

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[®] 配合静注シリンジ20mL ヒシファーゲン[®] 配合静注シリンジ40mL

HISHIPHAGEN COMBINATION INTRAVENOUS SYRINGE

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	<p>ヒシファーゲン[®] 配合静注シリンジ 20mL</p> <p>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) 日局 グリシン 400mg 日局 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)</p> <p>ヒシファーゲン[®] 配合静注シリンジ 40mL</p> <p>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) 日局 グリシン 800mg 日局 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)</p>
一般名	<p>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 (JAN)</p> <p>洋名：1. Monoammonium Glycyrrhizinate (JAN) 2. Glycine (JAN) 3. L-Cystein Hydrochloride Hydrate (JAN)</p>
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	<p>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 18日（販売名変更による） 発売年月日：2008年 11月 7日</p>
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	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	<p>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 http://www.nipro.co.jp/</p>

本 I F は 2015 年 4 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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

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

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、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I F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I F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-I F）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-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I F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-I F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-I Fの情報を検討する組織を設置して、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・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、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

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。
- ②I 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]

- ①I 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。
- ②I 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]

- ①「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。
- ②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。
- 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

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 4
5. 化学名（命名法） 4
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 4
7. CAS 登録番号 4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 6
3. 有効成分の確認試験法 6
4. 有効成分の定量法 6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 7
2. 製剤の組成 7
3. 注射剤の調製法 8
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 8
5. 製剤の各種条件下における安定性 8
6. 溶解後の安定性 10
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 10
8. 生物学的試験法 10
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 11
10. 製剤中の有効成分の定量法 11
11. 力価 11
12. 混入する可能性のある夾雑物 11
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 11
14. その他 11

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 12
2. 用法及び用量 12
3. 臨床成績 12

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 14
2. 薬理作用 14

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 15
2. 薬物速度論的パラメータ 15
3. 吸収 15
4. 分布 16
5. 代謝 16
6. 排泄 16
7. トランスポーターに関する情報 16
8. 透析等による除去率 16

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 17
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 17
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 17
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 17
5. 慎重投与内容とその理由 17
6. 重要な基本的注意とその理由及び
処置方法 17
7. 相互作用 17
8. 副作用 18
9. 高齢者への投与 19
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 19
11. 小児等への投与 19
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 19
13. 過量投与 20
14. 適用上の注意 20
15. その他の注意 20
16. その他 20

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 21
2. 毒性試験 21

X. 管理的事項に関する項目			
1. 規制区分	22	14. 再審査期間	25
2. 有効期間又は使用期限	22	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	25
3. 貯法・保存条件	22	16. 各種コード	26
4. 薬剤取扱い上の注意点	22	17. 保険給付上の注意	26
5. 承認条件等	24	XI. 文献	
6. 包装	24	1. 引用文献	27
7. 容器の材質	24	2. その他の参考文献	27
8. 同一成分・同効薬	24	XII. 参考資料	
9. 国際誕生年月日	25	1. 主な外国での発売状況	28
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	25	2. 海外における臨床支援情報	28
11. 薬価基準収載年月日	25	XIII. 備考	
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	25	その他の関連資料	29
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及び その内容	25		

I. 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。

ニプロファーマ(株)では1994年7月からヒシファーゲン[®]C注のガラスアンプル製品を製造販売し、さらに2003年6月よりプラスチックアンプル製品の製造販売を開始している。

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静注20mLシリンジ及び40mL中にグリチルリチン酸を80mg、グリシンを800mg及びL-システイン塩酸塩を40mg含有するヒシファーゲン[®]C静注40mLシリンジは、ニプロファーマ(株)が後発医薬品として開発を企画し、薬食発第0331015号(平成17年3月31日)に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験を実施し、2008年7月に承認を得て、2008年11月に販売を開始し、2013年8月には20mL(ロックタイプ)の販売を開始した。2014年2月には、製造販売承認をニプロ(株)が承継した。また、2015年2月には、ヒシファーゲン[®]C静注20mLシリンジ及びヒシファーゲン[®]C静注40mLシリンジは、それぞれヒシファーゲン[®]配合静注シリンジ20mL及びヒシファーゲン[®]配合静注シリンジ40mLに販売名を変更した。

(平成26年7月10日に発出された薬食審査0710第6号・薬食安発0710第4号【「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】厚生労働省医薬食品局審査管理課長と厚生労働省医薬食品局安全対策課長の連名で通知を受けたことによる。)

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。

○シリンジ製剤の特徴

(1)清潔・携帯性

1 シリンジずつ包装しているため、衛生的で携帯に便利。

(2)誤投薬防止

1) カラーラベルによる識別性の向上。

2) シリンジラベル上に病室番号/名前の記入欄を設定。

3) 薬剤名、内容量が直接製品上に明記されているため、薬剤の取り違いや調製過誤の防止に役立つ。

(3)薬剤汚染防止

アンプルカット・薬剤吸引が不要なため、微生物汚染、異物混入の可能性が低減。

(4)調製作業の簡略化

緊急時等の迅速な対応が可能。

○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）。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

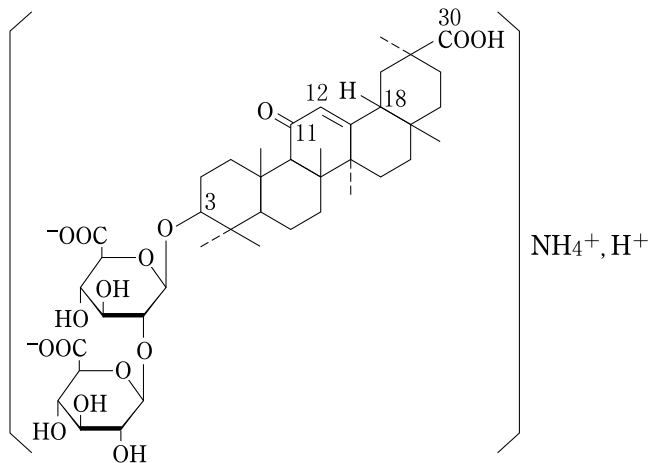
- (1) 和名：ヒシファーゲン®配合静注シリンジ 20mL
ヒシファーゲン®配合静注シリンジ 40mL
- (2) 洋名：HISHIPHAGEN COMBINATION INTRAVENOUS SYRINGE
- (3) 名称の由来：不明

2. 一般名

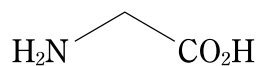
- (1) 和名(命名法)：1. グリチルリチン酸一アンモニウム (JAN)
2. グリシン (JAN)
3. L-システイン塩酸塩水和物 (JAN)
- (2) 洋名(命名法)：1. Monoammonium Glycyrrhizinate (JAN)
2. Glycine (JAN)
3. L-Cysteine Hydrochloride Hydrate (JAN)
- (3) ステム：不明

3. 構造式又は示性式

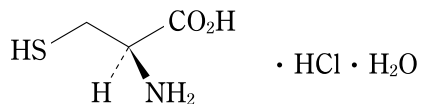
グリチルリチン酸一アンモニウム



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 β -carboxy-11-oxo-30-norolean-12-en-3 β -yl-2-O- β -D-glucopyranuronosyl- β -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

グリチルリチン酸一アンモニウム

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

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

グリチルリチン酸一アンモニウム

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。

L-システイン塩酸塩水和物

白色の結晶又は白色の結晶性の粉末で、特異なにおい及び強い酸味がある。

(2) 溶解性

グリチルリチン酸一アンモニウム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

グリチルリチン酸一アンモニウム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 1.0 g 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 1.0 g を水 20mL に溶かした液の pH は 5.6~6.6 である。

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 $[\alpha]_D^{20}$: +6.0~+7.5° (乾燥物に換算したもの 2g、6mol/L 塩酸試液、25mL、100mm)

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。

IV. 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) 容器：プラスチックシリンジ
- 3) 性状：無色澄明の水性注射液

(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

シリンジ内：窒素

外包装内：該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

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)

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)

(2) 添加物

ヒシファーゲン®配合静注シリンジ 20mL

1 シリンジ (20mL) 中	亜硫酸水素ナトリウム	6mg
	アンモニア水 (pH 調整剤)	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	亜硫酸水素ナトリウム	12mg
	アンモニア水 (pH 調整剤)	適量

(3) 電解質の濃度

ヒシファーゲン®配合静注シリンジ 20mL

1 シリンジ (20mL) 中に亜硫酸水素ナトリウム 6mg を含有する。

(Na : 0.058mEq)

ヒシファーゲン®配合静注シリンジ 40mL

1 シリンジ (40mL) 中に亜硫酸水素ナトリウム 12mg を含有する。

(Na : 0.116mEq)

(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

試験条件 : 40±1°C、75±5%RH

①ヒシファーゲン®配合静注シリンジ 20mL⁴⁾

包装形態 (プラスチック製無色シリンジ(ハードプリスター、脱酸素剤を含む))

項目及び規格		試験開始時	3 カ月後	4 カ月後	6 カ月後
性状 (無色澄明の液である)		適合	適合	適合	適合
確認試験		適合	適合	適合	適合
pH (6.0~8.5)		7.0	7.0	7.0	7.0
浸透圧比		適合	適合	適合	適合
エンドトキシン試験		適合	—	—	適合
採取容量試験		適合	適合	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	適合
不溶性微粒子試験		適合	適合	適合	適合
含量	グリチルリチン酸 (95.0~110.0%)	102.1	101.5	100.0	101.0
	グリシン (95.0~110.0%)	98.7	98.9	98.8	98.6
	L-システイン塩酸塩 (95.0~110.0%)	105.6	102.3	101.1	100.1

(n=3)

②ヒシファーゲン®配合静注シリンジ 40mL⁵⁾

包装形態 (プラスチック製無色シリンジ(ピロー、脱酸素剤を含む))

項目及び規格		試験 開始時	3 カ月後	4 カ月後	6 カ月後
性状 (無色澄明の液である)		適 合	適 合	適 合	適 合
確認試験		適 合	適 合	適 合	適 合
pH (6.0~8.5)		6.7	6.7	6.8	6.8
浸透圧比		適 合	適 合	適 合	適 合
エンドトキシン試験		適 合	—	—	適 合
採取容量試験		適 合	適 合	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	適 合
不溶性微粒子試験		適 合	適 合	適 合	適 合
含 量	グリチルリチン酸 (95.0~ 110.0%)	105.1	105.1	105.0	106.3
	グリシン (95.0~110.0%)	99.3	99.7	99.1	99.6
	L-システイン塩酸塩 (95.0 ~110.0%)	106.7	104.1	103.0	99.4

(n=3)

長期保存試験

試験条件：室温 (25±2℃)

包装形態 (プラスチック製無色シリンジ(ハードプリスター、脱酸素剤を含む))

①ヒシファーゲン®配合静注シリンジ 20mL⁶⁾

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
確認試験		適 合	適 合	適 合	—
pH (6.0~8.5)		7.0	6.9	7.0	7.1
浸透圧比		適 合	適 合	適 合	適 合
採取容量試験		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	適 合	適 合
含 量	グリチルリチン酸 (95.0~ 110.0%)	102.1	103.2	104.8	104.3
	グリシン (95.0~110.0%)	98.7	98.3	99.3	99.4
	L-システイン塩酸塩 (95.0 ~110.0%)	105.6	104.3	102.7	99.0

(n=3)

②ヒシファーゲン®配合静注シリンジ 40mL⁷⁾

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
確認試験		適 合	適 合	適 合	適 合
pH（6.0～8.5）		6.7	6.7	6.8	6.9
浸透圧比		適 合	—	—	適 合
採取容量試験		適 合	適 合	適 合	適 合
不溶性異物検査		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（95.0～110.0%）	105.1	102.7	105.5	104.9
	グリシン（95.0～110.0%）	99.3	99.8	99.9	100.2
	L-システイン塩酸塩（95.0～110.0%）	106.7	105.2	103.0	97.4

(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（物理化学的変化）⁸⁾

〈参考〉

ヒシファーゲン®C 注の 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/L HCl 3.0	3.48	3.47	ゲル化	澄明 3.7	変化 なし 3.7	変化 なし 3.7	変化 なし 3.7
	0.1mol/L NaOH 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（グリチルリチン酸一アンモニウム）
- (2) 紫外可視吸光度測定法（グリチルリチン酸一アンモニウム）
- (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トシアノニトロシル鉄(Ⅲ)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（グリチルリチン酸一アンモニウム、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

該当しない

14. その他

該当しない

V. 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

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

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

グリチルリチンは、肝における内因性グルココルチコイドのレベルを高めることにより、抗炎症作用、抗アレルギー作用などを呈するといわれている。グリシンとL-システインは、グリチルリチンを長期投与した場合に出現する水・ナトリウム貯留や血清カリウムの喪失、血圧上昇などで知られる、偽アルドステロン症を防止するために配合されている。

(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

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) 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. 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

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）

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) ブリスター包装（20mL）又は外袋（40mL）開封後直ちに使用し、使用後の残液は決して使用しないこと。

2) 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。

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

該当しない

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
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
〈参考〉
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。
- (4) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 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®配合静注シリンジ 20mL	処方箋医薬品 ^{注2)}
ヒシファーゲン®配合静注シリンジ 40mL	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）

（「IV. 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

「VIII. 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。

【取り扱い上の注意】

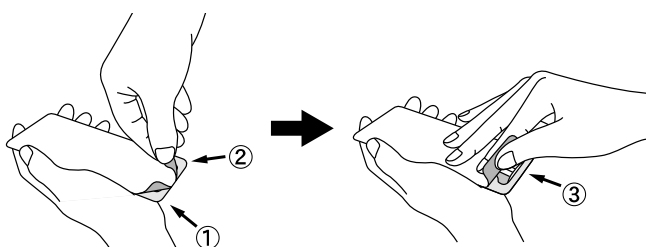
シリンジ製品に関する注意

- 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、シリンジは使用の直前にブリスター包装（20mL）又は外袋（40mL）より取り出し、直ちに使用すること。使用に際しては、開封口又は切り口からゆっくり開けること。
- 2) シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。
- 3) ブリスター包装（20mL）又は外袋（40mL）から取り出す際、プランジャーを持って引き出さないこと。[ガasketが変形し、プランジャーが外れたり、薬液が漏出するおそれがある。]
- 4) 薬液が漏れている場合や、薬液に混濁や浮遊物等の異常が認められるときは使用しないこと。
- 5) シリンジに破損等の異常が認められるときは使用しないこと。
- 6) シリンジ先端のキャップを外した後、シリンジ先端部に触れないこと。
- 7) 注入前後ともにプランジャーを引かないこと。

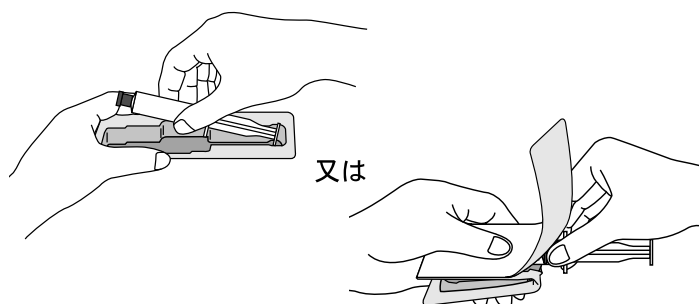
- 8) 開封後の使用は一回限りとし、使用後の残液は容器とともに速やかに廃棄すること。
- 9) シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。
- 10) 注射針等を接続する場合は誤刺に注意し、しっかりと固定すること。
- 11) 本シリンジをシリンジポンプ、高圧自動注入装置及び極端な陰圧が発生する回路には使用しないこと。[破損等のおそれがある。]

操作方法

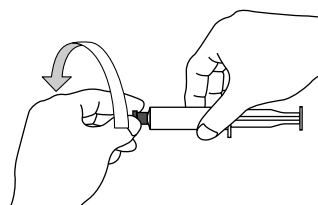
1. ブリスター包装（20mL）又は外袋（40mL）*を開封する。
 〈ヒシファーゲン®配合静注シリンジ 20mL の場合〉
 2つの“開封口”（下図①、②）から側面全体（下図③）を開封し、シールをゆっくり剥がしながら開封する。
 注意：ブリスター包装は使用直前まで開封しないこと。



2. シリンジを取り出す。
 注意：プランジャーを持って引き出さないこと。[ガスケットが変形し、プランジャーが外れたり、薬液が漏出するおそれがある。]
 〈ヒシファーゲン®配合静注シリンジ 20mL の場合〉



3. シリンジ先端のキャップをゆっくり回転させながら外す。[薬液が飛び散るおそれがある。]
 注意：キャップを外した後、シリンジ先端部に触れないこと。



4. 注射針等に接続し、シリンジ内の空気を除去後、薬液を注入する。
 注意：
 - ・ 必要に応じてアルコール綿等で清拭消毒すること。
 - ・ プランジャーは回さないこと。[外れるおそれがある。]

*：包装形態

ヒシファーゲン®配合静注シリンジ 20mL；ブリスター包装

ヒシファーゲン®配合静注シリンジ 40mL；袋包装

(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

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

ロックタイプ : 20mL×10 シリンジ

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

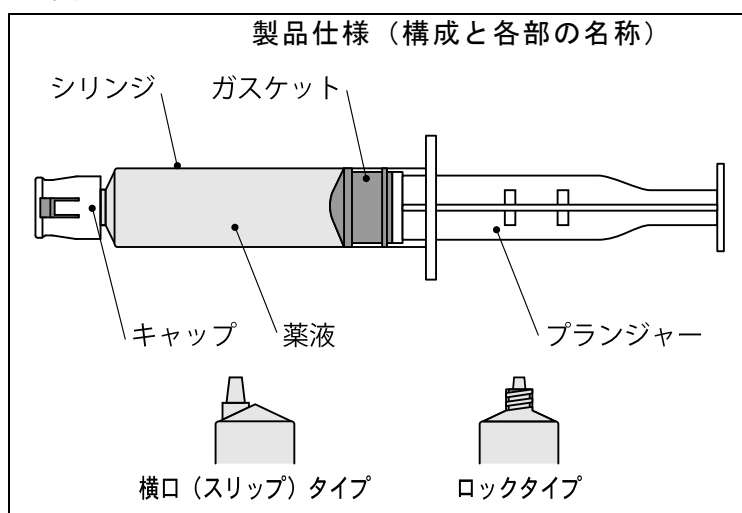
7. 容器の材質

シリンジ : ポリプロピレン

プランジャー : ポリプロピレン

ガスケット : ブチルゴム

キャップ : ブチルゴム



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シリンジ 20mL、同静注シリンジ 40mL
(ミノファーゲン)、ヒシファーゲン®C注 (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：ヒシファーゲン®配合静注シリンジ 20mL：2015年2月9日
(旧販売名) ヒシファーゲン®C 静注 20mL シリンジ：

2008年7月15日

ヒシファーゲン®配合静注シリンジ 40mL：2015年2月9日
(旧販売名) ヒシファーゲン®C 静注 40mL シリンジ：

2008年7月15日

承認番号：ヒシファーゲン®配合静注シリンジ 20mL：22700AMX00158
(旧販売名) ヒシファーゲン®C 静注 20mL シリンジ：

22000AMX01738

ヒシファーゲン®配合静注シリンジ 40mL：22700AMX00159
(旧販売名) ヒシファーゲン®C 静注 40mL シリンジ：

22000AMX01739

[注] 2015年2月に販売名変更承認取得。

11. 薬価基準収載年月日

ヒシファーゲン®配合静注シリンジ 20mL：2015年6月18日

ヒシファーゲン®配合静注シリンジ 40mL：2015年6月18日

(旧販売名) ヒシファーゲン®C 静注 20mL シリンジ：2008年11月7日

(旧販売名) ヒシファーゲン®C 静注 40mL シリンジ：2008年11月7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

該当しない

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 シリンジ 20mL : 横口 (スリップ) タイプ	118918601	3919502G1085	621891801
ヒシファーゲン®配合静注 シリンジ 20mL : ロックタイプ	118918601	3919502G1085	621891801
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	118919301	3919502G2057	621891901

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。

X I. 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) 第十六改正 日本薬局方 解説書 (廣川書店) | C-1325 (2011) |
| 3) 第十六改正 日本薬局方 解説書 (廣川書店) | C-1889 (2011) |
| 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 | |

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 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

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

ニフ。ロ株式会社

大阪市北区本庄西3丁目9番3号