

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

血行促進・皮膚保湿剤

ヒルドイド[®] クリーム0.3%
Hirudoid[®] Cream

ヒルドイド[®] ソフト軟膏0.3%
Hirudoid[®] Soft Ointment

ヒルドイド[®] ローション0.3%
Hirudoid[®] Lotion

ヘパリン類似物質 製剤

剤形	ヒルドイドクリーム 0.3% : 水中油型乳剤性軟膏 ヒルドイドソフト軟膏 0.3% : 油中水型乳剤性軟膏 ヒルドイドローション 0.3% : 乳剤性ローション
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1g 中 ヘパリン類似物質 …………… 3.0 mg
一般名	和名：ヘパリン類似物質 (JAN) 洋名：Heparinoid (JAN)
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 (販売名変更による) ヒルドイドクリーム 0.3% : 2008年10月15日 ヒルドイドソフト軟膏 0.3% : 2008年10月15日 ヒルドイドローション 0.3% : 2008年10月15日 薬価基準収載年月日 (販売名変更による) ヒルドイドクリーム 0.3% : 2008年12月19日 ヒルドイドソフト軟膏 0.3% : 2008年12月19日 ヒルドイドローション 0.3% : 2008年12月19日 発売年月日 ヒルドイドクリーム 0.3% : 1954年10月1日 ヒルドイドソフト軟膏 0.3% : 1996年7月8日 ヒルドイドローション 0.3% : 2001年7月9日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売：マルホ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	マルホ株式会社 _____ TEL _____ FAX _____
問い合わせ窓口	マルホ株式会社 製品情報センター TEL : 0120-12-2834 (受付時間：9時30分～17時30分(土、日、祝日を除く)) 医療関係者向けホームページ http://www.maruho.co.jp/medical/index.html

本 IF は 2008 年 12 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。
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。

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、I F と略す)の位置付け並びに I F 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 小委員会において I F 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 I F 記載要領が策定された。

2. I F とは

I F 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 I F 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 I F 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。

【I F の様式】

- ① 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、添付文書で赤枠・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。
- ② I F 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。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F 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。

【I F の作成】

- ① I F 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。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、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。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」(以下、「I F 記載要領 2008」と略す)により作成された I F 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。

[I F の発行]

- ① 「 I F 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。
- ② 上記以外の医薬品については、「 I F 記載要領 2008 」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 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変わった場合には I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「 I F 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、 P D F 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 I T 環境によっては必要に応じて M R 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 I F 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、 I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、 I F 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、 I F 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、 I F 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」に関する項目等に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

I F 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。 I F 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、 I F 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

I.概要に関する項目	1	4.分 布	12
1.開発の経緯	1	5.代 謝	12
2.製品の治療学的・製剤学的特性	1	6.排 泄	12
7.透析等による除去率	12		
II.名称に関する項目	2	VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目	13
1.販売名	2	1.警告内容とその理由	13
2.一般名	2	2.禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	13
3.構造式又は示性式	2	3.効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	13
4.分子式及び分子量	2	4.用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	13
5.化学名(命名法)	2	5.慎重投与内容とその理由	13
6.慣用名、別名、略号、記号番号	2	6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法	13
7.CAS登録番号	2	7.相互作用	13
III.有効成分に関する項目	3	8.副作用	13
1.物理化学的性質	3	9.高齢者への投与	14
2.有効成分の各種条件下における安定性	3	10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与	15
3.有効成分の確認試験法	3	11.小児等への投与	15
4.有効成分の定量法	3	12.臨床検査結果に及ぼす影響	15
IV.製剤に関する項目	4	13.過量投与	15
1.剤形	4	14.適用上の注意	15
2.製剤の組成	4	15.その他の注意	15
3.用時溶解して使用する製剤の調製法	4	16.その他	15
4.懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	IX.非臨床試験に関する項目	16
5.製剤の各種条件下における安定性	5	1.薬理試験	16
6.溶解後の安定性	6	2.毒性試験	16
7.他剤との配合変化(物理化学的変化)	6	X.管理的事項に関する項目	18
8.溶出性	6	1.規制区分	18
9.生物学的試験法	6	2.有効期間又は使用期限	18
10.製剤中の有効成分の確認試験法	6	3.貯法・保存条件	18
11.製剤中の有効成分の定量法	6	4.薬剤取扱い上の注意点	18
12.力価	6	5.承認条件等	18
13.混入する可能性のある夾雑物	6	6.包装	18
14.治療上注意が必要な容器に関する情報	6	7.容器の材質	19
15.刺激性	7	8.同一成分・同効薬	19
16.その他	7	9.国際誕生年月日	19
V.治療に関する項目	8	10.製造販売承認年月日及び承認番号	19
1.効能又は効果	8	11.薬価基準収載年月日	19
2.用法及び用量	8	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	20
3.臨床成績	8	13.再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	20
VI.薬効薬理に関する項目	10	14.再審査期間	20
1.薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10	15.投薬期間制限医薬品に関する情報	20
2.薬理作用	10	16.各種コード	20
VII.薬物動態に関する項目	11	17.保険給付上の注意	20
1.血中濃度の推移・測定法	11		
2.薬物速度論的パラメータ	11		
3.吸 収	11		

X I.文 献.....	21
1.引用文献	21
2.その他の参考文献	21
X II.参考資料	22
1.主な外国での発売状況	22
2.海外における臨床支援情報.....	22
X III.備考	23

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ヘパリン類似物質は、ドイツのルイトポルド・ウエルク製薬会社で創製されたムコ多糖の多硫酸化エステルで、D-グルクロン酸とN-アセチル-D-ガラクトサミンからなる二糖を反復単位とする多糖体をSO₃⁻で多硫酸化したものである。その構造中に硫酸基、カルボキシル基、水酸基などの多くの親水基を持ち、高い保湿能を有する。

このヘパリン類似物質を有効成分とするヒルドイドクリーム 0.3%は、ドイツ国内では1949年に表在性静脈炎、血栓症、瘢痕形成の改善などを効能として発売され、日本国内ではマルホ株式会社が1958年8月に輸入承認を取得して発売された。1974年10月には再評価指定され、ヒルドイドクリーム 0.3%の有効性及び安全性について確認された（再評価結果その15：1979年2月）。

その後、実験的乾燥皮膚モデル（モルモット）に対して角質水分保持増強作用を有することが実証され、臨床試験により乾燥性皮膚疾患に対する有用性が認められた。このことから、1988年9月に「皮脂欠乏症」をヒルドイドクリーム 0.3%の効能効果として申請し、1990年12月に承認され、皮膚科等において幅広く使用されるようになった。

また、1996年2月にヒルドイドクリーム 0.3%の剤型追加品目としてヒルドイドソフト軟膏 0.3%が承認されたことに引き続いて、被髪頭部の有毛部位適用に優れたローション剤の開発が検討され、有効性が確認されたことから、2001年2月にヒルドイドローション 0.3%が承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 持続性のある高い保湿能を有する。(健康成人、モルモット) (10頁参照)
2. 血行促進作用を有する。(ウサギ) (10頁参照)
3. 皮脂欠乏症、進行性指掌角皮症等に有用である。(8頁参照)
4. 以下の3製剤があり、使用部位や季節等に応じて使い分けることができる。
 - ・ヒルドイドクリーム 0.3%：良好な展延性を有する水中油型の乳剤性軟膏である。
 - ・ヒルドイドソフト軟膏 0.3%：良好な展延性及び被覆性を有する油中水型の乳剤性軟膏である。
 - ・ヒルドイドローション 0.3%：展延性に優れ、広範な患部に使用しやすい水中油型の乳剤性ローションである。
5. ヒルドイドクリーム 0.3%は、総投与症例 2471 例中、23 例(0.93%)に副作用が認められた。(効能追加時) (13～15 頁参照)
ヒルドイドソフト軟膏 0.3%は、総投与症例 119 例中、副作用は認められなかった。(承認時) (13～15 頁参照)
ヒルドイドローション 0.3%は、総投与症例 121 例中、副作用は認められなかった。(承認時) (13～15 頁参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ヒルドイド[®]クリーム 0.3%
ヒルドイド[®]ソフト軟膏 0.3%
ヒルドイド[®]ローション 0.3%

(2) 洋名

Hirudoid[®] Cream
Hirudoid[®] Soft Ointment
Hirudoid[®] Lotion

(3) 名称の由来

ドイツ語の Hirudo(蛭属)と~oid(~の様なもの)を組み合わせたものである

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ヘパリン類似物質(JAN)

(2) 洋名(命名法)

Heparinoid(JAN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式

該当しない

4. 分子式及び分子量

該当しない

5. 化学名(命名法)

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ヒルドイドクリーム 0.3% : なし
ヒルドイドソフト軟膏 0.3% : M-1030 (開発番号)
ヒルドイドローション 0.3% : M105101 (開発番号)

7. CAS登録番号

登録されていない

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

帯黄白色の無晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。

(2) 溶解性

水に溶解やすく、メタノール、エタノール(95)、アセトン又は1-ブタノールにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

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

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: $-11.7 \sim -14.7^\circ$ (乾燥後、2g、水、20mL、100mm)

水溶液(1→20)のpHは5.3~7.6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

トルイジンブルー溶液による呈色反応、薄層クロマトグラフィー等(局外規 2002 参照)

4. 有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法、窒素定量法等(局外規 2002 参照)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

経皮

(2) 剤形の区別、規格及び性状

ヒルドイドクリーム 0.3% : 1g 中にヘパリン類似物質を 3.0mg 含有する白色のクリーム状軟膏剤 (水中油型乳剤性軟膏) で、わずかにチモールのおいがある。

ヒルドイドソフト軟膏 0.3%:1g 中にヘパリン類似物質を 3.0mg 含有する白色の軟膏剤 (油中水型乳剤性軟膏) で、わずかに特異なおいがある。

ヒルドイドローション 0.3%:1g 中にヘパリン類似物質を 3.0mg 含有する白色のローション剤 (水中油型乳剤性ローション) で、わずかに特異なおいがある。

(3) 製剤の物性

該当資料なし

(4) 識別コード

なし

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

該当資料なし

(6) 無菌の有無

無菌製剤ではない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

1g 中、ヘパリン類似物質を 3.0mg (0.3%) 含有

(2) 添加物

ヒルドイドクリーム 0.3% : グリセリン、ステアリン酸、水酸化カリウム、白色ワセリン、ラノリンアルコール、セトステアリンアルコール、乳化セトステアリンアルコール、ミリスチルアルコール、チモール、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、イソプロパノール

ヒルドイドソフト軟膏 0.3% : グリセリン、スクワラン、軽質流動パラフィン、セレシン、白色ワセリン、サラシミツロウ、グリセリン脂肪酸エステル、ジブチルヒドロキシトルエン、エデト酸ナトリウム水和物、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル

ヒルドイドローション 0.3% : グリセリン、白色ワセリン、スクワラン、セタノール、還元ラノリン、セトマクロゴール 1000、モノステアリン酸グリセリン、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、カルボキシビニルポリマー、ジイソプロパノールアミン

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4.懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5.製剤の各種条件下における安定性

ヒルドイドクリーム 0.3%

長期保存試験

保存条件	保存期間	保存形態	結果
温度 25～34℃ 湿度 24～85%RH	42 ヶ月	ポリプロピレン製容器	いずれの試験項目（性状、確認試験及び定量）においても経時変化は認められず安定であった。

試験項目：性状、確認試験（呈色反応）、ヘパリン類似物質含量

ヒルドイドソフト軟膏 0.3%

加速試験

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40℃ 75%RH	7 ヶ月	ポリエチレン製チューブ及びポリプロピレン製容器	いずれの試験項目（性状、確認試験及び定量）においても経時変化は認められず安定であった。

試験項目：性状、確認試験（呈色反応）、ヘパリン類似物質含量

長期保存試験

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25℃ 60%RH	42 ヶ月	ポリエチレン製チューブ及びポリプロピレン製容器	いずれの試験項目（性状、確認試験及び定量）においても経時変化は認められず安定であった。

試験項目：性状、確認試験（呈色反応）、ヘパリン類似物質含量

ヒルドイドローション 0.3%

加速試験

包装	保存条件	保存期間	保存形態	結果
25g、50g	40℃ 75%RH	7 ヶ月	ポリエチレン製容器	各試験項目（性状、確認試験及び定量）において開始時から変化を認めなかった。 pHでは測定値の低下傾向が認められたが、その変化量は小さく問題となるものでなかった。 粘度では低下傾向が認められたが、外観上の変化は認めておらず、医薬品の品質において問題となるものでなかった。

試験項目：性状、確認試験（呈色反応）、ヘパリン類似物質含量、重量変化、pH、粘度

長期保存試験

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25℃ 60%RH	37 ヲ月	ポリエチレン製 容器	いずれの試験項目（性状、 確認試験及び定量）におい ても経時変化は認められ ず安定であった。

試験項目：性状、確認試験（呈色反応）、ヘパリン類似物質含量

6.溶解後の安定性

該当しない

7.他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

8.溶出性

該当しない

9.生物学的試験法

該当しない

10.製剤中の有効成分の確認試験法

トルイジンブルー溶液による呈色反応

11.製剤中の有効成分の定量法

1,9-ジメチルメチレンブルーを用いた比色定量法

12.力価

該当しない

13.混入する可能性のある夾雑物

なし

14.治療上注意が必要な容器に関する情報

ヒルドイドクリーム 0.3%

チューブ：アルミチューブ(エポキシ・フェノール樹脂で内面コート)

瓶：ポリプロピレン製容器

ヒルドイドソフト軟膏 0.3%

チューブ：ポリエチレン製チューブ

瓶：ポリプロピレン製容器

ヒルドイドローション 0.3%

ポリエチレン製容器

15.刺激性

ヒルドイドクリーム 0.3%

局所刺激性¹⁾

ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び眼粘膜刺激性試験の結果、いずれも刺激性は軽度であった。

ヒルドイドソフト軟膏 0.3%

局所刺激性^{2) 3)}

ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び眼粘膜刺激性試験の結果、いずれも刺激性は軽度であった。また、モルモットを用いた皮膚累積刺激性試験の結果、刺激性は軽度で反復貼付による増強は認められなかった。さらに、モルモットを用いた皮膚光毒性試験の結果、光毒性は認められなかった。

皮膚刺激性試験⁴⁾

健康成人 31 名を対象とした貼付試験の結果、光過敏性及び皮膚刺激性は認められなかった。

ヒルドイドローション 0.3%

局所刺激性⁵⁾

ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験の結果、刺激性は認められなかった。また、ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験の結果、刺激性は軽度であった。さらに、モルモットを用いた皮膚累積刺激性試験の結果、刺激性は軽度で反復貼付による増強は認められなかった。モルモットを用いた皮膚光毒性試験の結果、光毒性は認められなかった。

皮膚刺激性試験⁶⁾

健康成人 30 名を対象とした貼付試験の結果、皮膚刺激性は低く、光蕁麻疹及び光毒性は認められなかった。

16.その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

皮脂欠乏症、進行性指掌角皮症、凍瘡、肥厚性瘢痕・ケロイドの治療と予防、血行障害に基づく疼痛と炎症性疾患(注射後の硬結並びに疼痛)、血栓性静脈炎(痔核を含む)、外傷(打撲、捻挫、挫傷)後の腫脹・血腫・腱鞘炎・筋肉痛・関節炎、筋性斜頸(乳児期)

2. 用法及び用量

ヒルドイドクリーム 0.3%、ヒルドイドソフト軟膏 0.3%

通常、1日1～数回適量を患部に塗擦又はガーゼ等にのぼして貼付する。

ヒルドイドローション 0.3%

通常、1日1～数回適量を患部に塗布する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ(2009年4月以降承認品目)

該当しない

(2) 臨床効果

ヒルドイドクリーム 0.3%

効能追加時までに実施された国内総計 2192 例を対象とした、二重盲検比較試験⁷⁾を含む臨床試験における有効率は、次のとおりであった。

対象疾患名	有効率(%) [有効以上]
皮脂欠乏症	91.2 [259/284]
進行性指掌角皮症	71.6 [68/95]
凍瘡	90.8 [129/142]
肥厚性瘢痕・ケロイド	75.5 [369/489]
血行障害に基づく疼痛と炎症性疾患	100 [8/8]
血栓性静脈炎	78.0 [71/91]
外傷後の腫脹・血腫・腱鞘炎・筋肉痛・関節炎	75.5 [508/673]
筋性斜頸	88.3 [362/410]

ヒルドイドソフト軟膏 0.3%

国内総計 119 例を対象とした臨床試験における改善率は、次のとおりであった⁸⁾⁹⁾。

対象疾患名	改善率(%) [改善以上]
皮脂欠乏症	95.0 [57/60]
進行性指掌角皮症	71.2 [42/59]

ヒルドイドローション 0.3%

国内総計 114 例を対象とした臨床試験における改善率は、次のとおりであった^{10)~12)}。

対象疾患名	改善率(%) [改善以上]
皮脂欠乏症	98.1 [53/54]
進行性指掌角皮症	85.2 [23/27]
肥厚性瘢痕・ケロイド	66.7 [10/15]
外傷(捻挫、挫傷)	100 [18/18]

(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

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

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

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当資料なし

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

該当資料なし

VI. 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

コンドロイチン4-硫酸、コンドロイチン6-硫酸

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：皮膚、末梢血管、筋・筋膜、腱、関節等

作用機序：血液凝固抑制作用、血流量増加作用、血腫消退促進作用、角質水分保持増強作用、線維芽細胞増殖抑制作用を有する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血液凝固抑制作用¹³⁾¹⁴⁾

血液凝固時間を延長し、血液凝固抑制作用を示す。(ヒト、イヌ、ウサギ)

2) 血流量増加作用^{15)~17)}

水素クリアランス法による実験で、皮膚組織血流量の増加を認めた。(ウサギ)

3) 血腫消退促進作用¹⁶⁾

実験的血腫の消退促進を認めた。(ウサギ)

4) 角質水分保持増強作用^{17)~19)}

皮膚に対する保湿効果を有し(ヒト)、実験的乾燥性皮膚において角質水分保持増強作用を認めた。(モルモット)

5) 線維芽細胞増殖抑制作用¹⁴⁾²⁰⁾

組織癒着防止に関する実験で、線維芽細胞増殖の抑制を認めた。(ウサギ)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 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

吸収部位：皮膚

皮膚への適用(ODT)により、1 時間後に毛包部のメタクロマジーが弱陽性となり、2 時間後では真皮も陽性を示した²¹⁾。

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

Ⅷ. 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)

- (1) 出血性血液疾患（血友病、血小板減少症、紫斑病等）のある患者〔血液凝固抑制作用を有し、出血を助長するおそれがある〕
- (2) 僅少な出血でも重大な結果を来すことが予想される患者〔血液凝固抑制作用を有し、出血を助長するおそれがある〕

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

ヒルドイドクリーム 0.3%

総投与症例 2471 例中、23 例(0.93%)に副作用が認められ、主なものは皮膚炎 9 件(0.36%)、そう痒 8 件(0.32%)、発赤 5 件(0.20%)、発疹 4 件(0.16%)、潮紅 3 件(0.12%)等であった。

(効能追加時)

ヒルドイドソフト軟膏 0.3%

総投与症例 119 例中、本剤による副作用は認められなかった。(承認時)

ヒルドイドローション 0.3%

総投与症例 121 例中、本剤による副作用は認められなかった。(承認時)

(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

次のような症状があらわれた場合には、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明	0.1～5%未満
過敏症		皮膚炎、そう痒、発赤、発疹、潮紅等
皮膚 (投与部位)	紫斑	

(解説)「過敏症」の項は、1979年2月の再評価結果に基づき記載。

紫斑については、自発報告が集積されたため記載。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 項目別副作用発現頻度

ヒルドイドクリーム0.3%効能追加時

調査症例数		2471
発現例数 (発現率)		23 (0.93)
発現件数 (発現率)		36 (1.30)
皮膚 (投与部位)	皮膚炎	9 (0.36)
	そう痒	8 (0.32)
	発赤	5 (0.20)
	発疹・丘疹・皮疹	4 (0.16)
	潮紅	3 (0.12)
	湿疹	2 (0.08)
	刺激感	2 (0.08)
	紅斑	1 (0.04)
	分泌物増加	1 (0.04)
	熱感	1 (0.04)

ヒルドイドソフト軟膏0.3%、ヒルドイドローション0.3%：臨床試験において副作用は認められなかった。

2) ヒルドイドクリーム0.3%、ヒルドイドソフト軟膏0.3%、ヒルドイドローション0.3%：薬剤に起因する臨床検査値の異常変動は認められなかった。

(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

次のような症状があらわれた場合には、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満
過敏症	皮膚炎、そう痒、発赤、発疹、潮紅等

試験法については該当資料なし

9. 高齢者への投与

該当資料なし

10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

(解説)本剤販売開始以来、本項記載は無かったが、本剤を用いた臨床試験、使用成績調査等の安全性を検証できるデータが無いことから、2005年9月改訂において本項記載を追記。

11.小児等への投与

該当資料なし

12.臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13.過量投与

該当資料なし

14.適用上の注意

投与部位：潰瘍、びらん面への直接塗擦又は塗布を避けること。
眼には使用しないこと。

15.その他の注意

該当資料なし

16.その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「VI. 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

経皮投与において、出血時間、プロトロンビン時間にほとんど影響を認めない¹³⁾。

(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

LD₅₀ マウス(皮下) 雄 2000mg/kg、雌 2000mg/kg²²⁾
ラット(皮下) 雄 500mg/kg、雌 750mg/kg

(2) 反復投与毒性試験

雌雄ラットに1ヵ月間皮下投与した結果、10及び20mg/kgでは皮下出血による膨隆以外の中毒症状は認められず、40mg/kg以上では体重増加の抑制、自発運動の抑制、歩行異常、四肢端・耳介の蒼白化、投与部位の皮下出血等が認められた²³⁾。

雌雄ラットに6ヵ月間皮下投与した結果、5mg/kgでは異常は認められず、10mg/kgでは皮下出血による膨隆以外の中毒症状は認められず、20mg/kg以上では体重増加の抑制、自発運動の抑制、歩行異常、四肢端・耳介の蒼白化、投与部位の皮下出血等が認められた²⁴⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

抗原性²⁵⁾

ウサギを用いた沈降反応、間接凝集反応、全身・皮膚アナフィラキシー反応、Schultz-Dale反応、ラットを用いた皮膚アナフィラキシー反応、マウスを用いた皮膚アナフィラキシー反応のいずれの試験においても抗原性は認められなかった。

局所刺激性

ヒルドイドクリーム0.3%¹⁾

ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び眼粘膜刺激性試験の結果、いずれも刺激性は軽度であった。

ヒルドイドソフト軟膏0.3%²⁾³⁾

ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び眼粘膜刺激性試験の結果、いずれも刺激性は軽度であった。また、モルモットを用いた皮膚累積刺激性試験の結果、刺激性は軽度で反復貼付による増強は認められなかった。さらに、モルモットを用いた皮膚光毒性試験の結果、光毒性は認められなかった。

ヒルドイドローション0.3%⁵⁾

ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験の結果、刺激性は認められなかった。また、ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験の結果、刺激性は軽度であった。さらに、モルモットを用いた皮膚累積刺激性試験の結果、刺激性は軽度で反復貼付による増強は認められなかった。モルモットを用いた皮膚光毒性試験の結果、光毒性は認められなかった。

皮膚感作性

ヒルドイドクリーム 0.3%²⁵⁾

モルモットを用いた皮膚感作性試験(Maximization Test)の結果、感作性は認められなかった。

ヒルドイドソフト軟膏 0.3%³⁾

モルモットを用いた皮膚感作性試験(Maximization Test)及び皮膚光感作性試験(Adjuvant and Strip Test)の結果、いずれも感作性は認められなかった。

ヒルドイドローション 0.3%⁵⁾

モルモットを用いた皮膚感作性試験(Maximization Test)及び皮膚光感作性試験(Adjuvant and Strip Test)の結果、いずれも感作性は認められなかった。

変異原性²⁶⁾

微生物を用いた Rec-assay 及び復帰変異試験、培養細胞を用いた染色体異常誘発試験及びラット骨髄細胞を用いた染色体異常誘発試験の結果、変異原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ヒルドイドクリーム 0.3% 該当しない
ヒルドイドソフト軟膏 0.3% 該当しない
ヒルドイドローション 0.3% 該当しない
有効成分：ヘパリン類似物質 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

ヒルドイドクリーム 0.3%、ヒルドイドソフト軟膏 0.3%
使用期限：3年6ヵ月(安定性試験結果に基づく)
ヒルドイドローション 0.3%
使用期限：3年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

室温保存
ヒルドイドクリーム 0.3%の瓶包装品は製剤中の水分が蒸発することがあるので、未使用時はキャップをすること

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて
特になし

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)
「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」参照

患者向けホームページ
皮膚情報.com (<http://www.hifujouhou.com/>)
保湿剤の塗り方 (<http://www.maruhco.jp/hoshitsu/>)

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ヒルドイドクリーム 0.3%
チューブ：20g×10、160g
瓶：100g、500g
ヒルドイドソフト軟膏 0.3%
チューブ：25g×10、25g×50
瓶：100g、500g
ヒルドイドローション 0.3%
25g×10、25g×50、50g×10、50g×50

7.容器の材質

		容器	パッキン	キャップ
ヒルドイドクリーム 0.3%	チューブ	アルミ (エポキシ・フェノール樹脂で内面コート)	—	ポリエチレン
	100g 瓶	ポリプロピレン	ポリプロピレン	ポリスチレン
	500 g 瓶	ポリプロピレン	ポリプロピレン	ポリプロピレン
ヒルドイドソフト軟膏 0.3%	チューブ	ポリエチレン	—	ポリプロピレン
	100g 瓶	ポリプロピレン	ポリプロピレン	ポリスチレン
	500 g 瓶	ポリプロピレン	ポリプロピレン	ポリプロピレン

	容器	中栓	キャップ
ヒルドイドローション 0.3%	ポリエチレン	ポリエチレン	ポリエチレン

8.同一成分・同効薬

同一成分薬：ヒルドイドゲル 0.3%

同効薬：なし

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

ヒルドイドクリーム 0.3%

承認年月日：2008年10月15日(販売名変更による)

承認番号：22000AMX02389000

旧販売名「ヒルドイド」

承認年月日：1958年8月8日

承認番号：13327KUY07386000

ヒルドイドソフト軟膏 0.3%

承認年月日：2008年10月15日(販売名変更による)

承認番号：22000AMX02390000

旧販売名「ヒルドイドソフト」

承認年月日：1996年2月1日

承認番号：20800AMZ00098000

ヒルドイドローション 0.3%

承認年月日：2008年10月15日(販売名変更による)

承認番号：22000AMX02391000

旧販売名「ヒルドイドローション」

承認年月日：2001年2月14日

承認番号：21300AMZ00099000

11.薬価基準収載年月日

ヒルドイドクリーム 0.3% : 2008年12月19日

旧販売名「ヒルドイド」: 1958年4月1日 経過措置期間満了: 2009年8月31日

ヒルドイドソフト軟膏 0.3% : 2008年12月19日

旧販売名「ヒルドイドソフト」: 1996年7月5日 経過措置期間満了: 2009年8月31日

ヒルドイドローション 0.3% : 2008年12月19日

旧販売名「ヒルドイドローション」: 2001年7月6日 経過措置期間満了: 2009年8月31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

ヒルドイドクリーム 0.3%

効能・効果追加年月日：1990年12月18日

内容：皮脂欠乏症

13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

ヒルドイドクリーム 0.3%

再評価結果の公表：1979年2月2日

内容：総合評価判定において「所要の措置をとることにより有用性が認められるもの（カテゴリー2）」と判定された。

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、投与期間に関する制限は定められていない。

16.各種コード

	HOT 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
ヒルドイドクリーム 0.3%	108134301	3339950N1035	620009046
ヒルドイドソフト軟膏 0.3%	108138101	3339950M1137	620009048
ヒルドイドローション 0.3%	114182501	3339950Q1074	620009049

17.保険給付上の注意

該当しない

X I. 文 献

1. 引用文献

- 1) 信定政仁ら：薬理と治療, 2(7), 1036(1974)
- 2) 平田篤由ら：基礎と臨床, 30(3), 445(1996)
- 3) 武吉正博ら：基礎と臨床, 30(3), 453(1996)
- 4) 川島 眞ら：臨床医薬, 12(10), 2053(1996)
- 5) 井上健司ら：薬理と治療, 29(4), 227(2001)
- 6) 川島 眞ら：臨床医薬, 17(7), 1063(2001)
- 7) ヒルドイド研究班：臨床医薬, 4(10), 1903(1988)
- 8) 長島正治ら：臨床医薬, 10(7), 1671(1994)
- 9) 原田昭太郎ら：臨床医薬, 10(7), 1683(1994)
- 10) 原田昭太郎ら：臨床医薬, 17(7), 1051(2001)
- 11) 大島良夫ら：臨床医薬, 17(7), 1079(2001)
- 12) 山崎 誠ら：臨床医薬, 17(7), 1071(2001)
- 13) 石川浩一ら：外科, 17(12), 849(1955)
- 14) 中安国裕：東京慈恵会医科大学雑誌, 76(2), 494(1961)
- 15) 前田誠二ら：薬効薬理に関する社内資料(血流量増加作用)
- 16) 木戸裕子ら：基礎と臨床, 30(3), 463(1996)
- 17) 土肥孝彰ら：薬理と治療, 29(2), 127(2001)
- 18) 安藤隆夫ら：日本化粧品科学会誌, 8(3), 246(1984)
- 19) 難波和彦：久留米医学会雑誌, 51(6), 407(1988)
- 20) 間狩 孝：日本外科宝函, 28(9), 3757(1959)
- 21) 成田 稔、加庭信二：薬物療法, 9(12), 1579(1976)
- 22) 吉田 猛ら：基礎と臨床, 17(8), 2539(1983)
- 23) 平川哲孝ら：基礎と臨床, 18(10), 5249(1984)
- 24) 平川哲孝ら：基礎と臨床, 18(10), 5266(1984)
- 25) 玉井敏夫ら：基礎と臨床, 18(10), 5295(1984)
- 26) 堂ヶ崎知格ら：基礎と臨床, 18(10), 5304(1984)

2. その他の参考文献

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦におけるヒルドイドクリーム 0.3%の効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、主な外国での承認状況とは異なる。(2007年9月時点)

効能・効果

皮脂欠乏症、進行性指掌角皮症、凍瘡、肥厚性癬痕・ケロイドの治療と予防、血行障害に基づく疼痛と炎症性疾患(注射後の硬結並びに疼痛)、血栓性静脈炎(痔核を含む)、外傷(打撲、捻挫、挫傷)後の腫脹・血腫・腱鞘炎・筋肉痛・関節炎、筋性斜頸(乳児期)

用法・用量

通常、1日1～数回適量を患部に塗擦又はガーゼ等にのぼして貼付する。

国名	ドイツ	ベルギー	イギリス
剤形・規格	クリーム 100 g 中 コンドロイチン多硫酸 (ヘパリン類似物質) 300 mg、25 000 U.* に相当。 * activated partial thromboplastin time (APTT)による算定 Unit	クリーム 100 g 中 ヘパリン類似物質 300 mg	ヘパリン類似物質 0.3 % w/w (25000 units/100 g に相当)、 クリーム基剤
発売年	1949	—	—
効能効果	下記の局所治療： 血腫を伴う/伴わない鈍性外傷、 圧迫療法ができない表在性静脈炎	静脈の表在性炎症の加療後、炎症性静脈瘤、硬化静脈瘤、下腿潰瘍、 血腫、水腫、注射又は点滴による静脈炎、炎症性浸潤の治療	表在性静脈炎の治療、表在性打撲及び血腫の緩解
用法用量	1日2回～3回患部に塗布する。患部の大きさにもよるが、通常3-5cmのクリームで十分である。患部に均等に塗布し、皮膚にすり込む。強い疼痛を伴う炎症の場合、クリームを注意深く患部に伸ばして包帯で覆う。無傷の皮膚にのみ使用する。目、粘膜との接触を避ける。フォノフォレーシスやイオン浸透療法にも適している。症状が治まるまで治療は継続する。急性損傷の治療期間は通常10日までであり、表在性静脈炎の場合は1～2週間である。但し、この期間を超えて使用しても差し支えない。しかし、通常の治療期間の2週間を超えても改善がない場合、或いは治療終了後に再発する場合には医師に相談する。	クリームを3～5cm毎日数回患部やその周辺に塗布し(必要に応じて回数を最初から増やす)、静かにマッサージする。 むきだしの足の治療時には、創傷以外に塗布する。特に疼痛を伴う炎症や血栓の場合には、患部とその周辺に塗布し、ガーゼなどで覆う。硬い癬痕の改善には、皮膚に擦り込むようにマッサージする。	使用する量は塗布する部分の大きさによる。2～6インチ(5～15cm)を静かに患部に塗る。1日最高4回塗布する。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料