

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2008 に準拠して作成

抗アレルギー性肝疾患治療剤

ニョファージェン[®]配合錠

Nichiphagen Combination Tablets

剤形	錠剤（糖衣錠）
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1錠中に次の成分を含有する。 グリチルリチン酸一アンモニウム 35mg（グリチルリチン酸として 25mg） 日本薬局方グリシン 25mg DL-メチオニン 25mg
一般名	和名：グリチルリチン酸一アンモニウム グリシン DL-メチオニン 洋名：Monoammonium Glycyrrhizinate Glycine DL-Methionine
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2009年7月1日 薬価基準収載年月日：2009年9月25日 発売年月日：2009年9月
開発・製造販売 （輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：日新製薬株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	日新製薬株式会社 安全管理部 TEL：023-655-2131 FAX：023-655-3419 医療関係者向けホームページ： http://www.yg-nissin.co.jp/

本 I F は 2009 年 8 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

I F 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I F と略す）の位置付け並びに I F 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな I F 記載要領が策定された。

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F 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 I F は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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。

【I F の様式】

- ①規格は A 4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②I F 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【I F の作成】

- ①I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完すると I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「I F 記載要領 2008」と略す）により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【I F の発行】

- ①「I F 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「I F 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

3. I Fの利用にあたって

「I F記載要領 2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のI Fについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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薬剤師等自らが内容を充実させ、I F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、I Fが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、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

I Fを薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I Fがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

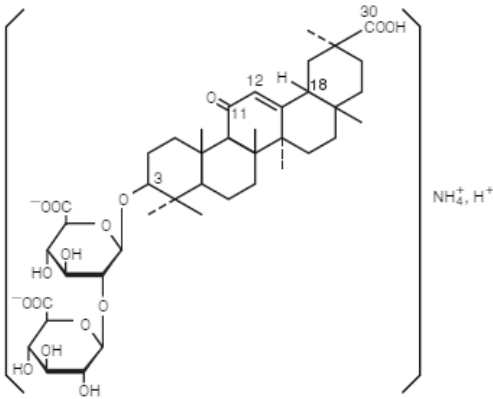
目 次

I. 概要に関する項目		Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	1 4
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	1 4
II. 名称に関する項目		3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	1 4
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	1 4
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	1 4
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	1 4
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	1 4
5. 化学名（命名法）	2	8. 副作用	1 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	9. 高齢者への投与	1 5
7. CAS登録番号	2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	1 5
III. 有効成分に関する項目		11. 小児等への投与	1 5
1. 物理化学的性質	3, 4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	1 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3, 4	13. 過量投与	1 5
3. 有効成分の確認試験法	3, 4	14. 適用上の注意	1 5
4. 有効成分の定量法	3, 4	15. その他の注意	1 5
IV. 製剤に関する項目		16. その他	1 5
1. 剤形	4	Ⅸ. 非臨床試験に関する項目	
2. 製剤の組成	5	1. 薬理試験	1 6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	2. 毒性試験	1 6
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	
5. 調製法及び溶解後の安定性	5	1. 規制区分	1 7
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	5	2. 有効期間又は使用期限	1 7
7. 溶出性	6	3. 貯法・保存条件	1 7
8. 生物学的試験法	1 0	4. 薬剤取扱い上の注意点	1 7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	1 0	5. 承認条件等	1 7
10. 製剤中の有効成分の定量法	1 0	6. 包装	1 7
11. 力価	1 0	7. 容器の材質	1 7
12. 混入する可能性のある夾雑物	1 0	8. 同一成分・同効薬	1 7
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	1 0	9. 国際誕生年月日	1 7
14. その他	1 0	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	1 7
V. 治療に関する項目		11. 薬価基準収載年月日	1 7
1. 効能又は効果	1 1	12. 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	1 7
2. 用法及び用量	1 1	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	1 8
3. 臨床成績	1 1	14. 再審査期間	1 8
VI. 薬効薬理に関する項目		15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	1 8
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	1 2	16. 各種コード	1 8
2. 薬理作用	1 2	17. 保険給付上の注意	1 8
VII. 薬物動態に関する項目		XI. 文献	
1. 血中濃度の推移・測定法	1 2	1. 引用文献	1 8
2. 薬物速度論的パラメータ	1 2	2. その他の参考文献	1 8
3. 吸収	1 2	XII. 参考資料	
4. 分布	1 3	1. 主な外国での発売状況	1 8
5. 代謝	1 3	2. 海外における臨床支援情報	1 8
6. 排泄	1 3	XIII. 備考	
7. 透析等による除去率	1 3	その他の関連資料	1 8

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	<p>グリチルリチン製剤は、1958年に慢性肝炎の治療に用いられ、改善がみられたと報告されて以来次第に注目を浴びるようになった。その後、肝炎の血清トランスアミナーゼ値の改善を中心として肝疾患に効果のあることが認められ、抗アレルギー作用とあわせて、慢性肝炎、肝硬変にも広く用いられるようになった。</p> <p>日新製薬(株)は、1964年3月に「ネオニチファーゲンC錠」の承認を得て製造・販売を行っていたが、1991年9月に再評価結果に基づき代替新規申請を行い、販売名を「ニチファーゲン錠」として1991年10月に承認された。</p> <p>更に、医療事故防止対策に基づき、2009年7月に販売名を「ニチファーゲン錠」から「ニチファーゲン配合錠」に変更し、2009年9月に薬価収載された。</p>
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	<p>潰瘍面保護・炎症緩和・疼痛鎮痛作用を示すグリチルリチン酸に、生体の酸化還元を促進し、また、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又は軽減する目的で、グリシンとDL-メチオニンを配合した抗アレルギー性肝疾患治療剤である。</p> <p>重大な副作用として、偽アルドステロン症があらわれることがある。</p>

II. 名称に関する項目

<p>1. 販売名 (1) 和名 (2) 洋名 (3) 名称の由来</p>	<p>ニチファーゲン配合錠 Nichiphagen Combination Tablets 特になし</p>
<p>2. 一般名 (1) 和名 (命名法) (2) 洋名 (命名法) (3) ステム</p>	<p>1) グリチルリチン酸一アンモニウム (JAN) Monoammonium Glycyrrhizinate (JAN, INN) 2) グリシン (JAN) Glycine (JAN) 3) DL-メチオニン (JAN) DL-Methionine (INN) 不明</p>
<p>3. 構造式又は示性式</p>	<p>1)</p>  <p>2)</p> $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$ <p>3)</p> $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
<p>4. 分子式及び分子量</p>	<p>1) 分子式 : $\text{C}_{42}\text{H}_{65}\text{NO}_{16}$ 分子量 : 839.96 2) 分子式 : $\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$ 分子量 : 75.07 3) 分子式 : $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ 分子量 : 149.21</p>
<p>5. 化学名 (命名法)</p>	<p>1) Monoammonium of 20 β-carboxy-11-oxo-30-norolean-12-en-3 β-yl-2-O-β-D-glucopyranuronosyl-β-D-glucopyranosiduronic acid 2) Aminoacetic acid 3) 2-Amino-4-(methylthio)butyric acid</p>
<p>6. 慣用名、別名、略号、 記号番号</p>	<p>グリチルリチン酸一アンモニウムの別名 : グリチルリチン酸モノアンモニウム グリシンの別名 : アミノ酢酸 グリシンの略号 : Gly メチオニンの略号 : Met</p>
<p>7. CAS登録番号</p>	<p>53956-04-0 (グリチルリチン酸アンモニウム) 1405-86-3 (グリチルリチン酸) 56-40-6 (グリシン) 59-51-8 (DL-メチオニン)</p>

Ⅲ. 有効成分に関する項目（グリチルリチン酸一アンモニウム）

<p>1. 物理化学的性質</p> <p>(1) 外観・性状</p> <p>(2) 溶解性</p> <p>(3) 吸湿性</p> <p>(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点</p> <p>(5) 酸塩基解離定数</p> <p>(6) 分配係数</p> <p>(7) その他の主な示性値</p>	<p>白色の微細な結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、特異な甘味がある。</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>pH:本品 1.0g を新たに煮沸して冷却した水 100mL に溶かした液の pHは 4.0～5.0 である。</p>
<p>2. 有効成分の各種条件下における安定性</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>3. 有効成分の確認試験法</p>	<p>(1) 2, 4-ジニトロフェニルヒドラジン試液による沈殿反応</p> <p>(2) 水酸化ナトリウム試液によるアンモニアの発生</p> <p>(3) 薄層クロマトグラフィーによる R_f 値の確認</p>
<p>4. 有効成分の定量法</p>	<p>液体クロマトグラフィー</p>




Ⅲ. 有効成分に関する項目（グリシン）

<p>1. 物理化学的性質</p> <p>(1) 外観・性状</p> <p>(2) 溶解性</p> <p>(3) 吸湿性</p> <p>(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点</p> <p>(5) 酸塩基解離定数</p> <p>(6) 分配係数</p> <p>(7) その他の主な示性値</p>	<p>白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は甘い。</p> <p>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。</p> <p>該当資料なし</p> <p>融点：約 290℃ (分解)</p> <p>p<i>K'</i>₁(COOH) : 2.34、p<i>K'</i>₂(NH₃) : 9.60</p> <p>該当資料なし</p> <p>pH：本品 1.0g を水 20mL に溶かした液の pHは 5.6～6.6 である。</p> <p>旋光性はない。</p>
<p>2. 有効成分の各種条件下における安定性</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>3. 有効成分の確認試験法</p>	<p>日本薬局方グリシンの確認試験法による。</p> <p>赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）</p>
<p>4. 有効成分の定量法</p>	<p>日本薬局方グリシンの定量法による。</p> <p>0.1mol/L 過塩素酸による滴定（電位差適定法）</p>

Ⅲ. 有効成分に関する項目 (DL-メチオニン)

<p>1. 物理化学的性質</p> <p>(1) 外観・性状</p> <p>(2) 溶解性</p> <p>(3) 吸湿性</p> <p>(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点</p> <p>(5) 酸塩基解離定数</p> <p>(6) 分配係数</p> <p>(7) その他の主な示性値</p>	<p>白色の結晶性の粉末で、特異なおいがあり、わずかに甘味がある。</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>pH：本品の水溶液（1→100）のpHは5.6～6.1である。</p>
<p>2. 有効成分の各種条件下における安定性</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>3. 有効成分の確認試験法</p>	<p>(1) 硫酸銅(Ⅱ)飽和硫酸溶液による呈色反応</p> <p>(2) ペンタシアノニトロシル鉄(Ⅲ)酸ナトリウム試液による呈色反応</p> <p>(3) 塩化ベンゾイルによるアミノ基の確認</p> <p>(4) 水溶液(1→100)は旋光性がない。</p>
<p>4. 有効成分の定量法</p>	<p>0.1mol/L チオ硫酸ナトリウム液による滴定（指示薬：デンプン試液）</p>

Ⅳ. 製剤に関する項目

<p>1. 剤形</p> <p>(1) 剤形の区別、規格及び性状</p> <p>(2) 製剤の物性</p> <p>(3) 識別コード</p> <p>(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等</p>	<p>剤形の区別：錠剤（糖衣錠）</p> <p>規格及び性状：</p> <table border="1" data-bbox="529 1258 1348 1572"> <tr> <td data-bbox="529 1258 646 1308">品名</td> <td data-bbox="646 1258 1348 1308">ニチファーゲン配合錠</td> </tr> <tr> <td data-bbox="529 1308 646 1357">性状</td> <td data-bbox="646 1308 1348 1357">白色の糖衣錠</td> </tr> <tr> <td data-bbox="529 1357 646 1473">大きさ</td> <td data-bbox="646 1357 1348 1473">錠径：8.0mm 錠厚：4.6mm 重量：240mg</td> </tr> <tr> <td data-bbox="529 1473 646 1572">外形</td> <td data-bbox="646 1473 1348 1572">  </td> </tr> </table> <p>該当資料なし</p> <p>NS33</p> <p>該当しない</p>	品名	ニチファーゲン配合錠	性状	白色の糖衣錠	大きさ	錠径：8.0mm 錠厚：4.6mm 重量：240mg	外形	
品名	ニチファーゲン配合錠								
性状	白色の糖衣錠								
大きさ	錠径：8.0mm 錠厚：4.6mm 重量：240mg								
外形									

<p>2. 製剤の組成</p> <p>(1) 有効成分 (活性成分) の含量</p> <p>(2) 添加物</p> <p>(3) その他</p>	<p>1錠中にグリチルリチン酸一アンモニウム 35mg (グリチルリチン酸として 25mg)、日本薬局方グリシン 25mg、DL-メチオニン 25mg 含有</p> <p>結晶セルロース、乳糖水和物、カルメロースカルシウム、沈降炭酸カルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、エチルセルロース、グリセリン脂肪酸エステル、軽質無水ケイ酸、白糖、ゼラチン、アラビアゴム末、酸化チタン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、カルナウバロウ</p> <p>該当しない</p>																												
<p>3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意</p>	<p>該当しない</p>																												
<p>4. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾</p>	<p>ニチファーゲン配合錠は、最終包装製品を用いた長期保存試験 (室温保存、3年) の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、室温保存における3年間の安定性が確認された。</p> <p>長期保存試験 試験条件：最終包装製品 (PTP包装し、紙箱に詰めたもの) の状態で、室温保存</p> <table border="1" data-bbox="491 880 1449 1205"> <thead> <tr> <th colspan="2">項目及び規格</th> <th>開始時</th> <th>1年後</th> <th>2年後</th> <th>3年後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">性状 (白色の糖衣錠)</td> <td>白色の糖衣錠</td> <td>変化なし</td> <td>変化なし</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">含量</td> <td>グリチルリチン酸 (%) (90~110)</td> <td>100</td> <td>99</td> <td>99</td> <td>98</td> </tr> <tr> <td>グリシン (%) (90~110)</td> <td>104</td> <td>102</td> <td>100</td> <td>106</td> </tr> <tr> <td>DL-メチオニン (%) (90~110)</td> <td>103</td> <td>100</td> <td>99</td> <td>102</td> </tr> </tbody> </table>	項目及び規格		開始時	1年後	2年後	3年後	性状 (白色の糖衣錠)		白色の糖衣錠	変化なし	変化なし	変化なし	含量	グリチルリチン酸 (%) (90~110)	100	99	99	98	グリシン (%) (90~110)	104	102	100	106	DL-メチオニン (%) (90~110)	103	100	99	102
項目及び規格		開始時	1年後	2年後	3年後																								
性状 (白色の糖衣錠)		白色の糖衣錠	変化なし	変化なし	変化なし																								
含量	グリチルリチン酸 (%) (90~110)	100	99	99	98																								
	グリシン (%) (90~110)	104	102	100	106																								
	DL-メチオニン (%) (90~110)	103	100	99	102																								
<p>5. 調製法及び溶解後の安定性</p>	<p>該当しない</p>																												
<p>6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)</p>	<p>該当しない</p>																												

7. 溶出性²⁾

ニチファーゲン配合錠の溶出挙動における類似性

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成9年12月22日付医薬審第487号（一部改正：平成13年5月31日付医薬審発第786号）

【グリチルリチン酸－アンモニウム】

試験方法：日本薬局方溶出試験法のパドル法

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液：pH1.2 日本薬局方「崩壊試験第1液」

pH4.0 薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8 日本薬局方「崩壊試験第2液」

水 日本薬局方「精製水」

回転数：50回転

試験時間：

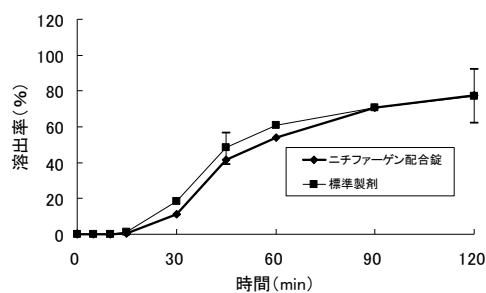
pH1.2 では2時間、その他の試験液では6時間とする。ただし、標準製剤の平均溶出率が85%を越えた時点で終了とすることができる。

判定基準：

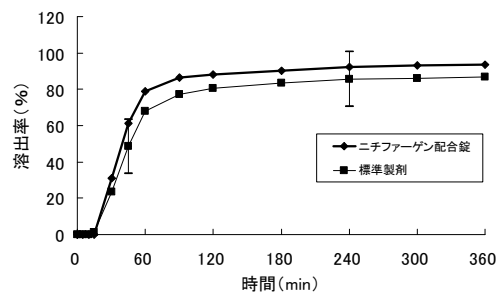
ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って類似性を判定した。

- ①標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に85%に達する場合で、溶出ラグ時間以降30分以内に標準製剤が平均85%以上溶出しない場合
標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
- ②標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に85%に達しない場合
標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、溶出率が50%以上の場合には、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲に、溶出率が50%未満の場合には±8%の範囲にある。

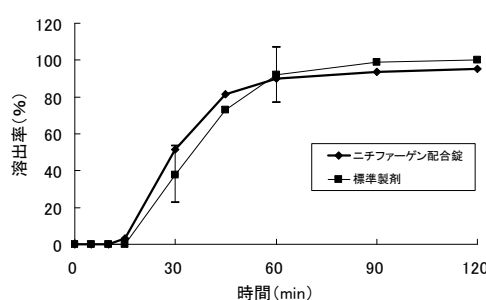
pH1.2 50回転



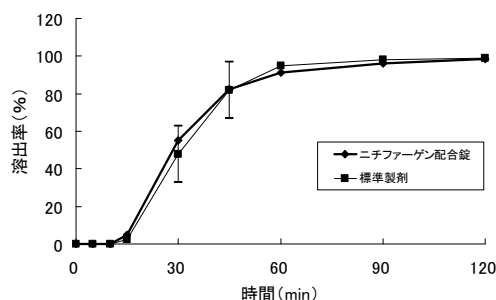
pH4.0 50回転



pH6.8 50回転



水 50回転



表：溶出挙動における類似性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件			標準製剤	ニチファーゲン配合錠	判定
回転数	試験液	採取時間	平均溶出率%	平均溶出率%	
50 回転	pH1.2	45 分	48.5	41.6	適合
		120 分	77.0	77.7	
	pH4.0	45 分	48.5	61.1	適合
		240 分	85.5	92.3	
	pH6.8	30 分	37.9	51.6	適合
		60 分	92.0	90.1	
水	30 分	47.8	55.1	適合	
	45 分	81.7	82.4		

(n = 6)

【グリシン】

試験方法：日本薬局方溶出試験法のパドル法

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液：pH1.2 日本薬局方「崩壊試験第1液」

pH4.0 薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8 日本薬局方「崩壊試験第2液」

水 日本薬局方「精製水」

回転数：50 回転

試験時間：

pH1.2 では 2 時間、その他の試験液では 6 時間とする。ただし、標準製剤の平均溶出率が 85% を越えた時点で終了とすることができる。

判定基準：

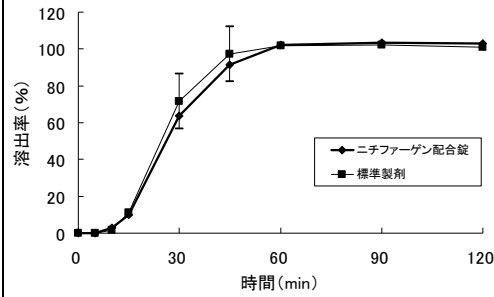
ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って類似性を判定した。

標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に 85% に達する場合

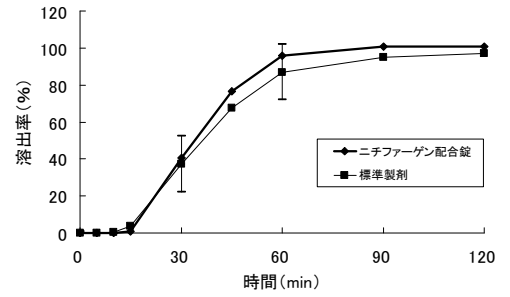
① 溶出ラグ時間以降 15 分～30 分に標準製剤が平均 85% 以上溶出する場合
平均溶出ラグ時間の差が 10 分以内であり、且つ、標準製剤の平均溶出率が 60% 及び 85% 付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15% の範囲にある。

② 溶出ラグ時間以降 30 分以内に標準製剤が平均 85% 以上溶出しない場合
標準製剤の平均溶出率が 40% 及び 85% 付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15% の範囲にある。

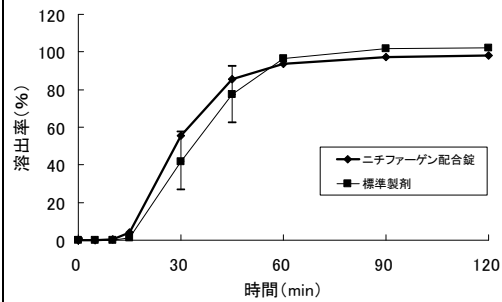
pH1.2 50回転



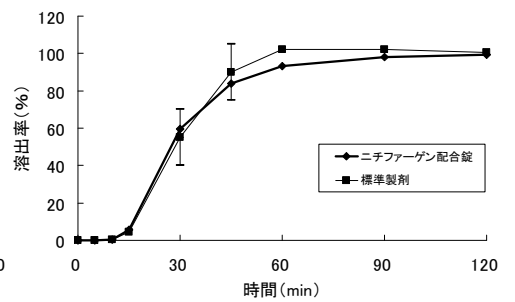
pH4.0 50回転



pH6.8 50回転



水 50回転



表：溶出挙動における類似性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件		標準製剤	ニチファーゲン配合錠	判定	
回転数	試験液	採取時間	平均溶出率%		
50回転	pH1.2	30分	71.5	63.7	適合
		45分	97.2	91.6	
	pH4.0	30分	37.3	40.5	適合
		60分	86.9	95.7	
	pH6.8	30分	41.6	55.5	適合
		45分	77.6	85.4	
水	30分	55.0	59.4	適合	
	45分	90.0	83.9		

(n = 6)

【DL-メチオニン】

試験方法：日本薬局方溶出試験法のパドル法

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液：pH1.2 日本薬局方「崩壊試験第1液」

pH4.0 薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8 日本薬局方「崩壊試験第2液」

水 日本薬局方「精製水」

回転数：50回転

試験時間：

pH1.2では2時間、その他の試験液では6時間とする。ただし、標準剤の平均溶出率が85%を越えた時点で終了とすることができる。

判定基準：

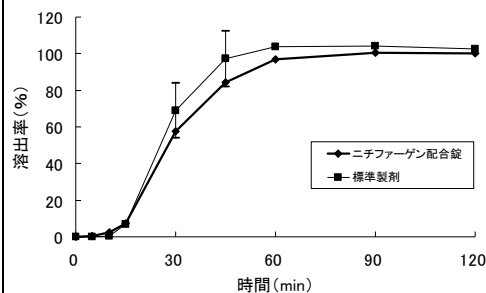
ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って類似性を判定した。

標準剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に85%に達する場合

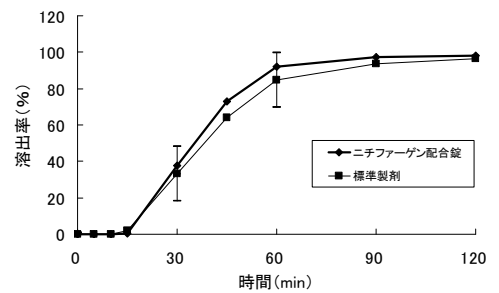
①溶出ラグ時間以降15分～30分に標準剤が平均85%以上溶出する場合
平均溶出ラグ時間の差が10分以内であり、且つ、標準剤の平均溶出率が60%及び85%付近の適当な2時点において、試験剤の平均溶出率は標準剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

②溶出ラグ時間以降30分以内に標準剤が平均85%以上溶出しない場合
標準剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験剤の平均溶出率は標準剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

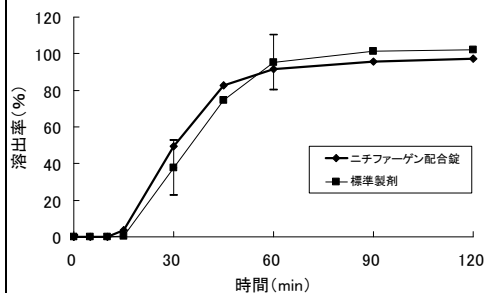
pH1.2 50回転



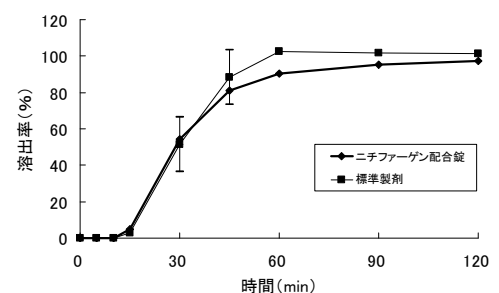
pH4.0 50回転



pH6.8 50回転



水 50回転



表：溶出挙動における類似性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件			標準製剤	ニチファーゲン配合錠	判定
回転数	試験液	採取時間	平均溶出率%	平均溶出率%	
50 回転	pH1.2	30 分	69.1	57.6	適合
		45 分	97.3	84.5	
	pH4.0	30 分	33.2	37.7	適合
		60 分	84.8	92.1	
	pH6.8	30 分	37.9	49.6	適合
		60 分	95.4	91.7	
水	30 分	51.4	54.2	適合	
	45 分	88.4	81.0		

(n = 6)

ニチファーゲン配合錠は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたグリチルリチン酸モノアンモニウム 35mg・グリシン 25mg・DL-メチオニン 25mg 錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

試験液：水（50 回転）

規定時間：60 分

成分名	表示量	溶出率
グリチルリチン酸モノアンモニウム （グリチルリチン酸として）	35mg (25mg)	80%以上
グリシン	25mg	85%以上
DL-メチオニン	25mg	85%以上

8. 生物学的試験法	該当しない
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	(1) 薄層クロマトグラフィーによる R f 値の確認（グリチルリチン酸） (2) 薄層クロマトグラフィーによる R f 値の確認（グリシン、DL-メチオニン）
10. 製剤中の有効成分の定量法	(1) 液体クロマトグラフィー（グリチルリチン酸） (2) 液体クロマトグラフィー（グリシン、DL-メチオニン）
11. 力価	本剤は力価表示に該当しない
12. 混入する可能性のある夾雑物	該当資料なし
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	該当しない
14. その他	該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	湿疹・皮膚炎、小児ストロフルス、円形脱毛症、口内炎、慢性肝疾患における肝機能異常の改善
2. 用法及び用量	通常、成人には1回2～3錠、小児には1錠を1日3回食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
3. 臨床成績 (1) 臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目) (2) 臨床効果 (3) 臨床薬理試験：忍容性試験 (4) 探索的試験：用量反応探索試験 (5) 検証的試験 1) 無作為化並行用量反応試験 2) 比較試験 3) 安全性試験 4) 患者・病態別試験 (6) 治療的使用 1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	該当資料なし

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
2. 薬理作用 (1)作用部位・作用機序 (2)薬効を裏付ける試験成績 (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・測定法 (1)治療上有効な血中濃度 (2)最高血中濃度到達時間 (3)臨床試験で確認された血中濃度 (4)中毒域 (5)食事・併用薬の影響 (6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因	<p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」を参照</p> <p>該当資料なし</p>
2. 薬物速度論的パラメータ (1)コンパートメントモデル (2)吸収速度定数 (3)バイオアベイラビリティ (4)消失速度定数 (5)クリアランス (6)分布容積 (7)血漿蛋白結合率	該当資料なし
3. 吸収	該当資料なし

<p>4. 分布</p> <p>(1) 血液－脳関門通過性</p> <p>(2) 血液－胎盤関門通過性</p> <p>(3) 乳汁への移行性</p> <p>(4) 髄液への移行性</p> <p>(5) その他の組織への移行性</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>5. 代謝</p> <p>(1) 代謝部位及び代謝経路</p> <p>(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種</p> <p>(3) 初回通過効果の有無及びその割合</p> <p>(4) 代謝物の活性の有無及び比率</p> <p>(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>6. 排泄</p> <p>(1) 排泄部位及び経路</p> <p>(2) 排泄率</p> <p>(3) 排泄速度</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>7. 透析等による除去率</p>	<p>該当資料なし</p>

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	該当記載事項なし										
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"> <p>次の患者には投与しないこと</p> <p>1. 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。]</p> <p>2. 血清アンモニウム値の上昇傾向にある末期肝硬変症の患者 [本剤に含まれる DL-メチオニンの代謝物が尿素合成を抑制し、アンモニア処理能を低下させるおそれがある。]</p> </div>										
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	該当しない										
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	該当しない										
5. 慎重投与内容とその理由	<p>次の患者には慎重に投与すること</p> <p>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)</p>										
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	<p>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。</p>										
<p>7. 相互作用</p> <p>(1) 併用禁忌とその理由</p> <p>(2) 併用注意とその理由</p>	<p>該当記載事項なし</p> <p>併用に注意すること</p> <table border="1" data-bbox="491 1245 1453 1906"> <thead> <tr> <th data-bbox="491 1245 778 1294">薬剤名等</th> <th data-bbox="778 1245 1098 1294">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1098 1245 1453 1294">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="491 1294 778 1599"> <p>ループ利尿剤 エタクリン酸、 フロセミド等</p> <p>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</p> </td> <td data-bbox="778 1294 1098 1599"> <p>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。</p> </td> <td data-bbox="1098 1294 1453 1599"> <p>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。</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 1599 778 1906"> <p>モキシフロキサシン塩酸塩</p> </td> <td data-bbox="778 1599 1098 1906"> <p>心室性頻拍（Torsades de pointes を含む）、QT 延長を起こすおそれがある。</p> </td> <td data-bbox="1098 1599 1453 1906"> <p>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。</p> </td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<p>ループ利尿剤 エタクリン酸、 フロセミド等</p> <p>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</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>	<p>モキシフロキサシン塩酸塩</p>	<p>心室性頻拍（Torsades de pointes を含む）、QT 延長を起こすおそれがある。</p>	<p>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。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子									
<p>ループ利尿剤 エタクリン酸、 フロセミド等</p> <p>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</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>									
<p>モキシフロキサシン塩酸塩</p>	<p>心室性頻拍（Torsades de pointes を含む）、QT 延長を起こすおそれがある。</p>	<p>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。</p>									

<p>8. 副作用</p> <p>(1) 副作用の概要</p> <p>(2) 重大な副作用と初期症状</p> <p>(3) その他の副作用</p> <p>(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧</p> <p>(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度</p> <p>(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法</p>	<p>本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 (頻度不明)</p> <p>偽アルドステロン症：低カリウム血症、血圧上昇、ナトリウム・体液の貯留、浮腫、尿量減少、体重増加等の偽アルドステロン症があらわれることがあるので、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。</p> <p>また、脱力感、筋力低下、筋肉痛、四肢痙攣・麻痺等の横紋筋融解症の症状があらわれることがあるので、CK(CPK)上昇、血中及び尿中のミオグロビン上昇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。</p> <p>下記のような症状があらわれることがある。</p> <table border="1" data-bbox="491 584 1444 779"> <thead> <tr> <th colspan="2">頻 度 不 明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>体液・電解質</td> <td>血清カリウム値の低下</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td>血圧上昇</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>腹痛、頭痛</td> </tr> </tbody> </table> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p>	頻 度 不 明		体液・電解質	血清カリウム値の低下	循環器	血圧上昇	その他	腹痛、頭痛
頻 度 不 明									
体液・電解質	血清カリウム値の低下								
循環器	血圧上昇								
その他	腹痛、頭痛								
<p>9. 高齢者への投与</p>	<p>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。</p>								
<p>10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p>	<p>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。]</p>								
<p>11. 小児等への投与</p>	<p>該当記載事項なし</p>								
<p>12. 臨床検査結果に及ぼす影響</p>	<p>該当記載事項なし</p>								
<p>13. 過量投与</p>	<p>該当記載事項なし</p>								
<p>14. 適用上の注意</p>	<p>薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。</p>								
<p>15. その他の注意</p>	<p>該当記載事項なし</p>								
<p>16. その他</p>	<p>該当しない</p>								

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

<p>1. 薬理試験</p> <ul style="list-style-type: none">(1) 薬効薬理試験 (「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)(2) 副次的薬理試験(3) 安全性薬理試験(4) その他の薬理試験	該当資料なし
<p>2. 毒性試験</p> <ul style="list-style-type: none">(1) 単回投与毒性試験(2) 反復投与毒性試験(3) 生殖発生毒性試験(4) 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：該当しない 有効成分：該当しない
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）
3. 貯法・保存条件	室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点 (1) 薬局での取り扱いについて (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	特になし 「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」を参照
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	P T P包装：100錠 1000錠 バ ラ包装：1000錠
7. 容器の材質	【P T P製品】 P T P包装：ポリ塩化ビニル、アルミニウム ピロー包装：ポリエチレンラミネートアルミニウム 化 粧 箱：紙 【バラ製品】 袋：ポリエチレンラミネートアルミニウム 缶：ブリキ
8. 同一成分・同効薬	同一成分：グリチロン配合錠（ミノファーゲン） 同 効 薬：グリチルリチン酸製剤等
9. 国際誕生年月日	不明
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	製造販売承認年月日：2009年7月1日（販売名変更による） 承認番号：22100AMX01698000 （旧販売名：ニチファーゲン錠 1991年10月14日） （旧販売名：ネオニチファーゲンC錠 1964年3月13日）
11. 薬価基準収載年月日	ニチファーゲン配合錠：2009年9月25日 旧販売名：ニチファーゲン錠 1991年10月15日 （経過措置期間終了2010年6月30日） 旧販売名：ネオニチファーゲンC錠 1965年11月1日 （経過措置期間終了1992年3月31日）
12. 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

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	1991年9月11日付医療用医薬品再評価結果平成3年度(その1)による「効能・効果」、「用法・用量」の変更(代替新規)								
14. 再審査期間	該当しない								
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。								
16. 各種コード	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>HOT 番号 (9桁)</th> <th>厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード</th> <th>レセプト 電算コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ニチファーゲン配合錠</td> <td>108453501</td> <td>3919100F1169</td> <td>620845301</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	HOT 番号 (9桁)	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	ニチファーゲン配合錠	108453501	3919100F1169	620845301
販売名	HOT 番号 (9桁)	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード						
ニチファーゲン配合錠	108453501	3919100F1169	620845301						
17. 保険給付上の注意	本剤は保険診療上の後発医薬品に該当しない。								

XI. 文献

1. 引用文献	1) 日新製薬株式会社 社内資料(安定性) 2) 日新製薬株式会社 社内資料(溶出性)
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	該当資料なし
2. 海外における臨床支援情報	該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料	JANコード 100錠PTP : 4987447333112 1000錠PTP : 4987447333129 1000錠バラ : 4987447333150
----------	--