

肝不全用成分栄養剤

ヘパ^ンED[®] 配合内用剤

HEPAN ED[®] Combination Powder

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。〕

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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。

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

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）。

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。

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。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

腎障害を悪化させるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

[9.5.1 参照]

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。

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。

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。

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。

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。

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	口渴
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。

14. 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。

16. 薬物動態

16.2 吸収

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¹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内一般臨床試験

- (1) 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、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²⁾。副作用発現頻度は21.6%(52/241例)であり、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²⁾。
- (2) 脳症の既往を有する肝硬変患者の栄養管理において、本剤160g投与期間2週間のクロスオーバー比較試験を26例で行った結果、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³⁾。副作用発現頻度は12.0%(3/25例)であり、発現した副作用は腹満8.0%(2/25例)、発疹4.0%(1/25例)であった³⁾。
- (3) 肝性脳症を有する肝硬変患者を対象として本剤160g投与期間3週間の肝臓食との比較試験を65例で行った結果、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⁴⁾。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)であった⁴⁾。

18. 薬効薬理

18.1 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する。また、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。

18.2 肝性脳症改善効果

肝性脳症モデルとして、肝切除ラットにおけるアンモニア負荷に対する本剤の効果について検討した。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⁵⁾。

18.3 血漿中及び脳内遊離アミノ酸並びに脳内モノアミンに対する効果

慢性肝不全モデルとして、門脈下大静脈吻合(PCS)ラットにおける本剤の効果について検討した。その結果、本剤は血漿中及び脳内遊離アミノ酸のインバランスを是正し、脳内モノアミン代謝異常を改善した⁶⁾。

18.4 窒素出納改善効果

80%肝切除による重度肝障害モデルラットにおいて、本剤は窒素出納の改善効果を示した⁷⁾。

18.5 肝蛋白合成能改善効果

肝硬変モデルとして、四塩化炭素慢性肝障害ラットにおける本剤の効果について検討した。その結果、本剤は肝蛋白合成能の指標とされるヘパプラスチンテストにおいて改善効果を示し、血漿アミノ酸パターンにおいても改善効果を示した⁸⁾。

18.6 栄養状態改善効果

閉塞性黄疸モデルとして、胆管結紮断ラットにおける本剤の効果について検討した。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⁹⁾。

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。

22. 包装

80g包×14(1.12kg)

23. 主要文献

- 1) 松沢淑雅 他：基礎と臨床，1987；21(6)：2495-2508
- 2) 小越章平 他：JJPEN，1987；9(3)：391-406
- 3) 林 茂樹 他：JJPEN，1987；9(3)：425-435
- 4) 林 茂樹 他：JJPEN，1990；12(10)：1267-1285
- 5) 大橋弘幸 他：基礎と臨床，1987；21(6)：2509-2517
- 6) 大橋弘幸 他：基礎と臨床，1987；21(6)：2519-2531
- 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

24. 文献請求先及び問い合わせ先

EAファーマ株式会社

くすり相談室

〒104-0042 東京都中央区入船二丁目1番1号

☎ 0120-917-719

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



EAファーマ株式会社
東京都中央区入船二丁目1番1号