

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（1998年9月）に準拠して作成

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

L-システイン製剤 [薬価基準収載]

ハイチオール®錠40

ハイチオール®錠80

ハイチオール®散32%

HYTHIOL L-システイン錠・散

剤形	ハイチオール®錠40：フィルムコーティング錠 ハイチオール®錠80：フィルムコーティング錠 ハイチオール®散32%：散剤
規格・含量	ハイチオール®錠40：1錠中にL-システイン40mg含有 ハイチオール®錠80：1錠中にL-システイン80mg含有 ハイチオール®散32%：1g中にL-システイン320mg含有
一般名	和名：L-システイン（JAN） 洋名：L-Cysteine（JAN）
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造・輸入承認年月日 ハイチオール®錠40：2001年6月13日（販売名変更による） ハイチオール®錠80：1987年5月23日 ハイチオール®散32%：2001年6月13日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日 ハイチオール®錠40：2001年9月7日 ハイチオール®錠80：1987年10月1日 ハイチオール®散32%：2001年9月7日 発売年月日 ハイチオール®錠40：1982年9月1日 ハイチオール®錠80：1987年10月1日 ハイチオール®散32%：1969年1月1日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造発売元：久光製薬株式会社
担当者の連絡先・電話番号・ FAX番号	

®：登録商標

本IFは2013年2月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. I Fの様式・作成・発行

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で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力の下、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）などにより薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	7
I-1 開発の経緯	1	V-1 効能又は効果	7
I-2 製品の特徴及び有用性	1	V-2 用法及び用量	7
II. 名称に関する項目	2	V-3 臨床成績	7
II-1 販売名	2	(1)臨床効果	7
(1)和名	2	(2)臨床薬理試験：忍容性試験	7
(2)洋名	2	(3)探索的試験：用量反応探索試験	7
(3)名称の由来	2	(4)検証的試験	7
II-2 一般名	2	1)無作為化並行用量反応試験	7
(1)和名（命名法）	2	2)比較試験	8
(2)洋名（命名法）	2	3)安全性試験	8
II-3 構造式又は示性式	2	4)患者・病態別試験	8
II-4 分子式及び分子量	2	(5)治療の使用	8
II-5 化学名（命名法）	2	1)使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	8
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	2	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	8
II-7 CAS登録番号	2	VI. 薬効薬理に関する項目	9
III. 有効成分に関する項目	3	VI-1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	9
III-1 有効成分の規制区分	3	VI-2 薬理作用	9
III-2 物理化学的性質	3	(1)作用部位・作用機序	9
(1)外観・性状	3	(2)薬効を裏付ける試験成績	9
(2)溶解性	3	VII. 薬物動態に関する項目	10
(3)吸湿性	3	VII-1 血中濃度の推移、測定法	10
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点	3	(1)治療上有効な血中濃度	10
(5)酸塩基解離定数	3	(2)最高血中濃度到達時間	10
(6)分配係数	3	(3)通常用量での血中濃度	10
(7)その他の主な示性値	3	(4)中毒症状を発現する血中濃度	10
III-3 有効成分の各種条件下における安定性	3	VII-2 薬物速度論的パラメータ	10
III-4 有効成分の確認試験法	3	(1)吸収速度定数	10
III-5 有効成分の定量法	3	(2)バイオアベイラビリティ	10
IV. 製剤に関する項目	4	(3)消失速度定数	10
IV-1 剤形	4	(4)クリアランス	10
(1)剤形の区別及び性状	4	(5)分布容積	10
(2)製剤の物性	4	(6)血漿蛋白結合率	10
(3)識別コード	4	VII-3 吸収	10
(4)pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等	4	VII-4 分布	11
(5)酸価、ヨウ素価等	4	(1)血液－脳関門通過性	11
IV-2 製剤の組成	4	(2)胎児への移行性	11
(1)有効成分（活性成分）の含量	4	(3)乳汁中への移行性	11
(2)添加物	4	(4)髄液への移行性	11
IV-3 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	(5)その他の組織への移行性	11
IV-4 製剤の各種条件下における安定性	5	VII-5 代謝	11
IV-5 調製法及び溶解後の安定性	5	(1)代謝部位及び代謝経路	11
IV-6 他剤との配合変化（物理化学的变化）	5	(2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	11
IV-7 混入する可能性のある夾雑物	5	(3)代謝酵素産生の遺伝子タイプ(多型性)	11
IV-8 溶出試験	5	(4)初回通過効果の有無及びその割合	11
IV-9 生物学的試験法	5	(5)代謝物の活性の有無及び比率	11
IV-10 製剤中の有効成分の確認試験法	5	(6)活性代謝物の速度論的パラメータ	11
IV-11 製剤中の有効成分の定量法	6	VII-6 排泄	12
IV-12 力価	6	(1)排泄部位	12
IV-13 容器の材質	6	(2)排泄率	12
IV-14 その他	6	(3)排泄速度	12

VII-7	透析等による除去率	12	X-11	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	17
	(1)腹膜透析	12	X-12	再審査期間	17
	(2)血液透析	12	X-13	長期投与の可否	17
	(3)直接血液灌流	12	X-14	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	17
			X-15	保険給付上の注意	17
VIII.	安全性(使用上の注意等)に関する項目	13	X I.	文献	18
VIII-1	警告内容とその理由	13	X I-1	引用文献	18
VIII-2	禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	13	X I-2	その他の参考文献	18
VIII-3	効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	13	X I-3	文献請求先	18
VIII-4	用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	13	X II.	参考資料	19
VIII-5	慎重投与内容とその理由	13	X II-1	主な外国での発売状況	19
VIII-6	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	13	X III.	備考	20
VIII-7	相互作用	13	X III-1	その他の関連資料	20
	(1)併用禁忌とその理由	13			
	(2)併用注意とその理由	13			
VIII-8	副作用	13			
	(1)副作用の概要	13			
	1)重大な副作用と初期症状	13			
	2)その他の副作用	13			
	(2)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	13			
	(3)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	13			
	(4)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	13			
VIII-9	高齢者への投与	14			
VIII-10	妊婦、産婦、授乳婦等への投与	14			
VIII-11	小児等への投与	14			
VIII-12	臨床検査結果に及ぼす影響	14			
VIII-13	過量投与	14			
VIII-14	適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	14			
VIII-15	その他の注意	14			
VIII-16	その他	14			
IX.	非臨床試験に関する項目	15			
IX-1	一般薬理	15			
IX-2	毒性	15			
	(1)単回投与毒性試験	15			
	(2)反復投与毒性試験	15			
	(3)生殖発生毒性試験	15			
	(4)その他の特殊毒性	15			
X.	取扱い上の注意等に関する項目	16			
X-1	有効期間又は使用期限	16			
	(1)有効期間	16			
	(2)使用期限	16			
X-2	貯法・保存条件	16			
X-3	薬剤取扱い上の注意点	16			
X-4	承認条件	16			
X-5	包装	16			
X-6	同一成分・同効薬	16			
X-7	国際誕生年月日	16			
X-8	製造・輸入承認年月日及び承認番号	16			
X-9	薬価基準収載年月日	16			
X-10	効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	16			

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

生体内物質代謝の担い手である代謝酵素のうち、重要な役割をもつものとして SH 系酵素、すなわちその活性を SH 基（チオール基、メルカプト基、スルフヒドリル基とも呼ぶ）に依存する酵素群がある。

L-システインは、分子中に活性 SH 基を持つ生体内常在の含硫アミノ酸で、栄養素としての一面だけでなく、SH 供与体として生体の正常な代謝に必要な SH 酵素を賦活して有害物の解毒、エネルギーの発生促進、皮膚代謝促進などをあらわす。また、L-システインは、生体内に取り込まれた有害物と直接反応して解毒作用をあらわす。

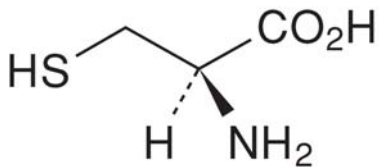
エスエス製薬[※]では L-システイン含有製剤「ハイチオール[®]（現 ハイチオール[®]散 32%）」を 1969 年 1 月に発売した。その後製品改良を加え、現在「ハイチオール[®]錠 40」、「ハイチオール[®]錠 80」、および「ハイチオール[®]散 32%」を販売している。

※久光製薬（株）は 2005 年 4 月 1 日のエスエス製薬（株）医療用医薬品事業統合により、本表記を継承した。

I-2. 製品の特徴及び有用性

1. 湿疹、皮膚炎、蕁麻疹、薬疹、中毒疹、痤瘡、紅斑、放射線治療における白血球減少に対し改善効果を示す。（P7 参照）
2. 安全性（P13 参照）
2122 例中副作用が報告されたのは 14 例（0.66%）で、その主なものは悪心 10 件（0.47%）、下痢 2 件（0.09%）等であった。（承認時及び市販後）

Ⅱ. 名称に関する項目

Ⅱ-1. 販売名	
(1) 和名	ハイチオール [®] 錠 40 ハイチオール [®] 錠 80 ハイチオール [®] 散 32%
(2) 洋名	HYTHIOL [®] TABLETS 40 HYTHIOL [®] TABLETS 80 HYTHIOL [®] POWDER
(3) 名称の由来	特になし
Ⅱ-2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	L-システイン (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	L-Cysteine (JAN)
Ⅱ-3. 構造式又は示性式	
Ⅱ-4. 分子式及び分子量	分子式 : C ₃ H ₇ NO ₂ S 分子量 : 121.16
Ⅱ-5. 化学名 (命名法)	(2 <i>R</i>)-2-Amino-3-sulfanylpropanoic acid (JAN)
Ⅱ-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	<記号番号> ハイチオール [®] 錠 40 : C-G ハイチオール [®] 錠 80 : SH-80 ハイチオール [®] 散 32% : Hy-SH
Ⅱ-7. CAS登録番号	52-90-4



Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 有効成分の規制区分	該当しない
Ⅲ-2. 物理化学的性質	
(1) 外観・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、味はえぐい。
(2) 溶解性	水に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。1mol/L塩酸試液に溶ける。
(3) 吸湿性	乾燥減量：0.5%以下(1g、減圧、酸化リン(V)、3時間)
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	融点：約240℃(分解)
(5) 酸塩基解離定数 ¹⁾	pKa=1.96(-COOH)、8.18(-NH ₂)、10.28(-SH)
(6) 分配係数	該当資料なし
(7) その他の主な示性値 ²⁾	旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：+8.0～+10.0°(乾燥物に換算したものを2g、1mol/L塩酸試液、25mL、100mm) pH：本品1.25gを水50mLに溶かした液のpHは4.7～5.7である。
Ⅲ-3. 有効成分の各種条件下における安定性	密封乾燥状態では安定な結晶(室温10ヵ月保存で98%以上)である。酸性水溶液中では比較的安定であるが、中性又は微アルカリ性水溶液中では容易に酸化を受け、L-シスチンを生成する。銅、鉄などの重金属の混在は酸化を促進する。
Ⅲ-4. 有効成分の確認試験法	1)本品の水溶液にピリジンおよびニンヒドリン試液を加えて加熱するとき、紫色～紫褐色を呈する。 2)本品の水溶液に水酸化ナトリウム試液およびニトロプルシドナトリウム試液を加えるとき、液は紅色を呈する。
Ⅲ-5. 有効成分の定量法	ヨウ素酸滴定法

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

	区別	規格	性状	外形
ハイチオール [®] 錠40	フィルム コーティング錠	1錠中L-システ イン40mg含有	白色のフィルム コーティング錠	 直径：6.2mm 厚さ：3.0mm 重量：95mg
ハイチオール [®] 錠80		1錠中L-システ イン80mg含有		 直径：8.2mm 厚さ：3.5mm 重量：185mg
ハイチオール [®] 散32%	散剤	1g中L-システ イン320mg含有	白色粉末	

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

ハイチオール[®]錠40：SS104
 ハイチオール[®]錠80：SS108
 ハイチオール[®]散32%：なし

(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

(5) 酸価、ヨウ素価等

該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分） の含量

ハイチオール[®]錠40：1錠中にL-システイン40mg含有
 ハイチオール[®]錠80：1錠中にL-システイン80mg含有
 ハイチオール[®]散32%：1g中にL-システイン320mg含有

(2) 添加物

ハイチオール[®]錠40：結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、ステアリン酸マグネシウム、タルク
 ハイチオール[®]錠80：結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、ステアリン酸マグネシウム、タルク
 ハイチオール[®]散32%：乳糖、ブドウ糖

IV-3. 懸濁剤、乳剤の分散性 に対する注意

該当しない

IV-4 製剤の各種条件下における安定性

製剤名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
ハイチオール [®] 錠 40	室温	PTP 包装	48 ヶ月	変化なし
	40°C 75%RH	PTP 包装	48 ヶ月	変化なし
ハイチオール [®] 錠 80	室温	PTP 包装	48 ヶ月	変化なし
	40°C 75%RH	PTP 包装	48 ヶ月	変化なし
ハイチオール [®] 散 32%	室温	プラスチックケース	24 ヶ月	変化なし
	40°C 75%RH	プラスチックケース	6 ヶ月	変化なし

IV-5. 調製法及び溶解後の安定性	該当しない
IV-6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	該当しない
IV-7. 混入する可能性のある夾雑物	L-シスチン (原薬混在物)
IV-8. 溶出試験	ハイチオール [®] 錠 40 : 日本薬局方外医薬品規格 L-システイン 40mg 錠 溶出試験による ハイチオール [®] 錠 80 : 日本薬局方外医薬品規格 L-システイン 80mg 錠 溶出試験による ハイチオール [®] 散 32% : 日本薬局方外医薬品規格 L-システイン 320mg/g 散剤溶出試験による
IV-9. 生物学的試験法	該当しない
IV-10. 製剤中の有効成分の 確認試験法	ハイチオール [®] 錠40 : 均質な粉末としたのち、熱湯を加えてかき混ぜ、冷後ろ過し、ろ液を試料溶液とする。 1) 過酸化水素水を加えたのち、水浴中で加温するとき、白色の沈澱を生じる。 2) ニトロプルシドナトリウム試液を加えたのち、水酸化ナトリウム試液を加えていくとき、液は赤紫色を呈する。 ハイチオール [®] 錠80 : 均質な粉末とし、試料とする。 1) 熱湯を加えて振り混ぜ、冷後ろ過する。水を加え、ピリジン及びニンヒドリン試液を加えて加熱するとき、液は紫色～紫かつ色を呈する。 2) 水酸化ナトリウム試液を加えてアルカリ性とした後、ニトロプルシドナトリウム試液を加えるとき、液は紅色を呈する。 ハイチオール [®] 散32% : 熱湯を加えて溶かす。冷後、水酸化ナトリウム試液を加えてアルカリ性とした後、ニトロプルシドナトリウム試液を加えるとき、液は赤紫色を呈する。

IV-11	製剤中の有効成分の 定量法	ハイチオール [®] 錠40、ハイチオール錠80：吸光度測定法 (λ_{\max} : 412nm) ハイチオール [®] 散32%：ヨウ素酸カリウム・塩酸溶液による滴定
IV-12	力価	該当しない
IV-13.	容器の材質	ハイチオール [®] 錠40、ハイチオール錠80：PTP (塩ビ+アルミ) ハイチオール [®] 散32%：プラスチックケース
IV-14	その他	該当しない

V. 治療に関する項目

V-1.	効能又は効果	○湿疹、蕁麻疹、薬疹、中毒疹、尋常性痤瘡、多形滲出性紅斑 ○放射線障害による白血球減少症
V-2.	用法及び用量	○湿疹、蕁麻疹、薬疹、中毒疹、尋常性痤瘡、多形滲出性紅斑に対しては通常成人下記1回量を1日2～3回経口投与する。 なお、年齢・症状により適宜増減する。 L-システインとして1回80mg ハイチオール錠40 2錠 ハイチオール錠80 1錠 ハイチオール散32% 250mg ○放射線障害による白血球減少症に対しては通常成人下記1回量を1日3回経口投与する。 なお、年齢・症状により適宜増減する。 L-システインとして1回160mg ハイチオール錠40 4錠 ハイチオール錠80 2錠 ハイチオール散32% 500mg
V-3.	臨床成績	
	(1) 臨床効果	1) 皮膚科 一般臨床試験として1326例、二重盲検試験として189例の総計1515例について臨床試験を実施し、本剤の有効性が認められている。 ³⁾⁴⁾ 疾患別の有効率は、湿疹・皮膚炎 86.0% (227/264)、蕁麻疹 71.9% (120/167)、薬疹・中毒疹 89.0% (250/281)、痤瘡 75.4% (255/338)、紅斑 86.6% (123/142) であった。 2) 放射線科 一般臨床試験として249例、二重盲検試験として189例の総計438例について臨床試験を実施し、各種癌患者の放射線治療における放射線防護効果を白血球減少の発現を指標として判定したところ、一般臨床では有効率 83.9% (209/249)、二重盲検においても有意の薬効が認められている。 ⁵⁾⁶⁾
	(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	該当資料なし
	(3) 探索的試験：用量反応探索試験	該当資料なし
	(4) 検証的試験	
	1) 無作為化並行用量反応試験	該当資料なし

2) 比較試験

放射線治療にともなう白血球減少に対する効果（二重盲検群間比較法）⁶⁾

放射線治療患者を対象にL-システイン80mg含有のカプセル（CG）、イノシン300mg含有のカプセル（IN）、又は乳糖プラセボカプセル（PL）を1日3回、1回2カプセル6～7週間投与した際の、白血球減少の予防剤ないし治療剤としてのL-システインの有用性を検討した。

<結果>

効果判定において「有効」以上を有効率とし、CG、IN、LP各群はそれぞれ57.4、44.2、28.3%であった。Kruskal-Wallis検定で、3群間の効果は均一でないと判断され、 $H_0(2)=9.703$ ($P=0.008$)、Dunn型の多重比較では、CG群とPL群との間に1%水準で有意の差を認めたが、その他の対比較については5%水準で差を認めなかった。

白血球数減少に対する効果判定

	著効	有効	やや有効	無効	計
CG	9	22	15	8	54
累積%	16.7	57.4	85.2	100.0	
IN	6	17	18	11	52
累積%	11.5	44.2	78.8	100.0	
PL	3	10	17	16	46
累積%	6.5	28.3	65.2	100.0	

Kruskal-Wallis 検定

$H_0(2)=9.703^{**}$ $P=0.008$

pairwise comparison (Dunn型の多重比較)

3.111** 1.335 CG

1.802 IN

PL

Bonferroniの不等式により $t_{\alpha/FM}(\infty)$ として

* 5%有意水準 $t_{0.05/3}(\infty)=2.394$

** 1%有意水準 $t_{0.01/3}(\infty)=2.935$

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当しない

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

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

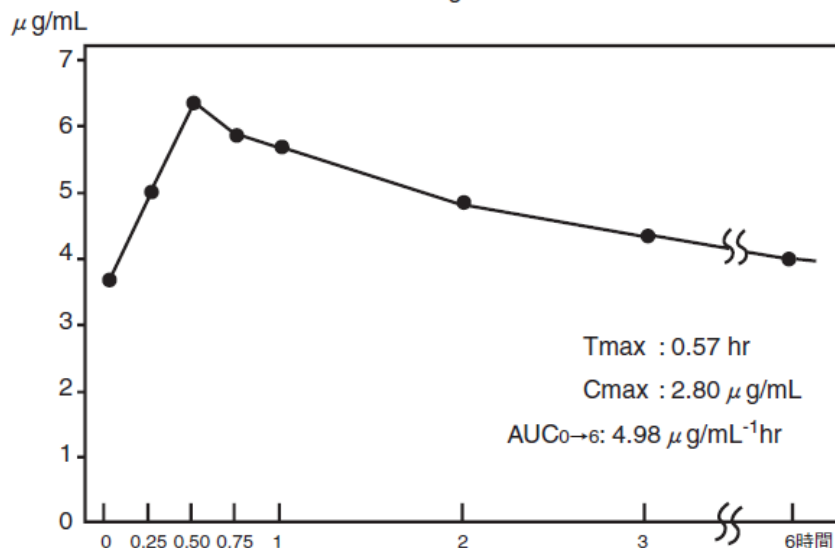
VI-1.	薬理的に関連ある化合物又は化合物群	SH 化合物（グルタチオン、チオプロニン）
VI-2.	薬理作用	
(1)	作用部位・作用機序	L-システインは、生体内代謝系において、SH 供与体としての役割を果たし、SH 酵素の activator（賦活剤）として作用する。
(2)	薬効を裏付ける試験成績	<p>1) 皮膚科関連 皮膚代謝の正常化、抗アレルギー、解毒などの作用により各種皮膚疾患に応用される。動物実験において、実験的皮膚糜爛の治癒時間短縮（モルモット）⁷⁾、浮腫抑制・透過性抑制・キニン様物質の遊離活性の抑制（モルモット）⁸⁾、各種化学薬品・重金属・農薬に対する解毒効果（マウス・ラット）⁹⁾などが報告されている。</p> <p>2) 放射線科関連 放射線を照射した動物の延命（マウス）¹⁰⁾、白血球減少抑制（ラット）¹¹⁾、脾障害の防護（マウス）¹²⁾などが報告されており、臨床的には放射線療法にともなう白血球減少症に応用される。</p>

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移、測定法¹³⁾

ハイチオール錠80を9錠（L-システインとして720mg）ヒトに経口投与した場合の血中濃度および薬物動態パラメータは下図に示したとおり。（Cmax、AUCはハイチオール錠80投与後の測定値より投与前値を差し引いた後の血中濃度より算出）。

L-システインの血中濃度曲線（720 mg経口投与）



(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¹³⁾

ヒトに720mg経口投与した場合の最高血中濃度到達時間は0.57hr。

(3) 通常用量での血中濃度¹³⁾

ヒトに720mg経口投与した場合の最高血中濃度は6.48µg/mL。

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

VII-3. 吸収

吸収部位：腸管

VII-4. 分布

- (1) 血液-脳関門通過性 該当資料なし
- (2) 胎児への移行性 該当資料なし
- (3) 乳汁中への移行性 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

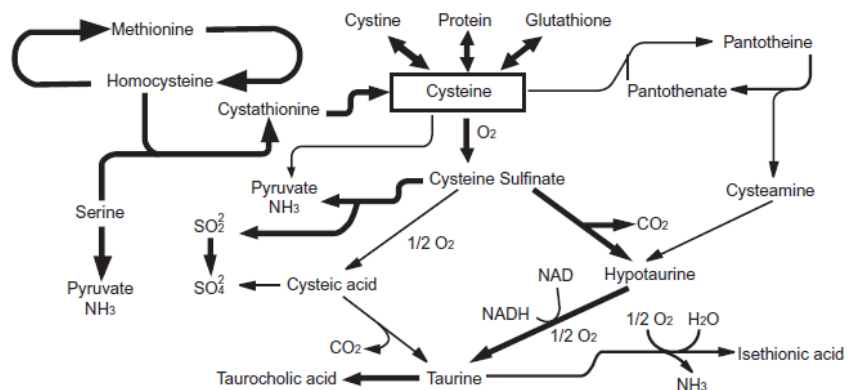
(参考)

³⁵S-L-システインをラットに経口投与した場合の凍結全身オートラジオグラフィーでは、投与1、5、12、24時間後を通じて肝臓に高度の分布が観察され、5時間後以降は体表面（精査により毛根部と判明）への持続的な分布がみられた。その他、膵・脾・腎・副睾丸などへの比較的高い分布がみられた。¹⁴⁾

VII-5. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路¹⁵⁾

主な代謝経路はタウリンおよびピルビン酸への過程であり、イオウ酸化物を経て無機硫酸塩として排泄される。一方、ジスルフィド体であるシスチン、生体内SH化合物として重要なグルタチオンとの相互変換能を有する。



太線はラット肝における主経路を示す。

- (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等)の分子種 該当資料なし
- (3) 代謝酵素産生の遺伝子タイプ (多型性) 該当資料なし
- (4) 初回通過効果の有無及びその割合 該当資料なし
- (5) 代謝物の活性の有無及び比率 該当資料なし
- (6) 活性代謝物の速度論的パラメータ 該当資料なし

VII-6. 排泄

(1) 排泄部位

無機硫酸塩として尿中に排泄される。

(2) 排泄率

該当資料なし
(参考)

³⁵S-L-システイン135mg/kgをマウスに経口投与した場合、³⁵Sの排泄率は、24時間で21%、72時間で28%であった。¹⁶⁾

(3) 排泄速度

該当資料なし

VII-7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

Ⅷ-1.	警告内容とその理由	該当しない						
Ⅷ-2.	禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	該当しない						
Ⅷ-3.	効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	該当しない						
Ⅷ-4.	用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	該当しない						
Ⅷ-5.	慎重投与内容とその理由	該当しない						
Ⅷ-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						
Ⅷ-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						
Ⅷ-8.	副作用							
	(1) 副作用の概要	2122 例中副作用が報告されたのは 14 例 (0.66%) で、その主なものは悪心 10 件 (0.47%)、下痢 2 件 (0.09%) 等であった。(承認時及び市販後)						
	1) 重大な副作用と初期症状	該当しない						
	2) その他の副作用	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 30%;"></td> <td style="width: 35%;">0.1～5%未満</td> <td style="width: 35%;">0.1%未満</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心</td> <td>下痢、口渇、軽度の腹痛</td> </tr> </table>		0.1～5%未満	0.1%未満	消化器	悪心	下痢、口渇、軽度の腹痛
	0.1～5%未満	0.1%未満						
消化器	悪心	下痢、口渇、軽度の腹痛						
	(2) 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						
	(3) 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						
	(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	該当資料なし						

VIII-9.	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減量するなど注意すること。
VIII-10.	妊婦、産婦、授乳婦等への投与	該当しない
VIII-11.	小児等への投与	該当しない
VIII-12.	臨床検査結果に及ぼす影響	該当資料なし
VIII-13.	過量投与	該当資料なし
VIII-14.	適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	<p>(1) 投与时 放射線障害による白血球減少症の場合は、通常、放射線照射1時間前より投与を開始すること。</p> <p>(2) 薬剤交付時 (PTP 包装品の場合) 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>
VIII-15.	その他の注意	該当しない
VIII-16.	その他	該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

Ⅸ-1. 一般薬理

- 1) ウサギの摘出小腸、ラットの小腸・精管・子宮、カエルの摘出心臓に対するシステインの作用を検討したところ、大量投与では、平滑筋の緊張低下、運動抑制、心臓抑制などの作用がみられたが、薬用量との関連において、低濃度ではほとんど作用のないものと判断された。
- 2) マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、モルモットなどの動物を用い、システインの薬理作用について、一般行動、大脳皮質脳波、抗痙攣、鎮痛、解熱、呼吸、循環系、神経節、摘出臓器など、15項目22種類の実験を行ったところ、2、3の検討を要する成績を示したものもあったが、ヒトの薬用量において特記すべきものは認められなかった。¹⁷⁾

Ⅸ-2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験¹⁸⁾

経口投与時の LD₅₀ (g/kg) マウス ♂3.55 ♀4.20
 ラット ♂6.35 ♀5.58

(2) 反復投与毒性試験¹⁸⁾

- 1) 亜急性毒性
 下記 2) 慢性毒性の項を参照
- 2) 慢性毒性
 1ヵ月間（亜急性）および6ヵ月間（慢性）連続経口投与したときの動物の死亡数は表のとおり。

30日間	マウス		ラット	
	♂	♀	♂	♀
対照 ^{a)}	0/11	0/8	0/10	0/10
0.2g/kg	0/9	0/10	0/12	0/10
1g/kg	1/9	1/12	0/12	0/12

a)1%カルボキシメチルセルロース 0.25mL/マウス、0.5mL/ラット

6ヶ月間	ラット♂
対照 ^{b)}	0/11
0.1g/kg	0/11
0.5g/kg	0/10
2.0g/kg	0/12

b)1%カルボキシメチルセルロース 0.25mL/マウス、0.5mL/ラット

(3) 生殖発生毒性試験¹⁹⁾

器官形成期の妊娠ラットおよびマウスに大量群 600mg/kg、小量群 8mg/kg を経口投与し、その影響を検索したところ、母獣の一般症状・剖検所見、胎仔の外表・骨格、新生仔の生後発育・骨格・主要臓器のいずれも何ら異常は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 取扱い上の注意等に関する項目

X-1.	有効期間又は使用期限 使用期限	ハイチオール [®] 錠40、ハイチオール [®] 錠80： 外箱、ラベルに記載の期限内に使用すること。(4年) ハイチオール [®] 散32%： 外箱、ラベルに記載の期限内に使用すること。(2年)
X-2.	貯法・保存条件	室温保存
X-3.	薬剤取扱い上の注意 点	該当しない
X-4.	承認条件	該当しない
X-5.	包装	ハイチオール [®] 錠 40：500錠・1000錠・3000錠・5000錠 ハイチオール [®] 錠 80：500錠・1000錠・3000錠・5000錠 ハイチオール [®] 散 32%：500g
X-6.	同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同 効 薬：日局グルタチオン、チオプロニン、グリチルリチン酸一 アンモニウム・日局グリシン・DL-メチオニン
X-7.	国際誕生年月日	不明
X-8.	製造・輸入承認年月日 及び承認番号	＜製造承認年月日＞ ハイチオール [®] 錠 40：2001年6月13日（販売名変更による） ハイチオール [®] 錠 80：1987年5月23日 ハイチオール [®] 散 32%：2001年6月13日（販売名変更による） ＜承認番号＞ ハイチオール [®] 錠 40：21300AMZ00459000 ハイチオール [®] 錠 80：16200AMZ00758000 ハイチオール [®] 散 32%：21300AMZ00460000
X-9.	薬価基準収載年月日	ハイチオール [®] 錠 40：2001年9月7日 ハイチオール [®] 錠 80：1987年10月1日 ハイチオール [®] 散 32%：2001年9月7日
X-10.	効能・効果追加、用 法・用量変更追加等の 年月日及びその内容	＜効能追加＞ ハイチオール [®] 錠 40、ハイチオール [®] 散 32%：1983年10月（放射線障 害による白血球減少症）

X-11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1988年9月1日
再評価結果：

	承認内容	再評価結果
効能・効果	湿疹、中毒疹、薬疹、蕁麻疹、尋常性痤瘡、多形滲出性紅斑 放射線障害による白血球減少症 放射線宿酔	下線部同左 (再評価対象外)
用法・用量	湿疹、中毒疹、薬疹、蕁麻疹、尋常性痤瘡、多形滲出性紅斑、放射線宿酔に対しては、L-システインとして、通常成人1回80mgを1日2～3回経口投与する。 放射線障害による白血球減少症に対しては、L-システインとして、通常成人1回160mgを1日3回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。	湿疹、中毒疹、薬疹、蕁麻疹、尋常性痤瘡、多形滲出性紅斑に対しては、L-システインとして、通常成人1回80mgを1日2～3回経口投与する。 放射線障害による白血球減少症に対しては、L-システインとして、通常成人1回160mgを1日3回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。

X-12. 再審査期間

該当しない

X-13. 長期投与の可否

該当しない

X-14. 厚生労働省薬価基準
収載医薬品コード

ハイチオール®錠 40：3999006F1037
ハイチオール®錠 80：3999006F2033
ハイチオール®散 32%：3999006A1030

X-15. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

- | | | |
|-------|----------|--|
| XI-1. | 引用文献 | 1)久光製薬社内資料 (1982)
2)第十七改正日本薬局方解説書. 廣川書店; 2016. C-2104.
3)帷子康雄 ほか: 臨床皮膚科 1975; 29(2): 147-153.
4)三浦祐晶 ほか: 西日本皮膚科 1980; 42(4): 701-10.
5)大島敏美 ほか: 日本医学放射線学会雑誌 1977; 37(5): 444-62.
6)神宮賢一 ほか: 日本癌治療学会誌 1981; 16(4): 681-93.
7)Paulet, G.: C. R. Soc. Biol. Paris 1952; 146(11・12): 925-9.
8)Davies, G. E. et al.: Br. J. Pharmc. Chemother 1966; 27: 107-13.
9)飯田高史 ほか: 日本薬学大会 1967~1969.
10)大島敏美 ほか: 東邦医学会雑誌 1972; 19(1・2): 142-7.
11)樋口助弘 ほか: 日本医学放射線学会雑誌 1957; 17(4): 388-93.
12)Bari, W. A.: Path microbiol 1968; 32: 205-18.
13)久光製薬社内資料 (1985)
14)権守邦夫 ほか: 応用薬理 1975; 9(2): 309-12.
15)山口賢次: 生化学 1975; 47(6): 241-63.
16)Servin, A. et al.: J. Pharmacol. 1976; 7(3): 275-86.
17)猪木令三 ほか: 応用薬理 1974; 8(6): 721-735.
18)高崎浩一郎 ほか: 応用薬理 1973; 7(9・10): 1251-64.
19)猪木令三 ほか: 東邦医会誌 1977; 24(4): 667-74. |
| XI-2. | その他の参考文献 | 該当資料なし |
| XI-3. | 文献請求先 | 久光製薬株式会社 学術部 お客様相談室
〒100-6330 東京都千代田区丸の内二丁目4番1号
フリーダイヤル 0120-381332 FAX.(03)5293-1723
受付時間/9:00-17:50 (土日・祝日・会社休日を除く) |

X II. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況	該当しない（本剤は外国では発売されていない）
--------------------	------------------------

XⅢ. 備考

XⅢ-1. その他の関連資料 | 該当資料なし

