%)	48 (1.48%)
悪心	3 (2.31%)	8 (0.26%)	11 (0.34%)
腹部膨満感	2 (1.54%)	30 (0.96%)	32 (0.98%)
嘔気	2 (1.54%)	19 (0.61%)	21 (0.65%)
嘔吐	2 (1.54%)	12 (0.38%)	14 (0.43%)
軟便	2 (1.54%)	3 (0.10%)	5 (0.15%)
食思不振	1 (0.77%)	3 (0.10%)	4 (0.12%)
食欲不振	0	10 (0.32%)	10 (0.31%)
口内異常感	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
腹部不快感	0	2 (0.06%)	2 (0.06%)
肛門疾患	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
便秘	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
腹痛	0	2 (0.06%)	2 (0.06%)
胸やけ	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
肝臓・胆管系障害	0	3 例 (0.10%)	3 例 (0.09%)
トランスアミナーゼ(値)上昇	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
肝機能障害	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
AST(GOT)上昇	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
ALT(GPT)上昇	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
代謝・栄養障害	0	16 例 (0.51%)	16 例 (0.49%)
高血糖	0	3 (0.10%)	3 (0.09%)
血糖上昇	0	3 (0.10%)	3 (0.09%)
血糖値上昇	0	3 (0.10%)	3 (0.09%)
高アンモニア血症	0	2 (0.06%)	2 (0.06%)
口渇	0	2 (0.06%)	2 (0.06%)
高コレステロール血症	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
低カリウム血症	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
肥満(症)	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
糖尿病悪化	0	2 (0.06%)	2 (0.06%)
内分泌障害	0	1 例 (0.03%)	1 例 (0.03%)
女性型乳房	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
血液系障害	1 例 (0.77%)	1 例 (0.03%)	2 例 (0.06%)
好酸球増多	1 (0.77%)	0	1 (0.03%)
血小板減少(症)	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)

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

市販後調査の安全性解析対象症例について、「腎障害有り」の群と「合併症無し」の群の間で解析を行ったところ、「腎障害有り」の群で有意に副作用発現率が高かった。しかし、「腎障害有り」と「腎障害無し」では群間に有意な差は認められなかった。

「腎障害有り」の群の副作用24件の内訳は、腹部膨満(感)8件、嘔吐5件、悪心・嘔気4件、食欲不振、下痢各3件、発疹1件で、消化管障害が23件とほとんどを占めていた。この群に特徴的な副作用は認められなかった。また、「合併症無し」と比べると「合併症有り(腎障害含む)」の群で消化管障害の副作用の発現率が高かった。

表Ⅷ-2. 合併症有無別(腎障害)副作用発現状況

要因	症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率(%)
合併症無し	553	15	17	2.71
腎障害有り	132	12	24	9.09
検定結果	Fisher p=0.0020			

表Ⅷ-3. 腎障害有無別副作用発現状況

要因	症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率(%)
腎障害無し	2985	151	185	5.06
腎障害有り	132	12	24	9.09
不明・未記載	2	0	0	0.00
検定結果	Fisher p=0.0674 N.S.(不明・未記載を除く)			

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当しない

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ので減量するなど注意すること。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

外国において、妊娠前3ヶ月から妊娠初期3ヶ月までにビタミンAを10,000IU/日以上摂取した女性から出生した児に、頭蓋神経堤などを中心とする奇形発現の増加が推定されたとする疫学調査結果があるので、妊娠3ヶ月以内又は妊娠を希望する婦人に投与する場合は用法・用量に留意し、本剤によるビタミンAの投与は5,000IU/日未満に留めるなど必要な注意を行うこと。

(解説)

ビタミンAを大量摂取した妊婦で先天性異常児の出産の増加が認められたとする米国での報告¹¹⁾に基づき記載した。

[米国の文献概要]

1984年から1987年にかけて22,748人の妊婦について調査を行ったところ、339人の出生児に先天性の異常があり、そのうち121人は頭蓋神経堤などを中心とする異常であった。食品及び栄養補助剤からのビタミンAを15,000IU/日以上摂取した母親から出生した児では、5,000IU/日以下の摂取であった母親から出生した児に比べ、頭蓋骨神経堤などを中心とした異常の発現が3.5倍認められた。また、栄養補助剤のみから10,000IU/日以上摂取していた母親から出生した児では、5,000IU/日以下であった場合と比べ4.8倍の発現であった¹¹⁾。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

(解説)

乳児以上の胆道閉鎖症への投与例が一般臨床試験で長期投与例を含め、少数例あるが、低出生体重児、新生児症例は経験されていないために記載した。乳児では、アミノ酸代謝が未熟なこともあり、ともに記載することとした。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

14. 適用上の注意

(1)投与時

- 1)1日量(160g)で補充されるアミノ酸量は22.4g、総カロリーは約620kcal である。残りの必要量は食事から摂取する。
- 2)輸液、利尿剤を併用する場合は、その電解質組成、利尿剤の性質に配慮し、血清電解質の変動に注意すること。

(2)調製方法：本剤は用時、常温の水又は微温湯に溶解して調製するが、原則として溶解後6時間以内に使用すること。やむを得ず6時間を超えて保存する場合は冷蔵庫(7℃以下)に保管し、その場合も24時間以内に使用すること。

(解説)

(1)投与時

- 1)用法・用量に対応して記載した。
 - 2)慢性肝不全の治療においては本剤以外の輸液、利尿剤等が併用されることが多く、電解質のバランスに注意する必要があると考え記載した。
- (2)成分の安定、微生物の増殖防止等、品質保持に必要な注意を水溶液の安定性データに基づいて記載した。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

特になし

Ⅹ. 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、呼吸器・循環器系、消化器系及び平滑筋等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試験で検討した。

その結果、本剤は、*in vivo*の試験では、マウスの正常体温、ネコ脳波測定での行動観察、炭末輸送能、生体胃及び腸管運動、生体位子宮、胃腸粘膜刺激作用、胃液分泌、胆汁分泌、胃腸管内水分量、尿量及び電解質、血漿浸透圧等に影響を与えた。これらは粘性の高い高張溶液を大量投与したことにより、胃腸管内への水分導引が誘発され、体液の減少がもたらされたための変化と考えられた。*in vitro*の系では摘出子宮、摘出回腸、摘出心臓に対する作用がみられたが、高粘性液の物理的影響、電解質バランスの変化に基づいたものと考えられた。すなわち本剤の一般薬理試験でみられた作用は、主として本剤高濃度溶液の物理的性質によると推定された¹²⁾。

(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¹³⁾

表Ⅹ－1. 単回投与毒性試験の結果¹³⁾

動物種	投与経路	性	LD ₅₀ (g/kg)	急性中毒症状
ICR系マウス	経口	♂	25～50	自発運動の抑制、腹臥、振戦、閉眼、軟便、歩行異常、呼吸困難
		♀	>50	
SD系ラット	経口	♂	50	自発運動の抑制、腹臥、振戦、閉眼、軟便または下痢、体温下降、呼吸異常
		♀	>50	

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

SD系6週齢雌雄ラットに、本剤を10、20及び30g/kg/日の3用量で5週間連続経口投与した(10g/kgでそれぞれ1日1、2及び3回投与)。その結果、体重増加、摂餌量の減少、血糖、リン脂質、コレステロールの増加が認められたが、これは、飼料自由摂取下で高カロリーの本剤を強制投与したことによる変化と考えられた。本剤の毒性学的無影響量は30g/kg/日以上であると推定された¹⁴⁾。

SD系6週齢雌雄ラットに、本剤を10、20及び30g/kg/日の3用量で6ヵ月連続経口投与した(10g/kgでそれぞれ1日1、2及び3回投与)。また、6ヵ月投与後に1ヵ月間の休薬試験を実施した。その結果、体重、血糖値、肥満度の増加、摂餌量の減少がみられ、肝臓の帯黄色肥大及び肝細胞の空胞変性あるいは脂肪変性の割合が増加したが、これは、高カロリーの本剤を強制投与したことによる変化と考えられ、休薬によりほぼ回復した。本剤の毒性学的無影響量は30g/kg/日以上であると推定された¹⁵⁾。

(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

該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限:1年3ヵ月(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

室温保存。

内袋を開封後は、光を遮り気密容器に保存すること。

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)

該当しない

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

80g袋×14(1.12kg)

80g/プラスチック容器/包×28(2.24kg)

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質

80g袋

アルミ袋: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

80gプラスチック容器

ボトル: ポリエチレンテレフタレート

キャップ:ポリプロピレン

ラベル:ポリエチレン

アルミ袋(外装):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

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬:なし

同効薬:「アミノレバンEN配合散」(大塚製薬株)

9. 国際誕生年月日

1991年(平成3年)6月28日 「国内開発」

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

へパンED[®]配合内用剤

製造販売承認年月日:2009年(平成21年)5月26日

承認番号:22100AMX00825000

[注]へパンED[®](旧販売名):1991年(平成3年)6月28日

11. 薬価基準収載年月日

へパンED[®]配合内用剤

薬価基準収載年月:2009年(平成21年)9月25日

[注]へパンED[®](旧販売名):1991年(平成3年)8月23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

X. 管理的事項に関する項目

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1998年(平成10年)3月12日

内容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

4年間：1991年(平成3年)6月28日～1995年(平成7年)6月27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
へパンED [®] 配合内用剤	107550203	3259111A1035	620755001

17. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 小越章平 他:JJPEN, **9**(3), 391-406, 1987
- 2) 林 茂樹 他:JJPEN, **9**(3), 425-435, 1987
- 3) 林 茂樹 他:JJPEN, **12**(10), 1267-1285, 1990
- 4) 大橋弘幸 他:基礎と臨床, **21**(6), 2509-2517, 1987
- 5) 大橋弘幸 他:基礎と臨床, **21**(6), 2519-2531, 1987
- 6) 惣中一郎 他:JJPEN, **13**(6), 537-542, 1991
- 7) 大橋弘幸 他:基礎と臨床, **21**(6), 2533-2541, 1987
- 8) 大橋弘幸 他:基礎と臨床, **21**(6), 2543-2550, 1987
- 9) 大橋弘幸 他:基礎と臨床, **21**(6), 2551-2557, 1987
- 10) 松沢淑雅 他:基礎と臨床, **21**(6), 2495-2508, 1987
- 11) Kenneth. J. Rothman, et al.:The New England Journal of Medicine, **333**(21), 1369-1373, 1995
- 12) 小林文夫 他:基礎と臨床, **21**(9), 4013-4038, 1987
- 13) 加島正明 他:基礎と臨床, **21**(6), 2429-2432, 1987
- 14) 藤本 積 他:基礎と臨床, **21**(6), 2433-2458, 1987
- 15) 加島正明 他:基礎と臨床, **21**(6), 2459-2494, 1987

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

<参考>

類似した経口栄養剤として米国McGaw社Hepatic Aid II、Travenol社Travasorb Hepaticがある。

2. 海外における臨床支援情報

特になし

XII. 備 考

その他の関連資料

特になし

