

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

肝臓疾患用剤・アレルギー用剤

ヒシファーゲン[®] 配合静注

HISHIPHAGEN[®] COMBINATION INTRAVENOUS

剤形	水性注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品(注意 - 医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1管(20mL)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) 日本薬局方 グリシン 400mg 日本薬局方 L-システイン塩酸塩水和物 22mg (L-システイン塩酸塩として 20mg)
一般名	和名: 1.グリチルリチン酸一アンモニウム(JAN) 2.グリシン(JAN) 3.L-システイン塩酸塩水和物 洋名: 1.Monoammonium Glycyrrhizinate(JAN) 2.Glycine(JAN) 3.L-Cysteine Hydrochloride Hydrate
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: 2015年 2月 9日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日: 2015年 6月 19日(販売名変更による) 発売年月日: ガラスアンプル 1994年 7月 8日 プラスチックアンプル 2003年 6月 12日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	ガラスアンプル 製造販売(輸入): ニプロ株式会社 プラスチックアンプル 製造販売: ニプロ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL:0120-226-898 FAX:06-6375-0177 医療関係者向けホームページ https://www.nipro.co.jp/

本 I F は 2017 年 5 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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> 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小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、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IF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

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版、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。

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「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]

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。

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。

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。

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。

「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「I F記載要領2013」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]

「I F記載要領2013」は、平成25年10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、「I F記載要領2013」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2013」においては、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ある。

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、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。

（2013年4月改訂）

目 次

. 概要に関する項目		. 薬効薬理に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用	14
. 名称に関する項目		. 薬物動態に関する項目	
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移・測定法	15
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	15
3. 構造式又は示性式	2	3. 吸収	15
4. 分子式及び分子量	3	4. 分布	16
5. 化学名（命名法）	3	5. 代謝	16
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	6. 排泄	16
7. CAS 登録番号	3	7. トランスポーターに関する情報	16
. 有効成分に関する項目		8. 透析等による除去率	16
1. 物理化学的性質	4	. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	1. 警告内容とその理由	17
3. 有効成分の確認試験法	5	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	17
4. 有効成分の定量法	5	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	17
. 製剤に関する項目		4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	17
1. 剤形	7	5. 慎重投与内容とその理由	17
2. 製剤の組成	7	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	17
3. 注射剤の調製法	8	7. 相互作用	17
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	8	8. 副作用	18
5. 製剤の各種条件下における安定性	8	9. 高齢者への投与	19
6. 溶解後の安定性	9	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	19
7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	10	11. 小児等への投与	20
8. 生物学的試験法	10	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	20
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10	13. 過量投与	20
10. 製剤中の有効成分の定量法	10	14. 適用上の注意	20
11. 力価	10	15. その他の注意	20
12. 混入する可能性のある夾雑物	10	16. その他	20
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	11	. 非臨床試験に関する項目	
14. その他	11	1. 薬理試験	21
. 治療に関する項目		2. 毒性試験	21
1. 効能又は効果	12		
2. 用法及び用量	12		
3. 臨床成績	12		

・管理的事項に関する項目		14. 再審査期間	24
1. 規制区分	22	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	24
2. 有効期間又は使用期限	22	16. 各種コード	24
3. 貯法・保存条件	22	17. 保険給付上の注意	24
4. 薬剤取扱い上の注意点	22		
5. 承認条件等	22	・文献	
6. 包装	23	1. 引用文献	25
7. 容器の材質	23	2. その他の参考文献	25
8. 同一成分・同効薬	23		
9. 国際誕生年月日	23	・参考資料	
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	23	1. 主な外国での発売状況	26
11. 薬価基準収載年月日	23	2. 海外における臨床支援情報	26
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	23		
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及び その内容	24	・備考	
		その他の関連資料	27

概要に関する項目

1. 開発の経緯

グリチルリチンは古来生薬として広く使用されてきた甘草から抽出された成分で、その解毒作用、抗アレルギー作用が注目されたことにより、1948年に我が国で最初のグリチルリチンを成分とする注射剤が開発され、蕁麻疹や薬疹・中毒疹などのアレルギー疾患及び慢性肝疾患における肝機能異常の改善に広く使用されてきた。20mL中にグリチルリチン酸を40mg、グリシンを400mg及びL-システイン塩酸塩を20mg含有するヒシファーゲン[®]C注のガラスアンプル製剤は、ニプロファーマ(株)が後発医薬品として開発を企画し、薬発第698号及び薬審第718号(昭和55年5月30日)に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験を実施し、1994年3月に承認を取得、1994年7月に販売を開始した。さらに、2003年6月よりプラスチックアンプル製剤の販売を開始した。2013年12月には、製造販売承認をニプロ(株)が承継した。その後、2015年2月には、医療事故防止対策として*、販売名をヒシファーゲン[®]配合静注に変更**した。

*「医療事故防止のための販売名変更に係る代替新規承認申請の取扱いについて」
(平成24年1月25日付薬食審査発0125第1号及び薬食安発0125第1号)に基づく

**「医療用配合剤の販売名命名の取扱い」及び「インスリン製剤販売名命名の取扱い」の一部改正について」
(平成26年7月10日付薬食審査発0710第6号及び薬食安発0710第4号)に基づく

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

臨床的には、小児ストロフルス、湿疹・皮膚炎、蕁麻疹、皮膚そう痒症、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に対し、有用性が認められている。

プラスチックアンプル製剤の特徴及び有用性

ラベル裏面にも販売名の記載があり、アンプル裏側から見ても製品の確認が可能。

ポリエチレン製で、焼却しても有毒ガスを発生しない。

ガラスアンプルとの比較

- ・頭部をひねるだけで簡単に開封出来る。
- ・破損しにくく、輸送・保管・取扱い時に安全・便利。
- ・軽量でコンパクトである。

重大な副作用としては、ショック、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状、偽アルドステロン症があらわれることがある(頻度不明)。

．名称に関する項目

1．販売名

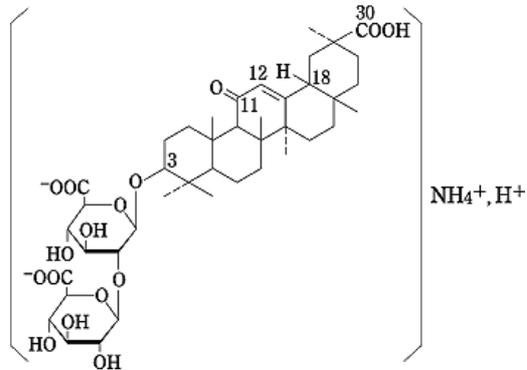
- (1) 和 名：ヒシファーゲン配合静注
(2) 洋 名：HISHIPHAGEN COMBINATION INTRAVENOUS
(3) 名称の由来：不明

2．一般名

- (1) 和 名 (命名法)：1.グリチルリチン酸－アンモニウム (JAN)
2.グリシン (JAN)
3.L-システイン塩酸塩水和物 (JAN)
(2) 洋 名 (命名法)：1.Monoammonium Glycyrrhizinate (JAN)
2.Glycine (JAN)
3.L-Cysteine Hydrochloride Hydrate (JAN)
(3) ステム : 不明

3．構造式又は示性式

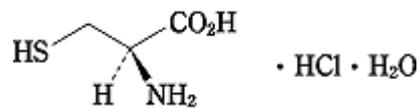
グリチルリチン酸－アンモニウム



グリシン



L-システイン塩酸塩水和物



4 . 分子式及び分子量

グリチルリチン酸一アンモニウム : 分子式 : $C_{42}H_{65}NO_{16}$

分子量 : 839.96

グリシン : 分子式 : $C_2H_5NO_2$

分子量 : 75.07

L-システイン塩酸塩水和物 : 分子式 : $C_3H_7NO_2S \cdot HCl \cdot H_2O$

分子量 : 175.63

5 . 化学名 (命名法)

グリチルリチン酸一アンモニウム :

Monoammonium of 20 -carboxy-11-oxo-30-norolean-12-en-3 -yl-2-0-
-D-glucopyranuronosyl- -D-glucopyranosiduronic acid(IUPAC)

グリシン : Aminoacetic Acid(IUPAC)

L-システイン塩酸塩水和物 :

(2*R*)-2-Amino-3-sulfanylpropanoic acid monohydrochloride monohydrate
(IUPAC)

6 . 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

グリチルリチン酸

慣用名 : グリチルリチン

グリシン

別名 : アミノ酢酸 (Aminoacetic Acid)

略号 : Gly、G

L-システイン塩酸塩水和物

慣用名 : システイン

略号 : Cys、C

7 . CAS 登録番号

グリチルリチン酸 : 1405-86-3

グリチルリチン酸一アンモニウム : 53956-04-0

グリシン : 56-40-6

L-システイン塩酸塩水和物 : 7048-04-6

・有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

グリチルリチン酸－アンモニウム

白色の微細な結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、特異な甘味がある。

グリシン

白色の結晶又は結晶性の粉末で、味は甘い。

結晶多形が認められる。

L-システイン塩酸塩水和物

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。

(2) 溶解性

グリチルリチン酸－アンモニウム¹⁾

熱水、熱希エタノール、アンモニア水には溶けやすく、熱氷酢酸にはやや溶けやすく、冷水には溶けにくく、クロロホルム、無水エタノールに極めて溶けにくい。

グリシン

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。

水に対する溶解度は24.99w/w%(25)である。²⁾

ジエチルエーテルにほとんど溶けない。²⁾

L-システイン塩酸塩水和物

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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

グリチルリチン酸－アンモニウム¹⁾

融点: 208~214 (分解)

グリシン²⁾

融点: 約290 (分解)

(5) 酸塩基解離定数

グリシン²⁾

$pK_1(-COOH) = 2.34$, $pK_2(NH_3) = 9.60$

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

グリチルリチン酸一アンモニウム

pH:本品 1.0g を新たに煮沸して冷却した水 100mL に溶解した液の pH は 4.0 ~ 5.0 である。

グリシン²⁾

pH:本品 1.0g を水 20mL に溶かした液の pH は 5.6 ~ 6.6 である。

乾燥減量: 0.30% 以下 (1g、105℃、3 時間)

強熱残分: 0.1% 以下 (1g)

旋光性: なし

等電点: 5.97

L-システイン塩酸塩水和物³⁾

pH:本品 1.0g を水 100mL に溶かした液の pH は 1.3 ~ 2.3 である。

旋光度 [α]_D²⁰: +6.0 ~ +7.5° (乾燥物に換算したものを 2g、6mol/L 塩酸試液、25mL、100mm)

乾燥減量: 8.5 ~ 12.0% (1g、減圧、酸化リン ()、20 時間)

強熱残分: 0.1% 以下 (1g)

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

グリチルリチン酸一アンモニウム

(1) 2,4-ジニトロフェニルヒドラジン試液による沈殿反応

(2) 赤色リトマス紙の青変

(3) 薄層クロマトグラフィー

グリシン²⁾

日本薬局方の医薬品各条の「グリシン」確認試験法による。

L-システイン塩酸塩水和物³⁾

日本薬局方の医薬品各条の「L-システイン塩酸塩水和物」確認試験法による。

4. 有効成分の定量法

グリチルリチン酸一アンモニウム

液体クロマトグラフィー

グリシン²⁾

日本薬局方の医薬品各条の「グリシン」定量法による。

L-システイン塩酸塩水和物³⁾

日本薬局方の医薬品各条の「L-システイン塩酸塩水和物」定量法による。

・製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

1) 区別: 水性注射剤

2) 含量: 1 管 (20mL) 中

グリチルリチン酸-アンモニウム	53mg
(グリチルリチン酸として)	40mg)
日本薬局方 グリシン	400mg
日本薬局方 L-システイン塩酸塩水和物	22mg
(L-システイン塩酸塩として)	20mg)

3) 外観及び性状: 無色澄明の水性注射液

ガラス・プラスチックのアンブル

(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

pH: 6.0~8.5

浸透圧比 (生理食塩液に対する比): 約 1

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

ガラスアンブル: 窒素

プラスチックアンブル: アンブル内: 該当しない

外袋内 : 窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

1 管 (20mL) 中	グリチルリチン酸-アンモニウム	53mg
	(グリチルリチン酸として)	40mg)
	日本薬局方 グリシン	400mg
	日本薬局方 L-システイン塩酸塩水和物	22mg
	(L-システイン塩酸塩として)	20mg)

(2) 添加物

1 管 (20mL) 中	亜硫酸水素ナトリウム (安定剤)	6mg
	アンモニア水 (pH 調整剤)	適量

(3) 電解質の濃度

1 管 (20mL) 中に亜硫酸水素ナトリウム 6mg を含有する。(Na: 0.058mEq)

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

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

加速試験

包装形態（ガラス製無色アンプル）⁴⁾

試験条件：40±1

項目及び規格		試験開始時	3カ月後	6カ月後
性状（無色澄明の液である）		適合	適合	適合
pH（6.0～8.5）		6.9～7.0	6.9～7.0	7.0
浸透圧比		適合	適合	適合
エンドトキシン試験		適合	-	適合
不溶性異物検査		適合	適合	適合
不溶性微粒子試験		適合	-	適合
含量	グリチルリチン酸（95～110%）	100～101	100	100～101
	グリシン（95～110%）	99	100	99
	L-システイン塩酸塩（95～110%）	107～108	100	96

（n=3）

包装形態（プラスチック製無色アンプル）⁵⁾

試験条件：40±1、75±5%RH

項目及び規格		試験開始時	3カ月後	6カ月後
性状（無色澄明の液である）		適合	適合	適合
pH（6.0～8.5）		6.9	6.9	7.0
浸透圧比		適合	適合	適合
エンドトキシン試験		適合	-	適合
無菌試験		適合	-	適合
不溶性異物検査		適合	適合	適合
不溶性微粒子試験		適合	-	適合
含量	グリチルリチン酸（95～110%）	99～100	102～103	104～105
	グリシン（95～110%）	100	100	100～101
	L-システイン塩酸塩（95～110%）	105～107	101	95～96

（n=3）

長期保存試験

試験条件：室温（25±2）

包装形態（ガラス製無色アンプル）⁶⁾

項目及び規格		試験開始時	12カ月後	24カ月後	36カ月後
性状（無色澄明の液である）		適合	適合	適合	適合
pH（6.0～8.5）		6.9～7.0	7.0	7.0～7.1	6.7～6.8
定量	グリチルリチン酸（95～110%）	100～101	101～103	102	102
	グリシン（95～110%）	99	100	99	99
	L-システイン塩酸塩（95～110%）	107～108	104～105	100～101	98～99
浸透圧比		適合	適合	適合	適合
不溶性異物検査		適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子試験		適合	-	-	適合
エンドトキシン試験		適合	-	-	適合
無菌試験		適合	-	-	適合

（n=3）

包装形態（プラスチック製無色アンプル）⁷⁾

項目及び規格		試験開始時	12カ月後	24カ月後	36カ月後
性状（無色澄明の液である）		適合	適合	適合	適合
pH（6.0～8.5）		6.9	7.0～7.1	7.0	7.0～7.1
定量	グリチルリチン酸（95～110%）	99～100	102～103	104～105	103～104
	グリシン（95～110%）	100	100	100	100
	L-システイン塩酸塩（95～110%）	106～107	106～107	102	99
浸透圧比		適合	-	-	適合
不溶性微粒子試験		適合	-	-	適合
エンドトキシン試験		適合	-	-	適合

（n=3）

最終包装製品を用いた長期保存試験（25、3年間）の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

6. 溶解後の安定性

該当資料なし

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）⁸⁾

pH 変動試験

試料 pH	変化点までに 要した mL 数	最終 pH または 変化点 pH	pH 移動 指数	変化 所見	希釈試験 500mL (上段：変化所見、下段：pH)			
					0h	0.5h	1h	3h
					6.95	0.1mol/LHCl 3.0	3.48	3.47
	0.1mol/LNaOH 10	9.60	2.65	変化 なし				

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 2,4-ジニトロフェニルヒドラジン・エタノール試液による沈殿反応（グリチルリチン酸－アンモニウム）
- (2) 紫外可視吸光度測定法（グリチルリチン酸－アンモニウム）
- (3) ニンヒドリン試液による呈色反応（グリシン）
- (4) 希塩酸及び亜硝酸ナトリウム試液を加えるとき、泡立ち、発生するガスは無色である（グリシン）
- (5) 水酸化ナトリウム試液及びペンタシアノニトロシル鉄()酸ナトリウム試液による呈色反応（L-システイン塩酸塩水和物）
- (6) 塩化物の定性反応(2)（L-システイン塩酸塩水和物）
- (7) 薄層クロマトグラフ法（グリチルリチン酸－アンモニウム、グリシン、L-システイン塩酸塩水和物）

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

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. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

ガラスアンプル：アンプルカット時の異物混入を避けるため、首部の周りをエタノール綿等で清拭すること。

14. その他

該当しない

．治療に関する項目

1．効能又は効果

小児ストロフルス、湿疹・皮膚炎、蕁麻疹、皮膚そう痒症、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

2．用法及び用量

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。

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

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(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

・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

小柴胡湯、ウルソデオキシコール酸、抗アレルギー剤 等

2．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1.グリチルリチン酸⁹⁾

カンゾウの甘味成分であり、抗炎症作用、抗アレルギー作用、解毒作用、実験的肝障害予防又は改善効果などが報告されている。

2.グリシン²⁾

解毒作用が古くから知られており、本薬から、クレアチン、グルタチオン、グリココール酸、ポルフィリン、プリンなど、生理的に重要な多くの物質が生合成される。

3.L-システイン¹⁰⁾

生体内でSH 供与体として働き、SH 酵素の賦活剤としての作用を示す。その結果として皮膚代謝の正常化、抗アレルギー、解毒などの作用が期待される。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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) 解析方法

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

該当しない

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) 代謝に關与する酵素 (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 . トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8 . 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. アルドステロン症の患者、ミオパシーのある患者、低カリウム血症の患者 [低カリウム血症、高血圧症等が悪化するおそれがある。]

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

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

高齢者 [低カリウム血症等の発現率が高い。] (「 高齢者への投与 」 の項参照)

6．重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 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。
- 4) 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。

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

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、血清カリウム値の測定等観察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(torsades 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(torsades de pointes を含む) QT 延長が発現するおそれがある。

8 . 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は、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

重大な副作用 (頻度不明)

(1) ショック、アナフィラキシーショック

ショック、アナフィラキシーショック(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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) アナフィラキシー様症状

アナフィラキシー様症状(呼吸困難、潮紅、顔面浮腫等) 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、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) 偽アルドステロン症

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、体重増加等の偽アルドステロン症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値の測定等観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。

また、低カリウム血症の結果として、脱力感、筋力低下等があらわれるおそれがある。

(3) その他の副作用

下記のような症状があらわれることがあり、投与量の増加により、血清カリウム値の低下、血圧上昇の発現頻度の上昇傾向がみられる。

種類\頻度	頻度不明
過 敏 症 ^{注1)}	発疹、蕁麻疹、そう痒
体液・電解質	血清カリウム値低下、浮腫
循 環 器	血圧上昇
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）
そ の 他	全身倦怠感、筋肉痛、異常感覚（しびれ感、ピリピリ感等）、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1)このような症状があらわれた場合には、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（原則禁忌を含む）」の項

「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項

「8. 副作用」の項 を参照。

9. 高齢者への投与

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. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[グリチルリチン酸一アンモニウムを大量投与したときの動物試験（ラット）において腎奇形等が認められている。]

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

1) 投与速度

静脈内注射は、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。

2) アンプルカット時（ガラスアンプル製品）

本剤は、ワンポイントカットアンプルを使用しているため、アンプル頭部のマークを上にして反対側（下の方向）に軽く力を加えてカットすること。なお、アンプルカット時の異物混入を避けるため、首部の周りをエタノール綿等で清拭すること。

15. その他の注意

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. その他

【取扱い上の注意】

プラスチックアンプル製品について

1) 製品の安定性を保持するため脱酸素剤を封入しているため、アンプルを包んでいる外袋は使用直前まで開封しないこと。また、開封後は速やかに使用すること。

2) 外袋の内側に水滴が認められるものや内容液に着色、混濁又は結晶が認められるものは使用しないこと。

．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
該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
- (3) 生殖発生毒性試験
該当資料なし
参考
「 ．安全性 (使用上の注意等) に関する項目」 の「 10. 妊婦、産婦、授乳
婦等への投与」 の項を参照。
- (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：ヒシファーゲン配合静注 処方箋医薬品^{注2)}

注2) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

有効成分：グリチルリチン酸一アンモニウム 該当しない
日本薬局方 グリシン 該当しない
日本薬局方 L-システイン塩酸塩水和物 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後3年（安定性試験結果に基づく）

（「 . 製剤に関する項目」の「5. 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照。）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取り扱い上の留意点について

「 . 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「14. 適用上の注意」の項を参照。

【取扱い上の注意】

プラスチックアンプル製品について

1) 製品の安定性を保持するため脱酸素剤を封入しているため、アンプルを包んでいる外袋は使用直前まで開封しないこと。また、開封後は速やかに使用すること。

2) 外袋の内側に水滴が認められるものや内容液に着色、混濁又は結晶が認められるものは使用しないこと。

（2）薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

（3）調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6 . 包装

20mL × 50 管 (ガラスアンプル)

20mL × 50 管 (プラスチックアンプル)

7 . 容器の材質

ガラス製無色アンプル

プラスチック製無色アンプル(アンプル本体：ポリエチレン、外袋：ポリエチレン、
ポリエチレンテレフタレート)

8 . 同一成分・同効薬

同一成分薬：強力ネオミノファーゲンシー静注 5mL、同静注 20mL (ミノファーゲン
製薬 = EA ファーマ)、ヒシファーゲン配合静注シリンジ 20mL、同配合
静注シリンジ 40mL (ニプロ) 等

同 効 薬：小柴胡湯、ウルソデオキシコール酸 他

9 . 国際誕生年月日

該当しない

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：2015 年 2 月 9 日 (販売名変更による)

承認番号 : 22700AMX00157000

[注 1]2013 年 12 月 2 日に製造販売承認を承継

[注 2]旧販売名：ヒシファーゲン C 注 承認年月日：1994 年 3 月 15 日

11 . 薬価基準収載年月日

2015 年 6 月 19 日

[注]ヒシファーゲン C 注 (旧販売名) : 1994 年 7 月 8 日

経過措置期間終了 : 2016 年 3 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

「用法及び用量」の変更

一部変更承認年月日：2001 年 1 月 31 日

用法及び用量 慢性肝疾患に対しては 1 日 1 回 40 ~ 60mL を静脈内に注射または
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。

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

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（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	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
ヒシファーゲン配合静注	108483201	3919502A1449	620848301

17. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当する。

. 文献

1 . 引用文献

- | | |
|-----------------------------------|--------------|
| 1)JAPIC 医療用医薬品集 2007 (日本医薬情報センター) | 746 |
| 2)第十七改正 日本薬局方 解説書(廣川書店) | C-1529(2016) |
| 3)第十七改正 日本薬局方 解説書(廣川書店) | C-2108(2016) |
| 4)ニプロ(株)社内資料：安定性(加速)試験 | |
| 5)ニプロ(株)社内資料：安定性(加速)試験 | |
| 6)ニプロ(株)社内資料：安定性(長期保存)試験 | |
| 7)ニプロ(株)社内資料：安定性(長期保存)試験 | |
| 8)ニプロ(株)社内資料：pH変動試験 | |
| 9)第十七改正 日本薬局方 解説書(廣川書店) | D-204(2016) |
| 10)第十七改正 日本薬局方 解説書(廣川書店) | C-2104(2016) |

2 . その他の参考文献

該当資料なし

． 参考資料

1． 主な外国での発売状況

該当しない

2． 海外における臨床支援情報

該当資料なし

. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

【MEMO】

【MEMO】

【MEMO】

ニフ.ロ株式会社
大阪市北区本庄西3丁目9番3号