

貯法：室温保存

有効期間：2年

処方箋医薬品<sup>注</sup>

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)

承認番号 22000AMX00361

販売開始 2001年9月

# ネオファゲン<sup>®</sup> 静注20mL

## Neophagen I.V. injection 20mL

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

### 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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。]

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

本剤は1管中に次の成分を含有する注射剤である。

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 (L-システイン塩酸塩相当量)	15.4mg 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

#### 3.2 製剤の性状

性状	無色～微黄色澄明の液
pH	6.0～8.5
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1

### 4. 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

### 6. 用法及び用量

(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。

### 8. 重要な基本的注意

- 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。
- 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。
- 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。
- 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]

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 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か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<sup>1)</sup>。

#### 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<sup>2)</sup>。

#### 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。

### 10. 相互作用

#### 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。

### 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。

#### 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。

##### 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]

#### 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 <sup>注)</sup>		浮腫
循環器	血圧上昇 <sup>注)</sup>		
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

### 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。

## 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。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

#### 18.1.1 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<sup>3)</sup>等の抗アレルギー作用を有する。また、グリチルリチン酸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<sup>4)</sup>。

##### (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A<sub>2</sub><sup>5),6)</sup>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<sup>7)</sup>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<sup>6),7)</sup>。

#### 18.1.2 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<sup>8)</sup>、(2) インターフェロン- $\gamma$ 誘起作用<sup>9)</sup>、(3) NK細胞活性化作用<sup>10)</sup>、(4) 胸腺外Tリンパ球分化増強作用<sup>11)</sup>等の作用が示されている。

#### 18.1.3 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<sup>12)</sup>。

#### 18.1.4 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<sup>13)</sup>。

#### 18.1.5 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<sup>14),15)</sup>。

#### 18.1.6 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<sup>16)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的見聞

### 19.1 グリチルリチン酸一アンモニウム

一般的名称：グリチルリチン酸一アンモニウム (Monoammonium Glycyrrhizinate)

化学名：Monoammonium of 20 $\beta$ -carboxy-11-oxo-3 $\alpha$ -norolean-12-en-3 $\beta$ -yl-2-O- $\beta$ -D-glucopyranuronosyl- $\beta$ -D-glucopyranosiduronic acid

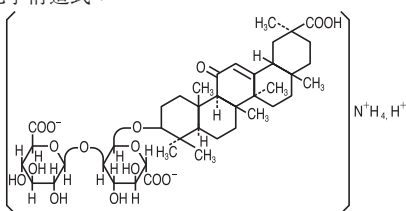
分子式：C<sub>42</sub>H<sub>61</sub>O<sub>16</sub>NH<sub>4</sub>

分子量：839.96

性状：白色の結晶性粉末である。

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。

化学構造式：



### 19.2 グリシン

一般的名称：グリシン (Glycine)

化学名：Aminoacetic acid

分子式：C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>

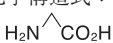
分子量：75.07

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、味は甘い。

水又は希酸に溶けやすく、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。

化学構造式：



### 19.3 L-システイン

一般的名称：L-システイン (L-Cysteine)

化学名：(2R)-2-Amino-3-sulfanypropanoic acid

分子式：C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>S

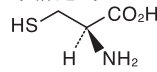
分子量：121.16

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、特異なおいがあり、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。

化学構造式：



## 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

## 22. 包装

50管 プラスチックアンプル (脱酸素剤入り)

## 23. 主要文献

- 1) Mantovani A., et al. : Fd Chem Toxic. 1988 ; 26 (5) : 435-440
- 2) Yoshida T., et al. : 薬理と治療. 2011 ; 39 (3) : 309-327
- 3) 栗栖 明, 他 : 最新医学. 1954 ; 9 (別冊) : 1260-1267
- 4) 熊谷 朗 : 代謝. 1973 ; 10 (臨時増刊号) : 632-645
- 5) 沖増英治, 他 : 医学のあゆみ. 1982 ; 122 (3) : 174-177
- 6) Ohtsuki K., et al. : Biol Pharm. Bull. 1998 ; 21 (6) : 574-578
- 7) Shimoyama Y., et al. : FEBS Lett. 1996 ; 391 : 238-242
- 8) Zhang Y., et al. : Immunol Lett. 1992 ; 32 (2) : 147-152
- 9) Abe N., et al. : Microbiol Immunol. 1982 ; 26 (6) : 535-539
- 10) 熊谷勝男 : Minophagen Med Rev. 1987 ; 17 (Suppl) : 21-25
- 11) Kimura M., et al. : Biotherapy. 1992 ; 5 : 167-176
- 12) ヒキノ ヒロシ : 薬学雑誌. 1985 ; 105 (2) : 109-118
- 13) Kimura M., et al. : Eur J Pharm. 2001 ; 431 : 151-161
- 14) Pompei R., et al. : Nature. 1979 ; 281 : 689-690
- 15) Baba M., et al. : Antiviral Res. 1987 ; 7 (2) : 99-107
- 16) 熊谷 朗, 他 : 薬理と治療. 1979 ; 7 (10) : 2933-2938

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先


株式会社大塚製薬工場 輸液DIセンター  
〒101-0048 東京都千代田区神田司町2-2  
TEL : 0120-719-814  
FAX : 03-5296-8400

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

 **株式会社大塚製薬工場**  
徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115

### 26.2 販売提携

 **大塚製薬株式会社**  
東京都千代田区神田司町2-9