

肝臓疾患用剤・アレルギー用薬
〈グリチルリチン酸アーンモニウム・グリシン・
DL-メチオニン配合錠〉

グリチロン®配合錠

GLYCYRON®Tablets

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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。〕
- 2.2 アルドステロン症、ミオパシー、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錠中に次の成分を含有する。	
有効成分の名称	グリチルリチン酸アーンモニウム 35mg (グリチルリチン酸として 25mg)
	日局グリシン 25mg
	DL-メチオニン 25mg
添 加 剤	沈降炭酸カルシウム、乳糖水和物、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、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、軽質無水ケイ酸、グリセリン脂肪酸エステル、白糖、ゼラチン、ポビドン、アラビアゴム末、ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール、カルナウバロウ、パラフィン、白色セラック

3.2 製剤の性状

販 売 名	識 別 コード	外 形			色・剤形
		表	裏	側面	
グリチロン 配合錠	GL	⊙	○	◌	白色 糖衣錠
		直径8.1mm 厚さ5.0mm			

4. 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

6. 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。

8. 重要な基本的注意

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。〔11.1.1 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。グリチルリチン酸アー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¹⁾。

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。グリチルリチン酸アー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²⁾。

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、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。

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。

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 偽アルドステロン症（頻度不明）

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、体重増加等があらわれることがある。〔8.参照〕

11.1.2 横紋筋融解症（頻度不明）

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。

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満
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

※使用成績調査（効能追加承認時）を含む

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人に本剤4錠（グリチルリチン酸100mg含有）^{註1}を経口投与した場合、血中グリチルリチン酸濃度は誤差範囲で明確にできなかったが、グリチルリチン酸の加水分解物グリチルレチン酸は、濃度のピークが2回あらわれ、第1のピークは1～4時間、第2のピークは10～24時間であられた³。

注）本剤の承認用量は1回最大3錠（グリチルリチン酸75mg）である。

16.2 吸収

マウスに³H-グリチルリチン酸を用いて調製した本剤を経口投与した場合、血中濃度は1時間後に最高値に達し、以後ゆるやかに減少し6時間後最高値の59%を示した。投与12時間後に血中濃度の再上昇が認められた後は、徐々に減少した⁴。

16.3 分布

マウスに³H-グリチルリチン酸を経口投与した場合、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、投与後2時間で最高となり、この時点で投与³H-グリチルリチン酸の2.8%を示し、以下、肺、腎、心臓、副腎の順であった⁴。

16.5 排泄

16.5.1 尿中排泄

健康成人に本剤を経口投与した場合、10時間までの尿中にはグリチルリチン酸、グリチルレチン酸のいずれもほとんど検出されなかった³。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈慢性肝疾患における肝機能異常の改善〉

17.1.1 慢性肝炎についての二重盲検比較試験

国内19施設における慢性肝炎224例に対して本剤1日9錠、連日12週間経口投与を行った二重盲検比較試験の成績は、次のとおりで、本剤投与群はプラセボ群に比し有意に肝機能の改善が認められた⁵。

薬剤	有効率 (%)	有効以上	やや有効以上
本剤投与群		22.3% (23/103)	46.6% (48/103)
プラセボ群		11.8% (12/102)	27.5% (28/102)

〈湿疹・皮膚炎、小児ストロフルス、円形脱毛症、口内炎の治療〉

17.1.2 一般臨床試験

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。

疾患名	有効率 (%)	有効以上	やや有効以上
湿疹		60.2% (133/221)	83.7% (185/221)
皮膚炎		72.0% (77/107)	89.7% (96/107)
小児ストロフルス		58.3% (28/48)	81.3% (39/48)
円形脱毛症		56.7% (131/231)	73.6% (170/231)
口内炎		82.3% (107/130)	86.9% (113/130)

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

グリチルリチン酸は、ウサギにおけるアルツス反応抑制^{6,7}及びシュワルツマン反応抑制⁷等の抗アレルギー作用を有する。また、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⁸。

(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^{9,10}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¹¹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^{10,11}。

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¹²、(2) インターフェロン- γ 誘起作用¹³、(3) NK細胞活性化作用¹⁴、(4) 胸腺外Tリンパ球分化増強作用¹⁵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¹⁶。

18.1.4 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¹⁷。

18.1.5 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、グリチルリチン酸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痘の阻止実験で発痘を抑制した¹⁸。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^{19,20}。

18.1.6 グリシン、DL-メチオニンの作用

グリシン及びDL-メチオニンは、ラットのグリチルリチン酸経口投与によりみられた尿量及びナトリウム排泄量の減少を抑制することが報告されている²¹。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 グリチルリチン酸-アンモニウム

一般の名称：グリチルリチン酸-アンモニウム

(Monoammonium glycyrrhizinate) (JAN)

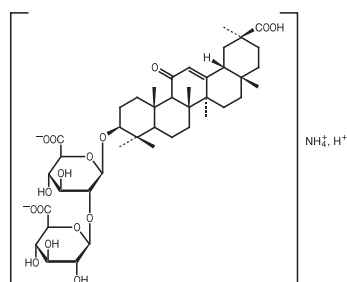
化学名：Monoammonium of 20 β -carboxy-11-oxo-30-norolean-12-en-3 β -yl-2-O- β -D-glucopyranuronosyl- β -D-glucopyranosiduronic acid

分子式：C₄₂H₆₅NO₁₆

分子量：839.96

性状：白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、特有の甘味を有する。熱水、熱希エタノール、アンモニア試液には溶けやすく、熱水酢酸にはやや溶けにくく、冷水には溶けにくく、クロロホルム、無水エタノールには極めて溶けにくい。吸湿性である。

化学構造式：



19.2 グリシン

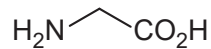
一般的名称：グリシン (JAN) (別名アミノ酢酸)
(Glycine, Aminoacetic acid)

分子式：C₂H₅NO₂

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。

化学構造式：



19.3 DL-メチオニン

一般的名称：DL-メチオニン
(DL-Methionine) (JAN)

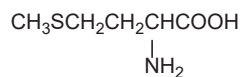
化学名：2-Amino-4-(methylthio)butyric acid

分子式：C₅H₁₁NO₂S

分子量：149.21

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、特異なにお
いがあり、わずかに甘味がある。ギ酸に溶け
やすく、水にやや溶けやすく、エタノール
(99.5) に極めて溶けにくい。希塩酸に溶ける。

化学構造式：



22. 包装

P T P：乾燥剤入り 100錠 (10錠×10)、500錠 (10錠×50)、
2,100錠 (21錠×100)

ボトル：乾燥剤入り 1,000錠バラ

23. 主要文献

- 1) Mantovani, A., et al. : Food Chem. Toxicol., 1988; 26: 435-440.
- 2) Yoshida, T., et al. : 薬理と治療, 2011; 39: 309-327.
- 3) 中野直子 ほか：薬理と治療, 1980; 8: 4171-4174.
- 4) 三宅輝明 ほか：Minophagen Med. Rev., 1979; 24: 263-272.
- 5) 矢野右人 ほか：臨牀と研究, 1989; 66: 2629-2644.
- 6) 市川 收 ほか：ミノファーゲン研究部報告, 1950; 160号: 1-36.
- 7) 畔柳武雄：Minophagen Med. Rev., 1967; 12: 29-40.
- 8) 熊谷 朗：代謝, 1973; 10 (臨時増刊号): 632-645.
- 9) 沖増英治 ほか：医学のあゆみ, 1982; 122: 174-177.
- 10) Ohtsuki, K., et al. : Biol. Pharm. Bull., 1998; 21: 574-578.
- 11) Shimoyama, Y., et al. : FEBS Lett., 1996; 391: 238-242.
- 12) Zhang, Y., et al. : Immunol. Lett., 1992; 32: 147-152.
- 13) Abe, N., et al. : Microbiol. Immunol., 1982; 26: 535-539.
- 14) 熊谷勝男：Minophagen Med. Rev., 1987; Suppl. 17: 21-25.
- 15) Kimura, M., et al. : Biotherapy, 1992; 5: 167-176.
- 16) ヒキノヒロシ：薬学雑誌, 1985; 105: 109-118.
- 17) Kimura, M., et al. : Eur. J. Pharm., 2001; 431: 151-161.
- 18) 飯島 登 ほか：Minophagen Med. Rev., 1970; 15: 121-122.
- 19) Pompei, R., et al. : Nature, 1979; 281: 689-690.
- 20) Baba, M., et al. : Antiviral Res., 1987; 7: 99-107.
- 21) 森 武雄 ほか：応用薬理, 1987; 34: 293-301.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社ミノファーゲン製薬 くすり相談窓口
TEL 03(5909)2322 FAX 03(5909)2324

26. 製造販売業者等

26.1 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