

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・グリシン・システイン塩酸塩配合注射液  
処方箋医薬品<sup>注)</sup>

# ヒシファーゲン配合静注

## HISHIPHAGEN Combination Intravenous

承認番号	22700AMX00157
販売開始	2003年6月

注) 注意—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	1アンプル(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アンプル(20mL)中 亜硫酸水素ナトリウム 6mg 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	6.0～8.5	約1 (生理食塩液に対する比)	無色澄明の液

### 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<sup>1)</sup>。

#### 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<sup>2)</sup>。

#### 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）

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 <sup>注)</sup>		浮腫
循環器	血圧上昇 <sup>注)</sup>		
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) 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 薬剤投与時の注意

静脈内投与は、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

### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

\* 15.1.2 本剤は添加剤として亜硫酸塩を含有している。喘息患者では非喘息患者よりも亜硫酸塩に対する過敏症が多く認められるとの報告がある。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

健康成人にグリチルリチン酸・グリシン・システイン塩酸塩配合注射液 40mL（グリチルリチン酸 80mg 含有）を静注した場合、血中グリチルリチン酸は投与 10 時間後までは速やかに減少し、以後徐々に減少した。また、グリチルリチン酸の加水分解物グリチルレチン酸は投与 6 時間後よりあらわれ 24 時間後ピークに達し、48 時間後にはほとんど消失した<sup>3)</sup>。

### 16.3 分布

マウスに<sup>3</sup>H-グリチルリチン酸を静注した場合、注射 10 分後には採取した臓器すべてに分布が認められた。最も分布の多い臓器は肝臓で、投与<sup>3</sup>H-グリチルリチン酸の 62% を示し、以下、腎、肺、心臓、副腎の順であった<sup>4)</sup>。

### 16.5 排泄

#### 16.5.1 尿中排泄

健康成人にグリチルリチン酸・グリシン・システイン塩酸塩配合注射液を静注した場合、尿中グリチルリチン酸は時間の経過とともに減少し、27 時間後までの排泄量は投与量の 1.2% であった。グリチルレチン酸は 6 時間後よりあらわれ、22～27 時間後ピークに達した<sup>3)</sup>。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 〈慢性肝疾患における肝機能異常の改善〉

##### 17.1.1 慢性肝炎についての二重盲検比較試験

国内 36 施設における慢性肝炎 133 例に対してグリチルリチン酸・グリシン・システイン塩酸塩配合注射液 1 日 40mL、連日 1 カ月間静注投与を行った二重盲検比較試験の成績は、次のとおりである。グリチルリチン酸・グリシン・システイン塩酸塩配合注射液投与群はプラセボ群に比し有効であることが認められ、肝機能検査項目別では AST、ALT 及び $\gamma$ -GTP 値の改善が有意の差をもって認められた<sup>5)</sup>。

薬剤	有効率 (%)	有効以上	やや有効以上
グリチルリチン酸・グリシン・システイン塩酸塩配合注射液投与群	25.4% (17/67)	68.7% (46/67)	
プラセボ群	9.1% (6/66)	27.3% (18/66)	

##### 17.1.2 慢性肝炎、肝硬変に対する用量別比較試験

国内 11 施設における慢性肝炎、肝硬変 178 症例を対象に、グリチルリチン酸・グリシン・システイン塩酸塩配合注射液 40mL/日 3 週間連日静注投与を行い、2 週目の ALT 値が正常上限値の 1.5 倍以下に改善しなかった症例 93 例を対象に、40mL/日継続投与群と 100mL/日増量投与群との用量別比較試験を行った。その結果、グリチルリチン酸・グリシン・システイン塩酸塩配合注射液 100mL/日増量投与群が 40mL/日継続投与群に比し、有意に ALT 値を改善することが認められた。このことより、40mL/日で ALT 値改善不十分な症例に 100mL/日増量投与は有用であることが認められた<sup>6)</sup>。

投与量	有効率 (%)	有効以上
40mL 投与群	25.5% (12/47)	
100mL 投与群	50.0% (23/46)	

##### 17.1.3 一般臨床試験

慢性肝炎 59 例にグリチルリチン酸・グリシン・システイン塩酸塩配合注射液 60mL を 4 週間投与した成績<sup>7)</sup>の有効率は次のとおりである。また、慢性肝炎に対し、グリチルリチン酸・グリシン・システイン塩酸塩配合注射液 100mL を 8 週間投与した試験において、肝機能の改善と肝組織像の改善に相関が認められた<sup>8)、9)</sup>。

疾患名	有効率 (%)	有効以上
慢性肝炎	81.4% (48/59)	

## 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<sup>10)</sup>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<sup>11)</sup>。

##### (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 A<sub>2</sub><sup>12)、13)</sup> 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<sup>14)</sup> 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<sup>13)、14)</sup>。

##### 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<sup>15)</sup>、(2) インターフェロン- $\gamma$  誘起作用<sup>16)</sup>、(3) 胸腺外 T リンパ球分化増強作用<sup>17)</sup> 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<sup>18)</sup>。

### 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<sup>19)</sup>。

### 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・システイン塩酸塩配合注射液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<sup>20)</sup>。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<sup>21)、22)</sup>。

### 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<sup>23)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

### 〈グリチルリチン酸一アンモニウム〉

一般名：グリチルリチン酸一アンモニウム

(Monoammonium Glycyrrhizinate)

化学名：Monoammonium of 20β-carboxy-11-oxo-30-

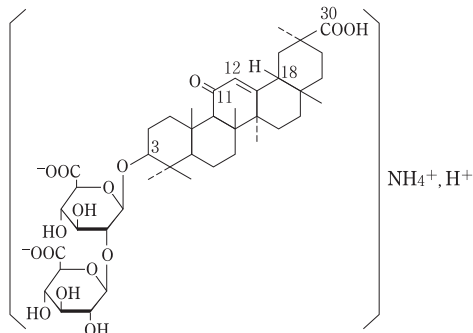
norolean-12-en-3β-yl-2-O-β-D-

glucopyranuronosyl-β-D-glucopyranosiduronic acid

分子式：C<sub>42</sub>H<sub>65</sub>NO<sub>16</sub>

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、においてはなく、特異な甘味がある。

### 〈グリシン〉

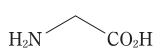
一般名：グリシン (Glycine)

別名：アミノ酢酸 (Aminoacetic Acid)

分子式：C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>

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。  
・水又はギ酸に溶けやすく、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)

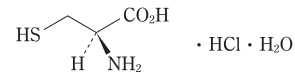
化学名：(2R)-2-Amino-3-sulfanylpropanoic acid

monohydrochloride monohydrate

分子式：C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>S・HCl・H<sub>2</sub>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 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前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。

・外袋内や容器表面に水滴や結晶が認められる場合

・容器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

## 22. 包装

20mL × 50 管 [プラスチックアンプル]

## 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) 中野直子 ほか : 薬理と治療, 1980; 8: 4171-4173 (L20221100)
- 4) 三宅輝明 ほか : Minophagen Med. Rev., 1979; 24: 263-272 (L20221101)
- 5) 鈴木 宏 ほか : 医学のあゆみ, 1977; 102: 562-578 (L20221102)
- 6) Iino, S., et al. : Hepatol. Res., 2001; 19: 31-40 (L20221103)
- 7) 藤沢 洸 ほか : 臨床と研究, 1993; 70: 1615-1631 (L20221104)
- 8) 日野邦彦 ほか : 肝胆膵, 1986; 13: 797-807 (L20221105)
- 9) 平山千里 ほか : 肝胆膵, 1987; 15: 291-298 (L20221106)
- 10) 栗栖 明 ほか : 最新医学, 1954; 9: 1260-1267 (L20221108)
- 11) 熊谷 朗 : 代謝, 1973; 10 (臨時増刊号) : 632-645 (L20221109)
- 12) 沖増英治 ほか : 医学のあゆみ, 1982; 122: 174-177 (L20221110)
- 13) Ohtsuki, K., et al. : Biol. Pharm. Bull., 1998; 21: 574-578 (L20221111)
- 14) Shimoyama, Y., et al. : FEBS Lett., 1996; 391: 238-242 (L20221112)
- 15) Zhang, Y., et al. : Immunol. Lett., 1992; 32: 147-152 (L20221113)
- 16) Abe, N., et al. : Microbiol. Immunol., 1982; 26: 535-539 (L20221114)
- 17) Kimura, M., et al. : Biotherapy, 1992; 5: 167-176 (L20221116)
- 18) ヒキノ ヒロシ : 薬学雑誌, 1985; 105: 109-118 (L20221117)
- 19) Kimura, M., et al. : Eur. J. Pharm., 2001; 431: 151-161 (L20221118)
- 20) 飯島 登 ほか : Minophagen Med. Rev., 1970; 15: 121-122 (L20221119)
- 21) Pompei, R., et al. : Nature, 1979; 281: 689-690 (L20221120)
- 22) Baba, M., et al. : Antiviral Res., 1987; 7: 99-107 (L20221121)
- 23) 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



**NIPRO**

ニプロ株式会社

大阪府摂津市千里丘新町3番26号