

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

抗アレルギー・肝臓疾患用剤
(グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・L-システイン配合注射剤)

処方箋医薬品 **ネオファージン® 静注20mL**
Neophagen I.V. injection 20mL

剤形	水性注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	IV. 製剤に関する項目の「製剤の組成」を参照
一般名	和名：グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・L-システイン配合注射剤 洋名：Monoammonium Glycyrrhizinate・Glycine・L-Cysteine（JAN）
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：2008年3月6日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年6月20日（販売名変更による） 販売開始年月日：2001年9月26日
製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	製造販売元：株式会社大塚製薬工場 販売提携：大塚製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社大塚製薬工場 輸液DIセンター フリーダイヤル：0120-719-814 FAX：03-5296-8400 受付時間：9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.otsukakj.jp/med_nutrition/

本IFは2024年3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て、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、その取り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

I F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。I F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I F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、I Fを活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. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMPの概要	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）又は本質	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 添付溶解液の組成及び容量	4
4. 力価	4
5. 混入する可能性のある夾雑物	4
6. 製剤の各種条件下における安定性	5
7. 調製法及び溶解後の安定性	5
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	5
9. 溶出性	6
10. 容器・包装	6
11. 別途提供される資材類	6
12. その他	6

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	7
2. 効能又は効果に関連する注意	7
3. 用法及び用量	7
4. 用法及び用量に関連する注意	7
5. 臨床成績	7

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	9
2. 薬理作用	9

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	10
2. 薬物速度論的パラメータ	10
3. 母集団（ポピュレーション）解析	10
4. 吸収	10
5. 分布	10

6. 代謝	11
7. 排泄	11
8. トランスポーターに関する情報	11
9. 透析等による除去率	11
10. 特定の背景を有する患者	11
11. その他	11

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	12
2. 禁忌内容とその理由	12
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	12
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	12
5. 重要な基本的注意とその理由	12
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	12
7. 相互作用	14
8. 副作用	14
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	15
10. 過量投与	15
11. 適用上の注意	15
12. その他の注意	15

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	16
2. 毒性試験	16

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	17
2. 有効期間	17
3. 包装状態での貯法	17
4. 取扱い上の注意	17
5. 患者向け資材	17
6. 同一成分・同効薬	17
7. 国際誕生年月日	17
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	17
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	17
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	17
11. 再審査期間	18
12. 投薬期間制限に関する情報	18
13. 各種コード	18
14. 保険給付上の注意	18

XI. 文献

1. 引用文献	19
2. その他の参考文献	19

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	20
2. 海外における臨床支援情報	20

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	21
2. その他の関連資料	21

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

グリチルリチン酸は、生薬である甘草から単離された主成分で、古くから刺激の緩和や解毒を目的として漢方処方に用いられてきたほか、西洋医学では矯味薬や去痰薬としても利用されてきた。19世紀から20世紀初頭にかけて、甘草の甘味成分の抽出・単離が検討され、1930年代には Ruzicka L.らによりグリチルレチン酸の部分構造が、Voss W.らによりグリチルリチン酸の化学構造が解明された。1950年には Lythgoe L.らにより、グリチルリチン酸がグリチルレチン酸に2分子のグルクロン酸が結合した構造であることが決定され、甘草抽出物、グリチルレチン酸、グリチルリチン酸に関する種々の検討が進められた。また、1946年には Rever F.E.が甘草エキスに抗潰瘍作用があることを確認し、その後も数多くの研究が行われた。

わが国においても昭和初期から、甘草及びグリチルリチン酸の研究が進められ、有用性が確認された。昭和10年代には、解毒作用を有するアミノ酸を配合した製剤が開発された。

ネオファージェン注（旧販売名）は、2001年3月14日に承認され、医療事故防止等の観点から2008年3月6日にネオファージェン静注20mLに販売名変更代替新規承認された。

2. 製品の治療学的特性

① 本剤は、以下の場合に用いる。

小児ストロフルス、湿疹・皮膚炎、蕁麻疹、皮膚そう痒症、口内炎、フリクテン、薬疹・中毒疹。

慢性肝疾患における肝機能異常の改善。 (7頁参照)

② 本剤は、抗アレルギー作用、アラキドン酸代謝系酵素の阻害作用、免疫調節作用、ウイルス増殖抑制・不活化作用、肝細胞増殖促進作用等がある。 (9頁参照)

③ 重大な副作用として、**ショック、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー、偽アルドステロン症**（いずれも頻度不明）があらわれることがある。主な副作用として、血清カリウム値の低下、血圧上昇等があらわれることがある。

電子添文の11. 副作用の項をご参照ください。 (14, 15頁参照)

3. 製品の製剤学的特性

本剤は、プラスチックアンプル入りの製剤である。 (4, 6頁参照)

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

ネオファーゲン静注 20mL

(2) 洋名

Neophagen I.V. injection 20mL

(3) 名称の由来

Neo-は「新しい」、-phagen は「貪食作用 (Phagozytose)」に由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

グリチルリチン酸一アンモニウム (JAN)、グリシン (JAN)、L-システイン (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Monoammonium Glycyrrhizinate (JAN)、Glycine (JAN)、L-Cysteine (JAN)

(3) ステム

該当しない

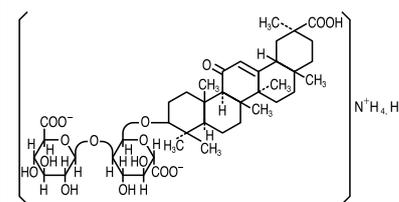
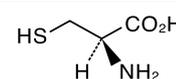
3. 構造式又は示性式

「5. 化学名 (命名法) 又は本質」の項参照

4. 分子式及び分子量

「5. 化学名 (命名法) 又は本質」の項参照

5. 化学名 (命名法) 又は本質

一般名	構造式又は示性式	分子式及び分子量	化学名 (命名法)
グリチルリチン酸一アンモニウム Monoammonium Glycyrrhizinate		$C_{42}H_{61}O_{16}NH_4$ 839.96	Monoammonium of 20 β -carboxy-11-oxo-30-norolean-12-en-3 β -yl-2-O- β -D-glucopyranuronosyl- β -D-glucopyranosiduronic acid (IUPAC)
グリシン Glycine	$H_2N-CH_2-CO_2H$	$C_2H_5NO_2$ 75.07	Aminoacetic acid (IUPAC)
L-システイン L-Cysteine		$C_3H_7NO_2S$ 121.16	(2R)-2-Amino-3-sulfanylpropanoic acid (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

グリシン (Gly)

システイン (Cys)

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

「(7) その他の主な示性値」の項参照

(2) 溶解性

「(7) その他の主な示性値」の項参照

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

「(7) その他の主な示性値」の項参照

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

薬品名	外観・性状	溶解性	融点	水溶液の pH	主な示性値
グリチルリチン酸一アンモニウム	白色の結晶性の粉末である。	希エタノールにやや溶けにくく、水に溶けにくく、エタノール(95)及びジエチルエーテルにほとんど溶けない。	205～215℃ (分解)	—	旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +53.8～+55.4 (乾燥後、1g、 希エタノール、 100mL、 100mm)
グリシン (日局)	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。結晶多形が認められる。	—	5.6～6.6 (1.0→20)	—
L-システイン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、特異なにおいがあり、味はえぐい。	水に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。1mol/L 塩酸試液に溶ける。	—	4.7～5.7 (1.25→50)	旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +8.0～+10.0°

日局：日本薬局方

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

グリシン、L-システイン：日本薬局方の医薬品各条の確認試験法、定量法による

グリチルリチン酸一アンモニウム：定性反応による。

グリチルリチン酸一アンモニウム：液体クロマトグラフィーにより定量する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

水性注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

外観：20mL プラスチックアンプル

性状：無色～微黄色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH、浸透圧比

pH	6.0～8.5
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約 1

(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

本剤は1管中に次の成分を含有する注射液である。

成分		20mL 中
有効成分	グリチルリチン酸一アンモニウム (グリチルリチン酸として)	53mg 40mg
	グリシン	400mg
	L-システイン	15.4mg
	(L-システイン塩酸塩相当量)	20mg
添加剤	亜硫酸水素ナトリウム	6mg
	水酸化ナトリウム	適量
	塩酸	適量

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

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

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

製品	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
20mL プラスチックアンプル	25°C・60%RH	最終包装形態	2年	規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

① 配合変化

临床上配合変化が予想される注射剤との配合変化試験を実施した。1管 20mL と各種薬剤を混合し、直後、1、3、6、24 時間後に、外観観察及び pH の測定を行った。下記の薬剤で外観変化がみられた。なお、配合変化情報は、電子添文の記載に基づく必要があることを考慮し、電子添文に本剤との配合が「不可」と判断できる記載がある注射薬については掲載しておりません。

ネオファーゲン静注 20mL の配合変化（外観変化がみられたもの）

薬効分類	配合薬 (会社名)	含量/ 容量	配合薬の pH・ 色調*	経時変化（上段：pH、下段：外観）				
				直後	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間
全身麻酔剤	イソゾール注射用 0.5g (日医工)	0.5g/ 注射用水 20mL	10.94 黄色澄明	8.83 淡黄色 混濁	9.14 淡黄色 混濁・ 浮遊物	9.29 淡黄色 沈殿	9.13 淡黄色 沈殿	9.34 淡黄色 沈殿
	ラボナール注射用 0.3g (ニプロ)	0.3g/ 注射用水 12mL	10.80 微黄色 澄明	9.30 白色混濁 ・浮遊物	9.07 白色混濁 ・浮遊物	9.07 白色混濁 ・浮遊物	9.07 白色混濁 ・浮遊物	9.10 白色混濁 ・浮遊物
解熱鎮痛 消炎剤	ソセゴン注射液 30mg (丸石製薬)	30mg/ 1mL	4.18 無色澄明	6.87 配合時 白色混濁 ・攪拌後 無色澄明	6.86 無色澄明	6.84 無色澄明	6.81 無色澄明	6.75 無色澄明
精神神経用剤	アタラックス-P 注射液 (50mg/mL) (ファイザー)	50mg/ 1mL	3.64 無色澄明	7.12 白色混濁	7.10 無色澄明 ・沈殿	7.10 無色澄明 ・沈殿	7.09 無色澄明 ・沈殿	7.16 無色澄明 ・沈殿
利尿剤	ソルダクトン静注用 200mg (ファイザー)	200mg/ 生理食塩液 10mL	9.68 微黄色 澄明	7.84 微黄色 澄明	8.16 白色混濁 ・沈殿	8.21 白色混濁 ・沈殿	8.24 白色混濁 ・沈殿	8.37 微黄色 混濁・ 沈殿
主としてグ ラム陽性・ 陰性菌に作 用するもの	カルベニン点滴用 0.5g (第一三共)	500mg/ 生理食塩液 100mL	6.76 微黄色 澄明	7.01 微黄色 澄明	6.43 微黄色 澄明	6.16 淡黄色 澄明	5.95 淡黄色 澄明	5.61 黄褐色
	ゲンタシン注 10 (高田)	10mg/ 1mL	5.28 無色澄明	7.06 白色混濁	7.03 白色混濁 ・沈殿	7.02 白色混濁 ・沈殿	7.00 白色混濁 ・沈殿	7.05 微濁
	スルペラゾン静注用 1g (ファイザー)	1g/ 生理食塩液 10mL	5.42 微黄色 澄明	6.83 微黄色 澄明	6.05 微黄色 澄明	5.46 微黄色 澄明	5.28 微黄色 澄明	5.14 微黄色 微濁
	チエナム点滴静注用 0.5g (MSD)	0.5g/ 生理食塩液 100mL	7.30 微黄色 澄明	7.27 微黄色 澄明	6.82 微黄色 澄明	6.65 微黄色 澄明	6.57 淡黄色 澄明	6.16 黄褐色 澄明

② pH 変動試験

試料量	試料 pH	試液 (A) : 0.1mol/L-HCl、試液 (B) : 0.1mol/L-NaOH				
		試液	滴加量	最終 pH 又は変化点 pH	移動指数	変化所見
10mL	7.30	(A)	1.28mL	4.16	3.14	ゲル化
		(B)	10.0mL	9.53	2.23	変化なし

9. 溶出性

該当しない

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

該当資料なし

(2) 包装

50 管 プラスチックアンプル (脱酸素剤入り)

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

販売名	容量 (形態)	容器	外袋
ネオファーゲン静注 20mL	20mL (プラスチックアンプル)	アンプル : PE 個装フィルム : PE、PET	外装フィルム : PP

PE : ポリエチレン、PP : ポリプロピレン、PET : ポリエチレンテレフタレート

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 小児ストロフルス、湿疹・皮膚炎、蕁麻疹、皮膚そう痒症、口内炎、フリクテン、薬疹・中毒疹
- 慢性肝疾患における肝機能異常の改善

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈小児ストロフルス、湿疹・皮膚炎、蕁麻疹、皮膚そう痒症、口内炎、フリクテン、薬疹・中毒疹〉
通常、成人には1日1回5～20mLを静脈内に注射する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
〈慢性肝疾患における肝機能異常の改善〉
慢性肝疾患に対しては1日1回40～60mLを静脈内に注射又は点滴静注する。
年齢、症状により適宜増減する。
なお、増量する場合は1日100mLを限度とする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(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

該当資料なし

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

2003年4月から2004年12月を患者登録期間として114施設において使用成績調査を実施した。副作用発現率は2.0% (20/1001例) であり、血中カリウム減少5件、血中クレアチニン増加3件、異常感（気分不良）、AST増加、血圧上昇、 γ -GTP増加各2件、浮動性めまい、傾眠、悪心、嘔吐、倦怠感、発熱、口渇、ALT増加、血中カリウム増加、血中尿酸値増加、白血球数増加各1件であった。

有効性評価症例868例における有効率は、湿疹・皮膚炎89.6% (173/193例)、蕁麻疹90.9% (221/243例)、皮膚掻痒症73.6% (39/53例)、薬疹・中毒疹93.2% (55/59例)、口内炎93.1% (27/29例)、慢性肝疾患52.2% (152/291例)であった。

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

グリチルリチン酸類縁化合物、グリチルレチン酸、グリチルレチン酸類縁化合物

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 抗炎症作用

①抗アレルギー作用

ウサギにおけるアルツス反応抑制²⁾等の抗アレルギー作用を有する。また、グリチルリチンはコルチゾンの作用に対し、ストレス反応抑制作用を増強、抗肉芽作用及び胸腺萎縮作用に拮抗的に作用し、抗浸出作用に対しては影響を及ぼさなかった³⁾。

①アラキドン酸代謝系酵素の阻害作用

グリチルリチン酸は、アラキドン酸代謝系の初発酵素であるホスホリパーゼ A_2 ^{4),5)}とアラキドン酸から炎症性ケミカルメディエーターを産生するリポキシゲナーゼ⁶⁾に直接結合する。グリチルリチン酸は、これらの酵素のリン酸化を介する活性化を選択的に阻害する^{5,6)}。

2) 免疫調節作用

グリチルリチン酸は、*in vitro*の実験系において、(1) T細胞活性化調節作用⁷⁾、(2) インターフェロン- γ 誘起作用⁸⁾、(3) NK細胞活性化作用⁹⁾、(4) 胸腺外Tリンパ球分化増強作用¹⁰⁾等の作用が示されている。

3) 実験的肝細胞障害抑制作用

グリチルリチン酸はラットの初代培養肝細胞を用いた *in vitro* の実験系で、四塩化炭素による肝細胞障害を抑制することが示されている¹¹⁾。

4) 肝細胞増殖促進作用

グリチルリチン酸、並びにグリチルレチン酸は、ラットの初代培養肝細胞を用いた *in vitro* の実験系において、肝細胞の増殖促進作用を有することが示されている¹²⁾。

5) ウイルス増殖抑制・不活化作用

グリチルリチン酸は *in vitro* の実験系でヘルペスウイルス等の増殖抑制・不活化作用が示されている^{13),14)}。

6) グリシン、L-システイン塩酸塩の作用

グリシン及びL-システイン塩酸塩は、グリチルリチン酸の大量長期投与による電解質代謝異常に基づく偽アルドステロン症の発症を抑制ないし軽減する等の作用を有する¹⁵⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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
- (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
該当しない
- (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
該当しない
- (2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収

該当しない

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

(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

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

「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照

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 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者に本剤を使用した場合、本剤の投与により、再び過敏症を起こすおそれがあることから設定した（本剤の成分：「IV.製剤に関する項目 2.製剤の組成」の項を参照）。本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者には本剤の投与を避けること。

2.2 アルドステロン症、ミオパチー、低カリウム血症の患者 [低カリウム血症、高血圧症等を悪化させるおそれがある。]

（解説）

重大な副作用として偽アルドステロン症の報告があり、悪化するおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 ショック等の発現を予測するため、十分な問診を行うこと。

8.2 ショック発現時に救急処置のとれる準備をしておくこと。

8.3 投与後、患者を安静な状態に保たせ、十分な観察を行うこと。

（解説）

ショックに対する基本的注意である。

8.4 甘草を含有する製剤との併用は、本剤に含まれるグリチルリチン酸が重複し、偽アルドステロン症があらわれやすくなるので注意すること。[11.1.3 参照]

（解説）

漢方生薬製剤等に配合されている甘草にはグリチルリチン酸が含まれており、これが本剤のグリチルリチン酸と重複するため、偽アルドステロン症があらわれやすくなる。

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

設定されていない

(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

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。グリチルリチン酸一アンモニウムを大量投与したときの動物実験（ラット）において腎奇形等が認められている¹⁶⁾。

（解説）

妊婦を対象とした臨床試験を実施しておらず、妊娠中の投与に関する情報がないことから設定した。グリチルリチン酸一アンモニウムを妊娠ラットに投与した結果、大量投与により腎奇形がみられたとの報告がある。

(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。グリチルリチン酸一アンモニウムを投与したときの動物実験（ラット）において乳汁移行が認められている¹⁷⁾。

（解説）

授乳婦を対象とした臨床試験を実施しておらず、授乳中の投与に関する情報がないことから設定した。グリチルリチン酸一アンモニウムを投与したラットにおいて、乳汁移行が認められたとの報告がある。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。臨床での使用経験において、低カリウム血症等の副作用の発現率が高い傾向が認められている。

（解説）

臨床での使用経験において、高齢者に低カリウム血症等の副作用の発現率が高い傾向が認められるので、高齢者は慎重投与である。

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ループ利尿剤 エタクリン酸、 フロセミド等 チアジド系及び その類似降圧利尿剤 トリクロルメチアジド、 クロルタリドン等	低カリウム血症（脱力感、筋力低下等）があらわれるおそれがあるので、観察（血清カリウム値の測定等）を行うなど十分に注意すること。	これらの利尿作用が、本剤に含まれるグリチルリチン酸のカリウム排泄作用を増強し、血清カリウム値の低下があらわれやすくなる。
モキシフロキサシン塩酸塩	心室性頻拍（Torsade de pointesを含む）、QT延長を起こすおそれがある。	本剤が有するカリウム排泄作用により血清カリウム濃度が低下すると、モキシフロキサシン塩酸塩による心室性頻拍（Torsade de pointesを含む）、QT延長が発現するおそれがある。

8. 副作用

11. 副作用

次の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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシーショック（頻度不明）

血圧低下、意識消失、呼吸困難、心肺停止、潮紅、顔面浮腫等があらわれることがある。

11.1.2 アナフィラキシー（頻度不明）

呼吸困難、潮紅、顔面浮腫等があらわれることがある。

（解説）

本剤の投与後は観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、潮紅、顔面浮腫等のショック、アナフィラキシーを疑う異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 偽アルドステロン症（頻度不明）

増量又は長期連用により高度の低カリウム血症、低カリウム血症の発現頻度の上昇、血圧上昇、ナトリウム・体液の貯留、浮腫、体重増加等があらわれるおそれがある。

また、低カリウム血症の結果として、脱力感、筋力低下などがあらわれるおそれがある。[8.4 参照]

（解説）

血圧上昇やカリウム値の低下など症状が認められた場合には、本剤を中止し必要に応じて抗アルドステロン薬を投与するなど適切に処置を行うこと¹⁸⁾。

(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	頻度不明
過敏症		発疹	蕁麻疹、そう痒
体液・電解質	血清カリウム値の低下 ^{注)}		浮腫
循環器	血圧上昇 ^{注)}		
消化器		上腹部不快感	嘔気・嘔吐
呼吸器			咳嗽
眼			一過性の視覚異常（目のかすみ、目のチカチカ等）
その他		全身倦怠感、筋肉痛、異常感覚（しびれ感、ピリピリ感等）、発熱、過呼吸症状（肩の熱感、四肢冷感、冷汗、口渇、動悸）、尿糖陽性	頭痛、熱感、気分不良

注) 投与量の増加により発現頻度の上昇傾向が認められる。
頻度は使用成績調査を含む

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. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

静脈内投与は、患者の状態を観察しながらできるだけ投与速度を緩徐にすること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

グリチルリチン酸又は甘草を含有する製剤の経口投与により、横紋筋融解症があらわれたとの報告がある。

(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
該当資料なし
- (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
該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
- (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

製剤：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間

2年

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

20.1 品質保持のためにガスバリア性の外袋で包装し、脱酸素剤を封入しているため、外袋は使用時まで開封しないこと。

20.2 以下の場合には使用しないこと。

- ・容器表面に水滴や結晶が認められる場合
- ・容器から薬液が漏れている場合
- ・性状その他薬液に異状が認められる場合

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資料：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：強力ネオミノファーゲンシーP 静注（ミノファーゲン）

同 効 薬：グリチルリチン・グリシン・DL-メチオニン配合剤

7. 国際誕生年月日

1948年6月2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

販売名	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 ネオファーゲン注	2001年3月14日	22000AMX00361	2001年7月6日	2001年9月26日
販売名変更 ネオファーゲン静注 20mL	2008年3月6日	22000AMX00361	2008年6月20日	2008年6月20日

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

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与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	包装	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
ネオファーゲン 静注 20mL	20mL プラスチック アンプル	3919502A1015	3919502A1376	114653002	620007412

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 西 利道, 他 : ネオファーゲン注, ネオファーゲン C 注使用成績調査の結果報告, 社内資料, 研究報告書 No.239 (2006)
- 2) 栗栖 明, 他 : 最新医学, 1954 ; **9**(別冊) : 1260-1267
- 3) 熊谷 朗 : 代謝, 1973 ; **10**(臨時増刊号) : 632-645
- 4) 沖増英治, 他 : 医学のあゆみ, 1982 ; **122**(3) : 174-177
- 5) Ohtsuki K. et al. : Biol Pharm Bull. 1998 ; **21**(6) : 574-578 (PMID : 9657040)
- 6) Shimoyama Y. et al. : FEBS Lett. 1996 ; **391**(3) : 238-242 (PMID : 8764981)
- 7) Zhang Y. et al. : Immunol Lett. 1992 ; **32**(2) : 147-152 (PMID : 1612638)
- 8) Abe N. et al. : Microbiol Immunol. 1982 ; **26**(6) : 535-539 (PMID : 6290851)
- 9) 熊谷勝男 : Minophagen Med Rev. 1987 ; **17**(Suppl) : 21-25
- 10) Kimura M. et al. : Biotherapy. 1992 ; **5**(3) : 167-176 (PMID : 1419465)
- 11) ヒキノ ヒロシ : 薬学雑誌, 1985 ; **105**(2) : 109-118 (PMID : 3891964)
- 12) Kimura M. et al. : Eur J Pharm. 2001 ; **431**(2) : 151-161 (PMID : 11728421)
- 13) Pompei R. et al. : Nature. 1979 ; **281** : 689-690 (PMID : 233133)
- 14) Baba M. et al. : Antiviral Res. 1987 ; **7**(2) : 99-107 (PMID : 3034150)
- 15) 熊谷 朗, 他 : 薬理と治療, 1979 ; **7**(10) : 2933-2938
- 16) Mantovani A. et al. : Food Chem Toxicol. 1988 ; **26**(5) : 435-440 (PMID : 3391466)
- 17) Yoshida T. et al. : 薬理と治療, 2011 ; **39**(3) : 309-327
- 18) 森本靖彦, 他 : 和漢医薬学会誌, 1991 ; **8** : 1-22

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
該当しない

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
該当資料なし
2. その他の関連資料
該当資料なし

