

貯法：室温保存
有効期間：3年

| | |
|------|---------------|
| 承認番号 | 22700AMX00139 |
| 販売開始 | 2002年7月 |

肝臓疾患用剤・アレルギー用剤
グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・
L-システイン塩酸塩水和物配合剤

グルコリン® 配合静注

処方箋医薬品^注
注）注意—医師等の処方箋
により使用すること

GULUCOLIN® Injection

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

| | |
|------|---|
| 販売名 | グルコリン配合静注 |
| 容量 | 20mL |
| 有効成分 | 1管中 グリチルリチン酸一アンモニウム 53mg (グリチルリチン酸として 40mg) 日局 L-システイン塩酸塩水和物 22.29mg (無水物として 20mg) 日局 グリシン 400mg |
| 添加剤 | 1管中 クエン酸水和物 ピロ亜硫酸ナトリウム 3mg 水酸化ナトリウム 塩化ナトリウム pH調節剤 |

3.2 製剤の性状

| | |
|--------------------------|----------------------|
| 販売名 | グルコリン配合静注 |
| 剤形 | 水性注射剤 |
| 性状 | 無色澄明の液で、においはなく、味は甘い。 |
| pH | 6.5～7.5 |
| 浸透圧比 (生理食塩液に 対する比) | 1.9～2.3 |

4. 効能・効果

- 小児ストロフルス、湿疹・皮膚炎、蕁麻疹、皮膚掻痒症、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・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。
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と判断される場合のみ投与すること。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、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）があるため、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 ^{注)} | | 浮腫 |
| 循環器 | 血圧上昇 ^{注)} | | |
| 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） |

| | 0.1~5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|-----|----------|---|------------|
| 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 全般的な注意

14.1.1 使用時には、感染に対する配慮をすること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 残液は使用しないこと。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人にグリチルリチン酸一アンモニウム・グリシニン・L-システイン塩酸塩水和物注射剤40mL(グリチルリチン酸80mg含有)を静注した場合、血中グリチルリチン酸は投与10時間後までは速やかに減少し、以後徐々に減少した。また、グリチルリチン酸の加水分解物グリチルレチン酸は投与6時間後よりあらわれ24時間後ピークに達し、48時間後にはほとんど消失した³⁾。

16.5 排泄

16.5.1 尿中排泄

健康成人にグリチルリチン酸を静注した場合、尿中グリチルリチン酸は時間の経過とともに減少した。グリチルレチン酸は6時間後よりあらわれ、22~27時間後ピークに達した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⁴⁾

国内36施設における慢性肝炎133例に対してグリチルリチン酸一アンモニウム・グリシニン・L-システイン塩酸塩水和物注射剤1日40mL、連日1カ月間静注投与を行った二重盲検比較試験の成績は、次のとおりである。グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシニン・L-システイン塩酸塩水和物注射剤投与群はプラセボ群に比し有効であることが認められ、肝機能検査項目別ではAST、ALT及びγ-GTP値の改善が有意の差をもって認められた。

| 薬剤 | 有効率(%) | 有効以上 | やや有効以上 |
|--------------------------------------|---------------|---------------|--------|
| グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシニン・L-システイン塩酸塩水和物群 | 25.4% (17/67) | 68.7% (46/67) | |
| プラセボ群 | 9.1% (6/66) | 27.3% (18/66) | |

17.1.2 慢性肝炎、肝硬変に対する用量別比較試験⁵⁾

国内11施設における慢性肝炎、肝硬変178症例を対象に、グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシニン・L-システイン塩酸塩水和物注射剤40mL/日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93例を対象に、40mL/日継続投与群と100mL/日増量投与群との用量別比較試験を行った。その結果、グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシニン・L-システイン塩酸塩水和物注射剤100mL/日増量投与群が40mL/日継続投与群に比し、有意にALT値を改善することが認められた。このことより、40mL/日でALT値改善不十分な症例に100mL/日増量投与は有用であることが認められた。

| 投与量 | 有効率(%) | 有効以上 |
|----------|---------------|------|
| 40mL投与群 | 25.5% (12/47) | |
| 100mL投与群 | 50.0% (23/46) | |

17.1.3 一般臨床試験

慢性肝炎59例にグリチルリチン酸一アンモニウム・グリシニン・L-システイン塩酸塩水和物注射剤60mLを4週間投与した臨床試

験の有効率は次のとおりである⁶⁾。また、慢性肝炎に対し、グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシニン・L-システイン塩酸塩水和物注射剤100mLを8週間投与した試験において、肝機能の改善と肝組織像の改善に相関が認められた^{7,8)}。

| 疾患名 | 有効率(%) | 有効以上 |
|------|--------|---------------|
| 慢性肝炎 | | 81.4% (48/59) |

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

グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシニン・L-システイン塩酸塩水和物注射剤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⁹⁾。

(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^{10,11)}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¹²⁾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^{11,12)}。

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¹³⁾、(2) インターフェロン-γ誘起作用¹⁴⁾、(3) 胸腺外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、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¹⁷⁾。

18.1.5 ウイルス増殖抑制・不活化作用

*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^{18,19)}。

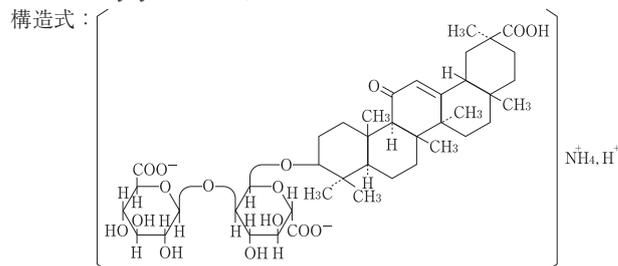
18.1.6 グリシニン、L-システイン塩酸塩の作用

グリシニン及び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²⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 グリチルリチン酸一アンモニウム

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



分子式：C₄₂H₆₅NO₁₆

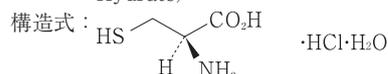
分子量：839.96

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

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。希エタノールにやや溶けにくく、水に溶けにくい。

19.2 L-システイン塩酸塩水和物

一般名：L-システイン塩酸塩水和物 (L-Cysteine Hydrochloride Hydrate)



分子式：C₃H₇NO₂S · HCl · H₂O

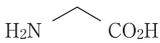
分子量：175.63

化学名：(2*R*)-2-Amino-3-sulfanylpropanoic acid
monohydrochloride monohydrate

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、特異なにおい及び強い酸味がある。水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすい。6mol/L塩酸試液に溶ける。

19.3 グリシン

一般名：グリシン (Glycine)

構造式：

分子式：C₂H₅NO₂

分子量：75.07

化学名：Aminoacetic acid

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。

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包材で包装し、脱酸素剤を封入しているため、ブリスター包装は使用時まで開封しないこと。

20.2 ブリスター包装を開封する前にインジケーター(酸素検知剤)の色を確認し、青紫～青色の場合は使用しないこと。

20.3 インジケーターを正常に働かせるため直射日光にさらさないこと。

20.4 以下の場合には使用しないこと。

- ・ブリスター包装が破損している場合
- ・ブリスター包装内や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

20mL 50管 プラスチックアンプル(酸素検知剤・脱酸素剤入り)

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) 鈴木宏 ほか : 医学のあゆみ, 1977; 102: 562-578
- 5) Iino, S., et al. : Hepatol. Res. 2001; 19: 31-40
- 6) 藤沢洸 ほか : 臨牀と研究, 1993; 70: 1615-1631
- 7) 日野邦彦 ほか : 肝胆膵, 1986; 13: 797-807
- 8) 平山千里 ほか : 肝胆膵, 1987; 15: 291-298
- 9) 熊谷朗 : 代謝, 1973; 10 (臨時増刊号) : 632-645
- 10) 沖増英治 ほか : 医学のあゆみ, 1982; 122: 174-177
- 11) Ohtsuki, K., et al. : Biol. Pharm. Bull. 1998; 21: 574-578
- 12) Shimoyama, Y., et al. : FEBS Lett. 1996; 391: 238-242
- 13) Zhang, Y., et al. : Immunol. Lett. 1992; 32: 147-152
- 14) Abe, N., et al. : Microbiol. Immunol. 1982; 26: 535-539
- 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) Pompei, R., et al. : Nature. 1979; 281: 689-690
- 19) Baba, M., et al. : Antiviral Res. 1987; 7: 99-107
- 20) 熊谷朗 ほか : 薬理と治療, 1979; 7: 2933-2938

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部
〒540-8575 大阪市中央区石町二丁目2番9号
TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



扶桑薬品工業株式会社

大阪市城東区森之宮二丁目3番11号

26.2 販売元

alfresa アルフレッサ ファーマ株式会社
大阪市中央区石町二丁目2番9号