

医薬品インタビューフォーム
日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成



剤形	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。 肝臓加水分解物 70mg 塩酸システイン 20mg 重酒石酸コリン 100mg イノシトール 25mg 日本薬局方シアノコバラミン 1.5μg
一般名	和名: 肝臓加水分解物、塩酸システイン、重酒石酸コリン、イノシトール、シアノコバラミン (JAN) 洋名: Liverhydryalysate, Cysteine Hydrochloride, Choline bitartrate, Inositol, Cyanocobalamin (JAN, INN)
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(販売名変更による) 薬価基準収載年月日: 2009年9月25日(販売名変更による) 発売年月日: 1957年10月5日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: 科研製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問合せ窓口	科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室 TEL: 0120-519874 受付時間: 9:00~17:00(土、日、祝日その他当社の休業日を除く) 医療関係者向けホームページ: http://www.kaken.co.jp/

本IFは2009年9月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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。

IF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、IFと略す）の位置付け並びにIF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小委員会によってIF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IF記載要領が策定された。

2. IFとは

IF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IF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IF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。

[IFの様式]

規格はA4判、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、添付文書で赤字・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。

IF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。

表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF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。

[IFの作成]

IF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。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。

添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。

製薬企業の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。

「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIF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。

[IFの発行]

「IF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。

上記以外の医薬品については「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。

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異なる場合にはIFが改訂・発行される。

3. IFの利用にあたって

「IF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IF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、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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、IF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、IF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、IF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

IF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。IF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、IF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

<ul style="list-style-type: none"> ．概要に関する項目 1．開発の経緯…………… 1 2．製品の治療学的・製剤学的特性…………… 1 ．名称に関する項目 1．販売名…………… 2 <ul style="list-style-type: none"> (1) 和 名…………… 2 (2) 洋 名…………… 2 (3) 名称の由来…………… 2 2．一般名…………… 2 <ul style="list-style-type: none"> (1) 和 名(命名法)…………… 2 (2) 洋 名(命名法)…………… 2 (3) ステム…………… 2 3．構造式又は示性式…………… 2 4．分子式及び分子量…………… 3 5．化学名(命名法)…………… 3 6．慣用名、別名、略号、記号番号…………… 3 7．CAS登録番号…………… 3 ．有効成分に関する項目 1．物理化学的性質…………… 4 <ul style="list-style-type: none"> (1) 外観・性状…………… 4 (2) 溶解性…………… 4 (3) 吸湿性…………… 4 (4) 融点(分解点) 沸点、凝固点…………… 4 (5) 酸塩基解離定数…………… 4 (6) 分配係数…………… 4 (7) その他の主な示性値…………… 5 2．有効成分の各種条件下における安定性…………… 5 3．有効成分の確認試験法…………… 5 4．有効成分の定量法…………… 5 ．製剤に関する項目 1．剤 形…………… 6 <ul style="list-style-type: none"> (1) 剤形の区別、規格及び性状…………… 6 (2) 製剤の物性…………… 6 (3) 識別コード…………… 6 (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等…………… 6 2．製剤の組成…………… 6 <ul style="list-style-type: none"> (1) 有効成分(活性成分)の含量…………… 6 (2) 添加物…………… 6 (3) その他…………… 6 3．懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 6 4．製剤の各種条件下における安定性…………… 7 5．調製法及び溶解後の安定性…………… 7 6．他剤との配合変化(物理化学的变化)…………… 7 7．溶出性…………… 7 8．生物学的試験法…………… 7 	<ul style="list-style-type: none"> 9．製剤中の有効成分の確認試験法…………… 8 10．製剤中の有効成分の定量法…………… 8 11．力価…………… 8 12．混入する可能性のある夾雑物…………… 8 13．治療上注意が必要な容器に関する情報…………… 8 14．その他…………… 8 ．治療に関する項目 1．効能又は効果…………… 9 2．用法及び用量…………… 9 3．臨床成績…………… 9 <ul style="list-style-type: none"> (1) 臨床データパッケージ…………… 9 (2) 臨床効果…………… 9 (3) 臨床薬理試験：忍容性試験…………… 9 (4) 探索的試験：用量反応探索試験…………… 9 (5) 検証的試験…………… 9 (6) 治療的使用…………… 9 ．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…………… 10 2．薬理作用…………… 10 <ul style="list-style-type: none"> (1) 作用部位・作用機序…………… 10 (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 10 (3) 作用発現時間・持続時間…………… 10 ．薬物動態に関する項目 1．血中濃度の推移・測定法…………… 11 <ul style="list-style-type: none"> (1) 治療上有効な血中濃度…………… 11 (2) 最高血中濃度到達時間…………… 11 (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 11 (4) 中毒域…………… 11 (5) 食事・併用薬の影響…………… 11 (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…………… 11 2．薬物速度論のパラメータ…………… 11 <ul style="list-style-type: none"> (1) コンパートメントモデル…………… 11 (2) 吸収速度定数…………… 11 (3) バイオアベイラビリティ…………… 11 (4) 消失速度定数…………… 11 (5) クリアランス…………… 11 (6) 分布容積…………… 11 (7) 血漿蛋白結合率…………… 11 3．吸 収…………… 12 4．分 布…………… 12 <ul style="list-style-type: none"> (1) 血液 - 脳関門通過性…………… 12 (2) 血液 - 胎盤関門通過性…………… 12 (3) 乳汁への移行性…………… 12 (4) 髄液への移行性…………… 12 (5) その他の組織への移行性…………… 12
--	---

5 . 代 謝	12	2 . 毒性試験	17
(1) 代謝部位及び代謝経路	12	(1) 単回投与毒性試験	17
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種	12	(2) 反復投与毒性試験	17
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	12	(3) 生殖発生毒性試験	17
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	12	(4) その他の特殊毒性	17
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	12		
6 . 排 泄	12	. 管理的事項に関する項目	
(1) 排泄部位及び経路	12	1 . 規制区分	18
(2) 排泄率	12	2 . 有効期間又は使用期限	18
(3) 排泄速度	13	3 . 貯法・保存条件	18
7 . 透析等による除去率	13	4 . 薬剤取扱い上の注意点	18
		(1) 薬局での取り扱いについて	18
. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目		(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	18
1 . 警告内容とその理由	14	5 . 承認条件等	18
2 . 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	14	6 . 包 装	18
3 . 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	14	7 . 容器の材質	18
4 . 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	14	8 . 同一成分・同効薬	19
5 . 慎重投与内容とその理由	14	9 . 国際誕生日	19
6 . 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	14	10 . 製造販売承認年月日及び承認番号	19
7 . 相互作用	14	11 . 薬価基準収載年月日	19
(1) 併用禁忌とその理由	14	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	19
(2) 併用注意とその理由	14	13 . 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	19
8 . 副作用	14	14 . 再審査期間	19
(1) 副作用の概要	14	15 . 投薬期間制限医薬品に関する情報	19
(2) 重大な副作用と初期症状	15	16 . 各種コード	20
(3) その他の副作用	15	17 . 保険給付上の注意	20
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	15		
(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	15	. 文 献	
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	15	1 . 引用文献	21
9 . 高齢者への投与	15	2 . その他の参考文献	21
10 . 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	15		
11 . 小児等への投与	15	. 参考資料	
12 . 臨床検査結果に及ぼす影響	15	1 . 主な外国での発売状況	22
13 . 過量投与	15	2 . 海外における臨床支援情報	22
14 . 適用上の注意	16		
15 . その他の注意	16	. 備 考	
16 . その他	16	1 . その他の関連資料	23
		(1) JANコード	23
. 非臨床試験に関する項目			
1 . 薬理試験	17		
(1) 薬効薬理試験	17		
(2) 副次的薬理試験	17		
(3) 安全性薬理試験	17		
(4) その他の薬理試験	17		

．概要に関する項目

1．開発の経緯

肝臓の慢性疾患の治療には、古くは臓器そのものを与える試みが行われ、次いで肝臓からの抽出物（肝エキス）を用いる治療法が伝承されてきた。

その後、1896年哺乳動物の肝水解物（肝臓加水分解物）による肝疾患の治療が初めて試みられ、その有効性が報告された。この肝臓加水分解物療法は主としてドイツ学派によって継承され、その有効性を支持する成績が報告されている。

我国においては1957年（昭和32年）その基礎的、臨床的検討がすすめられ、慢性肝炎、肝硬変とその初期、胆管炎、毛細胆管炎、中毒性肝臓症、アレルギー性肝臓症といった疾患に対し有効性が認められ、再評価を経て効能・効果も“慢性肝疾患における肝機能の改善”と変更になった。

なお、「プロヘパール錠」は「医療用配合剤及びヘパリン製剤（注射剤）の販売名命名並びに注射剤に添付されている溶解液の表示の取扱いについて（2008年9月22日付薬食審査発第0922001号、薬食安発第0922001号）」に基づき、2009年7月に「プロヘパール配合錠」へ名称を変更し現在に至っている。

2．製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 本剤は肝臓加水分解物を主成分とし、塩酸システイン、重酒石酸コリン、イノシトール、シアノコバラミン（VB₁₂）を含有した肝疾患治療剤である。
- 2) 慢性肝炎の病態改善、肝硬変への進行阻止を目的とした基本治療につながる抗壊死作用、抗脂肪作用、線維化抑制作用及び肝細胞再生促進作用などが認められている（「．薬効薬理に関する項目」参照）。
- 3) プラセボおよび肝臓加水分解物を対象とした二重盲検比較試験において、AST(GOT)、ALT(GPT)の有意な改善効果が認められている¹⁾。

．名称に関する項目

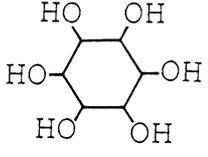
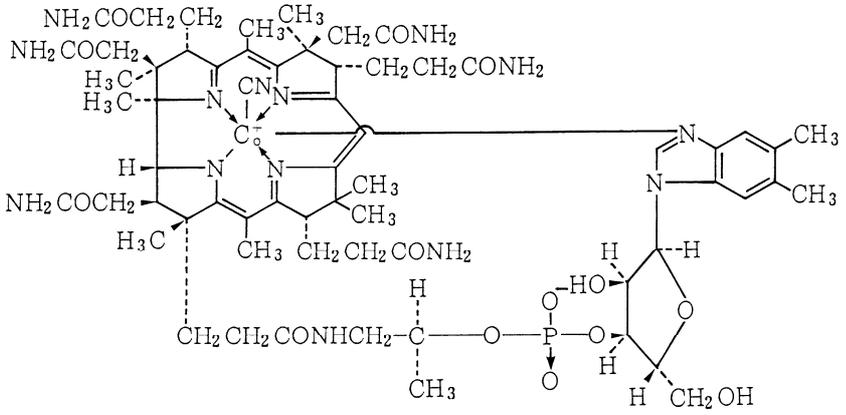
1．販売名

- (1) 和 名：プロヘパール配合錠
 (2) 洋 名：Proheparum Combination Tablets
 (3) 名称の由来：肝臓の（hepatic）保護（protection）に由来

2．一般名

(1) 和 名(命名法)	(2) 洋 名(命名法)	(3) ステム
肝臓加水分解物	Liverhydrolysate	不明
塩酸システイン	Cysteine Hydrochloride	不明
重酒石酸コリン	Choline bitartrate	不明
イノシトール	Inositol	不明
シアノコバラミン (JAN)	Cyanocobalamin (JAN, INN)	不明

3．構造式又は示性式

有効成分名	構造式
肝臓加水分解物	なし
塩酸システイン	$\text{HS} - \text{CH}_2 - \underset{\substack{ \\ \text{NH}_2}}{\text{CH}} - \text{COOH} \cdot \text{HCl}$
重酒石酸コリン	$\left\{ \begin{array}{l} \text{H}_3\text{C} \\ \text{H}_3\text{C} \\ \text{H}_3\text{C} \end{array} \right\} \text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{OH} \left. \right\}^+ \cdot \text{HC}_4\text{H}_4\text{O}_6^-$
イノシトール	
シアノコバラミン	

4. 分子式及び分子量

有効成分名	分子式	分子量
肝臓加水分解物	なし	なし
塩酸システイン	C ₃ H ₇ NO ₂ S · HCl	157.62
重酒石酸コリン	C ₅ H ₁₄ NO · C ₄ H ₅ O ₆	253.25
イノシトール	C ₆ H ₁₂ O ₆	180.16
シアノコバラミン	C ₆₃ H ₈₈ CoN ₁₄ O ₁₄ P	1355.37

5. 化学名（命名法）

有効成分名	化学名（命名法）
肝臓加水分解物	なし
塩酸システイン	L-Cysteine hydrochloride
重酒石酸コリン	(2-Hydroxyethyl)trimethylammonium bitartrate
イノシトール	1,2,3,4,5,6-cyclohexanehexol (IUPAC)
シアノコバラミン	Co α -[α -(5,6-Dimethyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-yl)]-Co β -cyanocobamide

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

7. CAS 登録番号

	CAS 登録番号
プロヘパール	72980-85-9
（肝臓加水分解物）	なし
（塩酸システイン）	52-89-1
（重酒石酸コリン）	87-67-2
（イノシトール）	87-89-8
（シアノコバラミン）	68-19-9

．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

(1) 外観・性状

有効成分名	外観・性状
肝臓加水分解物	淡褐色～褐色の粒又は粉末で、特異なおいがある
塩酸システイン	白色の結晶性粉末又は無色の結晶である
重酒石酸コリン	白色の結晶性の粉末で、においはないが、又はわずかなトリメチルアミンようのにおいがあり、酸味がある
イノシトール	白色の針状結晶又は結晶性の粉末で、においはない
シアノコバラミン	暗赤色の結晶又は粉末である

(2) 溶解性

有効成分名	溶解性
肝臓加水分解物	該当資料なし
塩酸システイン	水に溶けやすく、エタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない
重酒石酸コリン	該当資料なし
イノシトール	水に溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。
シアノコバラミン	水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくい

(3) 吸湿性

有効成分名	吸湿性
肝臓加水分解物	あり
塩酸システイン	該当資料なし
重酒石酸コリン	あり
イノシトール	該当資料なし
シアノコバラミン	あり

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

有効成分名	融点(分解点)、沸点、凝固点
肝臓加水分解物	該当資料なし
塩酸システイン	該当資料なし
重酒石酸コリン	該当資料なし
イノシトール	融点：224～227
シアノコバラミン	該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

有効成分名	主な示性値 (pH、旋光性等)
重酒石酸コリン	水溶液 (1 2.5) は旋光性を示さない
イノシトール	水溶液 (1 10) は旋光性を示さない
シアノコバラミン	0.10g を新たに煮沸して冷却した水 20mL に溶かした液の pH は 4.2 ~ 7.0 である

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

有効成分名	確認試験法
肝臓加水分解物	ニンヒドリンによる呈色反応
塩酸システイン	(1) 赤外吸収スペクトル法 (臭化カリウム錠剤法) (2) 塩化物の定性反応
重酒石酸コリン	(1) 赤外吸収スペクトル法 (臭化カリウム錠剤法) (2) 塩化カリウムによる酒石酸塩の沈殿反応
イノシトール	(1) 塩化バリウムによる呈色反応 (2) 赤外吸収スペクトル法 (臭化カリウム錠剤法)
シアノコバラミン	日本薬局方「シアノコバラミン」の確認試験法による

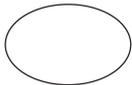
4. 有効成分の定量法

有効成分名	定量法
肝臓加水分解物	(1) 総窒素：窒素定量法 (2) アミノ態窒素：ホルモル滴定法
塩酸システイン	酸化還元滴定法 (ヨウ素滴定)
重酒石酸コリン	非水滴定法
イノシトール	酸化還元滴定法 (ヨウ素滴定)
シアノコバラミン	日本薬局方「シアノコバラミン」の定量法による

製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

性状	外形		サイズ・重量
	平面	側面	
茶褐色、だ円形の糖衣錠である			長径：15.6mm 短径：11.7mm 厚さ：7.0mm 重量：1.00g

(2) 製剤の物性

日本薬局方一般試験法の「崩壊試験法」により試験を行うとき、これに適合する。

(3) 識別コード

KC33 (PTPシートに表示)

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

有効成分名	1錠中の含有量
肝臓加水分解物	70mg
塩酸システイン	20mg
重酒石酸コリン	100mg
イノシトール	25mg
シアノコバラミン	1.5 µg

(2) 添加物

コムギデンプン、乳糖水和物、ゼラチン、流動パラフィン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、硬化油、精製白糖、沈降炭酸カルシウム、ヒプロメロース、カルナウバロウ、クエン酸トリエチル、アラビアゴム、シリコーン樹脂、三二酸化鉄、黒酸化鉄、黄色三二酸化鉄、薬用炭、青色2号

(3) その他

特になし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
室 温	24 ヲ月	最終包装形態	適合 ¹

1：性状、確認試験、崩壊試験、乾燥減量、定量試験

参考

粉碎後の安定性

試験方法

試 料：粉碎機（コーヒーミル）を用いて粉碎し調製した。

包装方法：薬包紙に1包2錠分を包装する。

保存期間：5日間

観察項目：性状（粉碎末の外観及びにおい）、乾燥減量

結 果

表1：外観及びにおいの試験結果

保存期間 保存条件	試験開始時	指標	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目
25、60%RH		(外観)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		(におい)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
30、75%RH	(外観) うす茶色の さらさらの 粉末 (臭い)	(外観)	わずかに吸湿し、べとついた状態	吸湿し、べとついた状態(茶色)	べとつきが増大し、一部固化	べとつきが更に増大し、固化	4日目と同様の状態
		(におい)	変化なし	増大	さらに増大	3日目の状態が進行	かなり強い臭い
35、75%RH	わずかに特異な臭い	(外観)	吸湿し、べとついた状態(茶色)	べとつきが増大し、一部固化	べとつきが更に増大し、固化	3日目の状態が更に進行	4日目と同様の状態
		(におい)	増大	更に増大	2日目の状態が進行	かなり強い臭い	4日目と同様の状態

表2：乾燥減量

保存期間 保存条件	試験開始時	5日目
25、60%RH	2.18%	2.97%
30、75%RH		13.17%
35、75%RH		16.04%

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

7. 溶出性

該当資料なし

8. 生物学的試験法

製剤中の有効成分であるシアノコバラミンについて、確認試験法及び定量法は菌類の増殖反応を用いて行っている。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

有効成分名	確認試験法
肝臓加水分解物	アミノ酸分析法
塩酸システイン	ニンヒドリンによる呈色反応
重酒石酸コリン	薄層クロマトグラフィー（ドラージェンドルフによる呈色反応）
イノシトール	塩化バリウムによる呈色反応
シアノコバラミン	ろ紙クロマトグラフィーを用いた寒天プレート上の菌増殖反応

10. 製剤中の有効成分の定量法

有効成分名	定量法
肝臓加水分解物 ²	紫外可視吸光度測定法
塩酸システイン	定電流分極滴定法
重酒石酸コリン	液体クロマトグラフィー
イノシトール	液体クロマトグラフィー
シアノコバラミン	生物活性を用いた測定法（菌類の増殖反応）

2：総アミノ酸（グリシン換算）の定量

11. 力価

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

該当資料なし

14. その他

特になし

．治療に関する項目

1．効能又は効果

慢性肝疾患における肝機能の改善

2．用法及び用量

通常、成人1回1～2錠を1日3回経口投与する。

3．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

国内46施設、599例を対象とした試験の概要は以下のとおりである。

疾患名	効果判定	対象総例数	判定不明例数	有効以上	(%)	やや有効以上	(%)
慢性肝炎		189	37	82/152	53.9	113/152	74.3
活動型		50	2	18/48	37.5	32/48	66.7
非活動型		21	3	12/18	66.7	15/18	83.3
肝硬変症		115	32	35/83	42.2	49/83	59.0
急性肝炎		238	72	123/166	74.1	143/166	86.1
脂肪肝		18	1	11/17	64.7	12/17	70.6
肝炎		23	13	3/10	30.0	8/10	80.0
黄疸		4	4				
胆のう炎		7	3	2/4	50.0	3/4	75.0
その他		5	4	1/1	100.0	1/1	100.0
合計		599	166	257/433	59.4	329/433	76.0

(再評価申請資料より)

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

該当資料なし

．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

肝臓加水分解物製剤

2．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：肝臓

作用機序：機序は明らかではないが、肝臓加水分解物は必須アミノ酸類、オリゴペプチド類、肝細胞の核酸構成成分として必須のプリン塩基及びピリミジン塩基を含有し、慢性肝炎の病態改善、肝硬変への進行阻止を目的とした基本治療につながる抗壊死作用、抗脂肝作用、線維化抑制作用及び肝細胞再生促進作用などが認められている。また重酒石酸コリン及びイノシトールは抗脂肝作用が認められており、システインでは解毒作用が認められている。さらにビタミンB₁₂であるシアノコバラミンは補酵素としてメチル基転移や活性メチル基生成の代謝に関与している。

(2) 薬効を裏付ける試験成績²⁻⁹⁾

肝臓加水分解物には以下の作用が認められている。

1. ラットの四塩化炭素障害時における肝組織呼吸を促進する (*in vitro*)。
2. 肝部分切除ラットにおける肝臓たん白合成能を亢進させる (筋注)。
3. ラットのアルコール肝障害時における肝臓たん白合成能を亢進させ、肝中性脂肪を低下させる (経口)。
4. ヒト肝硬変症においては、アルブミンの増加とともに α -グロブリンの低下をもたらす (静注)。
5. 肝部分切除ラットにおける肝細胞ミトコンドリアの ATP 産生を促進し、DNA 合成能を亢進させる (筋注)。
6. ラット肝細胞の BSP 排泄機構に促進的に作用し、胆汁内排泄を促進する (静注)。
7. ラットの四塩化炭素障害時における肝コラーゲン量および脂肪量の増加を抑制するとともに、肝の酵素活性を増強させる (筋注)。
8. ヒト慢性肝炎・肝硬変症においては、肝血流量を有意に増加させる (静注)。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

．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

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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

該当資料なし

2．薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸 収

該当資料なし

4. 分 布

(1) 血液 - 脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液 - 胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7 . 透析等による除去率

該当資料なし

．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

該当しない

2．禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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. 肝性昏睡の患者
[アンモニア血症を助長することがある。]

（解説）

1. タンパク質由来薬剤の一般的注意として、ショック症状を引き起こす恐れがあるので設定した。
2. 本疾患は肝細胞壊死が激しく、肝でのアンモニア処理が行えない程障害が進行している状態であり、アミノ酸等の窒素を含む本剤の投与はアンモニア血症を助長するので投与を避ける。

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

該当しない

6．重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

7．相互作用

（1）併用禁忌とその理由

該当しない

（2）併用注意とその理由

該当しない

8．副作用

（1）副作用の概要

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。

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

分類	頻度	頻度不明
過 敏 症*		発疹、蕁麻疹
消 化 器		悪心、胃部膨満感
精神神経系		頭痛
そ の 他		顔面熱感

*：発現した場合には投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「2. 禁忌内容とその理由」及び「(3) その他の副作用」の項参照

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下しているので、用量に留意して投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当しない

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

適用上の注意

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、更には穿孔をお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。)

15. その他の注意

該当しない

16. その他

特になし

・非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「 . 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験
該当資料なし

(3) 安全性薬理試験
該当資料なし

(4) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

投与経路 \ 動物	動物	マウス
経口		LD ₅₀ : > 20g/kg

(再評価申請資料より)

(2) 反復投与毒性試験¹⁰⁾

肝臓加水分解物をマウスおよびラット1群10匹に10日間静脈内投与した結果、マウスの1.5g/kg群で7日目に2匹、またラットの1.5g/kg群で6日目に2匹、8日目に1匹の死亡がみられたが、病理学的には異常所見は認められなかった。なお0.5g/kg群および1.0g/kg群では、マウス、ラットともに死亡例はみられず、病理学的変化も認められていない。

(3) 生殖発生毒性試験
該当資料なし

(4) その他の特殊毒性
該当資料なし

． 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

有効成分名	規制区分
肝臓加水分解物	該当しない
塩酸システイン	該当しない
重酒石酸コリン	該当しない
イノシトール	該当しない
シアノコバラミン	該当しない

2． 有効期間又は使用期限

使用期限：2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

該当しない

（2）薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「 - 14．適用上の注意」の項参照

5． 承認条件等

該当しない

6． 包 装

P T P：100錠（10錠×10）、1000錠（10錠×100）、2100錠（21錠×100）

ビン入り：100錠、500錠

7． 容器の材質

[PTP 包装製品]

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

ピロー：アルミニウム、ポリエチレン

箱：紙

[バラ包装製品]

ボトル：ポリエチレン

キャップ：金属（ブリキ）

箱：紙

8．同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：ゴスペール・レバー腸溶錠 100mg、レバラミン腸溶錠 100mg、レナルチン腸溶錠 100mg

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：22100AMX01744000

備考：旧販売名および旧販売名での承認年月日

プロヘパール錠 承認年月日：1960年6月21日

11．薬価基準収載年月日

2009年9月25日

備考：旧販売名および旧販売名での薬価収載年月日

プロヘパール錠 薬価収載年月日：1960年6月1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

再評価結果に基づき以下の変更がある。

（効能・効果）

変更前

肝硬変とその初期、慢性肝炎、胆管炎、毛細胆管炎、中毒性肝臓症、アレルギー性肝臓症、心臓症及び腎臓症の浮腫、妊娠中毒症

変 更【1988年5月26日承認】

慢性肝疾患における肝機能の改善

（用法・用量）

変更前

1回1～2錠 1日3回経口投与する。

変 更【1988年5月26日承認】

通常、成人1回1～2錠を1日3回経口投与する。

13．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果：1988年3月

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

製品名	HOT(9桁) 番号	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
プロヘパール配合錠	108458001	3919101F1031	620845801

備考：旧販売名（プロヘパール錠）での各種コード

HOT(9桁)番号：108458001

厚生労働省薬価基準収載医薬品コード：3919101F1023

レセプト電算コード：613910121

17. 保険給付上の注意

該当しない

. 文 献

1 . 引用文献

- 1) 藤沢 洵 他 : 肝胆膵, 4, 801-819 (1982)
- 2) 村田敏郎 他 : 日本薬学会第 89 年会講演要旨集,102 (1969)
- 3) 小泉岳夫 他 : 臨床と研究, 49, 261 (1972)
- 4) 関屋正彦 他 : 肝臓, 14, 582 (1973)
- 5) Boecker, W. : Med. Klin., 51, 641-645 (1956)
- 6) 三谷 進 他 : 肝臓, 17, 869-873 (1976)
- 7) 長井謙造 他 : 日本消化器病学会雑誌, 67, 633-639 (1970)
- 8) 平山千里 他 : 日新医学, 45, 528-533 (1958)
- 9) 大林 明 他 : 治療, 54, 1582-1585 (1972)
- 10) ノルドマルク社 社内資料

2 . その他の参考文献

特になし

．参考資料

1．主な外国での発売状況

2008年現在、ロシア、台湾において発売されている。

2．海外における臨床支援情報

該当資料なし

. 備 考

1 . その他の関連資料

(1) JAN コード

製品名	JAN コード
プロヘパール配合錠	PTP 100 錠 : 4987042 011071 PTP 1,000 錠 : 4987042 011231 PTP 2,100 錠 : 4987042 011286 バラ 100 錠 : 4987042 011125 バラ 500 錠 : 4987042 011170

