

貯 法：室温保存

有効期間：3年

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

処方箋医薬品^{注)}

日本標準商品分類番号

873919

87449

ヒシファーゲン[®] 配合静注シリンジ 20mL

ヒシファーゲン[®] 配合静注シリンジ 40mL

HISHIPHAGEN[®] Combination Intravenous Syringes

	20mL	40mL
承認番号	22700AMX00158	22700AMX00159
販売開始	2008年11月	2008年11月

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 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	有効成分	添加剤
ヒシファーゲン配合静注シリンジ20mL	1シリンジ(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)	1シリンジ(20mL)中 亜硫酸水素ナトリウム 6mg アンモニア水 適量
ヒシファーゲン配合静注シリンジ40mL	1シリンジ(40mL)中 グリチルリチン酸一アンモニウム 106mg (グリチルリチン酸として80mg) 日本薬局方 グリシン800mg 日本薬局方 L-システイン塩酸塩水和物 45mg (L-システイン塩酸塩として40mg)	1シリンジ(40mL)中 亜硫酸水素ナトリウム 12mg アンモニア水 適量

3.2 製剤の性状

販売名	pH	浸透圧比	性状
ヒシファーゲン配合静注シリンジ20mL	6.0～8.5	約1 (生理食塩液に対する比)	無色透明の液
ヒシファーゲン配合静注シリンジ40mL			

4. 効能・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

6. 用法・用量

〈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・中毒疹の治療〉
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。

〈慢性肝疾患における肝機能異常の改善〉

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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
8.2 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。
8.3 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。
8.4 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。[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)があらわれるおそれがあるので、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）

增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）
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、口渴、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

使用時には、以下の点に注意すること。

- ・感染に対する配慮をすること。
- ・シリンジが破損するおそれがあるので、シリンジを鉗子等で叩くなど、強い衝撃を与えないこと。
- ・押子（プランジャー）が外れたり、ガスケットが変形し薬液が漏出したりするおそれがあるので押子のみを持たないこと。
- ・押子を反時計回りに回転させると接続にゆるみが生じ、ガスケットから押子が外れるおそれがあるので、押子を反時計回りに回転させないこと。
- ・押子を引かないこと。
- ・シリンジが破損するおそれがあるので、高圧自動注入装置及び極端な陰圧が発生する回路には使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 使用に際しては、プリスター包装（20mL）の開封口又は外袋（40mL）の切り口からゆっくり開け、外筒（パレル）を持って取り出すこと。

14.2.2 押子の緩みがないか確認すること。緩みが認められた場合は、押子を時計回りに回転させ締め直すこと。

14.2.3 筒先のキャップをゆっくり回転させながら外して、注射針等に確実に接続すること。キャップを外した後は、筒先に触れないこと。

14.2.4 注射針等を接続する場合は誤刺に注意し、しっかりと固定すること。

14.2.5 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。

14.3 薬剤投与後の注意

開封後の使用は1回限りとし、使用後の残液はシリンジとともに速やかに廃棄すること。

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。

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

ウサギにおけるアルツス反応抑制³⁾等の抗アレルギー作用を有する。また、グリチルリチン酸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⁴⁾。

(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^{5), 6)} 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⁷⁾ 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^{6), 7)}。

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⁸⁾、(2) インターフェロン- γ 誘起作用⁹⁾、(3) 胸腺外 Tリンパ球分化増強作用¹⁰⁾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¹¹⁾。

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¹²⁾。

18.1.5 ウイルス増殖抑制・不活化作用

マウスでの MHV（マウス肝炎ウイルス）の感染実験で、グリチルリチン酸・グリシン・L-システイン塩酸塩投与により生存日数の延長が認められ、また、ウサギにおけるワクシニアウイルス発痘の阻止実験で発痘を抑制した¹³⁾。また、*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^{14), 15)}。

18.1.6 グリシン、L-システイン塩酸塩の作用

グリシン及び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¹⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

〈グリチルリチン酸-アンモニウム〉

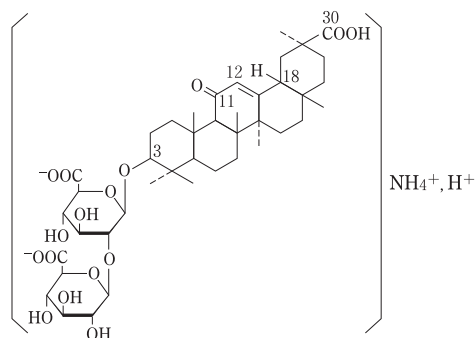
一般名：グリチルリチン酸-アンモニウム
(Monoammonium Glycyrrhizinate)

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

分子式：C₄₂H₆₅NO₁₆

分子量：839.96

構造式：



性状：・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〉

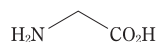
一般名：グリシン (Glycine)

別名：アミノ酢酸 (Aminoacetic Acid)

分子式： $\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$

分子量：75.07

構造式：



性状：・白色の結晶又は結晶性の粉末で、味は甘い。
・水又は酢酸に溶けやすく、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。

〈L-システイン塩酸塩水和物〉

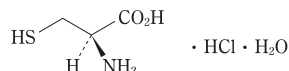
一般名：L-システイン塩酸塩水和物
(L-Cysteine Hydrochloride Hydrate)

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

分子式： $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$

分子量：175.63

構造式：



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。

20. 取扱い上の注意

20.1 包装内に脱酸素剤を封入しているので、使用時まで開封しないこと。

20.2 以下の場合には使用しないこと。

- ・プリスター包装 (20mL) 又は外袋 (40mL) が破損している場合
- ・プリスター包装フィルム表面に減圧によるへこみがない場合
- ・シリンジ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
- ・シリンジに破損等の異状が認められる場合
- ・キャップが外れている場合

22. 包装

〈ヒシファーゲン配合静注シリンジ 20mL〉

横口(スリップ)タイプ:20mL×10シリンジ[脱酸素剤入り]

ロックタイプ:20mL×10シリンジ[脱酸素剤入り]

〈ヒシファーゲン配合静注シリンジ 40mL〉

横口(スリップ)タイプ:40mL×6シリンジ[脱酸素剤入り]

23. 主要文献

- 1) Mantovani, A., et al. : Food Chem. Toxicol., 1988; 26: 435-440 (L20230248)
- 2) Yoshida, T., et al. : 薬理と治療, 2011; 39: 309-327 (L20230249)
- 3) 栗栖 明ほか: 最新医学, 1954; 9 (別冊) : 1260-1267 (L20221108)
- 4) 熊谷 朗: 代謝, 1973; 10 (臨時増刊号) : 632-645 (L20221109)
- 5) 沖増英治 ほか: 医学のあゆみ, 1982; 122: 174-177 (L20221110)
- 6) Ohtsuki, K., et al. : Biol. Pharm. Bull., 1998; 21: 574-578 (L20221111)
- 7) Shimoyama, Y., et al. : FEBS Lett., 1996; 391: 238-242 (L20221112)
- 8) Zhang, Y., et al. : Immunol. Lett., 1992; 32: 147-152 (L20221113)
- 9) Abe, N., et al. : Microbiol. Immunol., 1982; 26: 535-539 (L20221114)
- 10) Kimura, M., et al. : Biotherapy, 1992; 5: 167-176 (L20221116)
- 11) ヒキノ ヒロシ: 薬学雑誌, 1985; 105: 109-118 (L20221117)
- 12) Kimura, M., et al. : Eur. J. Pharm., 2001; 431: 151-161 (L20221118)
- 13) 飯島 登 ほか: Minophagen Med. Rev., 1970; 15: 121-122 (L20221119)
- 14) Pompei, R., et al. : Nature, 1979; 281: 689-690 (L20221120)
- 15) Baba, M., et al. : Antiviral Res., 1987; 7: 99-107 (L20221121)
- 16) 熊谷 朗 ほか: 薬理と治療, 1979; 7: 2933-2938 (L20221122)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ニプロ株式会社 医薬品情報室

〒566-8510 大阪府摂津市千里丘新町3番26号

TEL 0120-226-898

FAX 050-3535-8939

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



ニプロ株式会社

大阪府摂津市千里丘新町3番26号

®登録商標