

|                                           |                                                                                                                                         |             |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数 |                                                                                                                                         |             |
| a. 医薬品名<br>（一般名・商標名）                      | グリチルリチン、グリシン、システイン配合剤・強力ネオミノファーゲンシー                                                                                                     |             |
| b. 剤型                                     | 注射剤                                                                                                                                     |             |
| c. 現在市販されている<br>剤型で対応可能か                  | はい・いいえ                                                                                                                                  |             |
| d. 対象年齢                                   | 生後2ヶ月～18歳                                                                                                                               |             |
| e. 効能・効果、対象疾患                             | 湿疹・皮膚炎、蕁麻疹、皮膚掻痒症、薬疹・中毒疹、口内炎、小児ストロフルス、フリクテン<br>慢性肝疾患における肝機能異常の改善<br><br>成人と同一か否か：はい・いいえ<br>他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか<br>はい・いいえ（はいの場合は以下に記載） |             |
| f. 年間症例数の予測<br>（5万例を越えるか）                 | 不明（5万人は越えないものとする）                                                                                                                       |             |
| 2. 国内外での開発・販売企業と開発状況                      |                                                                                                                                         |             |
| a. 国内での開発・販売企業                            | 株式会社ミノファーゲン製薬                                                                                                                           |             |
| b. 国内での成人および小児の開発状況                       | 成人での承認：有（昭和32年7月24日）<br>小児での承認：無<br>開発状況（製造追加の場合も含む）：無                                                                                  |             |
| c. 海外での開発・販売企業                            | 株式会社ミノファーゲン製薬                                                                                                                           |             |
| d. 海外での成人および小児の開発・承認状況                    | 主な外国での販売状況／発売年                                                                                                                          |             |
|                                           | 販売国                                                                                                                                     | 発売年 承認状況    |
|                                           | ヨーロッパ                                                                                                                                   | — フェーズⅢ     |
|                                           | 中国                                                                                                                                      | 1997 成人承認あり |
|                                           | 台湾                                                                                                                                      | 1984 成人承認あり |
|                                           | インド                                                                                                                                     | 1995 成人承認あり |
|                                           | インドネシア                                                                                                                                  | 2000 成人承認あり |
|                                           | 韓国                                                                                                                                      | 1992 成人承認あり |
| 3. 日本の添付文書の記載内容                           |                                                                                                                                         |             |
| a. 商標名                                    | 強力ネオミノファーゲンシー                                                                                                                           |             |
| b. 効能・効果、対象疾患                             | 湿疹・皮膚炎、蕁麻疹、皮膚掻痒症、薬疹・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                                                                            |             |
| c. 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。<br>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。          |             |

|                                           |                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容                   | <p>禁忌<br/> (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者<br/> (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<br/> 【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>慎重投与<br/> 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> |
| e. その他の問題点                                | 無                                                                                                                                                                        |
| f. 現在の記載でどういう現実的な問題があるか                   | 無                                                                                                                                                                        |
| 4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況（できれば数カ国について）         |                                                                                                                                                                          |
| ヨーロッパ                                     | 記載内容：—<br>承認状況：フェーズⅢ                                                                                                                                                     |
| 中国                                        | 記載内容：日本と同じ<br>承認状況：成人承認あり                                                                                                                                                |
| 台湾                                        | 記載内容：肝機能改善、薬物アレルギー<br>承認状況：成人承認あり                                                                                                                                        |
| インド                                       | 記載内容：亜急性肝疾患治療<br>承認状況：成人承認あり                                                                                                                                             |
| インドネシア                                    | 記載内容：日本と同様<br>承認状況：成人承認あり                                                                                                                                                |
| 韓国                                        | 記載内容：慢性肝疾患における肝機能異常の改善<br>承認状況：成人承認あり                                                                                                                                    |
| 5. エビデンスのレベル（別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存） |                                                                                                                                                                          |
| Cochran Review の評価（全文は資料として別添）            | なし                                                                                                                                                                       |
| Cochran Review の採用文献                      | なし                                                                                                                                                                       |
| 5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載     |                                                                                                                                                                          |
| 教科書（雑誌）名、ページ、版、発行年など                      | 記載内容のサマリー                                                                                                                                                                |
| 慢性肝炎診療マニュアル                               | C型肝炎の治療法、その他の治療法として、IFN 無効例に対し、強力ネオミノファーゲンシーの投与で ALT を低値に保つ治療法が記載されている。                                                                                                  |
| 今日の治療指針 2003                              | 急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変、薬物性肝障害、黄疸・胆汁うっ滞等の治療に強力ネオミノファーゲンシーの使用が記載されている。                                                                                                              |
|                                           |                                                                                                                                                                          |

| 5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 著者、雑誌名、ページ、発行年など                                                                                                                                                                                       | 記載内容のサマリー                                                                                                                                                                                                   |
| K. Hino et al.,<br>Effects of Glycyrrhizin Therapy on Liver Histology in Chronic Aggressive Hepatitis<br>Excerpta Medica, 295-303, 1987.                                                               | 慢性肝炎と診断された 40 症例を対象に、強力ネオミノファーゲンシー100 mL を 8 週間投与した試験において、肝機能検査値の改善と肝細胞壊死像、細胞浸潤像などの肝組織学的所見の改善に相関が認められた。                                                                                                     |
| S. Iino et al.,<br>Therapeutic Effects of Stronger Neo-Minophagen C at Different Doses on Chronic Hepatitis and Liver Cirrhosis,<br>Hepatol. Res. 19, 31-40, 2001.                                     | 慢性肝炎、肝硬変と診断された 178 症例を対象に、強力ネオミノファーゲンシー1 日 40 mL、3 週間連日静注投与を行い、2 週目の ALT 値が正常上限値の 1.5 倍以下に改善しなかった症例を対象に、40 mL 継続投与群と 100 mL 増量投与群との用量別比較試験を行った。その結果、本剤 100 mL 増量投与群において 40 mL 継続投与群に比し、有意な ALT 値の改善効果がみられた。 |
| T.G.J. van Rossum et al.,<br>Glycyrrhizin-Induced Reduction of ALT in European Patients with Chronic Hepatitis C,<br>Am. J. Gastroenterol. 96, 2432-2437, 2001.                                        | インターフェロン治療が無効であった C 型慢性肝炎や肝硬変の患者を対象に、プラセボ群、強力ネオミノファーゲンシー週 3 回投与群、および強力ネオミノファーゲンシー週 6 回投与群とで、ALT 値の改善効果を比較検討した。その結果、プラセボ群に比し、強ミノ C 投与群では ALT 値の有意な改善効果が認められ、この改善効果は、週 3 回投与よりも週 6 回投与のほうが有効であった。             |
| Y. Arase et al., The Long Term Efficacy of Glycyrrhizin in Chronic Hepatitis C Patients,<br>Cancer 79, 1494-1500, 1997.                                                                                | C 型慢性肝炎患者を対象に、強力ネオミノファーゲンシーを長期継続投与した群と本剤を投与しなかった非投与群を retrospective に 15 年間追跡調査した。その結果、本剤継続投与群では非投与群に比べ肝癌発生率が約半分を抑えられた。さらに、本剤投与群の中で平均 ALT 値が正常上限値以下 ( $\leq 50$ IU) に改善した症例では、明らかな肝発癌率の低下がみられた。             |
| L. Zhang et al.,<br>Randomized Clinical Trial with Two Doses (100 mL and 40 mL) of Stronger Neo-Minophagen C (SNMC) in Chinese Patients with Chronic Hepatitis B,<br>Hepatol. Res., 24, 220-227, 2002. | B 型慢性肝炎 194 症例を対象に、強力ネオミノファーゲンシー100mL 投与群、40mL 投与群に分け、4 週間投与後、グリチロン錠を 1 日 9 錠 4 週間投与した。両群で ALT、AST、 $\gamma$ -GTP、ならびにビリルビン値に対する改善効果が見られたが、有意差は確認できなかった。                                                    |

|                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A.Tandon et al.,<br>Clinical spectrum of<br>acute sporadic<br>hepatitis E and<br>possible benefit of<br>glycyrrhizin therapy,<br>Hepatol. Res., 23,<br>55-61, 2002.                    | 中程度から重篤な肝障害を呈した散発性 E 型急性肝炎 22 例を対象に、強力ネオミノファーゲンシー1 日 60mL を静脈投与した。臨床的または生化学的に改善が見られた症例には 1 日 40mL に減量し、最終的には 40mL 週 3 回投与とした。治療開始後、7 日までに全ての患者において血清ビリルビンと ALT 値の改善効果が観察された。 |
| E. Wildhirt,<br>Experience in<br>Germany with<br>Glycyrrhizinic Acid for<br>the Treatment of<br>Chronic Viral<br>Hepatitis,<br>Viral Hepatitis and<br>Liver Disease,<br>658-661, 1994. | ウイルス性慢性肝炎および代償性肝硬変症の患者を対象に、強力ネオミノファーゲンシー60 mL を週 3 回（炎症が強い場合は 80 mL を週 3 回もしくは連日）投与し、肝機能の改善効果を検討した。その結果、94 例中 84 例（90%）に有効であり、トランスアミナーゼ値の有意な改善効果が得られた。                       |
| 二重盲検等の対照薬を用いた比較試験                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                              |
| 著者、雑誌名、ページ、<br>発行年など                                                                                                                                                                   | 記載内容のサマリー                                                                                                                                                                    |
| 鈴木宏他、「医学のあゆみ」第 102 巻第 8 号、<br>p562～578、強力ネオミ<br>ノファーゲンシーの慢<br>性肝炎に対する治療効<br>果について－二重盲検<br>法による検討－、1977<br>年                                                                            | 慢性肝炎と診断された 133 例について、強力ネオミノファーゲンシー40mL 連日 1 ヶ月間静脈注射による治療効果をプラセボと二重盲検法により検討した。有用度において、明らかな有意の差をもって、強力ネオミノファーゲンシー群に有用性が認められた。                                                  |
| その他の試験（国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入）                                                                                                                             |                                                                                                                                                                              |
| 著者、雑誌名、ページ、<br>発行年など                                                                                                                                                                   | 記載内容のサマリー                                                                                                                                                                    |
| なし                                                                                                                                                                                     | なし                                                                                                                                                                           |
| 6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                              |
| 臨床現場の必要性：肝機能障害、特に慢性肝炎において小児期における治療は carry over を防ぐ意味からも必要で、IFN 等でウイルスを排除できない症例や、乳児の胆汁うっ滞症例などにおいても炎症を抑えることは肝臓の機能を保つためにも重要である。<br>開発が行われなかった理由：適応症の厳格な制限や症例の不足                           |                                                                                                                                                                              |
| 7. どのような開発が適切であると考えられるか                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                              |
| 開発へのアプローチ法                                                                                                                                                                             | その根拠                                                                                                                                                                         |
| 医師主導の治験                                                                                                                                                                                | メーカーサイドで予算を獲得することが困難。                                                                                                                                                        |

| 8. 現在までの働きかけとそれに対する反応 |                    |                                  |
|-----------------------|--------------------|----------------------------------|
| 誰（どこ）が                | 誰（どこ）に             | どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況  |
| 小児栄養消化<br>器肝臓学会が      | 株式会社ミノフ<br>ァーゲン製薬に | 国内外での肝疾患処方症例等の情報の提供依頼。学会への協力姿勢あり |
|                       |                    |                                  |
|                       |                    |                                  |