

** 2011年6月改訂 (第6版)
* 2011年2月改訂

肝臓疾患用剤・アレルギー用薬

強力ネオミノファーゲニン® 静注シリンジ 20mL

STRONGER NEO-MINOPHAGEN C Inj. Syringe 20mL

強力ネオミノファーゲニン® 静注シリンジ 40mL

STRONGER NEO-MINOPHAGEN C Inj. Syringe 40mL

処方せん医薬品^注

日本標準商品分類番号
873919, 87449

	20mL	40mL
承認番号	22100AMX01471000	22000AMX02457000
薬価収載	2009年9月	2009年5月
販売開始	2009年5月	2009年5月

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること
貯 法 : 室温保存 (「取扱い上の注意」の項参照)
使用期限 : 外箱、容器に表示

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) アルドステロン症の患者、ミオパシーのある患者、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]

***【組成・性状】**

本剤は、1筒中に次の成分を含有する。		20mL	40mL
成分	グリチルリチン酸-アンモニウム (グリチルリチン酸として)	53mg (40mg)	106mg (80mg)
	日局グリシン	400mg	800mg
	日局L-システイン塩酸塩水和物 (L-システイン塩酸塩として)	22.29mg (20mg)	44.58mg (40mg)
添加物	日局乾燥亜硫酸ナトリウム	16mg	32mg
	日局塩化ナトリウム	100mg	200mg
	日局アンモニア水	適量	適量
性状	無色澄明な水性注射剤 (シリンジ入) である		
pH	6.0 ~ 7.0		
浸透圧比	1.5 ~ 1.7 (生理食塩液に対する比)		

【効能・効果】

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

【用法・用量】

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。
慢性肝疾患に対しては1日1回40~60mLを静脈内に注射または点滴静注する。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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
高齢者 [低カリウム血症等の発現率が高い] (「高齢者への投与」の項参照)
2. 重要な基本的注意
(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。
(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。
(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。
(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。
3. 相互作用
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 チアジド系および 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ため、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 (Torsades 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 (Torsades de pointes を含む)、QT延長が発現するおそれがある。

4. 副作用

本剤の慢性肝疾患における肝機能異常の改善の効能追加の二重盲検試験、用量変更の用量比較試験および効能追加に伴う使用成績調査の合計4,451例中27例(0.61%)に副作用が認められた。主なものは血清カリウム値の低下13件(0.29%)、血圧上昇5件(0.11%)、上腹部不快感3件(0.07%)等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシーショック (頻度不明) : ショック、アナフィラキシーショック (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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 2) アナフィラキシー様症状 (頻度不明) : アナフィラキシー様症状 (呼吸困難、潮紅、顔面浮腫等) 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、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 偽アルドステロン症 (頻度不明) : 増量また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、体重増加等の偽アルドステロン症があらわれるおそれがあるため、観察 (血清カリウム値の測定等) 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こと。
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。

(2) その他の副作用

下記のような症状があらわれることがあり、投与量の増加により血清カリウム値の低下、血圧上昇の発現頻度の上昇傾向が見られる。

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹		蕁麻疹、痒痒
体液・電解質	血清カリウム値の低下		浮腫
循環器	血圧上昇		
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、ビリビリ感等)、発熱、過呼吸症状 (肩の熱感、四肢冷感、冷汗、口渴、動悸)、尿糖陽性		頭痛、熱感、気分不良

5. 高齢者への投与

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、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦等への投与に関する安全性は確立していないので、これらの患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。 [グリチルリチン酸-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]

7. 適用上の注意

注射速度 : 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。

8. その他の注意

グリチルリチン酸また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。

【薬物動態】

1. ヒトにおける薬物動態

(1) 血中濃度

健康成人に本剤40mL (グリチルリチン酸80mg含有) を静注した場合、血中グリチルリチン酸は投与10時間後までは速やかに減少し、以後徐々に減少した。また、グリチルリチン酸の加水分解物グリチルレチン酸は投与6時間後よりあらわれ24時間後ピークに達し、48時間後にはほとんど消失した¹⁾。

(2) 尿中排泄

健康成人に本剤を静注した場合、尿中グリチルリチン酸は時間の経過とともに減少し、27時間後までの排泄量は投与量の1.2%であった。グリチルレチン酸は6時間後よりあらわれ、22~27時間後ピークに達した¹⁾。

2. (参考) 動物における薬物動態

分布 : マウスに³H-グリチルリチン酸を静注した場合、注射10分後には採取した臓器すべてに分布が認められた。最も分布の多い臓器は肝臓で、投与³H-グリチルリチン酸の62%を示し、以下、腎、肺、心臓、副腎の順であった²⁾。

【臨床成績】

1. 慢性肝炎についての二重盲検比較試験³⁾

国内36施設における慢性肝炎133例に対して本剤1日40mL、連日1カ月間静注投与を行った二重盲検比較試験の成績は、次のとおりである。本剤投与群はプラセボ群に比し有効であることが

認められ、肝機能検査項目別ではAST(GOT)、ALT(GPT)およびγ-GTP値の改善が有意の差をもって認められた。

薬剤	有効率(%)	有効以上	やや有効以上
本剤投与群	25.4%(17/67)	68.7%(46/67)	
プラセボ群	9.1%(6/66)	27.3%(18/66)	

2. 慢性肝炎、肝硬変に対する用量別比較試験⁴⁾

国内11施設における慢性肝炎、肝硬変178症例を対象に、本剤40mL/日3週間連日静注投与を行い、2週目のALT(GPT)値が正常上限値の1.5倍以下に改善しなかった症例93例を対象に、40mL/日継続投与群と100mL/日増量投与群との用量別比較試験を行った。その結果、本剤100mL/日増量投与群が40mL/日継続投与群に比し、有意にALT(GPT)値を改善することが認められた。このことより、40mL/日でALT(GPT)値改善不十分な症例に100mL/日増量投与は有用であることが認められた。

投与量	有効率(%)	有効以上
40mL投与群	25.5%(12/47)	
100mL投与群	50.0%(23/46)	

3. 一般臨床試験

慢性肝炎59例に本剤60mLを4週間投与した成績⁵⁾および各種アレルギー性疾患・炎症性疾患に対する臨床試験の有効率は次のとおりである。

また、慢性肝炎に対し、本剤100mLを8週間投与した試験において、肝機能の改善と肝組織像の改善に相関が認められた^{6,7)}。

疾患名	有効率(%)	有効以上
慢性肝炎	81.4%(48/59)	
蕁麻疹	61.4%(264/430)	
湿疹	62.6%(1,512/2,417)	
皮膚炎	67.6%(635/940)	
薬疹・中毒疹	87.3%(48/55)	
ストロフルス	76.4%(136/178)	
口内炎	56.8%(83/146)	

【薬効薬理】

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^{8,9)}およびシュワルツマン反応抑制⁹⁾等の抗アレルギー作用を有する。また、本剤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、抗肉芽作用およ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¹⁰⁾。

(2) 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A₂^{11,12)}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¹³⁾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^{12,13)}。

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¹⁴⁾、(2)インターフェロン-γ誘起作用¹⁵⁾、(3)NK細胞活性化作用¹⁶⁾、(4)胸腺外Tリンパ球分化増強作用¹⁷⁾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¹⁸⁾。

4. 肝細胞増殖促進作用

グリチルリチン酸、なら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¹⁹⁾。

5. ウイルス増殖抑制・不活化作用

マウスでのMHV(マウス肝炎ウイルス)の感染実験で、本剤投与により生存日数の延長が認められ、また、ウサギにおけるワクシニアウイルス発症の阻止実験で発症を抑制した²⁰⁾。また、*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^{21,22)}。

グリシンおよび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もと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²³⁾。

*【有効成分に関する理化学的知見】

1. 一般名：グリチルリチン酸-アンモニウム (JAN)
(Monoammonium glycyrrhizinate)

化学名：Monoammonium of 20β-carboxy-11-oxo-30-norolean-12-en-3β-yl-2-O-β-D-glucopyranuronosyl-β-D-glucopyranosiduronic acid

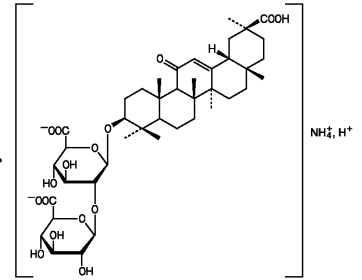
分子式：C₄₂H₆₅NO₁₆

分子量：839.96

融点：208～214℃(分解)

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、強い甘味を有する。アンモニア試液に溶けやすく、希エタノールにやや溶けにくく、水、酢酸(100)には溶けにくく、エタノール(99.5)には極めて溶けにくい。吸湿性である。

構造式：



2. 一般名：グリシン (JAN) (別名 アミノ酢酸)

(Glycine, Aminoacetic acid)

3. 一般名：L-システイン塩酸塩水和物 (JAN)

(L-Cysteine hydrochloride hydrate)

【取扱い上の注意】

- (1) 包装(20mL: プリスター包装、40mL: ピロー包装)は使用前に開封し、開封後は速やかに使用すること。
- (2) シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。
- (3) 包装から取り出す際、プランジャーを持って無理に引き出さないこと。[ガasketが変形し、薬液が漏出するおそれがある]
- (4) 次の場合は使用しないこと。
 - ① プリスター包装フィルム表面に減圧によるへこみがない場合。
 - ② 薬液の漏出が認められる場合。
 - ③ 薬液に混濁や浮遊物等が認められる場合。
 - ④ シリンジに破損等の異常が認められる場合。
- (5) シリンジ先端のキャップを外した後、シリンジ先端部に触れないこと。
- (6) 注射針等を装着する場合は誤刺に注意し、しっかり固定すること。
- (7) 注入前後ともにプランジャーを引かないこと。
- (8) 開封後の使用は1回限りとし、使用後の残液は容器とともに速やかに廃棄すること。
- (9) シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。
- (10) 本シリンジはシリンジポンプでは使用しないこと。

【包装】

20mL×10筒、40mL×6筒

【主要文献】

- 1) 中野直子ほか：薬理と治療, 8, 4171, 1980.
- 2) 三宅輝明ほか：Minophagen Med. Rev., 24, 263, 1979.
- 3) 鈴木 宏ほか：医学のあゆみ, 102, 562, 1977.
- 4) Iino, S., et al.: Hepatol. Res., 19, 31, 2001.
- 5) 藤沢 洵ほか：臨牀と研究, 70, 1615, 1993.
- 6) 日野邦彦ほか：肝胆脾, 13, 797, 1986.
- 7) 平山千里ほか：肝胆脾, 15, 291, 1987.
- 8) 市川 収ほか：ミノファーゲン研究部報告, 160号, 1950.
- 9) 栗栖 明ほか：最新医学, 9, 1260, 1954.
- 10) 熊谷 朗：代謝, 10 (臨時増刊号), 632, 1973.
- 11) 沖増英治ほか：医学のあゆみ, 122, 174, 1982.
- 12) Ohtsuki, K., et al.: Biol. Pharm. Bull., 21, 574, 1998.
- 13) Shimoyama, Y., et al.: FEBS Lett., 391, 238, 1996.
- 14) Zhang, Y., et al.: Immunol. Lett., 32, 147, 1992.
- 15) Abe, N., et al.: Microbiol. Immunol., 26, 535, 1982.
- 16) 熊谷勝男：Minophagen Med. Rev., Suppl. 17, 21, 1987.
- 17) Kimura, M., et al.: Biotherapy, 5, 167, 1992.
- 18) ヒキノヒロシ：薬学雑誌, 105, 109, 1985.
- 19) Kimura, M., et al.: Eur. J. Pharm., 431, 151, 2001.
- 20) 飯島 登ほか：Minophagen Med. Rev., 15, 121, 1970.
- 21) Pompei, R., et al.: Nature, 281, 689, 1979.
- 22) Baba, M., et al.: Antiviral Res., 7, 99, 1987.
- 23) 熊谷 朗ほか：薬理と治療, 7, 2933, 1979.

**【文献請求先】

株式会社ミノファーゲン製薬 くすり相談窓口 FAX 03(5909)2324
エーザイ株式会社 安全管理部 FAX 03(3811)2710

**【商品情報お問い合わせ先】

株式会社ミノファーゲン製薬 くすり相談窓口 TEL 03(5909)2322
エーザイ株式会社 お客様ホットライン ☎ 0120(419)497

** 製造販売元



株式会社 ミノファーゲン製薬

東京都新宿区西新宿3-2-11

販売元



エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4-6-10