

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2018(2019年更新版)に準拠して作成

肝不全用成分栄養剤

ヘパ[®]NED[®] 配合内用剤

HEPAN ED[®] Combination Powder

剤形	散剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	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 ・販売開始年月日	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) 販売開始年月日:1991年 9月 2日
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 くすり相談室 TEL:0120-917-719 医療関係者向けホームページ https://www.eapharma.co.jp/

本IFは2023年12月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

(2020年4月改訂)

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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IF と略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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 の提供は、電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索の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 IF を作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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 PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	2. 製剤の組成	15
1. 開発の経緯	1	(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	15
2. 製品の治療学的特性	1	(2) 電解質等の濃度	16
3. 製品の製剤学的特性	1	(3) 熱量	17
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	3. 添付溶解液の組成及び容量	17
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	4. 力価	17
(1) 承認条件	2	5. 混入する可能性のある夾雑物	17
(2) 流通・使用上の制限事項	2	6. 製剤の各種条件下における安定性	18
6. RMP の概要	2	7. 調製法及び溶解後の安定性	18
II. 名称に関する項目	3	8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	19
1. 販売名	3	9. 溶出性	19
(1) 和名	3	10. 容器・包装	19
(2) 洋名	3	(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	19
(3) 名称の由来	3	(2)包装	20
2. 一般名	3	(3)予備容量	20
(1) 和名(命名法)	3	(4)容器の材質	20
(2) 洋名(命名法)	3	11. 別途提供される資材類	20
(3) ステム	3	12. その他	21
3. 構造式又は示性式	3	V. 治療に関する項目	22
4. 分子式及び分子量	3	1. 効能又は効果	22
5. 化学名(命名法)又は本質	3	2. 効能又は効果に関連する注意	22
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6	3. 用法及び用量	22
III. 有効成分に関する項目	7	(1) 用法及び用量の解説	22
1. 物理化学的性質	7	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	22
(1) 外観・性状	7	4. 用法及び用量に関連する注意	23
(2) 溶解性	7	5. 臨床成績	23
(3) 吸湿性	7	(1) 臨床データパッケージ	23
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	11	(2) 臨床薬理試験	23
(5) 酸塩基解離定数	11	(3) 用量反応探索試験	23
(6) 分配係数	11	(4) 検証的試験	24
(7) その他の主な示性値	11	1) 有効性検証試験	24
2. 有効成分の各種条件下における安定性	12	2) 安全性試験	25
3. 有効成分の確認試験法、定量法	13	(5) 患者・病態別試験	25
IV. 製剤に関する項目	15	(6) 治療的使用	25
1. 剤形	15	1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	25
(1) 剤形の区別	15	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	25
(2) 製剤の外観及び性状	15	(7) その他	25
(3) 識別コード	15		
(4) 製剤の物性	15		
(5) その他	15		

VI. 薬効薬理に関する項目	26	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	33
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	26	5. 重要な基本的注意とその理由	33
2. 薬理作用	26	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	34
(1) 作用部位・作用機序	26	(1) 合併症・既往歴等のある患者	34
(2) 薬効を裏付ける試験成績	26	(2) 腎機能障害患者	34
(3) 作用発現時間・持続時間	29	(3) 肝機能障害患者	34
VII. 薬物動態に関する項目	30	(4) 生殖能を有する者	34
1. 血中濃度の推移	30	(5) 妊婦	34
(1) 治療上有効な血中濃度	30	(6) 授乳婦	35
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	30	(7) 小児等	35
(3) 中毒域	30	(8) 高齢者	35
(4) 食事・併用薬の影響	30	7. 相互作用	35
2. 薬物速度論的パラメータ	30	(1) 併用禁忌とその理由	35
(1) 解析方法	30	(2) 併用注意とその理由	35
(2) 吸収速度定数	30	8. 副作用	35
(3) 消失速度定数	30	(1) 重大な副作用と初期症状	35
(4) クリアランス	30	(2) その他の副作用	35
(5) 分布容積	30	◆副作用頻度一覧表等	36
(6) その他	30	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
3. 母集団(ポピュレーション)解析	31	10. 過量投与	37
(1) 解析方法	31	11. 適用上の注意	38
(2) パラメータ変動要因	31	12. その他の注意	38
4. 吸収	31	(1) 臨床使用に基づく情報	38
5. 分布	31	(2) 非臨床試験に基づく情報	38
(1) 血液-脳関門通過性	31	IX. 非臨床試験に関する項目	39
(2) 血液-胎盤関門通過性	31	1. 薬理試験	39
(3) 乳汁への移行性	31	(1) 薬効薬理試験	39
(4) 髄液への移行性	31	(2) 安全性薬理試験	39
(5) その他の組織への移行性	31	(3) その他の薬理試験	39
(6) 血漿蛋白結合率	32	2. 毒性試験	39
6. 代謝	32	(1) 単回投与毒性試験	39
(1) 代謝部位及び代謝経路	32	(2) 反復投与毒性試験	39
(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率	32	(3) 遺伝毒性試験	40
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	32	(4) がん原性試験	40
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	32	(5) 生殖発生毒性試験	40
7. 排泄	32	(6) 局所刺激性試験	40
8. トランスポーターに関する情報	32	(7) その他の特殊毒性	40
9. 透析等による除去率	32	X. 管理的事項に関する項目	41
10. 特定の背景を有する患者	32	1. 規制区分	41
11. その他	32	2. 有効期間	41
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	33	3. 包装状態での貯法	41
1. 警告内容とその理由	33	4. 取扱い上の注意	41
2. 禁忌内容とその理由	33	5. 患者向け資材	41
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	33	6. 同一成分・同効薬	41

7. 国際誕生年月日	41
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 掲載年月日、販売開始年月日	41
9. 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	42
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	42
11. 再審査期間	42
12. 投薬期間制限に関する情報	42
13. 各種コード	42
14. 保険給付上の注意	42
X I . 文 献	43
1. 引用文献	43

2. その他の参考文献	43
X II . 参 考 資 料	44
1. 主な外国での発売状況	44
2. 海外における臨床支援情報	44
X III . 備 考	45
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあつ ての参考情報	45
(1) 粉碎	45
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 ...	45
2. その他の関連資料	45

略語表

略語	略語内容
AAA	aromatic amino acid: 芳香族アミノ酸
ALT	alanine aminotransferase: アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BCAA	branched chain amino acid: 分岐鎖アミノ酸
CYP	cytochrome P450: チトクローム P450
EAA	essential amino acid: 必須アミノ酸
LD ₅₀	median lethal dose: 50% 致死量
NCT	Number Connection Test
NEAA	non-essential amino acid: 非必須アミノ酸
N.S.	not significant: 有意差無し
PCS	portacaval shunt: 門脈下大静脈吻合
RMP	risk management plan: リスク管理計画
RH	relative humidity: 相対湿度
S.E.	standard error: 標準誤差
SST	Serial Sevens Test
TAA	total amino acid: 総アミノ酸

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

「へパン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「へパンED®」から、「へパンED®配合内用剤」に変更した。

SDGs(持続可能な開発目標)の観点から、2023年8月にプラスチック容器製剤については販売を中止し、同年11月よりリユース可能な溶解ボトルの提供を開始した。

2. 製品の治療学的特性

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。

(「V.3(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」、「V.5 臨床成績」の項参照)

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。

(「IV.2 製剤の組成」、「V.3(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」の項参照)

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。(「V.5 臨床成績」の項参照)

4) 肝性脳症の誘因となるアンモニアの低下作用を示す。(「V.5 臨床成績」の項参照)

5) その他の主な副作用として下痢、腹部膨満、悪心、嘔気、嘔吐、食欲不振、腹痛等の消化管障害、発疹、血糖値の上昇、AST、ALTの上昇等が報告されている。(「VIII.8(2) その他の副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

包装として袋入り(80g)がある。

(「IV.10(2) 包装」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

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[®] Combination Powder

(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)又は本質

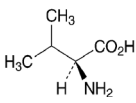
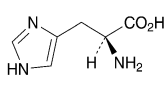
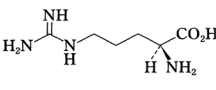
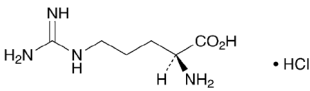
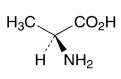
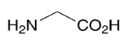
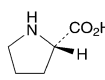
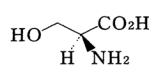
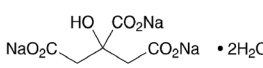
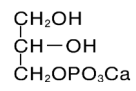
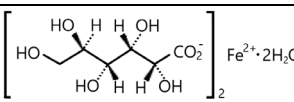
該当しない

<参考>

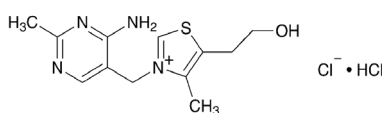
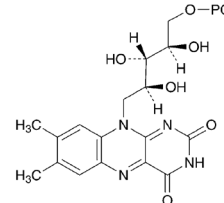
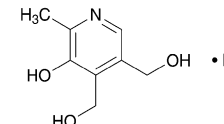
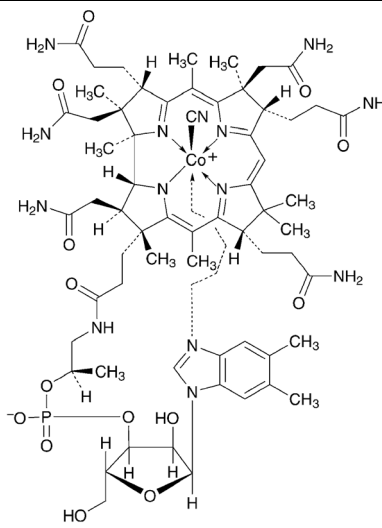
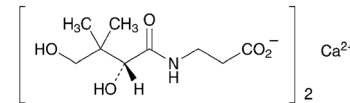
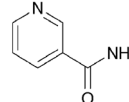
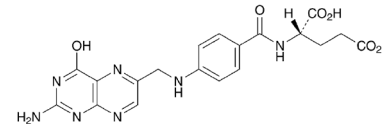
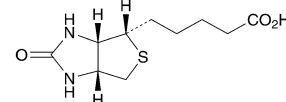
表 II - 1. 各成分の一般名、構造式又は示性式、分子式及び分子量、化学名

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

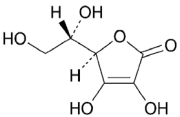
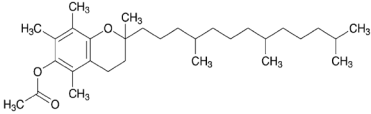
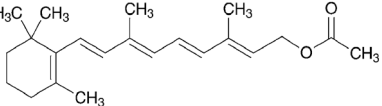
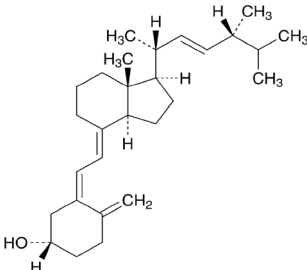
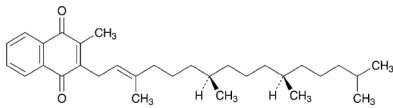
表Ⅱ-1(つづき)

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 ₁₀ 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 287.55	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

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	 Cl ⁻ ・HCl	C ₁₂ H ₁₇ ClN ₄ OS・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 ₄ NaO ₉ P 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-trihydropentyl monohydrogen phosphate
ピリドキシン塩酸塩 Pyridoxine Hydrochloride	 ・HCl	C ₈ H ₁₁ NO ₃ ・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	<i>Coα</i> -[α-(5,6-Dimethyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-1-yl)]- <i>Coβ</i> -cyanocobamide
パントテン酸カルシウム Calcium Pantothenate	 Ca ²⁺	C ₁₈ H ₃₂ CaN ₂ O 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 ₆ H ₆ N ₂ O 122.12	Pyridine-3-carboxamide
葉酸 Folic Acid		C ₁₉ H ₁₉ N ₇ O ₆ 441.40	<i>N</i> -[4-[(2-Amino-4-hydroxypteridin-6-ylmethyl) amino] benzoyl]- <i>L</i> -glutamic acid
ビオチン Biotin		C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O ₃ S 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 ₂ CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃]HC ₄ H ₄ O ₆ ⁻	C ₉ H 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)

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

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、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)

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、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(95)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、エタノール(95)にほとんど溶けない。	中性 (水溶液)

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(95)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	白色の粉末である。 水に溶けやすく、エタノール(99.5)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性の粉末で、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。 水に極めて溶けやすく、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。	—
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)

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	<p>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。</p>	—
レチノール酢酸エステル	<p>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分解する。</p>	—
エルゴカルシフェロール	<p>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。</p>	—
フィトナジオン	<p>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。</p>	—
ダイズ油	<p>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。</p>	—

- (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)*	2.36*	9.68*	—	6.02*	+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)*	2.35*	9.78*	—	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〉改訂 6 版 日本化学会編 丸善(株) 2021

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°Cで無水物となる	—
塩化カリウム	768°C(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°C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°Cで無水塩となる 740°C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°C(融点)*	—
チアミン塩化物塩酸塩	約245°C(分解)	—
リボフラビンリン酸エステル ナトリウム	約290°C(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°C(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°C(融点)	—
葉酸	約250°C(炭化)	+16° * (0.76g, 0.1mol/L水酸化ナトリウム)
ビオチン	約231°C(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°C(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
レチノール酢酸エステル	—	—
エルゴカルシフェロール	115~118°C(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°C(凝固点) 脂肪酸の凝固点: 22~27°C	—

*化学便覧 〈基礎編〉改訂6版 日本化学会編 丸善株 2021

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、定量法

(1) 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) グリセロリン酸カルシウム

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及び新たに開封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試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)は硫酸塩の定性反応を呈する。

銅塩

- ① 第二銅塩の塩酸酸性溶液によく磨いた板状の鉄を入れるとき、その表面に赤色の金属の膜を生じる。

- ② 第二銅塩の溶液に少量のアンモニア試液を加えるとき、淡青色の沈殿を生じ、過量のアンモニア試液を追加するとき、沈殿は溶け、液は濃青色を呈する。

- ③ 第二銅塩の溶液にヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸カリウム試液を加えるとき、赤褐色の沈殿を生じ、この一部に希硝酸を追加しても沈殿は溶けない。また、他の一部にアンモニア試液を追加するとき、沈殿は溶け、液は濃青色を呈する。

- ④ 第二銅塩の溶液に硫化ナトリウム試液を加えるとき、黒色の沈殿を生じる。沈殿を分取し、この一部に希塩酸、希硫酸又は水酸化ナトリウム試液を加えても溶けない。また、他の一部に熱希硝酸を加え煮沸するとき、溶ける。

6) 重酒石酸コリン

- ① 本品の水溶液(1→4)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発する。

- ② 本品0.5gに1mol/Lヨウ素試液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 本品の水溶液(1→100)1mLに塩化コバルト(Ⅱ)試液2mL及びヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸カリウム試液を加えるとき、液は直ちに緑色を呈する。

7) レチノール酢酸エステル(酢酸レチノール製剤)

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(95)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、塩化アンチモン(Ⅲ)試液3mLを加えると、液は直ちに青色となる。

(2) 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

本品約1.5gを精密に量り、水75mL及び1mol/L硫酸試液15mLを加えて溶かし、更に亜鉛末0.25gを加える。20分間放置した後、あらかじめ薄く亜鉛末を積層したガラスフィルターでろ過する。1mol/L硫酸試液10mL、次に水10mLで残留物を洗い、洗液をろ液に合わせ、1,10-フェナントリン試液2滴を加える。必要があれば吸引ろ過し、直ちに0.1mol/L硫酸第二セリウム溶液で滴定する。別に同様の方法で空試験を行い補正する

0.1mol/L硫酸第二セリウム溶液 1mL = 44.61mg $C_{12}H_{22}FeO_{14}$

- 4) 硫酸マンガン五水和物

エチレンジアミン四酢酸二水素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

散剤

(2) 製剤の外観及び性状

表IV-1. 性状

剤形	色	特徴
粉末	微黄色	わずかに特有のにおいがあり、特有の味を有する。 水溶液はわずかに乳濁する。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

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
添加剤	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		

(2) 電解質等の濃度

<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)

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)

(3) 熱量

1包 (80g) あたりの熱量は約310kcalである。

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 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)

7. 調製法及び溶解後の安定性

(1) 調製法

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。

(「Ⅴ. 3. (1)用法及び用量の解説」、「Ⅷ. 11 適用上の注意」の項を参照)

<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)。

(2) 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. 11. 適用上の注意」の項を参照)

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 ² の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 殺菌灯使用、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。

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当資料なし

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包装

80g包×14(1.12kg)

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

80g包

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

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. 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（「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：へパン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	熱量	たんぱく質	脂質	炭水化物	食塩相当量	原材料名
ドリンクミックス	青りんご 味	6g	22.9kcal	0g	0g	6g	0g	グラニュー糖（国内製造）、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	0g	グラニュー糖（国内製造）/クエン酸、香料、甘味料（ステビア）、着色料（アナトー）
	パイナップル 味	6g	21.7kcal	0g	0g	6g	0g	グラニュー糖（国内製造）、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	0.002g	グラニュー糖（国内製造）、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	0g	グラニュー糖（国内製造）/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	0g	グラニュー糖（国内製造）、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	0g	グラニュー糖（国内製造）、マルトデキストリン/クエン酸、香料、甘味料（ステビア）
	フルーツトマト 味	6g	22.3kcal	0g	0.05g	5.87g	0.0003g	グラニュー糖（国内製造）/香料、クエン酸、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	0.0009g	グラニュー糖（国内製造）、マンゴーパウダー（マンゴー、デキストリン、マルトース）、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	1.5g	食塩（国内製造）、ぶどう糖、オニオンエキスパウダー、（デキストリン、オニオンエキス）、酵母エキス（酵母エキス、デキストリン、砂糖、ぶどう糖、でんぷん、パーム油）、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	0g	グラニュー糖（国内製造）/香料、酸味料、甘味料（アスパルテーム・L-フェニルアラニン化合物）	
ムースベース	6.5g	19.6kcal	0g	0.03g	5.87g	0g	でん粉（とうもろこし（遺伝子組み換え不分別）、タピオカ（国内製造）/増粘剤（グアーガム、キサンタンガム、ローカストビーンガム）、香料	
ゼリーミックス	6g	20.4kcal	0g	0g	6g	0g	グラニュー糖（国内製造）、マルトデキストリン、粉末寒天/香料、増粘剤（キサンタンガム）	
水で作れるゼリーミックス	5.8g	17.5kcal	0g	0.1g	5.1g	0.7g	グラニュー糖（国内製造）/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

4. 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. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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)。

(解説)

5.1 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。

5.2 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. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の組成は、少施設における予備臨床試験で妥当性を検討し、その結果を踏まえて組成を部分的に変更し、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、栄養状態等の評価した結果、有用性が示唆された。引き続き、対象疾患、用法用量、有効性と副作用を検討する目的で、維持量として成人で1,500～2,400kcal/日を目途として行われた一般臨床試験では、本剤は241例に投与され、肝硬変患者の栄養維持・改善に関する本剤の総合的な有用率は56%(47例/84例)であった。

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。なお、本一般臨床試験において発現した主な副作用は下痢15.8%(38/241例)、嘔気・嘔吐・悪心5.8%(14/241例)、腹満5.4%(13/241例)であった¹⁾。

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. 3(1) 用法及び用量の解説」の項を参照)

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤の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であり、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、適切な食事を併用して、残りの必要な総カロリー及び蛋白量を確保すること。

(解説)

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記載を避け、本剤のアミノ酸量及び熱量を明示した。

5. 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) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

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="text-align: center;"> <p>・本剤から開始した群</p> <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> </div>
結論	<p>本剤投与群において血漿Fischer比、血中アンモニア値の有意な改善と精神神経症状の改善傾向が認められ、有用性が示唆された。</p> <p>副作用発現頻度は12.0%(3/25例)、発現した副作用は腹満8.0%(2/25例)、発疹4.0%(1/25例)であり、重篤な副作用は観察されなかった。</p> <p>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>

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	<p>本剤投与群は精神神経症状について有意な改善効果を示し、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。</p> <p>副作用発現頻度は14.7%(5/34例)であり、発現した副作用は食思不振、腹部膨満、腹水増加、悪心、好酸球増多及び脳症2.9%(1/34例)であり、副作用についても重篤なものは認められなかった。</p>

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. 3(1) 用法及び用量の解説」の項を参照)

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

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。

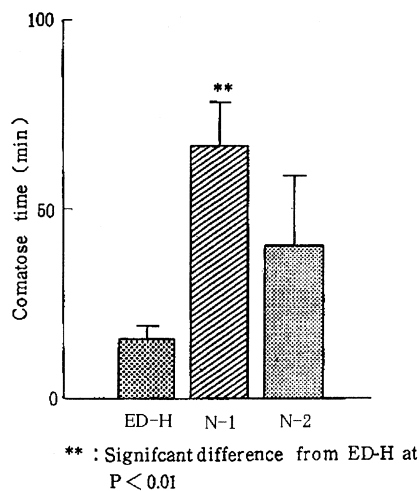
(2) 薬効を裏付ける試験成績

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

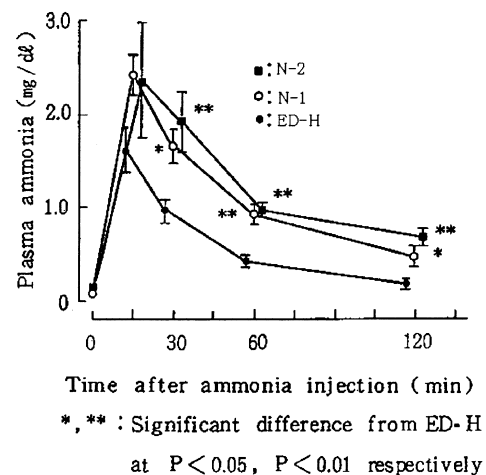
ラットを用いて肝切除後にアンモニアを負荷して誘発した肝性昏睡に対する覚醒効果について、本剤と市販経腸栄養剤及び市販肝不全用栄養剤を比較した。

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⁾。



ED-H: ベンED₀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

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



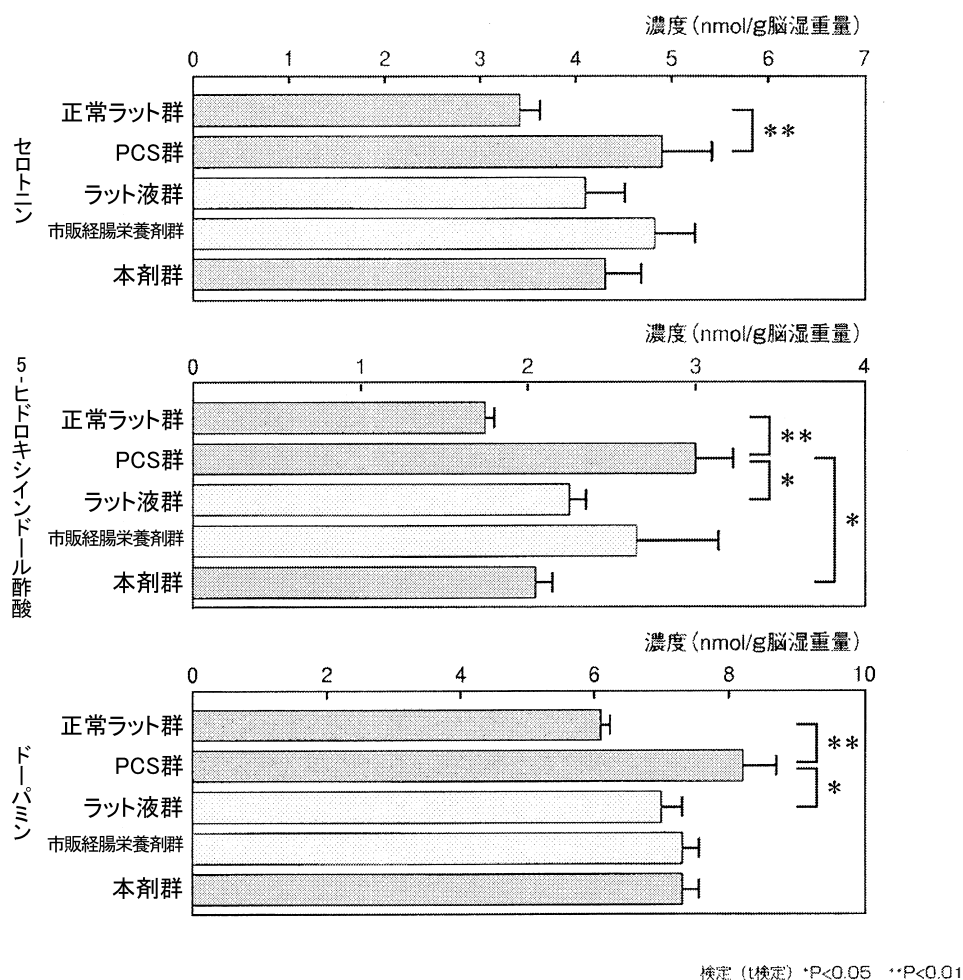
ED-H: ベンED₀配合内用剤
N-1: 市販経腸栄養剤
N-2: 市販肝不全用栄養剤

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

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。

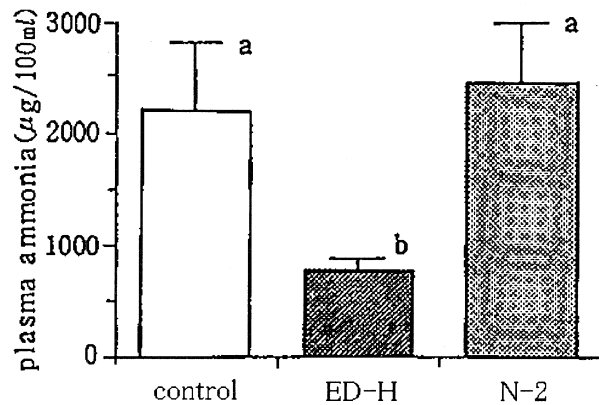
その結果、本剤はPCSによる血漿中及び脳内遊離アミノ酸インバランスを是正し、5-ヒドロキシインドール酢酸の上昇を有意に改善し、セロトニンとドーパミンの上昇も改善する傾向を示した。本剤の脳内モノアミン代謝異常改善効果はFischer液と同等であり、市販経腸栄養剤より有意に優れていた⁵⁾。



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)

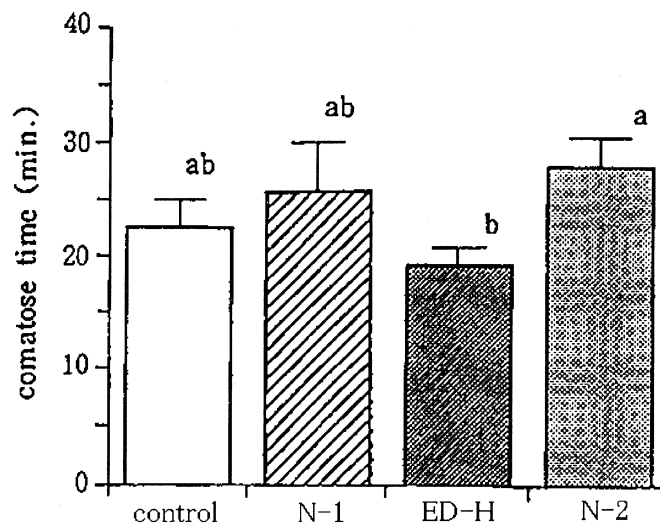
③アンモニア負荷ラットにおける肝性脳症改善作用

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:へパンED₈配合内用剤 N-2:市販肝不全用栄養剤
mean ± S.E.
共通の文字でない群間に有意差あり(p<0.05)



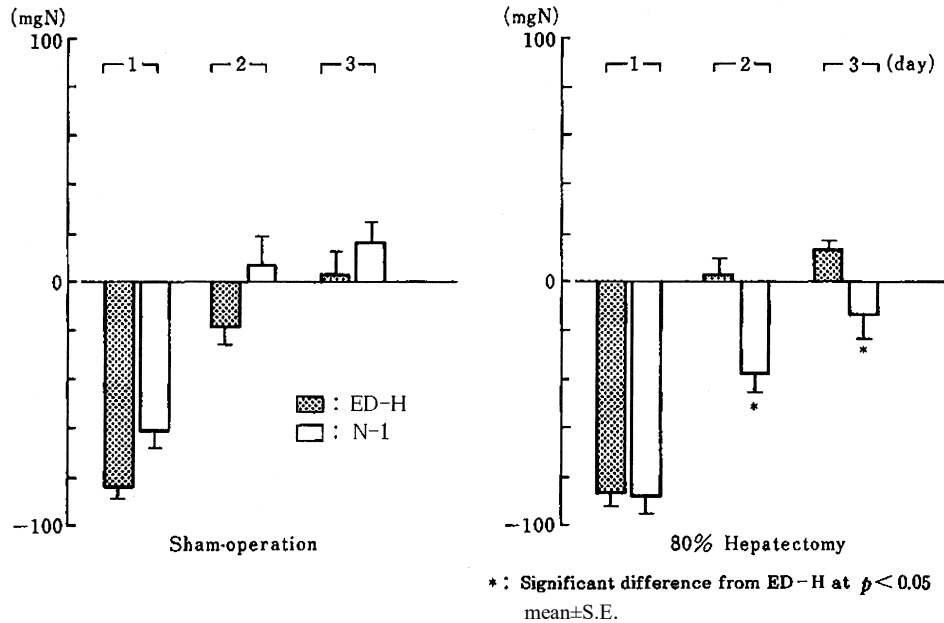
図VI-5. アンモニア負荷正常ラットの昏睡覚醒に及ぼす
本剤と市販肝不全用栄養剤の効果の比較

ED-H:へパンED₈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 ± S.E.
共通の文字でない群間に有意差あり(p<0.05)

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ED[®]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ヘ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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 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⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

<参考>

¹⁴Cでラベルしたアミノ酸を各々含む本剤をSD系雄性ラットに投与した結果、各アミノ酸は消化管から良好に吸収され、また血中に吸収されたアミノ酸は速やかに血漿蛋白の合成に利用されていることが明らかになった¹⁰⁾。

5. 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⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 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(CYP 等)の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

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⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 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。]

2.2 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)

2.1 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®配合内用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。

2.2 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注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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。

(解説)

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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

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。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

[9.5.1 参照]

(5) 妊婦

9.5 妊婦

9.5.1 妊娠3ヶ月以内又は妊娠を希望する女性

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。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。[9.4参照]

9.5.2 妊婦(妊娠3ヶ月以内の女性を除く)

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)

9.5.1 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⁾。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常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。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	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の上昇、ALTの上昇	

注) 発現頻度は使用成績調査を含む。

◆副作用頻度一覧表等

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 上昇	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
ALT 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%)

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)			

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 調製方法

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(1kcal/mL)となる。

14.2 薬剤調製後の注意

本剤は用時調製するが、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。

14.3 薬剤投与時の注意

本剤を用いて調製した液剤は、静注してはならない。

(解説)

14.2 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。

14.3 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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 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⁾。

(3) 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

表Ⅸ-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	

(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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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

有効期間:1年3ヵ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

内袋を開封後は、光を遮り気密容器に保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:なし

くすりのしおり:あり

6. 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)

7. 国際誕生年月日

1991年(平成3年)6月28日 「日本」

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
旧販売名 へパンED [®]	1991年(平成3年) 6月28日	(03AM)0457	1991年(平成3年) 8月23日	1991年(平成3年) 9月2日
販売名変更 へパンED [®] 配合内用剤	2009年(平成21年) 5月26日	22100AMX00825000	2009年(平成21年) 9月25日	同左

9. 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

10. 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。

11. 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)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
へパンED [®] 配合内用剤	3259111A1035	3259111A1035	107550203	620755001

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 小越章平 他:JJPEN, 1987; 9(3): 391-406
- 2) 林 茂樹 他:JJPEN, 1987; 9(3): 425-435
- 3) 林 茂樹 他:JJPEN, 1990; 12(10): 1267-1285
- 4) 大橋弘幸 他:基礎と臨床, 1987; 21(6): 2509-2517
- 5) 大橋弘幸 他:基礎と臨床, 1987; 21(6): 2519-2531
- 6) 惣中一郎 他:JJPEN, 1991; 13(6): 537-542
- 7) 大橋弘幸 他:基礎と臨床, 1987; 21(6): 2533-2541
- 8) 大橋弘幸 他:基礎と臨床, 1987; 21(6): 2543-2550
- 9) 大橋弘幸 他:基礎と臨床, 1987; 21(6): 2551-2557
- 10) 松沢淑雅 他:基礎と臨床, 1987; 21(6): 2495-2508
- 11) Kenneth. J. Rothman, et al.:The New England Journal of Medicine, 1995; 333(21): 1369-1373
(PMID: 7477116)
- 12) 小林文夫 他:基礎と臨床, 1987; 21(9): 4013-4038
- 13) 加島正明 他:基礎と臨床, 1987; 21(6): 2429-2432
- 14) 藤本 積 他:基礎と臨床, 1987; 21(6): 2433-2458
- 15) 加島正明 他:基礎と臨床, 1987; 21(6): 2459-2494

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

<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

該当資料なし

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

