



ご使用に際して、この説明文書を必ずお読みください。また、必要な時読めるよう大切に保管してください。

第1類医薬品

鼻炎用持続性内服薬 <日本薬局方 セチリジン塩酸塩錠>

CONTAC[®] Z

アレルギー専用
鼻炎薬

コンタック[®] 鼻炎Z



医療用成分
セチリジン塩酸塩
を配合

寝る前に1錠、
翌日の夜まで
すぐれた効果が持続

花粉症によるくしゃみ、鼻みず、
鼻づまり等の症状が出始めたら、
症状の軽い早い時期から

⚠ 使用上の注意

❌ してはいけないこと

(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなります)

- 次の人は服用しないでください
 - 本剤又は本剤の成分、ピペラジン誘導体(レボセチリジン、ヒドロキシジンを含む)によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
 - 次の診断を受けた人。腎臓病
 - 15歳未満の小児。
- 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も服用しないでください
他のアレルギー用薬(皮膚疾患用薬、鼻炎用内服薬を含む)、抗ヒスタミン剤を含有する内服薬等(かぜ薬、鎮咳去痰薬、乗物酔い薬、催眠鎮静薬等)及びテオフィリン、リトナビル又はピルシカイノド塩酸塩水和物を含有する内服薬
- 服用後、乗物又は機械類の運転操作をしないでください
(眠気等があらわれることがあります。)
- 授乳中の人は本剤を服用しないか、本剤を服用する場合は授乳を避けてください
- 服用前後は飲酒しないでください



相談すること

- 次の人は服用前に医師又は薬剤師に相談してください
 - 医師の治療を受けている人。
 - 次の診断を受けた人。肝臓病、てんかん
 - けいれん発作を起こしたことがある人。
 - 妊婦又は妊娠していると思われる人。
 - 高齢者。
 - 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人。
 - アレルギーによる症状か他の原因による症状かはっきりしない人。
 - 気管支ぜんそく、アトピー性皮膚炎等の他のアレルギー疾患の診断を受けたことがある人。
- 服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに服用を中止し、この説明文書を持って医師又は薬剤師に相談してください

関係部位	症 状
精神神経系	倦怠感、頭痛、頭重感、ふらふら感、しびれ感、めまい、浮遊感、不眠、ふるえ、抑うつ、自殺願望、興奮、攻撃性、無力感、知覚異常、幻覚、意志に反する体の動き、意識消失、健忘
消化器	吐き気・嘔吐、食欲不振、胃部不快感、消化不良、腹痛、腹部不快感、胃痛、口唇炎、口唇の乾燥感、味覚異常、口内炎、腹部膨満感、食欲亢進、舌のはれ
循環器	動悸、血圧上昇、不整脈
皮膚	発疹・発赤、じんましん、むくみ、かぶれ、かゆみ、水ぶくれ
目	充血、かすみ、異常な眼球の動き、まぶたのはれ
呼吸器	息苦しさ、せき
泌尿器	尿蛋白、尿糖、頻尿、血尿、排尿困難、尿失禁
その他	耳なり、月経異常、胸痛、ほてり、関節痛、手足のこわばり、嗅覚異常、鼻出血、脱毛、体重増加、筋肉痛、発熱

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けてください。

症状の名称	症 状
ショック(アナフィラキシー)	服用後すぐに、皮膚のかゆみ、じんましん、声のかすれ、くしゃみ、のどのかゆみ、息苦しさ、動悸、意識の混濁等があらわれる。
けいれん	
肝機能障害	発熱、かゆみ、発疹、黄疸(皮膚や白目が黄色くなる)、褐色尿、全身のだるさ、食欲不振等があらわれる。
血小板減少	血液中の成分である血小板の数が減ることにより、鼻血、歯ぐきからの出血、青あざ等の出血症状があらわれる。

3. 服用後、次の症状があらわれることがあるので、このような症状の持続又は増強がみられた場合には、服用を中止し、この説明文書を持って医師又は薬剤師に相談してください
口のかわき、便秘、下痢、眠気

【効 能】

花粉、ハウスダスト(室内塵)などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和:くしゃみ、鼻みず、鼻づまり

【用法・用量】

下記の1回量を水又はお湯と一緒に服用してください。

年齢	1回量	1日服用回数
成人(15歳以上)	1錠	1回(就寝前)
15歳未満の小児	服用しないこと	

<用法・用量に関連する注意>

- (1) 定められた用法・用量を厳守してください。
- (2) 花粉など季節性アレルギー性鼻炎による症状に使用する場合は、花粉飛散期に入って症状が出始めたら、症状の軽い早い時期からの服用が効果的です。
- (3) 1週間服用しても症状の改善がみられない場合又は症状の改善がみられても2週間を超えて服用する場合は、この説明文書を持って医師又は薬剤師に相談してください。
- (4) 錠剤の取り出し方:右図のように錠剤の入っているPTPシートの凸部を指先で強く押して裏面のアルミ箔を破り、取り出して服用してください。
(誤ってそのまま飲み込んだりすると食道粘膜に突き刺さる等思わぬ事故につながります。)



【成分・分量と働き】

1錠中

成分	分量	働き
セチリジン塩酸塩	10 mg	花粉、ハウスダストなどによるくしゃみ、鼻みず、鼻づまりを抑えます。

添加物:乳糖、セルロース、無水ケイ酸、ステアリン酸Mg、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール

【保管及び取扱い上の注意】

- (1) 直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管してください。
- (2) 小児の手の届かない所に保管してください。
- (3) 他の容器に入れかえないでください。(誤用の原因になったり品質が変わることがあります。)
- (4) 使用期限(外箱に記載)を過ぎた製品は服用しないでください。

【お問い合わせ先】

- (1) 購入した薬局・薬店
- (2) グラクソ・スミスクライン株式会社
コンシューマーヘルスケア事業本部 お客様相談室
【電 話】03-5786-6315
【受付時間】9:00~17:00(土、日、祝日を除く)
- (3) 上記以外の時間で、誤飲、誤用、過量使用等の緊急のお問い合わせは下記機関もご利用いただけます。
連絡先: 公益財団法人 日本中毒情報センター 中毒110番
電 話: 072-727-2499(24時間、365日対応)

コンタックの他の製品情報やかぜと鼻炎に関する様々な情報は、PCや携帯電話からcontac.jpへ

製造販売元: グラクソ・スミスクライン株式会社 東京都渋谷区千駄ヶ谷4丁目6番15号



第1類医薬品

ご使用に際して、この説明文書を必ずお読みください。
また、必要な時読めるよう大切に保管してください。

鼻炎用持続性内服薬(日本薬局方 セチリジン塩酸塩錠)

ストナリニ Z

- ストナリニ Z は、第2世代抗ヒスタミン剤に分類されるセチリジン塩酸塩を配合した鼻アレルギー専用の鼻炎症状改善薬です。
- くしゃみ、鼻水、鼻づまりなどのアレルギー症状を緩和します。
- 1日1回就寝前の服用で効きます。なお、花粉などの季節性のアレルギー性鼻炎症状に使用する場合は、症状が出始めたなら早めに服用すると効果的です。

⚠ 使用上の注意

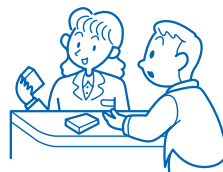
❌ してはいけないこと

(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなります)

1. 次の人は服用しないでください
 - (1) 本剤又は本剤の成分、ピペラジン誘導体(レボセチリジン、ヒドロキシジンを含む)によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
 - (2) 次の診断を受けた人。
 - 腎臓病
 - (3) 15歳未満の小児。
2. 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も使用しないでください
 - 他のアレルギー用薬(皮膚疾患用薬、鼻炎用内服薬を含む)、抗ヒスタミン剤を含有する内服薬等(かぜ薬、鎮咳去痰薬、乗物酔い薬、催眠鎮静薬等)及びテオフィリン、リトナビル又はビルシカイニド塩酸塩水和物を含有する内服薬
3. 服用後、乗物又は機械類の運転操作をしないでください
 - (眠気等があらわれることがあります。)
4. 授乳中の人は本剤を服用しないか、本剤を服用する場合は授乳を避けてください
5. 服用前後は飲酒しないでください

🗨 相談すること

1. 次の人は服用前に医師又は薬剤師にご相談ください
 - (1) 医師の治療を受けている人。
 - (2) 次の診断を受けた人。
 - 肝臓病、てんかん
 - (3) けいれん発作を起こしたことがある人。
 - (4) 妊婦又は妊娠していると思われる人。
 - (5) 高齢者。
 - (6) 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人。
 - (7) アレルギーによる症状か他の原因による症状かはっきりしない人。
 - (8) 気管支ぜんそく、アトピー性皮膚炎等の他のアレルギー疾患の診断を受けたことがある人。
2. 服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性がありますので、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師にご相談ください



関係部位	症 状
精神神経系	倦怠感、頭痛、頭重感、ふらふら感、しびれ感、めまい、浮遊感、不眠、ふるえ、抑うつ、自殺願望、興奮、攻撃性、無力感、知覚異常、幻覚、意志に反する体の動き、意識消失、健忘
消化器	吐き気・嘔吐、食欲不振、胃部不快感、消化不良、腹痛、腹部不快感、胃痛、口唇炎、口唇の乾燥感、味覚異常、口内炎、腹部膨満感、食欲亢進、舌のはれ
循環器	動悸、血圧上昇、不整脈
皮膚	発疹・発赤、じんましん、むくみ、かぶれ、かゆみ、水ぶくれ
目	充血、かすみ、異常な眼球的動き、まぶたのはれ

関係部位	症 状
呼 吸 器	息苦しさ、せき
泌 尿 器	尿蛋白、尿糖、頻尿、血尿、排尿困難、尿失禁
そ の 他	耳なり、月経異常、胸痛、ほてり、関節痛、手足のこわばり、嗅覚異常、鼻出血、脱毛、体重増加、筋肉痛、発熱

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けてください。

症状の名称	症 状
ショック (アナフィラキシー)	服用後すぐに、皮膚のかゆみ、じんましん、声のかすれ、くしゃみ、のどのかゆみ、息苦しさ、動悸、意識の混濁等があらわれる。
けいれん	
肝機能障害	発熱、かゆみ、発疹、黄疽(皮膚や白目が黄色くなる)、褐色尿、全身のだるさ、食欲不振等があらわれる。
血小板減少	血液中の成分である血小板の数が減ることにより、鼻血、歯ぐきからの出血、青あざ等の出血症状があらわれる。

3. 服用後、次の症状があらわれることがありますので、このような症状の持続又は増強がみられた場合には、服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師にご相談ください
口のかわき、便秘、下痢、眠気

【効 能】

花粉、ハウスダスト(室内塵)などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和：くしゃみ、鼻みず、鼻づまり

【用法・用量】

下記の1回服用量を就寝前に服用します。

年 齢	1回服用量	1日服用回数
成人(15歳以上)	1錠	1回
15歳未満	服用しないでください。	

【用法・用量に関連する注意】

- 定められた用法・用量を厳守してください。
- 花粉など季節性アレルギー性鼻炎による症状に使用する場合は、花粉飛散期に入って症状が出始めたら、症状の軽い早い時期からの服用が効果的です。
- 1週間服用しても症状の改善がみられない場合又は症状の改善がみられても2週間を超えて服用する場合は、この文書を持って医師又は薬剤師にご相談ください。

(4) 錠剤の取り出し方

右図のように錠剤の入っているPTPシートの凸部を指先で強く押しつけて裏面のアルミ箔を破り、取り出してお飲みください。(誤ってそのまま飲み込んだりすると食道粘膜に突き刺さる等思わぬ事故につながります。)



【成分・分量と働き】1錠中

成 分	分 量	働 き
セチリジン塩酸塩	10mg	花粉、ハウスダストなどによるくしゃみ、鼻みず、鼻づまりを抑えます。

添加物として、乳糖、セルロース、無水ケイ酸、ステアリン酸Mg、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴールを含有します。

◎保管及び取扱い上の注意

- 直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管してください。
- 小児の手の届かない所に保管してください。
- 他の容器に入れ替えないでください。
(誤用の原因になったり、品質が変わるおそれがあります。)
- 使用期限をすぎた製品は、服用しないでください。



副作用被害救済制度のお問い合わせ先
(独)医薬品医療機器総合機構
http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html
電話 0120-149-931(フリーダイヤル)

本製品についてのお問い合わせは、お買い求めのお店又は下記にお問い合わせください。
佐藤製薬株式会社 お客様相談窓口
電話 03(5412)7393
受付時間：9:00～17:00(土、日、祝日を除く)

製造販売元
佐藤製薬株式会社
東京都港区元赤坂1丁目5番27号

日本薬局方
セチリジン塩酸塩錠

ジルテック錠5
ジルテック錠10

Zyrtec®

	錠5	錠10
承認番号	21000AMY00144	21000AMY00145
薬価収載	1998年8月	1998年8月
販売開始	1998年9月	1998年9月
再審査結果	2008年10月	2008年10月
用法・用量追加	2009年4月	-
国際誕生	1986年11月	1986年11月

貯 法：室温保存
使用期限：包装に表示

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分又はピペラジン誘導体(レボセチリジン、ヒドロキシジンを含む)に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重度の腎障害(クレアチンクリアランス10mL/min未満)のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕

【組成・性状】

販売名	ジルテック錠5	ジルテック錠10
有効成分 (1錠中)	日局セチリジン塩酸塩 5mg	日局セチリジン塩酸塩 10mg
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、 軽質無水ケイ酸、ステアリン酸 マグネシウム、ヒプロメロース、 酸化チタン、マクロゴール400	乳糖水和物、結晶セルロース、 軽質無水ケイ酸、ステアリン酸 マグネシウム、ヒプロメロース、 酸化チタン、マクロゴール400
剤形	白色のフィルムコート錠	白色のフィルムコート錠
外形		
直径	約6mm	約7mm
厚さ	約3mm	約3mm
質量	約88mg	約119mg
識別コード	622	623

【効能・効果】

〔成人〕
アレルギー性鼻炎
蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症
〔小児〕
アレルギー性鼻炎
蕁麻疹、皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症)に伴うそう痒

【用法・用量】

〔10mg錠〕
通常、成人にはセチリジン塩酸塩として1回10mgを1日1回、就寝前に経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日20mgとする。
〔5mg錠〕
〔成人〕
通常、成人にはセチリジン塩酸塩として1回10mgを1日1回、就寝前に経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日20mgとする。
〔小児〕
通常、7歳以上15歳未満の小児にはセチリジン塩酸塩として1回5mgを1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

腎障害患者では、血中濃度半減期の延長が認められ、血中濃度が増大するため、クレアチンクリアランスに応じて、下表のとおり投与量の調節が必要である〔「薬物動態」の項参照〕。なお、クレアチンクリアランスが10mL/min未満の患者への投与は禁忌である。

成人患者の腎機能に対応する用法・用量の目安(外国人データ)

	クレアチンクリアランス (mL/min)			
	≥80	50~79	30~49	10~29
推奨用量	10mgを 1日1回	10mgを 1日1回	5mgを 1日1回	5mgを 2日に1回

腎障害を有する小児患者では、各患者の腎クリアランスと体重を考慮して、個別に用量を調整すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 腎障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕(「用法・用量」に関連する使用上の注意)及び「薬物動態」の項参照)
 - (2) 肝障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕(「薬物動態」の項参照)
 - (3) 高齢者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕(「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照)
 - (4) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣を発現するおそれがある。〕
2. 重要な基本的注意
 - (1) 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう十分注意すること。
 - (2) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。
 - (3) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。
3. 相互作用
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
テオフィリン	併用により、テオフィリンの薬物動態に変化はないが、本剤の曝露量の増加が報告されている。	機序は明らかではないが、本剤のクリアランスが16%減少する。
リトナビル	併用により、本剤の曝露量の増加(40%)及びリトナビルの曝露量のわずかな変化(-11%)が報告されている。	リトナビルにより本剤の腎排泄が阻害される可能性が考えられる。
中枢神経抑制剤 アルコール	中枢神経系に影響を与える可能性があるため、中枢神経抑制剤あるいはアルコールと併用する際は注意すること。	中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。
ビルシカイニド 塩酸塩水和物	併用により両剤の血中濃度が上昇し、ビルシカイニド塩酸塩水和物の副作用が発現したとの報告がある。	機序は明らかではない。

※4. 副作用

〔成人〕
承認時までの成人を対象とした調査1,396例中189例(13.5%)に副作用又は臨床検査値の異常変動が認められた。副作用は1,396例中140例(10.0%)にみられ、主なものは眠気84例(6.0%)、倦怠感12例(0.9%)、口渴9例(0.6%)、嘔気7例(0.5%)であった。また、主な臨床検査値の異常変動はAST



(GOT)上昇1.4% (17/1,182例)、ALT(GPT)上昇1.5% (18/1,181例)、好酸球増多0.8% (9/1,114例)、総ビリルビン上昇0.5% (6/1,133例)であった。

成人を対象とした市販後の使用成績調査5,759例(小児163例を含む)中207例(3.6%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は眠気149件(2.6%)、倦怠感9件(0.2%)、口渇9件(0.2%)、浮動性めまい8件(0.1%)、頭痛6件(0.1%)等であった。(再審査終了時)

[小児]

ジルテックドライシロップの承認時までの小児を対象とした臨床試験602例中25例(4.2%)に臨床検査値異常変動を含む副作用が認められた。主なものはALT(GPT)上昇8例(1.3%)、眠気6例(1.0%)であった。

(1)重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明^{注)})

ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、血圧低下、蕁麻疹、発赤等)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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 痙攣(0.1%未満)

異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 肝機能障害、黄疸(頻度不明^{注)})

AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、LDH、ALPの上昇等の肝機能障害(初期症状：全身倦怠感、食欲不振、発熱、嘔気等)、黄疸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し、適切な処置を行うこと。

4) 血小板減少(頻度不明^{注)})

血小板減少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し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	0.1%～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注)}
精神神経系	眠気、倦怠感	頭痛、頭重感、ふらふら感、しびれ感、めまい、浮遊感	不眠、振戦、抑うつ、激越、攻撃性、無力症、錯感覚、幻覚、不随意運動、意識消失、健忘、自殺念慮
消化器	口渇、嘔気、食欲不振	胃不快感、下痢、消化不良、腹痛、腹部不快感、胃痛、口唇炎、便秘、口唇乾燥感、嘔吐、味覚異常、口内炎	腹部膨満感、食欲亢進
循環器		動悸、血圧上昇、不整脈(房室ブロック、期外収縮、頻脈、発作性上室性頻拍、心房細動)	
血液	好酸球増多	好中球減少、リンパ球増多、白血球増多、白血球減少、単球増多、血小板増加、血小板減少	
過敏症		発疹、蕁麻疹、浮腫、かぶれ、そう痒感、血管浮腫	多形紅斑
眼		結膜充血、霧視	眼球回転発作
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、総ビリルビン上昇	ALP上昇	
腎臓・泌尿器		尿蛋白、BUN上昇、尿糖、ウロビリノーゲンの異常、頻尿、血尿	排尿困難、遺尿、尿閉
その他		耳鳴、月経異常、胸痛、ほてり、息苦しさ	関節痛、手足のこわばり、嗅覚異常、鼻出血、脱毛、咳嗽、体重増加、筋肉痛

注) 市販後の自発報告等又は外国での報告のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

本剤は、主として腎臓から排泄される(「薬物動態」の項参照)が、高齢者では腎機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、低用量(例えば5mg)から投与を開始するなど慎重に投与し、異常が認められた場合は減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)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。〔動物実験(ラット)で胎盤を通過することが報告されている。〕

(2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。

〔ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(国内における使用経験が少ない)。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は、アレルギー皮内反応を抑制するため、アレルギー皮内反応検査を実施する3～5日前より本剤の投与を中止することが望ましい。

9. 過量投与

徴候、症状：本剤の過量投与により錯乱、散瞳、落着きのなさ、鎮静、傾眠、昏迷、尿閉があらわれることがある。

処置：必要に応じ対症療法を行うこと。本剤の特異的な解毒剤はなく、また本剤は透析で除去されない。

10. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

【薬物動態】

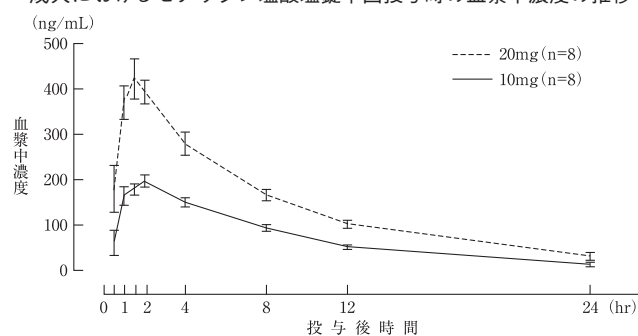
1. 血中濃度

(1)血漿中濃度の推移

〔成人〕

健康成人にセチリジン塩酸塩錠10mgを単回経口投与した場合、速やかに吸収され、投与約1.4時間後に最高血漿中濃度(Cmax)214.5ng/mLに達し、血漿中濃度消失半減期は約7時間であった。また、20mgを単回経口投与した場合、投与量の増加に伴ってCmaxの上昇、AUCの増大が認められた。健康成人に1日1回20mgを7日間連続経口投与した場合、蓄積性は認められなかった¹⁾。

成人におけるセチリジン塩酸塩錠単回投与時の血漿中濃度の推移



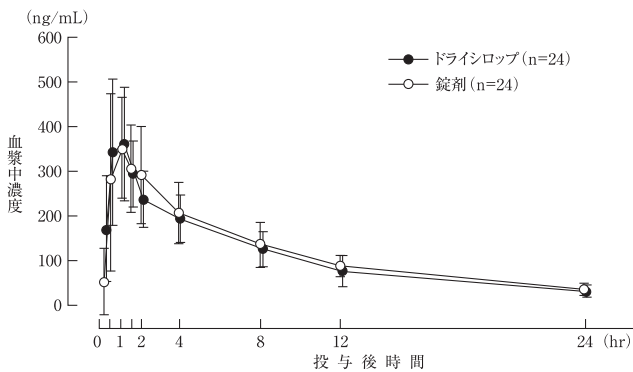
成人におけるセチリジン塩酸塩錠単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (hr)	AUC (mg·hr/L)
10mg	1.44 ± 0.50	214.5 ± 35.3	6.73 ± 2.30	2.0 ± 0.3
20mg	1.50 ± 0.38	438.1 ± 111.8	6.79 ± 1.85	3.9 ± 0.9

(平均値 ± 標準偏差、n=8)

また、健康成人にセチリジン塩酸塩ドライシロップ0.8gを単回経口投与した場合、速やかに吸収され、投与約0.82時間後に最高血漿中濃度(Cmax)413.6ng/mLに達し、血漿中濃度消失半減期は約8時間であった²⁾。

成人におけるセチリジン塩酸塩錠・ドライシロップ単回投与時の血漿中濃度の推移



成人におけるセチリジン塩酸塩錠・ドライシロップ単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC (mg·hr/L)
10mg錠	1.13 ± 0.52	440.9 ± 144.7	8.36 ± 1.63	3.0 ± 0.8
ドライシロップ 0.8g	0.82 ± 0.39	413.6 ± 130.5	8.03 ± 1.45	2.8 ± 0.8

(平均値 ± 標準偏差, n = 24)

〔小児〕

日本人の通年性アレルギー性鼻炎患児又は皮膚疾患患児を対象とした臨床試験5試験、570例から得られた血清中濃度値994点を用い、母集団薬物動態解析(非線形混合効果モデル法、NONMEM)を行った。その結果、体重が共変量として認められ、2～6歳の小児(本年齢層における体重の中央値: 18.0kg)の全身クリアランス(CL/F)は1.64L/h、分布容積(V/F)は11.9L、7～14歳の小児(同: 31.0kg)のCL/Fは2.11L/h、V/Fは17.7Lと推定された。また、2.5mg 1日2回投与時の定常状態時最低血清中濃度(C_{ss} min)及び最高血清中濃度(C_{ss} max)は、それぞれ58 ± 25ng/mL及び214 ± 50ng/mL(平均 ± 標準偏差*, 以下同様)と推定され、5mg 1日2回投与時のC_{ss} min及びC_{ss} maxは、それぞれ100 ± 40ng/mL及び308 ± 74ng/mLと推定された³⁾。

*)1000例の血清中濃度推移をシミュレーションしたときの推定値

(2)血漿蛋白結合率

¹⁴C標識セチリジン0.1、1及び10μg/mL濃度の*in vitro*におけるヒト血漿蛋白との結合率は、平均92% (90.7～92.5%)であった(平衡透析法)⁴⁾。

2.代謝・排泄

健康成人にセチリジン塩酸塩10mg又は20mgを単回経口投与した場合、24時間後までに投与量の約50%が未変化体として尿中に排泄された。健康成人に1日1回20mgを7日間連続経口投与した場合、血漿中に酸化的脱アルキル体がわずかに認められた。また、未変化体の1日投与量に対する尿中排泄率は、1日目は24時間後までに約58%、7日目は約70%であった¹⁾。

3.腎障害患者での体内動態(参考:外国人データ)

腎障害患者(クレアチニンクリアランス: 7-60mL/min)にセチリジン塩酸塩10mgを単回経口投与した場合、腎機能正常者に比べ血清中濃度は持続し、血清中濃度消失半減期の延長が認められた⁵⁾。

腎障害患者におけるセチリジン塩酸塩の薬物動態パラメータ

クレアチニンクリアランス (mL/min)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC (mg·hr/L)
> 90 (n=5)	0.9 ± 0.2	313 ± 45	7.4 ± 3.0	2.7 ± 0.4
31-60 (n=5)	1.1 ± 0.2	356 ± 64	19.2 ± 3.3	6.9 ± 1.8
7-30 (n=5)	2.2 ± 1.1	357 ± 172	20.9 ± 4.4	10.7 ± 2.4

(平均値 ± 標準偏差)

また、血液透析患者(クレアチニンクリアランス: ≤ 7 mL/min, n = 5)にセチリジン塩酸塩10mgを透析開始3時間前に経口投与した場合、血清中濃度消失半減期は平均19.3時間で延長が認められた⁶⁾。

4.肝障害患者での体内動態(参考:外国人データ)

原発性胆汁性肝硬変患者にセチリジン塩酸塩10mgを単回経口投与した場合、肝機能正常成人⁵⁾に比べ、血清中濃度消失半減期の延長、Cmaxの上昇、AUCの増大が認められた⁷⁾。これらの成績から、高度の肝障害患者では、低用量(例えば通常量の半量)から投与を開始するなど慎重に投与すること。

肝障害患者におけるセチリジン塩酸塩の薬物動態パラメータ

投与量 (被験者、例数)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC (mg·hr/L)
10mg (肝機能正常成人, n=14)	1.0 ± 0.5	384 ± 103	7.4 ± 1.6	3.3 ± 0.9
10mg (原発性胆汁性肝硬変患者, n=6)	1.0 ± 0.4	498 ± 118	13.8 ± 1.8	6.4 ± 1.6

(平均値 ± 標準偏差)

5.高齢者での体内動態(参考:外国人データ)

高齢者(年齢:平均77歳、クレアチニンクリアランス:平均53mL/min)にセチリジン塩酸塩10mgを単回経口投与した場合、成人(年齢:平均53歳、クレアチニンクリアランス:平均87mL/min)に比べ、血清中濃度消失半減期の延長とCmaxの上昇が認められ、これらの薬物動態パラメータの変化は、腎機能の低下によるものと考えられた⁵⁾。

高齢者におけるセチリジン塩酸塩の薬物動態パラメータ

投与量 (被験者、例数)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC (mg·hr/L)
10mg (成人, n=14)	1.0 ± 0.5	384 ± 103	7.4 ± 1.6	3.3 ± 0.9
10mg (高齢者, n=16)	0.9 ± 0.3	460 ± 59	11.8 ± 5.4	5.6 ± 1.8

(平均値 ± 標準偏差)

【臨床成績】

1.臨床効果

(1)成人

国内延べ178施設で実施されたアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症636例における一般臨床試験及び二重盲検比較試験の概要は次のとおりであった^{8)~11)}。

疾患名	改善率(「中等度改善」以上の症例/総症例)
アレルギー性鼻炎	49.6% (66/133)
蕁麻疹	77.3% (211/273)
湿疹・皮膚炎	65.9% (81/123)
痒疹	57.7% (30/52)
皮膚そう痒症	74.5% (41/55)

(10mg 1日1回投与例について集計)

また、アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹を対象とした二重盲検比較試験において本剤の有用性が確認されている。

(2)小児

1)アレルギー性鼻炎

i)二重盲検比較試験(投与期間2週間、解析対象122例)¹²⁾

国内28施設で通年性アレルギー性鼻炎を対象とした二重盲検比較試験において、セチリジン塩酸塩ドライシロップ[2歳以上7歳未満: 1回0.2g(セチリジン塩酸塩として2.5mg)を1日2回、7歳以上15歳未満: 1回0.4g(セチリジン塩酸塩として5mg)を1日2回]あるいはプラセボを2週間投与した。総合鼻症状スコア(くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感)の変化量を下表に示した。その結果から、プラセボに対する本薬の優越性が検証された。なお、小児の通年性アレルギー性鼻炎に対するケトチフェンフマル酸塩を対照とする二重盲検比較試験では、有効性について非劣性は示されなかった。

全治療評価期間における総合鼻症状スコア^{a)}の変化量

群	例数	ベースライン評価期間	全治療評価期間	変化量 ^{b)}	
		平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	調整済み平均値 ^{c)} (標準誤差)
セチリジン塩酸塩	122	6.66 (1.26)	4.79 (1.96)	1.87 (1.79)	1.85 (0.18)
プラセボ	117	6.84 (1.52)	5.51 (2.04)	1.33 (1.79)	1.25 (0.18)
セチリジン塩酸塩 vs プラセボ		点推定値 ^{c)} 0.60	95%信頼区間 ^{c)} [0.15~1.05]	p値 p = 0.0087	

a) 総合鼻症状スコアが10を超える患児は組入れから除外

b) 変化量 = |ベースライン評価期間(治療薬投与開始日の前3日間) - 全治療評価期間|

c) ベースライン評価期間スコア及び年齢層を共変量とした共分散分析により算出

ii)一般臨床試験(投与期間12週間、解析対象36例)¹³⁾

国内19施設で通年性アレルギー性鼻炎を対象に実施され、総合鼻症状スコアのベースライン評価期間からの変化量の推移

(平均値±標準偏差)は、投与4週時：2.81±2.62、投与8週時：3.66±2.75、投与12週時：3.40±3.01であり、効果は投与終了時まで減弱することなく、安定していた。

2) 蕁麻疹、皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症)に伴うそう痒
i) 二重盲検比較試験(投与期間2週間、解析対象134例)¹⁴⁾
国内29施設でアトピー性皮膚炎を対象とした二重盲検比較試験において、セチリジン塩酸塩ドライシロップ[3歳以上7歳未満：1回0.2g(セチリジン塩酸塩として2.5mg)を1日2回、7歳以上15歳未満：1回0.4g(セチリジン塩酸塩として5mg)を1日2回]あるいはケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ[3歳以上7歳未満：1回0.6g(ケトチフェンとして0.6mg)を1日2回、7歳以上15歳未満：1回1g(ケトチフェンとして1mg)を1日2回]2週間投与した。そう痒の重症度の変化量を下表に示した。その結果から、ケトチフェンフマル酸塩に対する本薬の非劣性が検証された。

全治療評価期間におけるそう痒の重症度の変化量

群	例数 ^{a)}	ベースライン評価期間	全治療評価期間	変化量 ^{b)}	
		平均値(標準偏差)	平均値(標準偏差)	平均値(標準偏差)	調整済み平均値(標準誤差) ^{c)}
セチリジン塩酸塩	134	2.41(0.52)	1.96(0.64)	0.45(0.67)	0.43(0.05)
ケトチフェンフマル酸塩	126	2.40(0.52)	1.88(0.63)	0.52(0.62)	0.51(0.05)
セチリジン塩酸塩 vs ケトチフェンフマル酸塩		点推定値 ^{c)}	95%信頼区間 ^{c)}		
		-0.08	[-0.22~0.06]		

a) 変化量が算出可能な被験者数
b) 変化量 = (ベースライン評価期間(治療投与開始日の前3日間) - 全治療評価期間)
c) ベースライン評価期間のそう痒の重症度及び年齢層を共変量とした共分散分析により算出

ii) 一般臨床試験(投与期間12週間、解析対象73例)¹⁵⁾
国内25施設で蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症を対象に実施され、そう痒の重症度の治療開始日からの変化量の推移(平均値±標準偏差)は、投与4週時：0.83±0.79、投与8週時：0.97±0.90、投与12週時：1.03±0.90であり、効果は投与終了時まで減弱することなく、安定していた。

2. 眠気に対する影響(小児)

国内4つの小児臨床試験の併合解析の結果、セチリジン塩酸塩の眠気の発現率は1.0%(5/480例)と低かった¹³⁻¹⁶⁾。小児通年性アレルギー性鼻炎に対するプラセボを対照とした二重盲検比較試験の結果、セチリジン塩酸塩の眠気の発現率は1.0%未満(1/122例)であり、プラセボ(0/117例)と同程度であった¹²⁾。

【薬効薬理】

1. ヒスタミンH₁受容体拮抗作用

ヒスタミンH₁受容体に選択的に結合することにより、ヒスタミンの作用を阻害する。ヒスタミンH₂、ドパミン、アセチルコリン、セロトニンの各受容体に対する親和性は低く(ラット、モルモット)¹⁷⁾、中枢神経系におけるヒスタミンH₁受容体への影響が少ない(ラット)¹⁸⁾。摘出臓器(ヒト気管支平滑筋)のヒスタミン反応を濃度依存的に抑制した¹⁹⁾。また、ヒスタミン誘発皮膚反応及びヒスタミン誘発鼻症状を抑制し、その作用は速効的かつ持続的であった(ヒト)²⁰⁾、²¹⁾。

2. 好酸球に対する作用

好酸球に対し*in vitro*及び*in vivo*において遊走抑制を示し、好酸球活性化の指標であるスーパーオキシド産生を抑制した(ヒト)²²⁾、²³⁾。

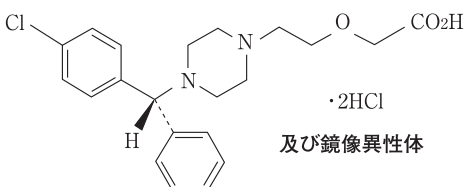
3. メディエーター遊離抑制作用

ヒト肺切片からのロイコトリエン及びプロスタグランジンD₂遊離を抑制した²⁴⁾。

※【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：セチリジン塩酸塩 (Cetirizine Hydrochloride)
化学名：2-(2-[4-(RS)-(4-Chlorophenyl)(phenyl)methyl]piperazin-1-yl)ethoxy)acetic acid dihydrochloride

構造式：



分子式：C₂₁H₂₅ClN₂O₃·2HCl

分子量：461.81

融点：204~210℃(分解)

性状：白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。0.1mol/L塩酸試液に溶ける。水溶液(1→10)は旋光性を示さない。

分配係数：24.3(pH7、水-オクタノール系)

【包装】

ジルテック錠5：PTP100錠(10錠×10)、PTP500錠(10錠×50)
ジルテック錠10：PTP100錠(10錠×10)、PTP280錠(14錠×20)、PTP500錠(10錠×50)、PTP1000錠(10錠×100)、500錠(瓶)

【主要文献】

- 1) 笹 征史ほか：臨床薬理 26, 509(1995)
- 2) 社内資料：ドライシロップ剤及び錠剤の生物学的同等性試験
- 3) 社内資料：Retrospective population pharmacokinetic analysis of cetirizine in Japanese children
- 4) 水野佳子ほか：基礎と臨床 28, 1951(1994)
- 5) Matzke, G. R., *et al.* : *Ann. Allergy* 59, 25(1987)
- 6) Awani, W. M., *et al.* : *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 38, 67(1990)
- 7) Simons, F. E. R., *et al.* : *J. Clin. Pharmacol.* 33, 949(1993)
- 8) 奥田 稔ほか：耳鼻咽喉科展望 37, 754(1994)
- 9) 吉田彦太郎ほか：基礎と臨床 28, 2107(1994)
- 10) 吉田彦太郎ほか：基礎と臨床 28, 2147(1994)
- 11) 吉田彦太郎ほか：基礎と臨床 28, 2163(1994)
- 12) 社内資料：小児アレルギー性鼻炎を対象とした二重盲検比較試験(2007)
- 13) 社内資料：小児アレルギー性鼻炎を対象とした長期投与試験
- 14) 社内資料：小児アトピー性皮膚炎を対象とした二重盲検比較試験
- 15) 社内資料：小児各種皮膚疾患を対象とした長期投与試験
- 16) 社内資料：小児アレルギー性鼻炎を対象とした二重盲検比較試験(2005)
- 17) 内田昌子ほか：基礎と臨床 28, 1795(1994)
- 18) Snyder, S. H., *et al.* : *Ann. Allergy* 59, 4(1987)
- 19) Advenier, C., *et al.* : *J. Allergy Clin. Immunol.* 88, 104(1991)
- 20) Simons, F. E. R., *et al.* : *J. Allergy Clin. Immunol.* 86, 540(1990)
- 21) Braunstein, G., *et al.* : *Br. J. Clin. Pharmacol.* 33, 445(1992)
- 22) Okada, C., *et al.* : *Int. Arch. Allergy Immunol.* 103, 384(1994)
- 23) Fadel, R., *et al.* : *Clin. Allergy* 17, 373(1987)
- 24) Fabre, J. M., *et al.* : *Allergy* 50, 362(1995)

【資料請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
グラクソ・スミスクライン株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007(9:00~18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)
FAX：0120-561-047(24時間受付)

※ 製造販売元  ユーシービー・ジャパン株式会社
東京都新宿区西新宿8丁目17番1号

 GlaxoSmithKline

販売元 **グラクソ・スミスクライン株式会社**
東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

®登録商標
G02-210/14

審議結果報告書

平成24年10月22日
医薬食品局審査管理課

[販売名] ストナリニZ

[一般名] セチリジン塩酸塩

[申請者] 佐藤製薬株式会社

[申請年月日] 平成23年10月20日

[審議結果]

平成24年10月17日開催された一般用医薬品部会において、下記の承認条件を付した上で本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

[承認条件]

承認後、少なくとも3年間の安全性に関する製造販売後調査を実施すること。

審議結果報告書

平成24年10月22日
医薬食品局審査管理課

[販売名] コンタック鼻炎Z、コンタック鼻炎24

[一般名] セチリジン塩酸塩

[申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社

[申請年月日] 平成23年10月21日

[審議結果]

平成24年10月17日開催された一般用医薬品部会において、下記の承認条件を付した上で本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

[承認条件]

承認後、少なくとも3年間の安全性に関する製造販売後調査を実施すること。

審査報告書

平成 24 年 10 月 1 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	①ストナリニ Z ②コンタック鼻炎 Z、コンタック鼻炎 24
[一 般 名]	セチリジン塩酸塩
[申 請 者]	①佐藤製薬株式会社 ②グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	①平成 23 年 10 月 20 日 ②平成 23 年 10 月 21 日
[剤形・含量]	1錠中にセチリジン塩酸塩 10 mg を含有する錠剤
[申請区分]	一般用医薬品 区分 (4)
[特記事項]	なし
[審査担当部]	一般薬等審査部

審査結果

平成 24 年 10 月 1 日作成

[販 売 名]	①ストナリニ Z ②コンタック鼻炎 Z、コンタック鼻炎 24
[一 般 名]	セチリジン塩酸塩
[申 請 者]	①佐藤製薬株式会社 ②グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	①平成 23 年 10 月 20 日 ②平成 23 年 10 月 21 日
[剤形・含量]	1 錠中にセチリジン塩酸塩 10 mg を含有する錠剤

[審査結果]

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量のもとで一般用医薬品として承認して差し支えないと判断した。なお、以下の条件を付すことが適当であると判断した。

[効能・効果]	花粉、ハウスダスト（室内塵）などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和： くしゃみ、鼻みず、鼻づまり
[用法・用量]	成人（15 歳以上）1 回 1 錠を 1 日 1 回就寝前に服用する。

承認条件

承認後、少なくとも 3 年間の安全性に関する製造販売後調査を実施すること。

審査報告

平成 24 年 10 月 1 日

1. 申請品目

[販 売 名]	①ストナリニ Z ②コンタック鼻炎 Z、コンタック鼻炎 24
[一 般 名]	セチリジン塩酸塩
[申 請 者]	①佐藤製薬株式会社 ②グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	①平成 23 年 10 月 20 日 ②平成 23 年 10 月 21 日
[剤形・含量]	1錠中にセチリジン塩酸塩 10 mg を含有する錠剤
[申請時の効能・効果]	花粉、ハウスダスト（室内塵）などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和：くしゃみ、鼻みず、鼻づまり
[申請時の用法・用量]	成人（15 歳以上）1 回 1 錠を 1 日 1 回就寝前に服用する。

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は以下のとおりである。なお、本剤については専門協議を実施し、当該専門委員は本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付、20 達第 8 号）の規定により、指名した。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤は、セチリジン塩酸塩（以下、「本薬」）を有効成分とする医療用医薬品「ジルテック錠 10」と同一の製剤を新一般用有効成分含有医薬品として申請したものである。

本薬はベルギー・UCB 社で開発された抗ヒスタミン作用を有する抗アレルギー薬であり、1986 年 11 月、ベルギーにおいて鼻炎、蕁麻疹の治療薬として承認され、その後欧州を中心とした世界各国 100 ヶ国以上で承認されている。また、本剤は一般用医薬品としてアメリカ、イギリスをはじめ、中国、韓国など 23 ヶ国で承認されている。

本邦では 1998 年 6 月にユーシービージャパン株式会社と住友製薬株式会社（現大日本住友製薬株式会社）との共同開発により「ジルテック錠 5」及び「ジルテック錠 10」の承認を取得し、2005 年 10 月には剤形追加として「ジルテックドライシロップ 1.25%」（成人用）が承認され、さらに 2009 年にはジルテック錠 5 及びジルテックドライシロップ 1.25% に小児の用法・用量が追加承認された。ジルテック錠 10 については、2008 年 10 月に再審査結果（再審査期間：1998 年 6 月 30 日～2004 年 6 月 29 日）が公表され、薬事法第 14 条第 2 項第 3 号のイからハまでのいずれにも該当せず、本剤の安全性及び有効性が確認された。なお、本申請は、ユーシービージャパン株式会社、佐藤製薬株式会社及びグラクソ・スミスクライン株式会社との共同開発によるものである。

本薬はアレルギー反応の即時相及び遅発相に作用する薬剤であり、即時相では選択的な H₁ 受容体拮抗作用と肥満細胞からのロイコトリエン遊離抑制作用によりアレルギー症状を改善し、遅発相では好酸球の遊走と活性化を抑制することによりアレルギー性の炎症の持続と進展を抑制するとされている。また、アドレナリン受容体、ドパミン受容体、アセチルコリン受容体及びセロトニン受容体にはほとんど親和性を示さないことが報告されており、本薬は選択的な H₁ 受容体拮抗作用を持つ。本薬は脳への移行性も低いことから、第 1 世代抗ヒスタミン薬で認められる抗コリン作用や中枢抑制作用による副作用の軽減が期待される第 2 世代抗ヒスタミン薬とされている。

本剤を一般用医薬品とすることの意義として申請者は、本剤は吸収が早く、不快な症状を早く改善することが期待でき、1 日 1 回の服用で持続的に抗ヒスタミン作用の効果を発揮するという利点から患者の選択肢が広がり、使用者のライフスタイルに合わせた薬剤の選択が可能となると述べている。

なお、2010 年 10 月にラセミ体である本薬から単一の R-エナンチオマーであるレボセチリジン塩酸塩にした「ザイザル錠 5mg」がグラクソ・スミスクライン株式会社により医薬品として承認を取得している。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本剤は、医療用医薬品「ジルテック錠 10」と同一製剤である。医療用医薬品申請時の規格及び試験方法に関する資料が提出されているが、溶出試験については平成 17 年 12 月 1 日付薬食審査発第 1201002 号通知「医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験（案）等について」に基づき変更された。また、製剤均一性については、新たに実施した試験に関する資料が提出された。

機構は、規格及び試験方法について特段の問題はないと判断した。

ハ. 安定性に関する資料

安定性に関する資料として、医療用医薬品申請時の加速試験成績が提出され、溶出性については、本剤の申請に際して新たに実施した試験結果の資料が提出された。

機構は、安定性について特段の問題はないと判断した。

ニ. 薬理作用に関する資料

薬理作用に関する資料として、医療用医薬品申請時の申請資料概要が参考資料として提出され、当該試験成績が資料概要にまとめられており、新たな試験は行われていない。

ホ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

吸収・分布・代謝・排泄に関する資料として、医療用医薬品申請時の申請資料概要が参考資料として提出され、当該試験成績が資料概要にまとめられており、新たな試験は行われていない。

ヘ. 毒性に関する資料

毒性に関する資料として、医療用医薬品申請時の申請資料概要が参考資料として提出され、当該試験成績が資料概要にまとめられており、新たな試験は行われていない。

ト. 臨床試験に関する資料

<提出された資料の概略>

医療用医薬品申請時に提出された国内の臨床試験成績として、健康人を対象とした第Ⅰ相試験2試験、アレルギー性鼻炎患者を対象とした後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験各1試験成績が提出された(表1)。また、医療用医薬品の申請に際し本邦において後期第Ⅱ相試験を行うにあたり参考にした海外臨床試験(季節性アレルギー性鼻炎患者を対象患者とした2試験)が提出された。更に、市販後の情報として使用成績調査に関する資料が提出された。

表1 医療用医薬品の申請時に提出された国内の臨床試験成績

試験区分	添付資料番号	対象	試験の種類	施設数	症例数	用法・用量	投与期間	主な評価項目
第Ⅰ相試験	単回投与	健康成人男子		1	15	本薬 2.5mg, 5mg, 10mg, 20mg, 30mg, を各々単回投与	1日間	安全性及び薬物動態
	反復投与	健康成人男子		1	22	本薬 10mg: 1日2回 本薬 20mg: 1日1回 本薬 30mg: 1日1回 プラセボ	7日間	安全性、薬物動態及びアレルギー性皮膚反応
後期第Ⅱ相	ト-1	通年性アレルギー性鼻炎	二重盲検比較試験	30	156	本薬 5mg: 本薬 5mg錠とプラセボ錠それぞれ1錠を1日1回(就寝前)服用 本薬 10mg: 本薬 10mg錠とプラセボ錠それぞれ1錠を1日1回(就寝前)服用 本薬 20mg: 本薬 10mg錠2錠を1日1回(就寝前)服用	2週間	鼻症状の全般改善度
第Ⅲ相	ト-2	通年性アレルギー性鼻炎	二重盲検比較試験	31	230	本薬 10mg: 朝食後にケトチフェンプラセボ1カプセル、就寝前に本薬 10mg1錠、ケトチフェンプラセボ1カプセルを服用 ケトチフェン 1mg: 朝食後にケトチフェン 1mg1カプセル、就寝前にセチリジンプラセボ1錠、ケトチフェン 1mg1カプセルを服用	4週間	鼻症状の全般改善度

(1) 有効性

本邦における医療用医薬品の開発は、第Ⅰ～Ⅲ相まで全て国内臨床試験を実施している。国内後期第Ⅱ相試験(ト-1)では本薬の通年性アレルギー性鼻炎患者に対する至適用量を検討しており、全般改善度において、本薬 10mg/日群の「中等度改善」以上の改善率が53.8%(21/39例)と20mg/日群の37.8%(17/45例)、5mg/日群の27.0%(10/37例)に比較して高い改善率を示し用量に相関した改善率はみられなかった。また、同様に、背景因子別最終全般改善度において抗アレルギー薬の投与が最も効果的と言われている「くしゃみ鼻汁型」においても「中等度改善」以上の改善率は、本薬 10mg/日群が最も高い改善率を示した。以上より、本薬のアレルギー性鼻炎に対する至適用量は本薬 10mg/日とされた。(表2)

表2 最終全般改善度(国内後期第Ⅱ相試験(ト-1))

投与群	症例数	最終全般改善度(%)					中等度改善以上(%)	検定法及び検定結果
		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化		
5mg群	37	1 (2.7)	9 (24.3)	16 (43.2)	11	0	10 (27.0)	多重比較 (Tukey型) 10>5 p=0.209 20>5 p=0.509 10>20 p=0.716
10mg群	39	5 (12.8)	16 (41.0)	7 (17.9)	11	0	21 (53.8)	
20mg群	45	6 (13.3)	11 (24.4)	16 (35.6)	11	1	17 (37.8)	

国内第Ⅲ相試験（ト-2）では通年性アレルギー性鼻炎患者（鼻症状が原則として中等症～重症の患者）を対象とした二重盲検比較試験が行われた。ケトチフェンマル酸塩（以下、「ケトチフェン」）を対照薬とし、主たる評価項目を全般改善度として評価がなされた。その結果、「中等度改善」以上の改善率は本薬投与群 47.9%（45/94 例）、ケトチフェン投与群 38.3%（31/81 例）であり、本薬投与群が高い改善率を示したものの群間に有意な差は認められなかった。また、同等性検定の結果、本薬投与群の改善率はケトチフェン投与群と同等と判断された。さらに、症状別改善度についても同様に群間に有意な差は認められなかった。以上により、本薬の改善率はケトチフェンと同等と判断された（表 3）。

使用成績調査では、アレルギー性鼻炎患者における有効率は 89.2%（2131/2390 例）であった。

表 3 全般改善度（国内第Ⅲ相試験（ト-2））

投与群	症例数	最終全般改善度（%）					中等度改善以上（%）	検定法及び検定結果	改善率の差の点推移値（90%信頼区間）
		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化 ^{a)}			
本薬投与群	94	12 (12.8)	33 (35.1)	27 (28.7)	20	2	45 (47.9)	U検定 p=0.388 同等性検定 ^{b)} p=0.004	9.6% (-2.8~22.0%)
ケトチフェン投与群	81	7 (8.6)	24 (29.6)	33 (40.7)	14	3	31 (38.3)		

a) 「軽度悪化」、「中等度悪化」、「著明悪化」を含む

b) ハンディキャップ法 (Δ=0.1)

表 4 症状別改善度（国内第Ⅲ相試験（ト-2））

症状	投与群	症例数	消失	著明改善	改善	不変	悪化	不明*	U検定
くしゃみ	本薬投与群	94	16 (18.2)	5 (5.7) (23.9)	23 (26.1) (50.0)	42	2	6	n. s.
	ケトチフェン投与群	81	12 (15.8)	6 (7.9) (23.7)	19 (25.0) (48.7)	37	2	5	
鼻汁	本薬投与群	94	10 (10.9)	8 (8.7) (19.6)	40 (43.5) (63.1)	32	2	2	n. s.
	ケトチフェン投与群	81	12 (14.8)	12 (14.8) (29.6)	24 (29.6) (59.3)	30	3	0	
鼻閉	本薬投与群	94	21 (22.8)	2 (2.2) (25.0)	26 (28.3) (53.3)	42	1	2	n. s.
	ケトチフェン投与群	81	13 (16.9)	4 (5.2) (22.1)	24 (31.2) (53.2)	32	4	4	

() : 上段 %、下段 累積% *%算出、検定には含めず n.s. : not significant

(2) 安全性

後期第Ⅱ相試験（ト-1）において、20mg/日群には眠気以外の中枢抑制によると思われる倦怠感の発現がみられたものの、概活安全度はいずれの群でも約 90%「安全性に問題なし」とされており、群間に差は認められなかったことから安全性に問題はないとされた。また、国内第Ⅲ相試験（ト-2）においては、本薬の概活安全度はケトチフェンに比し、有意に優れており、眠気の発現率についても本薬は 3.6%（4/110 例）、ケトチフェンは 16.8%（17/101 例）と本薬の方が有意に低かった（p = 0.002）。

使用成績調査では、副作用発現症例率は 3.59%（207/5,759 例）であり、そのうちの 2 例が重篤な副作用であった。その内訳は死亡及び倦怠感が各 1 件で、いずれも当該患者は 80 歳以上であり、皮膚疾患

に対する症例であった。死亡例については、糖尿病又は他の合併症が死亡原因となった可能性が強いと考えられており、死亡原因がはっきりしないため、因果関係を否定できないとされている。また、倦怠感については、倦怠感によって入院したため、重篤な副作用とされているが、高齢であるため大事をとって入院したものであり、他に服用していた医薬品と本薬の投与を中止したところ症状は回復したことから、本薬との因果関係は否定できないとされている。

<審査の概略>

本剤の再審査は2004年6月に終了し、薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないと判断されている。これを踏まえ、本審査では、本剤を一般用医薬品として使用する際に留意すべき事項として以下の検討を行った。

○有効性について

医療用医薬品の本薬の申請に際して実施された国内第Ⅲ相試験の被験者選択基準には「原則として中等症～重症の患者」が設定されており、当該試験は重症度の高い患者を対象に実施されたと考えられた。

そこで機構は、当該疾患における本剤の対象（いわゆる軽症の範囲）を明確にすることが必要であると考え、本剤の軽症例での有効性について説明を求めた。

申請者は、一般用医薬品は軽度な疾病に伴う症状の改善を目的としており、本剤の対象としてはアレルギー性鼻炎患者のうち軽症から中等症が考えられるとした上で今回新たに国内第Ⅲ相試験（ト・2）の解析を試みた。なお、当該試験実施当時と「アレルギー疾患診断・治療ガイドライン2010（社団法人日本アレルギー学会）版」（以下、「現行ガイドライン」）の重症度分類を比較すると判定基準に大きな差異は認められなかった。解析の結果、中等症の患者に対する本薬投与群とケトチフェン投与群の最終全般改善度における「中等度改善」以上の改善率は、それぞれ47.1%（24/51例）、26.8%（11/41例）であった（表5）。従って、中等症患者に対する有効性は、既に一般用医薬品に転用されているケトチフェンと同程度と判断された。一方、軽症の患者については、当該試験においてアレルギー性鼻炎患者の鼻症状ごとの改善率を解析し直し、軽症（程度+）と判定された患者に対する各症状の程度別改善効果について評価を行った。その結果、本薬投与群又はケトチフェン投与群の「改善以上」の改善率（症状が消失した割合）は、くしゃみではそれぞれ25.0%（10/40例）、20.0%（8/40例）、鼻汁では同様に23.5%（4/17例）、30.0%（6/20例）、鼻閉では同様に30.0%（12/40例）、25.9%（7/27例）であった（表6）。全ての鼻症状において本薬はケトチフェンと有意差はなく、軽症の症状においても同程度の効果が得られると判断された。また、使用成績調査におけるアレルギー性鼻炎患者に対する重症度別の有効率は、軽度が90.0%（765/850例）、中等度が90.3%（1,216/1,346例）であることが示されたが、当該調査においては重症度の判定基準は設けられておらず、問診による医師の判断によって重症度が判定されたものであった。

表5 重症度別最終全般改善度（第Ⅲ相臨床試験）

薬剤	重症度	症例数	改善度					中等度改善以上 (%)	検定 (群間比較)	
			著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化		U 検定	Fisher
本薬群	重症	43	6	15	13	9	0	48.8	重症: n. s. (p = 0.799) 中等症: n. s. (p = 0.322) 合計: n. s. (p = 0.388)	重症: n. s. (p = 0.558) 中等症: n. s. (p = 0.078) 合計: n. s. (p = 0.459)
	中等症	51	6	18	14	11	2	47.1		
	合計	94	12	33	27	20	2	47.9		
ケトチフェン群	重症	40	2	18	12	8	0	50.0	重症: n. s. (p = 0.799) 中等症: n. s. (p = 0.322) 合計: n. s. (p = 0.388)	重症: n. s. (p = 0.558) 中等症: n. s. (p = 0.078) 合計: n. s. (p = 0.459)
	中等症	41	5	6	21	6	3	26.8		
	合計	81	7	24	33	14	3	38.3		

n. s. : not significant

表6 鼻症状に対する改善効果（第Ⅲ相臨床試験）

症状	薬剤	程度	症例数	症状改善度						改善以上 (%)	U 検定 (群間比較)
				消失	著明改善	改善	不変	悪化	不明		
くしゃみ	本薬群	+++	13	2	5	3	3	-	-	76.9	程度+++ : n. s. (p = 0.974) 程度++ : n. s. (p = 0.394) 程度+ : n. s. (p = 0.374) 程度- : - 合計 : n. s. (p = 0.976)
		++	35	4	-	20	9	2	-	68.6	
		+	40	10	-	-	30	0	-	25.0	
		-	6	-	-	-	-	0	6	0.0	
		合計	94	16	5	23	42	2	6	46.8	
	ケトチフェン群	+++	10	0	6	3	1	-	-	90.0	
		++	26	4	-	16	6	0	-	76.9	
		+	40	8	-	-	30	2	-	20.0	
		-	5	-	-	-	-	0	5	0.0	
		合計	81	12	6	19	37	2	5	45.7	
鼻汁	本薬群	+++	33	2	8	12	11	-	-	66.7	程度+++ : n. s. (p = 0.904) 程度++ : n. s. (p = 0.463) 程度+ : n. s. (p = 0.891) 程度- : - 合計 : n. s. (p = 0.326)
		++	42	4	-	28	10	0	-	76.2	
		+	17	4	-	-	11	2	-	23.5	
		-	2	-	-	-	-	0	2	0.0	
		合計	94	10	8	40	32	2	2	61.7	
	ケトチフェン群	+++	38	2	12	11	13	-	-	65.8	
		++	23	4	-	13	5	1	-	73.9	
		+	20	6	-	-	12	2	-	30.0	
		-	0	-	-	-	-	0	0	-	
		合計	81	12	12	24	30	3	0	59.3	
鼻閉	本薬群	+++	12	1	2	3	6	-	-	50.0	程度+++ : n. s. (p = 0.211) 程度++ : n. s. (p = 0.680) 程度+ : n. s. (p = 0.896) 程度- : n. s. (p = 1.000) 合計 : n. s. (p = 0.366)
		++	40	8	-	23	9	0	-	77.5	
		+	40	12	-	-	27	1	-	30.0	
		-	2	-	-	-	-	0	2	0.0	
		合計	94	21	2	26	42	1	2	52.1	
	ケトチフェン群	+++	8	0	4	3	1	-	-	87.5	
		++	40	6	-	21	12	1	-	67.5	
		+	27	7	-	-	19	1	-	25.9	
		-	6	-	-	-	-	2	4	0.0	
		合計	81	13	4	24	32	4	4	50.6	

n. s. : not significant

以上により機構は、軽症から中等症患者における本剤の有効性はケトチフェン製剤と同程度と考えた。使用成績調査については、重症度の判定基準が厳密ではなく比較対象がないことから客観的な評価は困難であるが、いわゆる軽症における本剤の有効性自体を否定するものではないと考えた。これらに基づき、一般用医薬品の対象とされるべき患者における本剤の有効性自体が否定されるものではないと判断した。なお市販時には、製造販売業者が本審査における論点について薬剤師への適切な情報提供を行い、本剤の適正使用に努めることが必要である。

○安全性について

医療用医薬品の最新の添付文書（平成 24 年 5 月改訂）では、本剤の重大な副作用について、①ショッ

ク、アナフィラキシー様症状、②痙攣、③肝機能障害、黄疸、④血小板減少が情報提供されている。なお、これらのうち①ショック、アナフィラキシー様症状、③肝機能障害、黄疸及び④血小板減少は自発報告によるものであり頻度不明とされている。また、②痙攣については、医療用医薬品承認時に、海外の使用上の注意の記載に準じて記載され、頻度は0.1%未満として設定されている。機構は、これらの副作用は医療用医薬品申請時の臨床試験及び使用成績調査では発現していないが、重篤な状態に至る恐れがあるため、症状があらわれた場合には直ちに医師の診療を受ける必要があることを使用者に注意喚起する必要があると考える。

また、その他の副作用としては、以下の情報提供がなされている。

	副作用頻度		
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注)}
精神神経系	眠気、倦怠感	頭痛、頭重感、ふらふら感、しびれ感、めまい、浮遊感	不眠、振戦、抑うつ、激越、攻撃性、無力症、錯感覚、幻覚、不随意運動、意識消失、健忘、自殺念慮
消化器	口渇、嘔気、食欲不振	胃不快感、下痢、消化不良、腹痛、腹部不快感、胃痛、口唇炎、便秘、口唇乾燥感、嘔吐、味覚異常、口内炎	腹部膨満感、食欲亢進
循環器		動悸、血圧上昇、不整脈（房室ブロック、期外収縮、頻脈、発作性上室性頻拍、心房細動）	
血液	好酸球増多	好中球減少、リンパ球増多、白血球増多、白血球減少、単球増多、血小板増加、血小板減少	
過敏症		発疹、蕁麻疹、浮腫、かぶれ、そう痒感、血管浮腫	多形紅斑
眼		結膜充血、霧視	眼球回転発作
肝臓	ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、総ビリルビン上昇	Al-P 上昇	
腎臓・泌尿器		尿蛋白、BUN 上昇、尿糖、ウロビリノーゲンの異常、頻尿、血尿	排尿困難、遺尿、尿閉
その他		耳鳴、月経異常、胸痛、ほてり、息苦しさ	関節痛、手足のこぼり、嗅覚異常、鼻出血、脱毛、咳嗽、体重増加、筋肉痛

注) 市販後の自発報告等又は外国での報告のため頻度不明

本剤を一般用医薬品として使用した際にこれらの副作用が発現した場合には、医学・薬学的に適切な対応を実施する必要があることから、基本的に直ちに使用を中止して医師又は薬剤師に相談するよう注意喚起する必要があると考えられる。ただし、口渇、便秘、下痢及び眠気については、抗ヒスタミン薬として一般的な副作用であり、軽度で一過性であれば直ちに服用を中止する必要は無いと考えられる。従って、これらの症状については、持続又は増強がみられた場合には、服用を中止し、医師又は薬剤師に相談することで、安全性上問題はないと判断した。

精神神経系の副作用の「自殺念慮」について、国内では3例集積されており、うち2例は重篤な副作用として報告されていること及び企業中核データシート (CCDS) にも記載されていることから機構は、本剤の承認にあたり、添付文書で明記すべきと考えた。これに対し、申請者は、これらの3例のうち、発現時の状況が不明であった1例を除く2例は「抑うつ状態」若しくは「うつ状態」であったことから「自殺念慮」と記載する必要はなく、「抑うつ」の症状があらわれた時点で、直ちに服用を中止させ、医師又は薬剤師に相談するよう注意喚起をすることで、「自殺念慮」の副作用に対処することは可能と説明した。機構は医療用の添付文書に「自殺念慮」を追記した際、社会的な影響からあえて「抑うつ」では読み込まずに追記させた背景があることから、一般用医薬品においても「抑うつ」とは別に注意喚起することが適切であると判断し、添付文書の「相談すること」の項に一般使用者にわかりやすい表現に読

み替えた「自殺願望」を記載し、更に情報提供資料に注意喚起を盛り込むよう申請者に求めた。申請者は、添付文書及び情報提供資料に「自殺願望」に関する記載を追記した。なお、これら3例はいずれも自殺したい気分になったものの、自殺を企てた症例はなく、重大な副作用に分類されていない。従って、機構は、安全性の観点から本剤を一般用医薬品として使用することに問題はないと判断したが、「自殺念慮」について、使用者に注意喚起することは安全性を確保する上で重要であると考えた。専門協議においても「自殺念慮（自殺願望）」に関する注意喚起について議論がなされた。「自殺念慮」を医療用医薬品と同様に一般用医薬品の添付文書においても記載すること、及び「自殺念慮」を一般使用者にわかりやすい表現として「自殺願望」に読み替えることが妥当であるとされた。また、薬剤師が一般使用者に適切な情報提供を行うために副作用報告時の情報を販売店向け情報提供資料に詳細に記載することが望ましいと意見がなされた。機構は、申請者に情報提供資料の充実を求め、申請者は対応した。

使用成績調査において、重篤な副作用が2例報告されており、そのうち1例は、原因が不明の死亡例であったが、糖尿病又は他の合併症が死亡原因となった可能性が強いと考えられており、死亡原因がはっきりしないため、因果関係を否定できないとされている。また、他の1例は倦怠感によって入院したため、重篤な副作用とされているが、高齢であるため大事をとって入院したものであり、他に服用していた医薬品と本薬の投与を中止したところ症状は回復したことから、本薬との因果関係は否定できないとされている。以上より、この2例は本剤の安全性を否定するものではないと機構は判断した。

高齢者（65歳以上）への投与について、申請者は、使用成績調査で1,404例高齢者に対する投与症例があり、そのうち39例で副作用が認められた。高齢者群の副作用発現症例率は2.78%（39/1,404例）であるのに対し、成人群（15歳以上65歳未満）は3.96%（166/4,192例）であったことから、高齢者で副作用の発現率が高くなる傾向は認められず、加齢による影響はないと考えた。しかし、本剤の排泄経路は主として腎臓であることから、高齢者では腎機能が低下していることが多いことを踏まえ医療用では高齢者への投与は慎重投与としている。従って、一般用医薬品である本剤の使用上の注意「相談すること」に「高齢者」を設定し、注意喚起を行うと説明し、機構はこれを妥当と判断した。

妊婦又は妊娠している可能性のある者への投与について、申請者は、動物実験（ラット）で胎盤を通過することが報告されており、妊婦における安全性に関するデータが十分でないことから、使用上の注意「してはいけないこと」に記載するとしており、機構はこれを妥当と判断した。

授乳婦について、ヒト乳汁中へ移行することが報告されており、特に乳・幼児では中毒によって痙攣を起こすことが報告されていることから、機構は、使用上の注意「してはいけないこと」に「授乳中の人は本剤を服用しないか、本剤を服用する場合は授乳を避けること」と設定することは妥当と判断した。

長期投与の安全性について、使用成績調査において6ヵ月以上長期使用された174例のうち、副作用は3例3件（いずれも傾眠）であった。長期使用による副作用発現率の上昇は認められない。

過量投与の安全性については、第I相試験で1日30mgを単回投与及び7日間反復投与されているが、特に問題となる所見は認められなかった。また、医療用医薬品の添付文書では、過量投与によって、錯乱、散瞳、落ち着きのなさ、鎮静、傾眠、昏迷、尿閉があらわれることがあると注意喚起されている。

以上の安全性プロファイルを踏まえ、機構は、本剤を一般用医薬品として使用することについて特段問題はないと判断した。

○現状のアレルギー性鼻炎の治療における本剤の位置付けについて

アレルギー性鼻炎は鼻粘膜 I 型アレルギー疾患で、原則的に発作性反復性のくしゃみ、水性鼻漏、鼻閉を 3 主徴とし通年性と季節性（花粉症）のカテゴリーに分かれている。現行ガイドラインでは、これらのアレルギー性鼻炎に対して重症度及び病型（くしゃみ・鼻漏型、鼻閉型、充全型）に応じて細かく治療法を推奨している。

当該ガイドラインによれば、第 2 世代抗ヒスタミン薬による治療の対象患者は通年性アレルギー性鼻炎では軽症及び一部のくしゃみ・鼻漏型中等症患者、花粉症では初期治療及び軽症患者とされており、軽度な疾病に伴う症状の改善等を目的としている一般用医薬品の対象としては、これらの患者が適当であろうと機構は考える。

エピナスチン塩酸塩^{*}を除く他の一般用医薬品抗ヒスタミン薬は、1 日 2 回もしくは 3 回の投与であるのに対し、本剤は、エピナスチン塩酸塩^{*}と同様に 1 日 1 回の投与であることから使用者にコンプライアンス良く服用させることが期待できる。また、本薬は、ケチフェンフマル酸塩やエピナスチン塩酸塩^{*}と比較して選択的にヒスタミン H₁ 受容体を阻害し、アドレナリン α_1 受容体や 5-HT_{2A} 受容体等への親和性はほとんどないという特徴がある（H. Nonaka, *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, 1998, 345, 111–117.）。更に、フェキソフェナジン塩酸塩と比較すると持続的な効果を有するという報告（S. Hyo, *et al.*, *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2005, 94, 457–464.）もあり、本剤はアレルギー性鼻炎に対して 1 日 1 回の投与で持続的に症状を緩和させることが期待できると考える。

本剤の安全性については、最も頻度が高い副作用は眠気と報告されており、国内第Ⅲ相臨床試験では 3.6%、使用成績調査では 2.59%の頻度で発生している。国内第Ⅲ相臨床試験結果では第 2 世代抗ヒスタミン薬であるケチフェンフマル酸塩に比べて有意に低い頻度ではあったが、医療用医薬品の添付文書では服用後は乗物や機械類を操作しないよう注意喚起されており、本剤でも使用者に十分に情報提供する必要があると考える。一方、近年、抗ヒスタミン薬の鎮静性の副作用として、従来の眠気といった主観的なものとは別に、自覚症状を伴わない認知機能障害（いわゆるインペアード・パフォーマンス、以下、IP）に関する報告がなされている（I. Hindmarch *et al.*, *Clin. Exp. Allergy*, 1999, 29, 133–142）。国際的なコンセンサス会議 CONGA（Consensus Group on New Generation Antihistamines）では、理想的な抗ヒスタミン薬の条件の一つとして IP（鎮静性）が存在しないことを推奨している（S. T. Holgate *et al.*, *Clin. Exp. Allergy*, 2009, 33, 1305–13024.）。現在、客観的に鎮静性を評価する方法の一つとして PET（Positron Emission Tomography）を用いた脳内 H₁ 受容体占拠率（以下、脳内占拠率）による評価が試みられており、抗ヒスタミン薬の鎮静作用の強弱は、薬物の脳内への移行率の差によって生じることが明らかにされている（K. Yanai *et al.*, *Pharmacol. Ther.*, 2007, 113, 1–15）。この谷内らの報告では、抗ヒスタミン薬の脳内占拠率によって鎮静性の分類がされており、20%以下で「非鎮静性」、20～50%で「軽度鎮静性」、50%以上で「鎮静性」としている。その中で脳内占拠率と眠気及び IP との関係についても検討されており、有意に IP が発生するのは 50～60%であるとされている。本薬 10mg の脳内占拠率は 20%以下と報告されていることから、鎮静性の分類は「非鎮静性」となる。このように、抗ヒスタミン薬の鎮静性の副作用の考え方は、従来の眠気という主観的な指標だけではなく、PET を用いた脳内占拠率等に基づき IP の評価を行うなど、客観的な評価法の採用が試みられつつある。しかし、脳内占拠率による鎮静性の分類方法や IP の評価等については更なるエビデンスの積み重ねが必要とされており、現状においては、本剤の IP の潜在性及びその程度を明白にすることは難しいこと等を踏まえ、本剤の添付文書への IP に係る注意喚起の記載は現時点では困難と判断した。ただし、本剤は IP が全く起きない

^{*}情報公表時に訂正（訂正前：エピナスチンフマル酸塩）

ことが否定できないことから、IPに関連する注意事項等を使用者に情報提供することが必要であると考えられる。

医療用医薬品ではラセミ体である本薬から単一のR-エナンチオマーであるレボセチリジン塩酸塩製剤に変更されて、従来品と共に販売されているが、当該医療用医薬品の審査当時において機構は本薬10mgとレボセチリジン塩酸塩5mgの有効性は臨床的に同等であり、安全性もセチリジンとほぼ同等と考えられるとされている（医療用医薬品：「ザイザル錠5mg」の審査報告書[※]）。また、ザイザル錠5mgの使用成績調査の中間報告においても、ジルテック錠の使用成績調査と有効性及び安全性は同様であったと説明されている。機構は、本薬10mgと有効性及び安全性が同等であるレボセチリジン塩酸塩5mgを開発した経緯について申請者に説明を求めた。申請者は、欧米では、キラル構造を有する医薬品開発の指針が発行されており、この指針に基づいてヒトヒスタミンH₁受容体に対する親和性が強いレボセチリジンを有効成分とする製剤が開発されたと説明された。レボセチリジン塩酸塩5mgの有効性及び安全性に関する研究は数多くされており、臨床的な客観性で抗ヒスタミン薬の鎮静作用を評価したレビュー（K. McDonald *et al.*, *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 2008, 23, 555–570）によるとレボセチリジン塩酸塩はフェキソフェナジン塩酸塩よりも鎮静作用発生比率が低かったという報告もあり、本薬より眠気やIPを起こしにくいことが示唆されている。しかし、いずれにしても本薬の安全性等を否定するものではなく、ザイザル錠5mg販売後医療用医薬品としてジルテック錠10等が併存していることを考えると、現時点においては、本剤を一般用医薬品とすることを否定するものではないと判断した。

※：http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201000063/34027800_22200AMX00949_A100_1.pdf

◎効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

○効能・効果について

医療用ジルテック錠10の効能・効果は「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症」と設定されているが、本剤の効能・効果は、平成22年11月24日付薬食審査発1124第4号通知に基づき、本剤のアレルギー性鼻炎に限定して臨床試験結果を再解析した。その結果、本剤は一般用医薬品対象患者に対してもアレルギー性鼻炎に対する有効性が期待できることから、本剤の効能・効果は、既に一般用医薬品に転用された抗アレルギー薬の効能・効果と同一の表現、「花粉、ハウスダスト（室内塵）などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和：くしゃみ、鼻みず、鼻づまり」と設定された。

機構は、効能・効果について問題はないと判断した。

○用法・用量について

医療用ジルテック錠10の用法・用量は、成人に対しては、「通常、成人にはセチリジン塩酸塩として1回10mgを1日1回、就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日20mgとする。」と設定されているが、一般用医薬品である本剤は使用者の自己判断で用量を増減することは適切ではないため、用法・用量は「成人（15歳以上）1回1錠を1日1回就寝前に服用する。」と設定された。

なお、服用時期については、通年性アレルギー患者は早朝の発作に悩まされることが多く、就寝前投与により、早朝の発作の抑制及び中枢抑制による副作用の軽減ができることから、本邦での臨床試験は就寝前投与で実施されており、その有効性及び安全性が確認されていることから本剤も同様に設定され

ている。

機構は、用法・用量について問題ないと判断した。

○使用上の注意について

機構は、本剤の使用上の注意について、適正使用等の観点から以下のように整備することが必要と判断した。

「相談すること」の項に「気管支ぜんそく、アトピー性皮膚炎等の他のアレルギー疾患の診断を受けたことがある人」を設定させたことについて、これらの疾患を合併する、あるいは既往歴を有する人では、それらの疾患の存在を踏まえた専門的な治療を必要とする場合もあり、本剤によるセルフメディケーションの対象となり得るかそれぞれの使用者の状況に応じて慎重に判断する必要があると機構は考え、追記させた。また、「相談すること」の項に記載されていた用法・用量に関する注意喚起は、「用法・用量に関連する注意」の項に記載をすることで、使用者にわかりやすく注意喚起を行えると機構は判断し、記載を整備させた。

使用上の注意（下線部は機構が指摘し、変更した箇所）

- してはいけないこと**
(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなります)
- 次の人は、服用しないでください
(1) 本剤又は本剤の成分、ピペラジン誘導体（レボセチリジン、ヒドロキシジンを含む）によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
(2) 次の診断を受けた人。
腎臓病
(3) 15歳未満の小児。
(4) 妊婦又は妊娠していると思われる人。
 - 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も使用しないでください
他のアレルギー用薬（皮膚疾患用薬、鼻炎用内服薬を含む）、抗ヒスタミン剤を含有する内服薬等（かぜ薬、鎮咳去痰薬、乗物酔い薬、催眠鎮静薬等）及びテオフィリン、リトナビル又はピルシカイニド塩酸塩水和物を含有する内服薬
 - 服用後、乗物又は機械類の運転操作をしないでください
(眠気等があらわれることがあります。)
 - 授乳中の方は本剤を服用しないか、本剤を服用する場合は授乳を避けてください
 - 服用前後は飲酒しないでください

- 相談すること**
- 次の人は服用前に医師又は薬剤師にご相談ください
(1) 医師の治療を受けている人。
(2) 次の診断を受けた人。
肝臓病、てんかん
(3) てんかん又はけいれん発作を起こしたことがある人。
(4) 高齢者。
(5) 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人。
(6) アレルギーによる症状か他の原因による症状かはっきりしない人。
(7) 気管支ぜんそく、アトピー性皮膚炎等の他のアレルギー疾患の診断を受けたことがある人。
 - 服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性がありますので、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師にご相談ください

関係部位	症状
精神神経系	倦怠感、頭痛、頭重感、ふらふら感、しびれ感、めまい、浮遊感、不眠、ふるえ、抑うつ、自殺願望、興奮、攻撃性、無力感、知覚異常、幻覚、 <u>不随意運動意志に反する体の動き、意識消失、健忘</u>
消化器	<u>悪心吐き気・嘔吐、食欲不振、胃部不快感、消化不良、腹痛、腹部不快感、胃痛、口唇炎、口唇の乾燥感、味覚異常、口内炎、腹部膨満感、食欲亢進、舌のはれ</u>

循環器	動悸、血圧上昇、不整脈
皮膚	発疹・発赤、じんましん、むくみ、かぶれ、かゆみ、水ぶくれ
目	充血、かすみ、眼球回転発作異常な眼球の動き、まぶたのはれ
呼吸器	息苦しさ、せき
泌尿器	尿蛋白、尿糖、頻尿、血尿、排尿困難、尿失禁
その他	耳なり、月経異常、胸痛、ほてり、息苦しさ、関節痛、手足のこわばり、嗅覚異常、鼻出血、脱毛、せき、体重増加、筋肉痛、発熱

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けてください。

症状の名称	症状
ショック (アナフィラキシー)	服用後すぐに、皮膚のかゆみ、じんましん、声のかすれ、くしゃみ、のどのかゆみ、息苦しさ、動悸、意識の混濁等があらわれる。
けいれん	
肝機能障害	発熱、かゆみ、発疹、黄疸、(皮膚や白目が黄色くなる)、褐色尿、全身のだるさ、食欲不振等があらわれる。
血小板減少	血液中の成分である血小板の数が減ることにより、鼻血、歯ぐきからの出血、青あざ等の出血症状があらわれる。

3. 服用後、次の症状があらわれることがありますので、このような症状の持続又は増強がみられた場合には、服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師にご相談ください

口のかわき、便秘、下痢、眠気

4. 1週間位服用しても症状がよくなる場合は服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師にご相談ください。

5. 症状の改善がみられても2週間を超えて服用する場合は、医師又は薬剤師にご相談ください。

用法・用量に関連する注意 (下線部は機構が指摘し、変更した箇所)

<用法・用量に関連する注意>

- (1) 定められた用法・用量を厳守してください。
- (2) 花粉など季節性アレルギー性鼻炎による症状に使用する場合は、花粉飛散期に入って症状が出始めた時、症状の軽い時期からの服用が効果的です。
- (3) 1週間服用しても症状の改善がみられない場合又は症状の改善がみられても2週間を超えて服用する場合は、この文書を持って医師又は薬剤師にご相談ください。
- (4) 錠剤の取り出し方
右図のように錠剤の入っているPTPシートの凸部を指先で強く押し、裏面のアルミ箔を破り、取り出してお飲みください。(誤ってそのまま飲み込んだりすると食道粘膜に突き刺さる等思わぬ事故につながります。)

3. 総合評価

以上の検討結果を行った結果、機構は本剤を一般用医薬品として、以下の効能・効果、用法・用量において承認して差し支えないと判断した。なお、以下の承認条件を付すことが適当であると判断した。

[効能・効果] 花粉、ハウスダスト(室内塵)などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和：
しゃみ、鼻みず、鼻づまり

[用法・用量] 成人(15歳以上)1回1錠を1日1回就寝前に服用する。

承認条件

承認後、少なくとも3年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。

服用前にこの文書を必ずお読みください。
また、必要な時に読めるよう保管してください。



中性脂肪異常改善薬/イコサペント酸エチル
エパデールT 第1類医薬品

- ◆エパデールTは、医療用成分のイコサペント酸エチルを主成分とし、健康診断等で指摘された境界領域の中性脂肪値を改善するお薬です。
- ◆中性脂肪異常は、脂質代謝のバランスが崩れて血中の中性脂肪が異常に増えた状態であり、中性脂肪異常の改善は、生活習慣病や心血管疾患等の動脈硬化性疾患を発症するリスクの軽減につながります。
- ◆イコサペント酸エチルには、肝臓での過剰な中性脂肪合成を抑え、血中の余分な中性脂肪の代謝をはやくして中性脂肪の高値を改善する作用があります。また、その他の作用として、動脈のしなやかな弾力性を保持する作用や、血小板の凝集をおさえ血流をスムーズな状態に導く作用があります。

服用にあたっての重要な注意

○中性脂肪異常の改善には、生活習慣の改善(食事・運動・禁煙)をあわせておこなうことが大切です。



使用上の注意



してはいけないこと

(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなります)

次の人は服用しないでください

- (1) 20才未満の人。
- (2) 出血している人。
(血友病、毛細血管脆弱症、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、硝子体出血等にて出血している場合、止血が困難となる場合があります)
- (3) 出血しやすい人。(出血を助長することがあります)
- (4) 手術を予定している人。(出血を助長することがあります)
- (5) 次の医薬品を服用している人。
ワルファリン等の抗凝血症、アスピリンを含有するかぜ薬・解熱鎮痛薬・抗血小板薬、インドメタシンを含有する鎮痛消炎薬、チクロピジン塩酸塩やシロスタゾール等の抗血小板薬
(出血傾向が強くなる場合があります)

- (6) 脂質異常症(高脂血症)、糖尿病又は高血圧症と診断され現在医師の治療を受けている人、あるいは健康診断等で医師の治療を勧められた人。
- (7) 親、兄弟姉妹に原発性高脂血症と診断された人がいる人。
- (8) 狭心症、心筋梗塞、脳卒中と診断されたことがある人。
- (9) 妊婦又は妊娠していると思われる人。
- (10) 授乳中の人。(動物試験で乳汁中への移行が認められています)



相談すること

① 次の人は服用前に医師又は薬剤師に相談してください

- (1) 医師の治療を受けている人又は他の医薬品を服用している人。
- (2) 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人。

② 服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師に相談してください

関係部位	症状
皮膚	発疹、かゆみ
消化器	吐き気、腹部不快感、腹痛、嘔吐、食欲不振、口内炎、腹部膨満感、胸やけ
呼吸器	咳、息苦しさ、息切れ
精神神経系	頭痛、めまい、ふらつき、不眠、眠気、しびれ
肝臓	全身のだるさ、黄疸(皮膚や白目が黄色くなる)等
腎臓	顔のむくみ、眼がはれぼったい、尿量が減る、頻尿
血液	皮下出血、出血しやすくなる(歯ぐきの出血、鼻血、血尿等)、眼底出血(視力の低下、明るい壁面を見たとき蚊が飛んでいるように感じる)、消化管出血(血を吐く、血が混じった便等)、貧血症状(めまい、頭痛、耳なり等)



関係部位	症状
循環器	動悸
その他	ほてり、顔面がほてって赤くなる、発熱、関節痛、むくみ、全身のだるさ、女性化乳房(男性にみられる女性のような乳房)

- ③ 服用後、生理の経血量が多くなったり、出血が長く続く場合は、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師に相談してください**
- ④ 服用後、次の症状があらわれることがあるので、このような症状の持続又は増強がみられた場合には、服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師に相談してください**
下痢、便秘、口のかわき
- ⑤ 服用3～6ヵ月後の血液検査で中性脂肪値の改善がみられない場合は、服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師に相談してください**

効 能

●健康診断等で指摘された、境界領域^{注)}の中性脂肪値の改善

注)「境界領域」:健康診断などにおいて中性脂肪が正常値よりもやや高め
の値(150mg/dL以上300mg/dL未満)を指す。

[注意]

狭心症、心筋梗塞、脳卒中と診断されたことがある人、脂質異常症(高脂血症)、糖尿病、高血圧症で治療中の人や医師の治療を勧められた人は、この薬を服用しないでください。

用法・用量

次の量を食後すぐに服用してください。

20才以上	20才未満
1回1包	服用しないこと
1日3回 食後すぐ	

[注意]

- (1)定められた用法・用量を厳守してください。
- (2)空腹時に服用すると成分の吸収が悪くなるので、食後すぐに服用してください。
- (3)かまずに服用してください。(軟カプセルのため、かむと油状の成分がでてしまいます)
- (4)中性脂肪異常値改善のためには4週間以上、服用を続けていただくことが必要です。
- (5)本剤の服用期間の目安(効果が安定する)は、3~6ヵ月です。
- (6)本剤の服用3ヵ月後には、健康診断等で血液検査を行い、中性脂肪値の改善を確認することをお勧めいたします。

このようにお飲みください

- この凸部をつまんで矢印→の方向にあけてください。
- 開封するときは、切り口を上にして静かにあけてください。(中のお薬が飛び散らないように注意してください)
- 中のお薬を手に移さず、直接袋から口に入れてください。
- お湯などの温かい飲み物にお薬を混ぜないでください。



成 分

1包中 イコサペント酸エチル 600mg

添加物:トコフェロール、ゼラチン、D-ソルビトール、グリセリン、パラベン

保管及び取扱い上の注意

- (1)直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管してください。
- (2)小児の手のとどかない所に保管してください。
- (3)他の容器に入れかえないでください。
(誤用の原因になったり品質が変わることがあります)
- (4)使用期限を過ぎた製品は服用しないでください。



この製品についてのお問い合わせは、お買い求めのお店又は下記にお願い申し上げます。



連絡先 大正製薬株式会社 お客様119番室
電話 03-3985-1800
受付時間 8:30~21:00(土、日、祝日を除く)

発売元 大正製薬株式会社
東京都豊島区高田3丁目24番1号
<http://www.taisho.co.jp>

製造販売元 持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地

「EパデールT[®]」は持田製薬株式会社の登録商標です。

副作用被害救済制度のお問い合わせ先

(独)医薬品医療機器総合機構 <http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>
電話:0120-149-931(フリーダイヤル)

服用に際し、この文書を必ずお読みください。また、必要なとき読めるよう大切に保管してください。

中性脂肪異常改善薬

イコサベント酸エチル

第1類医薬品

エパアルテ®

- ◆エパアルテ®は、医療用成分のイコサベント酸エチルを主成分とし、健康診断等で指摘された境界領域の中性脂肪値を改善するお薬です。
- ◆中性脂肪異常は、脂質代謝のバランスが崩れて血中の中性脂肪が異常に増えた状態であり、中性脂肪異常の改善は、生活習慣病や心血管疾患等の動脈硬化性疾患を発症するリスクの軽減につながります。
- ◆イコサベント酸エチルには、肝臓での過剰な中性脂肪合成を抑え、血中の余分な中性脂肪の代謝をはやくして中性脂肪の高値を改善する作用があります。また、その他の作用として、動脈のしなやかな弾力性を保持する作用や、血小板の凝集をおさえ血流をスムーズな状態に導く作用があります。

服用にあたっての重要な注意

○中性脂肪異常の改善には、生活習慣の改善（食事・運動・禁煙）をあわせておこなうことが大切です。

⚠ 使用上の注意

⊗ してはいけないこと

（守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなります）

次の人は服用しないでください。

- (1) 20才未満の人。
- (2) 出血している人（血友病、毛細血管脆弱症、消化管潰瘍、尿路出血、咯血、硝子体出血等にて出血している場合、止血が困難となることがあります）。
- (3) 出血しやすい人（出血を助長することがあります）。
- (4) 手術を予定している人（出血を助長することがあります）。
- (5) 次の医薬品を服用している人
ワルファリン等の抗凝血薬、アスピリンを含有するかぜ薬・解熱鎮痛薬・抗血小板薬、インドメタシンを含有する鎮痛消炎薬、チクロピジン塩酸塩やシロスタゾール等の抗血小板薬（出血傾向が強くなる可能性があります）。
- (6) 脂質異常症（高脂血症）、糖尿病又は高血圧症と診断され現在医師の治療を受けている人、あるいは健康診断等で医師の治療を勧められた人。
- (7) 親、兄弟姉妹に原発性高脂血症と診断された人がいる人。
- (8) 狭心症、心筋梗塞、脳卒中と診断されたことがある人。
- (9) 妊婦又は妊娠していると思われる人。
- (10) 授乳中の人（動物試験で乳汁中への移行が認められています）。

🗨 相談すること

1. 次の人は服用前に医師又は薬剤師に相談してください。

- (1) 医師の治療を受けている人又は他の医薬品を服用している人。
- (2) 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人。

2. 服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師に相談してください。

関係部位	症 状
皮 膚	発疹、かゆみ
消 化 器	吐き気、腹部不快感、腹痛、嘔吐、食欲不振、口内炎、腹部膨満感、胸やけ
呼 吸 器	咳、息苦しさ、息切れ
精神神経系	頭痛、めまい、ふらつき、不眠、眠気、しびれ
肝 臓	全身のだるさ、黄疸（皮膚や白目が黄色くなる）等
腎 臓	顔のむくみ、眼がはれぼったい、尿量が減る、頻尿
血 液	皮下出血、出血しやすくなる（歯ぐきの出血、鼻血、血尿等）、眼底出血（視力の低下、明るい壁面を見たとき蚊が飛んでいるように感じる）、消化管出血（血を吐く、血が混じった便等）、貧血症状（めまい、頭痛、耳なり等）
循 環 器	動悸
そ の 他	ほてり、顔面がほてって赤くなる、発熱、関節痛、むくみ、全身のだるさ、女性化乳房（男性にみられる女性のような乳房）

3. 服用後、生理の経血量が多くなったり、出血が長く続く場合は、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師に相談してください。

4. 服用後、次の症状があらわれることがあるので、このような症状の持続又は増強がみられた場合には、服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師に相談してください。

下痢、便秘、口のかわき

5. 服用3～6ヵ月後の血液検査で中性脂肪値の改善がみられない場合は、服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師に相談してください。

効能・効果

●健康診断等で指摘された、境界領域^{注)}の中性脂肪値の改善

^{注)}「境界領域」:健康診断などにおいて中性脂肪が正常値よりもやや高めの値(150mg/dL以上300mg/dL未満)を指す。

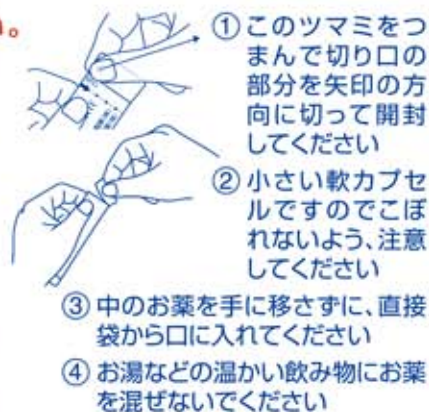
【注意】

狭心症、心筋梗塞、脳卒中と診断されたことがある人、脂質異常症(高脂血症)、糖尿病、高血圧症で治療中の人や医師の治療を勧められた人は、この薬を服用しないでください。

用法・用量

次の1回量を1日3回食後すぐに服用してください。

年齢	1回量
成人(20才以上)	1包
20才未満	服用しないこと



【注意】

- (1)定められた用法・用量を厳守してください。
- (2)空腹時に服用すると成分の吸収が悪くなるので、食後すぐに服用してください。
- (3)かまずに服用してください(軟カプセルのため、かむと油状の成分がでてしまいます)。
- (4)中性脂肪異常値改善のためには4週間以上、服用を続けていただくことが必要です。
- (5)本剤の服用期間の目安(効果が安定する)は、3~6ヵ月です。
- (6)本剤の服用3ヵ月後には、健康診断等で血液検査を行い、中性脂肪値の改善を確認することをお勧めいたします。

成分・分量

1包中

成分	分量
イコサベント酸エチル	600mg

添加物:トコフェロール、ゼラチン、D-ソルビトール、グリセリン、バラベン

保管及び取扱い上の注意

- (1)直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管してください。
- (2)小児の手のとどかない所に保管してください。
- (3)他の容器に入れかえないでください。
(誤用の原因になったり品質が変わることがあります)
- (4)表示の使用期限を過ぎた製品は服用しないでください。

〔問い合わせ先〕

- 1.購入した薬局・薬店
- 2.日水製薬株式会社

お客様相談窓口 電話:03-3837-0987
受付時間:午前10時~12時、午後1時~5時
(土・日・祝日を除く)

発売元
日水製薬株式会社
東京都台東区上野3-23-9
製造販売元
持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地

副作用被害救済制度の問い合わせ先
(独)医薬品医療機器総合機構
<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>
☎0120-149-931

EPA製剤

エパデールS300

エパデールS600

エパデールS900

EPADELS

(イコサペント酸エチル・軟カプセル剤)

	300mg	600mg	900mg
承認番号	21000AMZ00809000	21000AMZ00810000	21600AMZ00409000
薬価収載	1998年12月	1998年12月	2004年6月
販売開始	1999年1月	1999年1月	2004年7月
		再審査結果	2009年3月

貯 法：室温保存
 使用期限：外箱に表示

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

出血している患者（血友病、毛細血管脆弱症、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、硝子体出血等）〔止血が困難となるおそれがある。〕

【組成・性状】

販売名	エパデールS300	エパデールS600	エパデールS900
成分・含量	1包中 日局 イコサペント酸 エチル 300mg	1包中 日局 イコサペント酸 エチル 600mg	1包中 日局 イコサペント酸 エチル 900mg
添加物	トコフェロール		
	カプセル 本体	ゼラチン D-ソルビトール 濃グリセリン 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	
色調・剤形	微黄色透明・軟カプセル剤		
外形	直径約4mmの球形		
識別コード (分包に表示)	MO209	MO20A	MO20D

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 月経期間中の患者
 - 出血傾向のある患者
 - 手術を予定している患者

〔(1)～(3) 出血を助長するおそれがある。〕

 - 抗凝血剤あるいは血小板凝集を抑制する薬剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
- 重要な基本的注意
 - 本剤を閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善に用いる場合、治療にあたっては経過を十分に観察し、本剤で効果がみられない場合には、投与を中止し、他の療法に切り替えること。また、本剤投与中は定期的に血液検査を行うことが望ましい。
 - 本剤を高脂血症に用いる場合には、次の点に十分留意すること。
 - 適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
 - あらかじめ高脂血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分に考慮すること。
 - 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。
 - 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

※※ **【効能・効果】 【用法・用量】**

効能・効果	用法・用量
閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善	イコサペント酸エチルとして、通常、成人1回600mgを1日3回、毎食直後に経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
高脂血症	イコサペント酸エチルとして、通常、成人1回900mgを1日2回又は1回600mgを1日3回、食直後に経口投与する。 ただし、トリグリセリドの異常を呈する場合には、その程度により、1回900mg、1日3回まで増量できる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝血剤 ワルファリン等 血小板凝集を抑制する薬剤 アスピリン インドメタシン チクロピジン塩酸塩 シロスタゾール等	出血傾向をきたすおそれがある。	イコサペント酸エチルは抗血小板作用を有するので、抗凝血剤、血小板凝集を抑制する薬剤との併用により相加的に出血傾向が増大すると考えられる。

※※ 4. 副作用

閉塞性動脈硬化症患者及び高脂血症患者を対象とした国内臨床試験及び製造販売後の使用成績調査において、本剤を使用した14,605例中、647例（4.4%）に副作用が認められている。（再審査終了時）

血清中トリグリセリドが高値の患者を対象とした二重盲検比較試験における、1回900mg 1日2回投与あるいは1回600mg 1日3回投与において、それぞれ241例中9例（3.7%）及び235例中9例（3.8%）に副作用が認められている。（用法・用量追加承認時）

副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹、痒痒感等		
出血傾向 ^{注2)}		皮下出血、血尿、歯肉出血、眼底出血、鼻出血、消化管出血等	
血液	貧血等		
消化器	悪心、腹部不快感、下痢、腹痛、胸やけ	嘔吐、食欲不振、便秘、口内炎、口渇、腹部膨満感等	
肝臓 ^{注2)}	AST(GOT)・ALT(GPT)・Al-P・γ-GTP・LDHの上昇等の肝機能障害		黄疸
腎臓		BUN・クレアチニンの上昇	
呼吸器 ^{注2)}		咳嗽	呼吸困難
その他	CK(CPK)の上昇	頭痛・頭重感、めまい、ふらつき、眠気、不眠、顔面潮紅、ほてり、発熱、動悸、浮腫、しびれ、関節痛、頻尿、尿酸上昇、全身倦怠感	女性化乳房

発現頻度は承認時（用法・用量追加承認時を含む）までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。

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。

注2) 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し、適切な処置を行うこと。

5. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

- 妊婦中の投与に関する安全性は確立していないので、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。
- 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。

[動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

7. 適用上の注意

服用時

- 本剤は空腹時に投与すると吸収が悪くなるので食直後に服用させること。
- 本剤は噛まずに服用させること。

8. その他の注意

コントロール不良の高血圧症を有し、他の抗血小板剤を併用した症例において、脳出血があらわれたとの報告がある。

【薬物動態】

※※ 1. 血漿中濃度

健康成人男子に本剤2,700mg*を食直後に単回経口投与したところ、投与約6時間後に最高血漿中濃度に達した。

エパデールカプセル300を1回600mgあるいは900mg、1日3回、毎食直後に連日4週間経口投与したところ、血漿中濃度はおよそ投与開始1週間後に定常状態に達した。

エパデールカプセル300を1回900mg、1日2回（朝・夕）あるいは1回600mg、1日3回（朝・昼・夕）、食直後に8日間反復経口投与したときの薬物動態は類似しており、血漿中濃度は投与日数に従い徐々に上昇し、いずれの群においても投与5～6日目に定常状態に達したり。

*：本剤の承認された1回用量は、900mgまでである。

2. 排泄（参考）

雄ラットに¹⁴C標識EPA-Eを経口投与したところ、投与168時間までの尿中への排泄は2.7%、糞中へは16.7%であった。なお、呼気中へ放射活性の44.4%が排泄された²⁾。

【臨床成績】

● エパデールS300・600データ

高脂血症を対象とした臨床試験における全般改善度は、中等度改善以上47.5%（19/40）であった^{3,4)}。

● エパデールカプセル300データ（参考）

1. 閉塞性動脈硬化症

二重盲検比較試験を含む臨床試験⁵⁻⁸⁾において、末梢血流障害による潰瘍、安静時疼痛及び冷感を有する閉塞性動脈硬化症に対する有用性は、有用以上55.9%（52/93）、やや有用以上88.2%（82/93）であった。

※※ 2. 高脂血症

二重盲検比較試験を含む臨床試験⁹⁻¹⁴⁾において、高脂血症に対する全般改善度は、改善以上43.8%（163/372）、軽度改善以上68.0%（253/372）であった。

長期投与試験（24～52週間）¹⁰⁻¹⁴⁾では、血清総コレステロール（投与前値220mg/dL以上137例）は3～6%、血清トリグリセリド（投与前値150mg/dL以上97例）は14～20%それぞれ低下し、その作用は安定したものであった。

血清中トリグリセリドが高値の患者を対象とした二重盲検比較試験において、エパデールカプセル300を1回900mg、1日2回（朝・夕）あるいは1回600mg、1日3回（朝・昼・夕）、食直後に12週間投与したとき、1日2回投与（230例、血清TGの投与前値256.7mg/dL）及び1日3回投与（224例、血清TGの投与前値249.4mg/dL）の最終評価時の血清TG変化率は、それぞれ-12.62%及び-10.65%であり、事前に設定した非劣性限界値10%を下回ったことから、1日2回投与の1日3回投与に対する有効性（血清TG変化率）の非劣性が確認されている¹⁵⁾。

3. 市販後調査：JELIS

既に食事指導を行い、血清総コレステロール値が250mg/dL以上で、HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が必要とされる高脂血症患者（安定している虚血性心疾患合併患者を含む）を、HMG-CoA還元酵素阻害剤（プラバスタチン10mg/日又はシンバスタチン5mg/日）とエバデール1,800mg/日の併用による治療（エバデール群）又はHMG-CoA還元酵素阻害剤のみによる治療（対照群）に無作為に割り付けた。非盲検下で平均4.6年追跡した有効性評価対象18,645例（エバデール群：9,326例、対照群：9,319例）において、心血管イベント（突然心臓死、致死性及び非致死性心筋梗塞、不安定狭心症、心血管再建術）は、エバデール群で262例(2.8%)、対照群で324例(3.5%)に認められ、ハザード比は0.81（95%信頼区間：0.69-0.95、以下同様）であり、エバデール群で有意に減少した。心血管死（突然心臓死又は致死性心筋梗塞）は、エバデール群で29例(0.3%)、対照群で31例(0.3%)、ハザード比は0.94(0.57-1.56)、総死亡は、エバデール群で286例(3.1%)、対照群で265例(2.8%)、ハザード比は1.09(0.92-1.28)であり、いずれも有意差は認められなかった¹⁶⁾。

【薬効薬理】

1. 血清脂質低下作用

- (1) 高脂血症患者の血清総コレステロール及び血清トリグリセリドを有意に低下させる^{9-14,17)}。
- (2) 高コレステロール飼料飼育誘発高脂血症動物（ラット、ウサギ）、カゼイン含有飼料誘発あるいはトライトン誘発高脂血症ラット、更には、普通食飼育動物（ラット、ハムスター）において血中脂質低下作用を示す¹⁸⁻²⁰⁾。
- (3) ラットに経口投与すると、リポ蛋白中EPA含量が増加し、また、リポ蛋白の血中からの消失が促進される^{21,22)}。
- (4) コレステロールの腸管からの吸収抑制、肝での生合成活性抑制、胆汁中への異化排泄促進などの作用を示す（ラット）²¹⁾。
- (5) トリグリセリドの腸管からの吸収抑制や肝での生合成活性抑制及び肝からの分泌抑制、更には、血漿リポ蛋白リパーゼ（LPL）活性亢進などの作用を示す（ラット）^{22,23)}。

2. 抗血小板作用

- (1) 各種血栓性、動脈硬化性疾患患者において、種々の凝集惹起剤による血小板凝集を抑制し、血小板粘着能も同様に抑制する¹⁷⁾。
- (2) 主として血小板膜リン脂質中のEPA含量を増加させ、血小板膜からのアラキドン酸代謝を競合的に阻害することによりトロンボキサン₂産生を抑制し、血小板凝集を抑制すると考えられる²⁴⁾。
- (3) コラーゲンによる血小板凝集を抑制する（ウサギ、*ex vivo*）²⁴⁾。
- (4) ラット、ウサギ及びヒトにおいて、コラーゲン、ADP、アラキドン酸による血小板凝集を抑制する（*in vitro*）²⁴⁾。
- (5) ラット胸部大動脈血管壁でのプロスタサイクリン様物質産生の不変ないし増加が認められている²⁵⁾。

3. 動脈の伸展性保持作用

- (1) 高コレステロール食飼育ウサギにおける摘出大動脈の伸展性の低下に対して抑制作用を示し、普通食飼育ウサギの大動脈と同等の伸展性を保つ²⁶⁾。
- (2) 高コレステロール食飼育ウサギの胸部大動脈及び大腿動脈の脈波速度（PWV）の増大を抑制し、そのPWV値は普通食飼育ウサギとほぼ同程度である²⁷⁾。
- (3) 高コレステロール食飼育ウサギ大動脈の中膜平滑筋細胞密度及びエラスチン含量の低下、並びに平滑筋中の遊離コレステロールの蓄積を抑制し²⁷⁾、更に、内膜平滑筋細胞の増殖を抑制する。

4. 各種動脈閉塞性病態モデルに及ぼす作用

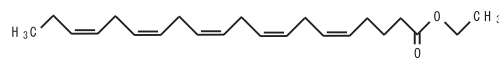
経口投与により、アラキドン酸静注による血栓形成に基づく突然死（ラット）²⁸⁾を抑制し、動静脈シャントの血栓性閉塞（ラット）²⁸⁾、エラジン酸誘発血栓（ウサギ）²⁹⁾に対し、血栓形成を抑制する。また、ラウリン酸誘発末梢壊疽（ラット）²⁹⁾の進行を抑制する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：イコサペント酸エチル（ethyl icosapentate）

化学名：ethyl(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icoso-5,8,11,14,17-pentaenoate

構造式：



分子式：C₂₂H₃₄O₂

分子量：330.50

性状：イコサペント酸エチルは無色～微黄色の澄明な液で、わずかに特異なおいがある。本品はエタノール(99.5)、酢酸(100)、ヘキサンと混和する。水又はエチレングリコールにほとんど溶けない。

【包装】

300mg：84包、420包

600mg：84包、420包

900mg：84包、420包

※※【主要文献】

- 1) 持田製薬社内資料（臨床薬物動態試験－反復投与試験－）
- 2) 石黒淳三 他：薬物動態 2 (6), 683～702 (1987)
- 3) 秦 稔哉 他：臨床と研究 75 (10), 2263～2278 (1998)
- 4) 齋藤 康 他：薬理と治療 26 (12), 2047～2062 (1998)
- 5) 桜井健司 他：脈管学 28 (9), 597～604 (1988)
- 6) 桜井健司 他：臨床医薬 3 (5), 605～612 (1987)
- 7) 阿部忠昭, 大内 博 他：臨床医薬 3 (3), 351～360 (1987)
- 8) 安野憲一, 堀 豪一 他：臨床医薬 3 (4), 481～490 (1987)
- 9) 秦 稔哉 他：老年医学 30 (5), 819～852 (1992)
- 10) 秦 稔哉 他：老年医学 30 (5), 799～818 (1992)
- 11) 高久史磨 他：臨床医薬 7 (11), 2567～2589 (1991)
- 12) 田村 泰 他：臨床医薬 7 (8), 1817～1834 (1991)
- 13) 松沢佑次 他：臨床医薬 7 (8), 1801～1816 (1991)
- 14) 都島基夫 他：臨床医薬 7 (8), 1783～1799 (1991)
- 15) 持田製薬社内資料（非劣性試験－血清中トリグリセリドが高値の患者における1日用量1800mgの1日3回投与に対する1日2回投与の有効性に関する非劣性及び安全性の検討－）
- 16) Yokoyama, M. et al. : Lancet 369 (9567), 1090～1098 (2007)
- 17) 五島雄一郎 他：臨床医薬 8 (6), 1293～1309 (1992)
- 18) Mizuguchi, K. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 59, 307～312 (1992)
- 19) 水口 清 他：動脈硬化 18 (5), 471 (1990)
- 20) 矢野 崇 他：動脈硬化 18 (5), 535 (1990)
- 21) Mizuguchi, K. et al. : Eur. J. Pharmacol. 231, 121～127 (1993)
- 22) Mizuguchi, K. et al. : Eur. J. Pharmacol. 235, 221～227 (1993)
- 23) 水口 清 他：動脈硬化 18 (5), 536 (1990)
- 24) Sato, M. et al. : Biol. Pharm. Bull. 16 (4), 362～367 (1993)
- 25) Hamazaki, T. et al. : Prostaglandins 23 (4), 557～567 (1982)

- 26) 溝田雅洋 他：日本薬理学雑誌 91 (4), 255～266 (1988)
27) Sato, M. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol. 22, 1～9 (1993)
28) Yamaguchi, K. et al. : Prostaglandins Leukotrienes Med. 28, 35
～43 (1987)
29) 溝田雅洋 他：日本薬理学雑誌 91 (2), 81～89 (1988)

※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

持田製薬株式会社 学術
東京都新宿区四谷1丁目7番地 〒160-8515
TEL 03-5229-3906 0120-189-522 FAX 03-5229-3955

N 16 D

製造販売元

 **持田製薬株式会社**
MOCHIDA 東京都新宿区四谷1丁目7番地

審議結果報告書

平成24年10月22日
医薬食品局審査管理課

[販売名] エパデールT、エパアルテ

[一般名] イコサペント酸エチル

[申請者] 持田製薬株式会社

[申請年月日] 平成21年7月8日

[審議結果]

平成24年10月17日開催された一般用医薬品部会において、下記の承認条件を付した上で本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

[承認条件]

1. 承認後、少なくとも3年間の安全性に関する製造販売後調査を実施すること。
2. 承認後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、使用実態に関する調査を実施することにより、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 22 年 11 月 4 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名]	エパデール T、エパアルテ
[一般名]	イコサペント酸エチル
[申請者]	持田製薬株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 7 月 8 日
[申請区分]	一般用医薬品 区分 (4)
[特記事項]	特になし
[審査担当部]	一般薬等審査部

審査結果

平成 22 年 11 月 4 日作成

[販売名] エパデール T、エパアルテ
[一般名] イコサペント酸エチル
[申請者] 持田製薬株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 7 月 8 日
[成分・分量] 1 日量 3 包中 イコサペント酸エチル 1800mg

[審査結果]

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量のもとで一般用医薬品として承認して差し支えないと判断した。なお、以下の条件を付すことが適当であると判断した。

[効能・効果] 健康診断等で指摘された、境界領域の中性脂肪値の改善
[用法・用量] 成人（20 歳以上）1 回 1 包、1 日 3 回、食後すぐに服用してください。

承認条件

1. 承認後、少なくとも 3 年間の安全性に関する製造販売後調査を実施すること。
2. 承認後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、使用実態に関する調査を実施することにより、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告

平成 22 年 11 月 4 日

1. 品目の概要

[販売名]	エパデール T、エパアルテ
[申請者]	持田製薬株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 7 月 8 日
[成分・分量]	1 日量 3 包中 イコサペント酸エチル 1800mg
[申請時の効能・効果]	健康診断等で指摘された、境界領域の中性脂肪異常値の改善 [REDACTED]
[申請時の用法・用量]	成人（15 歳以上）1 回 1 包，1 日 3 回、食後すぐに服用してください。

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本品目については、一般用医薬品専門協議における議論を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）において審査がなされた。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付、20 達第 8 号）の規定により、指名した。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本申請品目は、医療用医薬品「エパデール S600」と同一の成分・分量にて新一般用医薬品とするものである。

持田製薬株式会社及び日本水産株式会社は、血中イコサペント酸濃度と血栓性疾患との関連性に関する報告に基づき、イコサペント酸をエチルエステル化したイコサペント酸エチルを医療用医薬品として開発し、平成 2 年 3 月 30 日に「閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善」を効能・効果として 1 カプセル中イコサペント酸エチル 300mg を含有する軟カプセル剤「エパデール カプセル 300」の承認を受けた。その後、動脈硬化の進展に関連性の高い危険因子の一つである高脂血症に対する臨床試験を実施し、平成 6 年 10 月 5 日に「高脂血症」の効能追加にかかる一部変更承認を受けた。また、「エパデール S600」は「エパデール カプセル 300」の剤形追加として平成 10 年 10 月 15 日に同一効能・効果及び用法・用量で承認された。

これらの再審査については、平成 6 年 10 月承認時に 4 年間の再審査期間が設定された。その後、平成 8 年 11 月には高脂血症患者を対象に心血管事故、心血管死及び総死亡を指標とし投与期間を 5 年間とする薬剤疫学的調査が実施され、この調査の実施期間を勘案して当該再審査期間は平成 16 年 10 月 4 日まで延長され、平成 21 年 3 月 30 日に再審査結果が通知された。

本剤を一般用医薬品として製造販売することの意義について、申請者は以下の項目を挙げている。①平成 14 年 11 月の一般用医薬品承認審査合理化等検討会の中間報告書では「生活習慣病等の疾病に伴う症状発現の予防」が新たな一般用医薬品の分野として挙げられていること。また薬事・食品衛生審議会一般用医薬品部会における議論等を経て厚生労働省より通知された「医療用

医薬品の有効成分の一般用医薬品への転用について(平成20年8月28日付薬食審査発第0828001号審査管理課長通知)」に本剤が含まれていること。②近年の食生活等の変化から、冠動脈性疾患発症の危険因子の一つと考えられている中性脂肪異常値を呈する日本人の割合は増加している。「動脈硬化性疾患予防ガイドライン(2007年、日本動脈硬化学会、以下「ガイドライン」という。)」によると、中性脂肪異常値の改善等のためには生活習慣の改善が効果的であり、またその長期的取り組みが必要で、その一環として本剤の服用により高脂血症等の発症リスクの軽減が期待され、国民の保健衛生・健康増進に役立つと考えられること。③中性脂肪値は健康診断等の検査結果から薬剤師や消費者が異常であるかの判断が可能であり、その結果に基づき本剤を一般用医薬品として使用することは有用であると考えられること。

なお、海外での使用状況としては、本剤は医療用、一般用のいずれも申請されていない。

機構は、本剤が販売された場合、実際に一般用医薬品としてどのように使用されるか及び販売時に薬剤師がどう関与すべきかを明確にする必要があると考え、申請者の見解を示すよう求めた。申請者は、医師等による積極的な治療までは必要とされていない境界領域における中性脂肪値の改善を目的とすることで、生活習慣の改善への取り組みと併せて本剤を服用することを徹底すれば、生活習慣病の発症リスクが軽減され、一般用医薬品の目的を果たすことができると考えること、本剤の販売に当たっては、薬剤師による以下のような業務(具体的には以下に示す)が求められ、適正使用することが重要であることが説明された。

(1) 服用対象者の選択

本剤の服用対象者は「健康診断等で2回連続して中性脂肪値が境界領域の範囲(150mg/dL以上、300mg/dL未満)であること」とする。この数値は、ガイドライン等で150mg/dL未満が管理目標とされていることから、これを下限とし、特定保健指導における受診勧奨やガイドライン等で医師等による積極的な治療が必要とされる300mg/dLを上限とするものである。服用開始や薬剤の効果の判断は血液検査が必要であり、健康診断及び保健指導の機会を活用できると考え、また、「2回連続」に関しては、「直近の検査が、目安として3カ月位前まで」とする。これは、本剤の購入時点において、その中性脂肪値が境界領域にあることが継続していると推測でき、服用対象の基準として妥当と考える。

(2) 薬剤を用いる前に行うべきこと

ガイドライン等によると、冠動脈疾患の既往がない場合は、まず生活習慣の改善を行なった上で薬物治療を考慮するとされている。したがって本剤は「生活習慣の改善に取り組んでいる人のための医薬品である」ことを添付文書や情報提供資料に明確に記載し、また、販売時には薬剤師より生活習慣の改善(食事、運動、禁煙)の必要性を説明することとし、その旨理解された場合にのみ本剤を販売する。

(3) 本剤の販売における薬剤師の役割

① 使用者の全体的な健康状態の把握

薬剤師による使用者の全体的な健康状態の把握が可能となるよう、購入時に「セルフチェックシート」を用いることとする。例えば、中性脂肪値が境界領域内であったとしても、既に同じく生活習慣の悪化を起因とする高コレステロール血症、糖尿病、高血圧症などの疾患により医療機

関を受診している場合、健康診断等でこれらの疾患に関して受診勧奨を受けている場合、又は狭心症、心筋梗塞、脳卒中と診断されたことがあるなど既に動脈硬化性疾患を有している場合には、使用の対象外とするなどの必要な項目を設ける。また、本剤の使用にあたっては、生活習慣の改善の取り組みを併せて実施する必要があることから、それらへの取り組み等を確認する項目を設ける。さらに、他の医薬品や本成分を含有する健康食品等の使用の有無、副作用（継続服用時）等を確認する項目を設定する。それに加えて、販売店向け情報提供資料にはこれらのチェック項目に添って、本剤の使用対象者として妥当かどうか、総合的に判断するための手順を明確化する。以上より、適切な指導が行えると考える。

②受診勧奨の判断

服用を中止し受診勧奨を行う基準としては、通常の添付文書に記載されている副作用が現れた場合、その他中性脂肪値が服用開始時から10%以上悪化した場合とする。この根拠は、日本動脈硬化学会で作成された脂質改善度評価の基準において10%以上の上昇を「悪化」としていることによる。

③薬剤師向けの研修

本剤の販売にあたっては、研修を受講した薬剤師によることとする。さらにホームページ等を利用した情報提供を行うことにより必要に応じて迅速に情報を入手できる体制を構築する。

(4) 使用開始後3カ月時点での血液検査の必要性

本剤の有効性を確認するためには血液検査を受けることが必要であるが、その機会は限られている。「抗高脂血症薬の臨床評価方法に関するガイドライン」では、第Ⅲ相試験における有効性及び安全性評価のためには、少なくとも12週間の投与期間が必要とされていること、医療用医薬品での臨床試験結果及び市販後調査結果からは、本剤は使用開始後3カ月以降に効果が安定していることなどから、服用開始から3カ月程度を目安に血液検査を行うことを推奨する。また、検査の機会や手段として、勤務先の定期健康診断や特定健診、任意で行う人間ドック、自己採血キットなどが考えられることを販売店向け資料に記載する。

機構はこれらの方策を了承したが、本剤のように自覚症状のない疾患を対象として長期服用が必要となる一般用医薬品はこれまでに類似の例がなく、市販後の状況を踏まえ更なる改善の余地がないか検証することが必要と考え、申請者に対して、本剤の販売開始後の一定期間における使用実態について調査を実施することを求めた。詳細は「3. 総合評価」に記載する。

ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本剤は「エパデール S600」と同一の製剤である。規格及び試験方法は、医療用の承認内容を基とし、一部15局に準じた記載に改められた。

ハ. 安定性に関する資料

本項については、医療用医薬品申請時の試験成績が資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。

ニ. 薬理作用に関する資料

本項についても、医療用医薬品申請時の試験成績が資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。

ホ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

本項についても、医療用医薬品申請時の試験成績が資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。

ヘ. 毒性に関する資料

本項についても、医療用医薬品申請時の試験成績が資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。

ト. 臨床試験に関する資料

本項については、医療用医薬品申請時の臨床試験成績、市販後調査結果及び薬剤疫学的調査結果が本申請の資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。以下にその概略を記す。

本剤の医療用申請時には、プラセボ又は対照薬を用いた二重盲検比較試験、臨床薬理的検討、用量比較試験及び長期投与を行なった一般臨床試験が実施されている。これらの試験結果を再解析した結果、本剤による血清脂質改善度を評価した全般改善度における「改善」以上の割合は、二重盲検比較試験において 42% (87/209 例)、一般臨床試験では 47% (76/163 例) であった。二重盲検比較試験及び一般臨床試験について、中性脂肪値の投与前値別に全般改善度における「改善」以上の割合を比較すると、軽症 (150~299mg/dL) 47% (82/176 例)、中等症 (300~599mg/dL) 71% (35/49 例)、重症 (600mg/dL~) 50% (6/12 例) となり、中等症での改善率が最も高い結果となった。剤形追加時の臨床試験もほぼ同程度の有効性が示された。

安全性については、全ての試験における評価症例のうち、副作用の発現が認められた症例は 6.0% (36/603 例) であった。主な症状は消化器症状 20 例 (3.3%)、浮腫 (むくみ) 3 例 (0.5%)、発疹 2 例 (0.3%) 等でいずれも中等度から軽度なものであった。臨床検査値については、肝機能検査において「関連性が否定できない」あるいは「関連性不明」とされた例が少数認められた。長期投与に係る安全性については、市販後に実施した長期使用に関する試験及び薬剤疫学的調査における副作用発現率は承認時と同程度であった。

本剤の一般用医薬品としての用量は 1800mg/日であり、その使用対象は「中性脂肪値が 150mg/dL 以上 300mg/dL 未満」としている。そこで、これらに該当する症例を、用量設定試験及び剤形追加時の一般臨床試験において抽出し再解析された。対象症例 26 例において、中性脂肪値の変化率は投与前に比べて平均で、4 週後に 13.6%、8 週後に 8.0%の低下が示された。長期投与の有効性を確認した市販後の特別調査 (測定時点は 3、6、12、18、24 カ月後) についても同様に解析したところ、投与前値 150mg/dL 以上 300mg/dL 未満の症例 458 例に対して 1800mg/日投与により、中性脂肪値は 3 カ月後から低下することが示された。

機構は、本剤の長期服用による脂質全般の変動傾向を示し、安全性について考察するよう求め

た。申請者は長期投与試験における血清脂質推移の検討結果を示し、①この試験における投与量は2700mg/日で一般用よりも高用量であるが、中性脂肪及び総コレステロールは投与前に異常値を示した群では低下作用を示すが過度の低下を来さず、投与前に正常値を示した群(<150mg/dL)においてそれ以上低下させる作用はなかったこと、②HDL-コレステロール等の他の脂質は本剤による大きな変動はないこと、③これまで副作用や検査異常値として中性脂肪値や総コレステロール値の異常な低下が報告された例はないこと、を説明した。以上より本剤の長期服用による安全性に問題はないと回答した。機構はこれを了承した。

◎効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

効能・効果について

申請時には、効能・効果は「健康診断等で指摘された、境界領域の中性脂肪異常値の改善」及び「XXXXXXXXXX」とされていた。

機構は、「異常値」との語句について、「境界領域」とは正常値との境界であり、一般の使用者が混乱を来す可能性があることから削除することを求めたところ、申請者は、そうすると回答した。また機構は、XXXXXXXXXXに伴うものであるかを一般の使用者が判断することは困難と考え、適切であるか検討するよう求めたところ、申請者は、削除すると回答した。

機構は、「境界領域」を具体的に数値で示した方がわかりやすいと考え、検討を求めたところ、申請者は、「150mg/dL以上、300mg/dL未満」は学会等で明確に定義されたものではないことから、効能・効果として数値の記載は行なわないが、添付文書及び情報提供資料の効能効果欄には注釈を付し具体的に数値を記載すること、また購入時に用いるチェックシートにも、検査値が150mg/dL未満及び300mg/dL以上の場合は対象外であることを明記することから、特に問題ないと回答した。機構は、これを了承した。

用法・用量について

申請時には、用法・用量は「成人（15歳以上）、1回1包、1日3回、食後すぐに服用してください。」とされていた。

機構は、若年層の高脂血症は医療機関で治療する必要があることを踏まえ、本剤の対象年齢を適切に設定した方がよいのではないかと、検討を求めた。申請者は、若年層で高脂血症が疑われる場合、遺伝性の疾患が考えられ、それらの発症年齢は幼少期から10代であることを考慮し「20歳以上」とすること、添付文書や初回購入時のチェック項目として、家族に原発性高脂血症と診断された人がいる場合は服用できない旨を設定することにより、20代以降であってもこれらの疾患を除外できることを回答した。機構は、これを了承した。

機構は、本剤の服用期間について照会した。申請者は、医療用での臨床試験の結果等から安定した効果を得るためには3～6カ月の継続服用が望ましいこと及び本剤は正常域にある中性脂肪値を低下させることはないことから、最大6カ月間までの継続服用が可能と考えたと説明した。機構は、本剤の6カ月間の服用は安全性上の問題はないと考えるが、服用後3カ月程度を目安に効果を確認するための血液検査を推奨することや、生活習慣改善の取り組みは服用中止後も継続

して行う必要があることを添付文書や使用者向け資料に記載することを求め、申請者は、対応した。

使用上の注意について

「使用上の注意」は医療用医薬品の使用上の注意に基づき設定された。

機構は、高コレステロール血症、糖尿病、高血圧症などの疾患により医療機関を受診している場合又は健康診断等でこれらの疾患に関して受診勧奨を受けている場合を対象から除外するべきと考え、対応方策の検討を求めた。申請者は、生活習慣の悪化を起因として様々な疾患を有している場合、医療機関において総合的に治療する方がよいことから、それらの人は本剤の服用対象としないこと、その旨を使用上の注意の「してはいけないこと」に記載することを回答した。機構は、これを了承した。

3. 総合評価

以上のような検討を行った結果、機構は提出された申請内容について、以下の効能・効果、用法・用量において本品を承認して差し支えないと判断した。

なお、2のイ項でも述べたように、本剤は、使用に際しては薬剤師の関わりが特に重要となるため、通常の製造販売後調査とは別に、その点に着目した使用実態に関する調査を行ない、必要に応じ適正使用のための措置を改善することは大きな意義があると思われた。そこで機構は、本剤の発売後の一定期間、その調査を行うことを申請者に求めた。申請者からは、市販直後に300例程度を対象に以下を主な項目とした調査を実施し、その結果により情報提供資料やチェックシート等の全般的な見直しを図る計画が示された。

- ・適格な服用対象者を選択しているか
- ・生活習慣に対する助言を行なっているか
- ・検査実施時期及び重要性を説明し、服用者は血液検査を実施したか
- ・1カ月毎の販売の際に安全性の確認を行なっているか
- ・適切な受診勧奨を行なっているか
- ・その他販売に際して問題点はなかったか

当該調査の対象者は、服用開始1～3カ月間に法定健診や人間ドックを受けること、又は自己採血キットを利用すること等により、血液検査が可能である人を選択するとされた。

機構は示された計画を了承するとともに、本調査も承認条件とすることが適当であると考え、本剤の承認に際しては以下の条件を付すことが適当であると判断する。

[効能・効果] 健康診断等で指摘された、境界領域の中性脂肪値の改善

[用法・用量] 成人（20歳以上）1回1包、1日3回、食後すぐに服用してください。

承認条件

1. 承認後、少なくとも3年間の安全性に関する製造販売後調査を実施すること。

2. 承認後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、使用実態に関する調査を実施することにより、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

エパデール T セルフチェックシート 初めての方用

- ◆ このお薬の使用は、医療機関を受診された方に限られます。
医療機関での保健指導を受けるなど、健康診断・人間ドックの指導に従った対応をお取りください。
- ◆ エパデール T をお客様に適正にお使いいただくために、ご購入前に、以下の項目について、必ずチェックを行ってください。
- ◆ 本剤は、中性脂肪異常値に対し生活習慣の改善に取り組んでいる方のための医薬品です。服用者向け情報提供資料に記載されている〈生活習慣のポイント〉をよくお読みの上、服用してください。

1 検査前の飲食と飲酒の制限を行った健康診断等の血液検査結果で、中性脂肪値が 150mg/dL 以上でしたか？

はい

2 健康診断等の結果を踏まえて、病院または診療所を受診されましたか？

はい ☆いつ、どこの病院または診療所を受診されましたか？
(年 月 病院・診療所名:)

3 受診の結果、医師から、すぐに病院や診療所で通院治療を始める必要はないと診断されましたか？

はい

4 以下の項目に該当する場合は □ に ○ を記入してください。

- 20 才以上である
- 出血していない (血友病、毛細血管脆弱症、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、硝子体出血等) による出血
- 出血しやすくない
- 手術の予定はない
- 以下の医薬品を服用していない
(ワルファリン等の抗凝血薬、アスピリンを含有するかぜ薬・解熱鎮痛薬・抗血小板薬、インドメタシンを含有する鎮痛消炎薬、チクロピジン塩酸塩やシロスタゾール等の抗血小板薬)
*お薬について、ご不明な場合は薬剤師にお尋ねください
- 脂質異常症 (高脂血症)、糖尿病又は高血圧症と診断され現在医師の治療を受けていない、また健康診断等で医師の治療を勧められていない
(脂質異常症 (高脂血症): LDL コレステロールが 140mg/dL 以上、又は HDL コレステロールが 40mg/dL 未満
糖尿病: 空腹時血糖値が 126mg/dL 以上、又は HbA1c (NGSP) が 6.5%以上 (HbA1c (JDS) が 6.1%以上)
高血圧症: 収縮期血圧が 140mmHg 以上、又は拡張期血圧が 90mmHg 以上)
- 親、兄弟姉妹に原発性高脂血症*と診断された人はいない
*: ご不明な場合は薬剤師にお尋ねください
- 狭心症、心筋梗塞、脳卒中と診断されたことはない
- 妊婦ではない、または妊娠していると思わない
- 授乳中ではない

すべての項目が該当する

- 医薬品 (処方薬を含む) を常用している
- EPA を含む健康食品やサプリメントを服用している
- 薬によりアレルギーを起こしたことがある
- あなた自身又はご家族がアレルギー体質である

左の項目に当てはまる人は 薬剤師に相談してください。

はい
はい
はい

本剤を服用することはありません。

医師の指示に従い、通院治療をつづけてください。

該当しない項目がある
本剤を服用することはありません。必要に応じ、医師の診察を受けてください。

◆ 本剤の服用3ヵ月後には、健康診断等で血液検査を行い、中性脂肪値の改善を確認することをお勧めいたします。
何かご不明な点がございましたら、薬剤師に相談してください。

エパアルテ セルフチェックシート

初めての方用

- ◆このお薬の使用は、医療機関を受診された方に限られます。
医療機関での保健指導を受けるなど、健康診断・人間ドックの指導に従った対応をお取りください。
- ◆エパアルテをお客様に適正にお使いいただくために、ご購入前に、以下の項目について、必ずチェックを行ってください。
- ◆本剤は、中性脂肪異常値に対し生活習慣の改善に取り組んでいる方のための医薬品です。
- ◆服用者向け情報提供資料に記載されている<生活習慣のポイント>をよくお読みの上、服用してください。

1 ☆検査前の飲食と飲酒の制限を行った健康診断等の血液検査結果で、中性脂肪値が 150mg/dL 以上でしたか？

はい → いいえ

2 ☆健康診断等の結果を踏まえて、病院または診療所を受診されましたか？

はい → いいえ

いつ、どこの病院または診療所を受診されましたか？
年 月 病院・診療所名

3 ☆受診の結果、医師から、すぐに病院や診療所で通院治療を始める必要はないと診断されましたか？

はい → いいえ

4 以下の項目に該当する場合は□に○を記入してください。

20才以上である

出血していない
[血友病、毛細血管脆弱症、消化管潰瘍、尿路出血、咯血、硝子体出血等による出血]

出血しやすくない

手術の予定はない

以下の医薬品を服用していない
[ワルファリン等の抗凝血薬、アスピリンを含有するかぜ薬・解熱鎮痛薬・抗血小板薬、インドメタシンを含有する鎮痛消炎薬、チクロピジン塩酸塩やシロスタゾール等の抗血小板薬]

*：お薬について、ご不明な場合は薬剤師にお尋ねください

脂質異常症(高脂血症)、糖尿病又は高血圧症と診断され現在医師の治療を受けていない、また健康診断等で医師の治療を勧められていない
[脂質異常症(高脂血症)：LDL コレステロールが 140mg/dL 以上、又は HDL コレステロールが 40mg/dL 未満
糖尿病：空腹時血糖値が 126mg/dL 以上、又は HbA1c(NGSP)が 6.5 %以上(HbA1c(JDS)が 6.1 %以上)
高血圧症：収縮期血圧が 140mmHg 以上、又は拡張期血圧が 90mmHg 以上]

親、兄弟姉妹に原発性高脂血症と診断された人はいない
*：ご不明な場合は薬剤師にお尋ねください

狭心症、心筋梗塞、脳卒中と診断されたことはない

妊婦ではない、または妊娠していると思わない

授乳中ではない

すべての項目が該当する

医薬品(処方薬を含む)を常用している

EPA を含む健康食品やサプリメントを服用している

薬によりアレルギーを起こしたことがある

あなた自身又はご家族がアレルギー体質である

このシートは、医師の指示に従い、通院治療をつづけてください。

本剤を服用することはできません。

必要に応じ、医師の診察を受けてください。

該当しない項目がある

左の項目に当てはまる人は薬剤師に相談してください

◆本剤の服用 3 ヶ月後には、健康診断等で血液検査を行い、中性脂肪値の改善を確認することをお勧めいたします。
※何かご不明な点がございましたら、薬剤師に相談してください。

【この説明書は、本剤とともに保管し、服用の際には、必ずお読みください。】

アンチスタックス®

第1類医薬品

軽度の静脈還流障害(静脈の血流が滞ること)による足のむくみ改善薬

アンチスタックス®は、有効成分「赤ブドウ葉乾燥エキス混合物」が滞った足の血流(静脈)を促し、運動不足や立ち仕事などによる足のむくみ、むくみに伴う足のたるさ・重さ・疲れ・つっぱり感・痛みを改善します。

⚠ 使用上の注意

❌ してはいけないこと (守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなります。)

- ① 次の人は服用しないでください
(1) 本剤又は本剤の成分によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
(2) 妊婦、妊娠していると思われる人又は妊娠を希望する人。
(妊娠中の服用については、安全性が十分確認されていません。)
(3) 20才未満の人。
(4) 足以外のむくみ、又は全身にむくみのある人。
(心臓病、肝臓病、腎臓病、内分泌系疾患等の病気による場合がありますので、医療機関を受診してください。)
(5) 足に激しい痛み、出血、色素沈着、びらんのある人。また足の皮膚が褐色調に変化したり、硬くなった人。
(血栓ができている場合や、症状が重症化している場合がありますので、医療機関を受診してください。)
(6) 次の診断を受けた人。
心臓病、肝臓病、高血圧、腎臓病、糖尿病、甲状腺機能障害、脳血管障害、動脈硬化症
(7) 乳癌、子宮癌等の手術(リンパ節切除)や放射線治療を受けたことがある人。
(8) 抗血小板剤(アスピリン、チクロピジン塩酸塩等)、抗凝血剤(ワルファリン、ヘパリン等)、血栓溶解剤(ウロキナーゼ等)で治療を受けている人。
- ② 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も服用しないでください
かぜ薬、解熱鎮痛薬
- ③ 授乳中の人は本剤を服用しないか、本剤を服用する場合は授乳を避けてください
(授乳中の服用については、安全性が十分確認されていません。)

🗨 相談すること

- ① 次の人は服用前に医師又は薬剤師に相談してください
(1) 医師の治療を受けている人。
(2) 60才以上の人。
(3) 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人。
(4) 次の症状のある人。
息切れ、動悸、倦怠感、黄疸、尿量減少、血尿、貧血
- ② 服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに服用を中止し、この説明書を持って医師又は薬剤師に相談してください



関係部位	症 状
皮膚	発疹・発赤、かゆみ
消化器	吐き気・嘔吐、腹部不快感、腹痛
精神神経系	めまい、不安(落ちつきがない、気分不快等)
循環器	動悸
その他	粘膜出血(鼻血、歯ぐき等からの出血)、胸苦しさ、血圧上昇(めまい、頭痛、肩こり)

- ⑤ 服用後、次の症状があらわれることがあるので、このような症状の持続又は増強が見られた場合には、服用を中止し、医師又は薬剤師に相談してください
便秘、口のかわき
- ④ 3週間位服用しても症状がよくならない場合は服用を中止し、この説明書を持って医師又は薬剤師に相談してください
- ⑤ むくみ等の症状が悪化した場合や全身性のむくみがあらわれた場合は服用を中止し、この説明書を持って医師又は薬剤師に相談してください
- ⑥ 症状の改善がみられても12週間(約3ヵ月)を超えて服用する場合は、医師又は薬剤師に相談してください

効能・効果

軽度の静脈還流障害(静脈の血流が滞ること)による次の諸症状の改善：
足(ふくらはぎ、足首など)のむくみ、むくみに伴う足のだるさ・重さ・疲れ・つっぱり感・痛み

用法・用量

次の1回量を1日1回、朝に水又はぬるま湯で服用してください。

年齢	成人(20才以上)	20才未満
回量	2カプセル	×服用しないこと

〈用法・用量に関連する注意〉

- (1)用法・用量を厳守してください。
- (2)食前・食後にかかわらず服用できます。
- (3)カプセルの取り出し方

右図のようにカプセルの入っているPTPシートの凸部を指先で強く押して裏面のアルミ箔を破り、取り出してお飲みください。
(誤ってそのまま飲み込んだりすると食道粘膜に突き刺さるなど思わぬ事故につながります。)



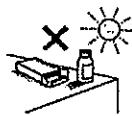
(PTPシートの取り出し図)

成分

赤ブドウ葉乾燥エキス混合物……………450mg
(赤ブドウ葉乾燥純エキス360mgに相当)
添加物：無水ケイ酸、ステアリン酸Mg、タルク、加水分解アンプン、トウモロコシアンプン、カラギーナン

保管及び取扱い上の注意

- (1)直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管してください。
- (2)小児の手の届かない所に保管してください。
- (3)他の容器に入れ替えないでください。(誤用の原因になったり品質が変わることがあります。)
- (4)使用期限をすぎたものは服用しないでください。



本剤のご使用により、変わった症状があらわれるなど、何かお気づきの点がございましたら、お買い求めのお店あるいはエスエス製薬株式会社 お客様相談室までご連絡いただきますようお願い申し上げます。

お問い合わせ先	お買い求めのお店、又はお客様相談室にお問い合わせください。 エスエス製薬株式会社 お客様相談室 ☎0120-028-193 受付時間：9時から17時30分まで(土、日、祝日を除く)
---------	--

製造販売元
エスエス製薬株式会社
〒103-8481 東京都中央区日本橋浜町2-12-4
<http://www.ssp.co.jp/>

Boehringer 株式会社
Ingelheim ベリンガー・インゲルハイム・インターナショナル社

審議結果報告書

平成 22 年 11 月 24 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アンチスタックス

[一 般 名] 赤ブドウ葉乾燥エキス混合物

[申 請 者] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

[申請年月日] 平成 15 年 8 月 7 日

[審 議 結 果]

平成 22 年 11 月 24 日開催された一般用医薬品部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、本品目は新有効成分含有医薬品に該当することから再審査期間は 8 年とし、生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

平成 22 年 11 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名]	アンチスタックス
[一般名]	赤ブドウ葉乾燥エキス混合物
[申請者]	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日]	平成 15 年 8 月 7 日
[申請区分]	一般用医薬品 区分（1）新有効成分含有医薬品
[特記事項]	特になし
[審査担当部]	一般薬等審査部

審査結果

平成 22 年 11 月 8 日作成

[販売名] アンチスタックス
[一般名] 赤ブドウ葉乾燥エキス混合物
[申請者] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日] 平成 15 年 8 月 7 日
[成分・分量] 1 日量 2 カプセル中 赤ブドウ葉乾燥エキス混合物 450mg
(赤ブドウ葉乾燥純エキス¹として 360mg)

[審査結果]

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量のもとで一般用医薬品として承認して差し支えないと判断し、一般用医薬品部会において審議されることが適当であると判断した。

なお、本剤は新有効成分含有医薬品に該当することから再審査期間は 8 年とすることが適当であり、原体及び製剤は毒薬又は劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 軽度の静脈還流障害（静脈の血流が滞ること）による次の諸症状の改善：
足（ふくらはぎ、足首など）のむくみ、むくみに伴う足のだるさ・重さ・
疲れ・つっぱり感・痛み

[用法・用量] 成人（20 歳以上）1 回 2 カプセルを 1 日 1 回、朝服用する。

¹ 赤ブドウ葉を水抽出して製した軟エキスの固形分換算量

審査報告

平成 22 年 11 月 8 日

1. 品目の概要

[販売名]	アンチスタックス
[申請者]	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日]	平成 15 年 8 月 7 日
[成分・分量]	1 日量 2 カプセル中 赤ブドウ葉乾燥エキス混合物 450mg (赤ブドウ葉乾燥純エキス ¹ として 360mg)
[申請時の効能・効果]	下肢の血流障害により、ふくらはぎやくるぶし等の下肢がむくみ、それに伴い生じる、だるさ、重さ、疲れ、つっぱり感、痛みの軽減または予防
[申請時の用法・用量]	大人 (15 歳以上) 1 回 2 カプセルを 1 日 1 回朝、食前に服用する。

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本品目については、一般用医薬品審査専門協議における議論を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）において審査がなされた。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付、20 達第 8 号）の規定により、指名した。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本申請品目は、「赤ブドウ葉乾燥エキス混合物」を有効成分とする新有効成分含有医薬品（いわゆるダイレクト OTC）である。「赤ブドウ葉乾燥エキス混合物」は、ヨーロッパブドウ *Vitis vinifera* L. のうち、果皮が黒く、果肉の赤いブドウ（Teinturier）の乾燥葉を基原とし、これを水抽出して製した軟エキスに添加剤を加えて乾燥した成分である。製剤は、欧米諸国を中心に 20 数カ国で「下肢浮腫、下肢の重感または疲労感、緊張感、ピリピリ感と疼痛など、静脈瘤の関与する既知の慢性静脈不全が原因となる症状の予防と治療」を対象として承認されている一般用医薬品「Antistax」と同一であり、英国等の数カ国では同じ製品が食品サプリメントとして販売されている。本邦においては、現在赤ブドウ葉は「ブドウの葉」として食薬区分上効能効果を標榜しない限り非医薬品として取り扱われており、いわゆる健康食品に配合されている。

なお、いわゆる西洋ハーブを一般用医薬品とすることについて、平成 19 年に厚生労働省

¹ 赤ブドウ葉を水抽出して製した軟エキスの固形分換算量

より通知が発出された。「外国において一般用医薬品として汎用されている生薬製剤を一般用医薬品として製造販売承認申請する際の取扱いについて（平成19年3月22日付薬食審査発第0322001号審査管理課長通知、以下「審査管理課長通知」という。）」において「外国の審査当局に承認申請資料として提出された比較臨床試験等の精密かつ客観的な臨床試験成績が入手できるもの等は、日本人における安全性の確認を主たる目的とした臨床試験成績を提出することで承認の可否の判断が可能である」とされている。

赤ブドウ葉を有効成分とする製剤としては、1969年にドイツにおいて赤ブドウ葉乾燥純エキス並びにセイヨウトチノキの葉及び樹皮から得られるエスクリンとの配合剤が登録、販売されていたが、その後、赤ブドウ葉乾燥純エキス単味製剤（本剤と同一の製剤）が、新たに実施された臨床試験に基づき1999年に別途登録された。2000年1月にはオーストリアにおいて同一製剤が新たに登録（製品名：Antistax）され、その後、20数カ国において同一の製剤が承認、登録され、現在に至っている。

オーストリアの当該製薬企業により、本剤の定期的安全性最新報告（以下、「PSUR」という。）が作成され、他国の情報も含め、2000年3月15日～2001年9月15日の期間の副作用（ADR）2例4件が報告されている。これらはいずれもドイツからの非重篤な自発的報告で、内訳は湿疹、情緒不安、血圧上昇、脈拍数増加が各1件であった。また、これまでに全世界で収集された有害事象のうち、本剤との因果関係が否定できない重篤例19例について医学的検証がなされ、1例（肝細胞融解性肝炎、胆汁うっ滞性肝炎）については関連ありとされた。しかし、これは他のハーブ製剤及びアセトアミノフェンとの併用時に発現しその後回復した症例であり、過去に本剤のみを服用した際には、副作用は発現していないことが確認されている。

本剤は、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社（以下、「NBI」という。）より平成15年8月7日付で一般用医薬品申請区分（1）（新有効成分含有医薬品）として申請された。NBIは、本申請前に日本人による臨床試験の治験計画届書を当時の医薬品医療機器審査センター（以下、「審査センター」という。）に提出し、調査を受けた後に臨床試験を行う予定であったが、非げっ歯類の毒性試験が未実施であることの指摘を踏まえ、これを取り下げた。NBIは、本剤が欧米諸国で一般用医薬品として使用されていることを根拠に、日本国内での臨床試験成績がなくとも本邦での有効性及び安全性は担保されると判断し本申請に至った。

なお、この間、NBIと資本提携関係にあるエスエス製薬株式会社（以下、「SSP」という。）は平成■■～■■年に国内臨床試験を実施し、平成■■年■■月■■日付で本剤と同一の品目を一般用医薬品申請区分（2）（新一般用成分含有医薬品、いわゆるスイッチOTC）として申請した。機構は、SSPによる当該国内臨床試験についての薬事法に基づく治験届提出が確認できなかったことから、その旨厚生労働省医薬食品局審査管理課に伝達し対応を依頼、その後SSPは当該申請を取り下げた。他方、SSPによる当該臨床試験成績については、治

た。

(2) 赤ブドウ葉乾燥エキス混合物

赤ブドウ葉乾燥エキス混合物は、赤ブドウ葉を水抽出して軟エキスを製し、これに軽質無水ケイ酸及び加水分解デンプン乾燥物を添加して乾燥したものである。規格及び試験方法は、[redacted]規格及び試験方法を準用し、設定された。

加水分解デンプン乾燥物は新添加物に該当するが、日局ブドウ糖や薬添規水アメと同じくデンプンを原料として加工されたものであり、評価の結果、規格、安定性、安全性に特段の問題はないと判断した。

(3) 製剤

製剤の規格及び試験方法は海外での設定内容を準用し、本品3ロット各3回の試験結果、安定性試験成績及び赤ブドウ葉乾燥エキス混合物の含量規格を基に設定された。

機構は、海外で承認を得た規格及び試験方法との比較において、本申請でも設定するよう照会した。申請者は、赤ブドウ葉についての純度試験（[redacted]）及び微生物限度を追加で設定すると回答し、機構は了承した。

機構は、日局と異なる方法を設定している試験について、日局に準拠するよう照会した。申請者は以下の対応を行った。赤ブドウ葉については、日局一般試験法生薬試験法（以下、「生薬試験法」という。）に基づき酸不溶性灰分及びエキス含量が追加設定され、乾燥減量及び灰分は日局に準拠した方法に変更された。赤ブドウ葉乾燥エキス混合物は、生薬試験法に基づき純度試験（重金属、ヒ素）、エキス含量が設定され、乾燥減量、灰分、微生物限度は日局に準拠された。製剤については、乾燥減量、エキス含量が設定され、製剤均一性、崩壊性、微生物限度が日局に準拠された。また、記載方法についても全般的に現行日局に準拠し整備され、実測値資料が追加提出された。機構は、その結果も含めて回答を了承した。

機構は、審査管理課長通知に基づき、科学的手法による原生薬の同定方法に関する資料の提出を求めた。申請者は、赤ブドウ葉の確認試験でTLC [redacted]、赤ブドウ葉乾燥エキス混合物の確認試験でHPLC、TLC [redacted]を行っており、[redacted]により同定されていると回答した。機構は、遺伝子レベルでの同定を不要とする理由について説明を求めた。申請者は、ブドウは10,000種以上の品種が確認され、本剤の原生薬である *Vitis vinifera* 種においてもDNA鑑別法による多型解析が行われているが、現段階で区別できない品種の存在が報告され、現行の方法では未知混入物との鑑別可能性が保証できないことなどから、現時点で品質管理への利用は不可能と考える。本剤の品質管理は、指標成分及びGMPによるほか、①生薬の性状による [redacted]、②確認試験の [redacted]、③原料メーカーによる [redacted] を行い、現在対応可能な

最適と考えられる品質担保を行うと回答した。機構は、以上の回答を了承した。

ハ. 安定性に関する資料

(1) 海外における安定性試験

海外で実施された安定性試験の試験条件は以下のとおりである。

試験	保存条件	包装形態	保存期間
長期 保存 試験	25°C/60%RH	PTP 包装 ()	36 カ月
		PTP 包装 ()	
	30°C/70%RH	PTP 包装 ()	24 カ月
		PTP 包装 ()	
加速 試験	40°C/75%RH	PTP 包装 (アルミ箔/ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン) をアルミ袋に充てん	36 カ月
		PTP 包装 ()	
		PTP 包装 ()	
	40°C/75%RH	PTP 包装 (アルミ箔/ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン) をアルミ袋に充てん	6 カ月
PTP 包装 ()			

試験の結果、PTP 包装 () 及び PTP 包装 () は各試験条件下で含量低下及び吸湿による %超の内容物質量の増加が見られ、安定性が懸念された。一方、PTP 包装 (アルミ箔/ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン) をアルミ袋に充てんしたものは吸湿による影響が比較的少なく、内容物質量に最大約 %、30°C/70%RH の定量値 (成分含量) に約 %の増加が見られたが、他の測定項目に大きな変化は認められなかった。

(2) 国内における安定性試験

本申請に際し、安定性試験実施方法のガイドライン (平成 3 年 2 月 15 日付薬審第 43 号及び平成 6 年 4 月 21 日付薬新薬第 30 号) に従い、海外試験で安定性を確認した PTP 包装 (アルミ箔/ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン) をアルミ袋に充てんしたものを 3 ロットを用いた加速試験 (40°C/75%RH) が行われた。その結果、保存開始時から大きな変化は認められず、室温 3 年間の安定性は問題ないと推定された。

機構は、苛酷試験が実施されていない理由につき詳細な説明を求めた。申請者は次のように回答した。苛酷試験は分解生成物の同定に役立つとされているが、最終包装形態を予定する PTP 包装 (アルミ箔/ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン) をアルミ袋に充てんしたものについては海外及び国内安定性試験における HPLC のクロマトグラフから分解生成物を示唆する変化は認められなかった。30°C/70%RH で約 %の定量値 (成分含量) の増加が認められたことについては、生薬成分であることや長期にわたる試験であることなどが要因と考えられるものの、分析法バリデーションを実施し問題ない方法であることを確認している。以上より苛酷試験を実施しなくとも安定性は保証できると回答し、機構は了承した。

機構は、海外長期保存試験で ■%超の内容物質量の増加がみられたことについて考察を求めた。申請者は、赤ブドウ葉乾燥エキス混合物の吸湿性が高く、PTP 包装のみの包装形態ではフィルムの水分透過性により水分率が上昇した結果、内容物質量が増加したものと推定した。一方、PTP 包装を更にアルミ袋に充てんした場合にはゼラチンカプセルの水分やアルミ袋内の湿度が影響したために質量増加を認めたものの、外界からの水分が遮断されたことで最大約■%の増加に抑えられ、成分含量も低下していないと回答した。

なお申請者は、最終包装形態を予定する「PTP 包装（アルミ箔／ポリ塩化ビニル／ポリ塩化ビニリデン）をアルミ袋に充てんしたもの」において海外長期保存試験（30℃/70%RH）で約■%の定量値増加が見られたこと、審査の過程で製剤規格として追加された項目があることから、自社担保にて加速試験（40℃/75%RH、6 カ月）及び長期保存試験（25℃/60%RH、36 カ月）を実施すると申し出、現在試験が実施されているところである。

機構は以上を了承し、PTP 包装（アルミ箔／ポリ塩化ビニル／ポリ塩化ビニリデン）を更にアルミ袋に充てんした形態においては室温 3 年間の安定性の担保は可能と判断した。ただし、現在継続実施中の試験において問題が生じた場合には報告することとされている。

二. 薬理作用に関する資料

本項については、海外にて一般用医薬品として登録された際の申請資料（International Dossier）が提出されており、国内において新たな試験は実施されていない。以下にその概略を示す。

（1）抗浮腫作用

発現機序の異なる 3 種類の起炎物質（ヒスタミン、カラゲニン及びアルブミン）により引き起こされる浮腫に対する抑制効果を検討した。

- ① ヒスタミン：ラットに赤ブドウ葉エキス²100 又は 1,000mg/kg を 1 日 2 回 3 日間、更に 4 日目のヒスタミン注射 30 分前に経口投与（計 7 回）し、対照群には水を投与した。ヒスタミン誘発足蹠浮腫に対する作用を検討した結果、エキス投与両群でヒスタミン誘発浮腫が抑制された。
- ② カラゲニン：ラットに赤ブドウ葉エキス²10 又は 100mg/kg を 1 日 2 回 4 日間、さらに 5 日目のカラゲニン注射 30 分前に経口投与（計 9 回）し、対照群には水を投与した。カラゲニン誘発足蹠浮腫に対する作用を検討した結果、100mg/kg 群で有意な浮腫抑制作用が認められた。
- ③ アルブミン：ラットに赤ブドウ葉エキス²10 又は 100mg/kg を 1 日 2 回 4 日間、さらに 5 日目の卵白注射 30 分前に経口投与（計 9 回）し、対照群には水を投与した。アルブミン誘発足蹠浮腫に対する作用を検討した結果、100mg/kg 群で弱い浮腫抑制作用が観察された。

² 濃縮した赤ブドウ葉エキス（乾燥後の残留物は約 60%）

(2) 抗ヒスタミン作用

雌性モルモット摘出回腸を用い、ヒスタミンの平滑筋収縮に対する赤ブドウ葉エキス² (10^{-4} 、 3×10^{-4} 、又は 10^{-3} g/mL) の作用を検討した。その結果、赤ブドウ葉エキスは回腸のヒスタミン収縮を濃度依存的に抑制し、 3×10^{-4} g/mL 以上の濃度で添加前後の値に有意差が認められた。

(3) 血液凝固系に対する作用

- ① ラットに赤ブドウ葉エキス²10 又は 100mg/kg を 1 日 2 回 4 日間、さらに 5 日目に経口投与 (計 9 回) し、最終投与 1 時間後にエーテル麻酔下で尾先端部を切断し、生理食塩水中で出血時間に対する作用を検討した。その結果、100mg/kg で水を投与した対照群と比較して有意な出血時間の延長が認められた。
- ② ラットの多血小板血漿を用いて赤ブドウ葉エキス³ (6、20 又は 60 μ L/mL) のアラキドン酸誘発血小板凝集に及ぼす影響を *in vitro* 試験で検討した結果、赤ブドウ葉エキスは濃度依存的な抑制作用を示し、60 μ L/mL で添加前後の値に有意差が認められた。

(4) その他の薬理作用 (参考資料)

① 毛細血管透過性に対する作用

ウサギに、赤ブドウ葉エキス²10 又は 100mg/kg を反復経口投与 (計 9 回) し、エバンスブルーあるいはトリパンブルー静脈内投与の皮膚反射による毛細血管透過性への影響を検討した。その結果、赤ブドウ葉エキスはエバンスブルーでは 100mg/kg 群、トリパンブルーでは 10 及び 100mg/kg 群で水を投与した対照群より有意に高い拡散反射値を示し、毛細血管透過性抑制作用 (毛細血管シーリング効果) が認められた。

② 血管刺激に対する抑制作用

赤ブドウ葉エキス² 及びその成分であるクエルセチン-3-O- β -D-グルクロニド、イソクエルシトリン及びクエルセチン 2 水和物について、鶏卵絨毛尿膜血管へのラウリル硫酸ナトリウムの刺激性に対する効果を検討した。その結果、赤ブドウ葉エキス、クエルセチン-3-O- β -D-グルクロニド、イソクエルシトリン及びクエルセチン 2 水和物は血管のうっ血、出血及び融解の発現時間を用量依存的に延長させた。

③ 利尿作用

ラットに赤ブドウ葉エキス²10 又は 100mg/kg を反復経口投与 (計 9 回) し、利尿作用を検討した結果、両群で 4 時間までの尿量に対して明確な影響は認められなかった。

³ 赤ブドウ葉 5g を 200mL の水で抽出したエキス

機構は、各薬理試験の位置づけについて説明を求めた。申請者は、慢性静脈不全は様々な要因が考えられ、発生機序が明確でなく確立した動物実験モデルが存在しないことから、関連する試験を実施し、探索的かつ多面的な評価を試みたものであると回答し、その結果多様な薬理作用を有すること、その作用が単一成分によるものではないと考えられることから、エキスに含まれる多様な成分全体で慢性静脈不全への効果を現すものと推察したと回答し、機構は了承した。

機構は、申請当初に抽出溶媒やブドウの種類が異なるエキスを用いた試験結果が多数添付されていたことについて、その目的と水抽出物である本品の薬理作用の検討における位置づけを説明するよう求めた。申請者は、海外で使用された資料を全て添付したが、探索的意味合いが強い試験で本品の作用の裏付けには該当しないことから削除すると回答し、二項全体が整備された。機構はこれを了承した。

機構は、統計解析において多重性が考慮されていないことについて、現在の科学水準に基づき考察を求めた。申請者は、次のように回答した。各試験は多重性を考慮した統計解析手法が一般的ではなかった19[]～[]年代に行われ、当時の科学水準では妥当であったと考える。しかし現在の科学水準からみて、試験の信頼性を示す文献が確認できない鶏卵絨毛尿膜試験及びウサギ毛細血管透過性試験、また本品の作用が明確でなかったラット利尿試験は本品の作用を説明する上での意味合いが低いと考えられることから、評価資料ではなく参考資料とする。一方、他の試験は現在でも広く使用しており、現行の科学水準においても十分適合し得ると考える。機構は、以上の回答を了承した。

ホ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

薬物動態に関する試験は、海外での申請時においても実施されていない。

申請者は、その理由を以下のように述べている。生薬の抽出製剤は多くの場合、特定成分による薬効を期待するものではなく、生薬中に含有される様々な成分を総合し製剤全体として効果を示すものと考えられる。赤ブドウ葉エキスにおいても多くのポリフェノール類が含有され、特定成分による薬効を期待するものではないことから、薬物動態に関する試験は不要と考える。

機構は、説明は妥当と判断したが、指標となる成分の薬物動態について考察を求めた。申請者は、[]、[]、[]、[]について文献的に得られている内容を資料概要中にまとめ、機構は了承した。

機構は、海外で薬物相互作用を示唆する有害事象が発現していることから、他の成分との相互作用の可能性について考察を求めた。申請者は、次のように回答した。本剤の発売以降に確認された薬物相互作用はイギリスにおける1件で、ワルファリンとの相互作用による出血リスクが疑われた例である。医師により因果関係はImpliedと判定され、投薬中止後に回復した。本剤の薬理作用として血小板凝集抑制が示唆されていることから、薬力

学的な相互作用の可能性が考えられるが、同効薬との併用を避けることで容易に回避可能である。なお、海外における基本製品情報では相互作用は不明とされている。本剤では、使用上の注意において医師の治療を受けている人は専門家に相談するよう注意喚起を行うことで、薬物相互作用に対する安全性は担保可能と考える。機構は、後述するとおり最終的には全ての抗血小板薬について併用禁忌とされた点も考慮し、回答を了承した。

へ. 毒性に関する資料

本項については、海外にて一般用医薬品として登録された際の申請資料が提出されており、国内において新たな試験は実施されていない。本剤の有効成分である赤ブドウ葉より抽出されたエキスについては、海外で単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験が行われており、以下にその概略を示す。

(1) 単回投与毒性試験

ラット及びマウスを用いた経口単回投与毒性試験が行われた。14日間の観察期間中、赤ブドウ葉エキスの最大投与量である10,000mg/kgまで、雌雄のいずれにも毒性及び死亡例は認められなかった。また、剖検についても病理学的変化は認められなかった。概略の致死量は、ラット及びマウスの雌雄ともに10,000mg/kg以上と推定された。

(2) 反復投与毒性試験

ラットを用いた経口反復投与毒性試験が行われ、赤ブドウ葉エキスについて0、25、125、250mg/kgの各用量が投与され、250mg/kg群では回復性試験が行われた。挿管の失敗により死亡した雌雄各3例のラットを除き、試験期間中に死亡例はみられなかった。また、試験期間中及び終了時の所見に本剤に起因する変化は認められなかった。無毒性量は250mg/kg/日以上と考えられた。

(3) 遺伝毒性試験

赤ブドウ葉エキスについて、遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳動物培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウス小核試験が行われた。

① 細菌を用いた復帰突然変異試験

細菌に対する遺伝子突然変異誘発能を検討するため、ネズミチフス菌のTA98、TA100、TA1535、TA1537及びTA1538株を用いたAmes試験が実施された。その結果、赤ブドウ葉エキスは代謝活性化系の有無に関わらず、最高用量である5,000µg/プレートまで、再現性のある復帰変異コロニー数の増加は認められず、復帰突然変異誘発能を示さなかった。

② 遺伝子突然変異試験

哺乳動物細胞に対する遺伝子突然変異誘発能を検討するため、チャイニーズハムスターV79細胞のHGPRT遺伝子を利用した遺伝子突然変異試験を実施した。その結果、赤ブドウ葉エキスは代謝活性化系の有無に関わらず、最高用量である

5,000 μ g/mLまで、突然変異コロニー数の増加は認められず、HGPRT 遺伝子に対して遺伝子突然変異誘発能を示さなかった。

③ マウスを用いた小核実験

生体内における染色体異常誘発作用を検討するため、マウスを用いた小核実験が赤ブドウ葉エキス 1.0、3.0 又は 10.0mL/kg の 3 用量で実施された。その結果、赤ブドウ葉エキスは多染性赤血球内の小核数を有意に上昇させず、生体内における染色体異常誘発作用を示さなかった。

(4) 生殖発生毒性試験

赤ブドウ葉エキスが妊娠ウサギ及び胎児に及ぼす影響が検討された。エキスは器官形成期に投与され、投与量は 300、1,000 又は 3,000mg/kg に設定された。高用量群で骨格発育遅延及び変異発生率のわずかな増加が認められ、また胸骨文節の不整に有意な増加が認められた。しかし、この変異は自然変動内と考え、母動物及び胎児に対する無毒性量は 3,000mg/kg/日以上であると判断した。

機構は、本剤が継続して長期投与される可能性を考慮し、ラット反復投与毒性試験における投与期間を 3 カ月で十分とする理由と妥当性について説明を求めた。申請者は、次のように回答した。欧州のハーブ医薬品の非臨床試験ガイドライン（以下、「HMPC」という。HMPC:Committee on herbal medicinal products）では反復投与毒性試験の投与期間が明示されていない。これは、伝統的に使用され多くの構成物が含まれるハーブ医薬品の場合、化成品とは非臨床試験のとらえ方が異なり、ヒトへの外挿のためではなく安全性プロファイルの確認の意味が大きいものとする。安全性プロファイルについては海外においてヒト安全性情報収集体制が整備されていることから、設定期間の根拠は明確ではないものの特段の問題となるものではないとする。機構は、海外での使用実績も考慮し、了承した。なお、本剤においては後述のとおり使用上の注意にて 3 カ月以上服用する場合には医師又は薬剤師に相談することとされている。

機構は、本剤が長期投与される可能性を考慮し、がん原性に関する検討の必要性について申請者の見解を求めた。申請者は、HMPC では発がんの可能性がない場合には不要とされているが、本剤は遺伝毒性試験の結果が陰性であったこと、長期間の使用実績があり、市販後調査においてもがん原性を示唆するデータは得られていないことから、安全性は担保可能と回答した。機構は、海外で長年使用されている実績も考慮し、了承した。

機構は、生殖発生毒性試験として器官形成期投与試験のみで安全性を担保できると判断した理由と妥当性について説明を求めた。申請者は、以下のように回答した。欧州の HMPC では、特別な懸念事項や陽性を示唆する所見、又は妊娠時の明確な毒性学的徴候が認められなければ生殖発生毒性試験は不要であり、十分な市販後調査成績等があれば動物試験も不要とされている。海外で確認された妊娠、産褥及び周産期状態での有害事象は 1 件、生殖器系及び乳房の有害事象は 19 件でいずれも非重篤であり、先天性及び家族性の遺伝的障

害の報告はない。海外の製品基本情報において「妊娠及び授乳中の方に対する試験が実施されていないため使用は推奨されていない」と明示されていることから、本剤も使用上の注意において「妊婦、妊娠していると思われる人及び妊娠を希望する人」及び「授乳中の人」に対し禁忌とすることで安全性を確保する。機構は、海外の使用実績等から、懸念する毒性（初期胚発生に対する有害作用）の発現の可能性は低いものと考えられるが、完全に否定することは難しい。しかしながら、本邦では十分な情報提供を行い対象となる患者への使用を回避することで安全性を確保することは可能と考えた。そこで、使用上の注意に禁忌であることを記載するだけでなく、薬局・販売店及び使用者に対して正確な情報を提供するように求めた。申請者は、後述の解説書中に具体的内容を記載すると回答し、提出された案の内容も含めて機構は了承した。

機構は、器官形成期投与試験で胸骨文節不整の用量依存性的かつ有意な増加が認められたが、これを毒性変化と判断しなかった理由の説明を求めた。申請者は、胸骨文節不整は自然発生的に認められ、最も多く見られた群(3,000mg/kg、5.5%)でも対照群での発生率(4.07±3.42%)の範囲内であったことから毒性学的変化ではないと回答した。機構は、本薬との関連性が否定できないことから更に考察を求めたところ、申請者はベンチマークドーズ法から無毒性量(NOEL)を約2,000mg/kgと推定し、これは体重50kgのヒトにおいて100,000mgに相当し、本薬1日量(360mg)の約280倍であることから、安全性は十分確保できると回答した。機構は、ベンチマークドーズの設定の妥当性に疑問が残るものの、明らかな無毒性量の1,000mg/kgでも安全域は140倍であり、臨床使用上問題となる可能性は低いものと判断した。

ト. 臨床試験に関する資料

本項については、海外にて一般用医薬品として登録された際の申請資料に用いられた第Ⅱ相二重盲検比較試験が添付されており、これにSSPが実施した国内一般臨床試験の成績をあわせ評価した(経緯はイ項に記載)。以下にその概略を示す。

(1) 第Ⅱ相比較試験(海外臨床試験)

ドイツにおいて、25~75歳の慢性静脈不全症(WidmerクラスⅠ及びⅡ)の患者を対象に、多施設、無作為割付、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験にて合計260例(赤ブドウ葉乾燥純エキスとして360mg/日服用する群(以下、「360mg/日群」という。):87例、赤ブドウ葉乾燥純エキスとして720mg/日服用する群(以下、「720mg/日群」という。):85例、プラセボ群:88例)で実施された。用法・用量は1日1回(朝)2カプセル、治験期間は16週間(2週間の観察期間の後、12週間の投与期間、その後2週間のフォローアップ期間)とされた。

有効性における主な解析対象症例として、ITT(Intent-To-Treat)サブセット群(治験薬を1回以上服用した患者群)が選択され、投与開始前に中止された3例を除外した257例

(360mg/日群：86例、720mg/日群：84例、プラセボ群：87例)が採用された。主要評価項目として、投与12週後における下腿容積変化(水置換後の重量)を投与開始日と比較した結果、360mg/日群で $-42.2 \pm 74.6\text{g}$ 、720mg/日群で $-66.2 \pm 108.9\text{g}$ であり、いずれもプラセボ群の $+33.7 \pm 96.1\text{g}$ に対して有意な減少を示した。副次評価項目として投与6週間後の下腿容積変化、投与6、12週後のふくらはぎ及びくるぶしの周径変化、投与12週後のVAS(Visual analogue scale)による自覚症状が評価され、360mg/日群及び720mg/日群はプラセボと比較して改善が認められた。なお、ふくらはぎ及びくるぶしの周径、VASによる自覚症状の評価の効果は概ね用量依存的であった。さらに、被験者及び治験責任医師による全般改善度評価は、360mg/日群及び720mg/日群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して有意に優れていた($P=0.001$ 、 χ^2 検定)。

安全性については治験薬が投与された260例の全例が解析対象とされ、本治験期間中(観察期間からフォローアップ期間の16週間)に31例34件の有害事象が報告された。このうち治験薬との関連が否定できない副作用は5例6件に認められたが、実薬投与群で見られた副作用は2例2件であった。内訳は360mg/日群における「便秘」、「毛髪菲薄化」の各1件でいずれも軽度であり、720mg/日群には認められなかった。重篤な有害事象が2例2件(臍出血、関節症各1件)に認められたが、いずれも観察期間中(プラセボが投与されている)又はプラセボ群で発現したものであった。

臨床検査、医師による診察、バイタルサイン及び心電図においても、治験薬に起因すると考えられる異常変動及び異常所見は認められなかった。

また、投与12週後における全般的忍容性が4段階(良好、満足、不満足、不十分)で評価され、被験者による評価は、720mg/日群では良好93.8%、満足6.3%、360mg/日群では良好81.2%、満足18.8%であり、プラセボ群では良好67.9%、満足29.6%、不満足2.5%であった。

(2) 第Ⅲ相一般臨床試験(国内臨床試験)

下肢の静脈還流障害により、ふくらはぎやくるぶし等がむくみ、それに伴い生じる「重量感・疲れ(だるさ)、つっぱり感、ピリピリ感、痛み、熱感、かゆみ」の症状を有する20歳以上の患者(Porter's分類のクラスIに該当し、ふくらはぎやくるぶし等のむくみ、触診による圧痕及び「重量感・疲れ(だるさ)」、「つっぱり感」、「ピリピリ感」、「痛み」、「熱感」、「かゆみ」のうち2症状以上を有する者)180例を対象とした一般臨床試験が実施された。用法・用量は海外製剤と同様「1日1回2カプセルを朝(午前中)に服用(赤ブドウ葉乾燥純エキスとして360mg/日)」とし、投与期間は12週間とされた。

有効性及び安全性についての主な解析対象集団としてFAS(Full Analysis Set)が選択された。有効性解析対象症例は、投与開始後の有効性評価がないまま中止となった1例を除く179例とされ、症状別重症度については重量感・疲れ(だるさ)が179例、つっぱり感156例、ピリピリ感53例、痛み100例、熱感107例、かゆみ43例が採用された。安全

性解析対象症例は治験薬が投与された 180 例の全例が、バイタルサイン・心電図・臨床検査値の解析対象症例は治験中止時に来院のなかった 1 例を除く 179 例が採用された。

有効性について、主要評価項目である FAS での全般改善度（自覚症状に基づく症状別重症度及び症状別改善度を総合的にスコア化）において「中等度改善」以上の改善率が 81.0%（145/179 例）であった。副次評価項目について、自覚症状別改善度（FAS）における「中等度改善」以上の改善率は、重量感・疲れ（だるさ）59.8%、つっぱり感 69.9%、ピリピリ感 79.2%、痛み 74.0%、熱感 61.7%、かゆみ 74.4%であった。ふくらはぎ及びびくるぶしの周径変化（FAS）について、ふくらはぎの周径（cm）の平均値（平均値±標準偏差）は、組み入れ時は 33.5±2.99、投与 12 週後は 33.0±2.94 であった。くるぶしも同様に、組み入れ時 22.3±1.84、投与 12 週後は 21.9±1.82 であり、いずれも組み入れ時と比較して有意な減少を認めた。被験者の印象度は、解析対象例 179 例における「良くなった」以上の割合は 46.4%（83/179 例）であった。

安全性について、自覚症状・他覚所見に関する有害事象は 101 例 158 件にみられ、その発現率は 56.1%（101/180 例）であった。そのうち 12 例 13 件（6.7%、12/180 例）が副作用とされた。発現した副作用は、便秘 4 件、上腹部痛、腸炎、皮膚炎、皮下出血、蕁麻疹、過少月経、機能性子宮出血、性器出血、回転性眩暈が各 1 件であった。いずれも軽度で、回復又は軽快し、治験薬との関連は「関連あり」が 1 例（上腹部痛）、それ以外は全て「関連の疑いあり」であった。また、発現日別の発現件数を器官別大分類でみると、「胃腸障害」（便秘、上腹部痛、腸炎）が投与後 1～21 日目の期間に発現する傾向が見られたが、その他の副作用では、投与期間が長くなることによる発現頻度の増加は認められなかった。なお、海外臨床試験で見られた胃腸障害関連の副作用は「便秘」1 例で、投与開始から 47 日目に発現していた。また、重篤な有害事象として 1 例 1 件（関節捻挫）が報告されたが、治験薬との関連はなしと判定された。副作用とされた 12 例 13 件以外の有害事象は、本剤との因果関係はなしと判定されている。

また、バイタルサイン・心電図・臨床検査値に関する有害事象は 23 例 28 件にみられ、その発現率は 12.8%（23/179 例）であった。そのうち 11 例 15 件（6.1%、11/179 例）が副作用とされた。その内訳は、尿中蛋白陽性 4 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 2 件、最高血圧上昇、最低血圧上昇、心拍数増加、白血球数減少、白血球数増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 1 件であった。いずれも無処置にて回復しており、治験薬との関連は全て「関連の疑いあり」であった。なお、被験者の背景と副作用の発現に関連はみられなかった。副作用とされた 11 例 15 件以外の有害事象は、本剤との因果関係はなしと判定されている。

機構は、国内臨床試験における主要評価項目を非客観的な指標とした理由と妥当性、また、副次評価項目であるふくらはぎ及びびくるぶしの周径変化について、測定精度を含む評

価方法の妥当性、さらに水置換法等の客観的指標を設定しなかった理由の説明を求めた。申請者は、本剤は自覚症状の改善を目的とした一般用医薬品であり、使用される状況（一般の人が自己判断で薬を選び使用する）が反映されることが望ましいと考えること、文献によれば、海外で実施された類薬の試験においても主要評価項目に自覚症状、副次評価項目にふくらはぎ及びくるぶしの周径変化を設定した試験が存在することからも本試験デザインは妥当であると述べた。また、副次評価項目として容積測定法を検討したが、水置換法などの容積測定容器が入手困難な状況であったことなどから、他の客観的評価法として周径測定による評価を行うこととし、測定者によるバラツキが生じにくく、高精度とされる [REDACTED] を採用したと回答した。機構は、当該試験においてはある程度の測定誤差は避けられないものの、海外二重盲検比較試験では水置換法を用いた客観的指標による評価が行われていることを考慮し、国内一般臨床試験でのこれらの指標による評価と併せて、有効性を説明することで問題ないと判断した。

機構は、国内臨床試験の結果における症状別改善度と全般改善度との関係について検討を求めた。申請者は、試験の組み入れ時に症状を有していた項目の症状別改善度と全般改善度の関係を、Spearman の相関係数を用いて検討した結果、相関係数は重量感・疲れ（だるさ）が $r=0.6986$ で最も強い相関を示し、次いでかゆみ 0.6286 、つっぱり感 0.5911 、熱感 0.5692 、ピリピリ感 0.5478 、痛み 0.4948 といずれも全般改善度と有意な相関を認めた ($p<0.0001$) と回答し、機構は了承した。

機構は、安全性に関し自覚症状・他覚所見の有害事象が 101 例 158 件、バイタルサイン・心電図・臨床検査値の有害事象が 23 例 28 件であったことについて申請者の見解を求めた。申請者は、以下のように回答した。自覚症状・他覚所見で発現した有害事象を器官別大分類で見ると、「感染症および寄生虫症」55 件、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」22 件、「胃腸障害」20 件、「神経系障害」16 件、「傷害、中毒および処置合併症」11 件が多くを占め（計 124 件）、多く発現した症状は「感染症および寄生虫症」の鼻咽頭炎 29 件、「神経系障害」の頭痛 14 件、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の上気道の炎症 12 件で偶発的に発現したものがほとんどと考えられ、重症度別の発現件数は、軽度 155 件、中等度 2 件、高度 1 件であった。発現日別の発現件数は、投与後 1～21 日目 42 件、22～42 日目 28 件、43～63 日目 45 件、64～84 日目 43 件であり、投与期間が長くなることによる発現頻度の増加は認められなかった。発現件数の多かった器官別大分類ごとの発現時期にも特定の傾向は見られなかった。バイタルサイン・心電図・臨床検査値において発現した 28 件の内訳は、バイタルサイン 8 件、血液学的検査 4 件、血液生化学的検査 10 件、尿検査 6 件であり、転帰はいずれも回復又は軽快であった。重症度別の発現件数は、グレード 1 が 21 件、グレード 2 が 5 件、グレード 3 が 2 件であった。本治験は投与期間が 12 週間（84 日間）と比較的長いことが発現率の高さに影響しており、本剤とは別の医薬品で他社が過去に 24 週間の臨床試験を実施した際の有害事象発現率でも 65.7%（うち副作用は 7.9%）であったことから、本剤での発現率は特段高いものではないと考える、また、副作用の内容も海外で発

現している症状と同様であったと回答した。機構は、一般的に投与期間が長期にわたると偶発的な有害事象が多く現れる傾向にあると考えられること、さらに、既に記載したとおり副作用以外の有害事象は本剤との因果関係なしと判定されていることより、回答を了承した。

◎効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

効能・効果について

申請当初は、海外製剤で設定されている効能・効果及び臨床試験にて評価された項目に基づき、「下肢の血流障害により、ふくらはぎやくるぶし等の下肢がむくみ、それに伴い生じる、だるさ、重さ、疲れ、つっぱり感、痛みの軽減または予防」とされていたが、申請者は、静脈還流障害の症状には「熱感」「かゆみ」も認められ、国内臨床試験でこの2症状について評価した結果、改善傾向がみられたことから、具体的症状に追記すると申し出た。

機構は、「下肢の血流障害」を一般の使用者が自己判断可能であるのか説明を求めた。申請者は、他疾患に起因する症状が本剤の対象外であることを示すために設定しており、既承認の一般用医薬品に「末梢血行障害」の効能があること、海外でも同様の用語にて承認されていることから特段の問題はないと回答した。機構は、本剤の対象が静脈還流障害であること、他の要因による症状を除外することを明確にするため、効能・効果中に「静脈還流障害」の用語を設定し、さらに一般使用者が理解できるよう「(静脈の流れが滞る)」旨を追記するとともに、薬局・販売店及び使用者向け解説書(後述)においてその用語解説を行うことで一般の使用者が適切に使用することは可能と判断し、整備を求めたところ、申請者は適切に対応した。

機構は、海外及び国内臨床試験で検討されていない「予防」に対する効能を設定した根拠と妥当性について説明を求めた。申請者は、海外で登録されていることから設定したが、予防効果を示唆する明確な資料が存在しないことから削除すると回答し、機構は了承した。

機構は、申請時の効能・効果では「むくみ」そのものに対する改善効果が明確に読み取れず、「だるさ」以降の症状の発現部位が明確でなく誤解を招く恐れが考えられたこと、また後に追記された「熱感」「かゆみ」は、海外の臨床試験において評価がなされておらず効能として認められていないことから、再考を求めた。申請者は、最終的に本剤の効能・効果を「軽度の静脈還流障害(静脈の血流が滞ること)による次の諸症状の改善:足(ふくらはぎ、足首など)のむくみ、むくみに伴う足のだるさ・重さ・疲れ・つっぱり感・痛み」とすると回答し、機構はこれを妥当と判断した。

用法・用量について

用法・用量は、海外製剤での設定内容、海外及び国内臨床試験において有効性及び安全性を確認した投与方法(赤ブドウ葉乾燥純エキスとして360mg/日)に合わせ、設定された。

機構は、申請時に「成人(15歳以上)」と設定していた根拠について、臨床試験での患者

選択基準が海外では 25 歳以上、国内では 20 歳以上であることを踏まえて説明を求めた。申請者は、海外では「大人」への服用が推奨されており、各国の成人の定義により、例えばドイツでは 18 歳以上に対し市販されているが、本剤については国内臨床試験で有効性及び安全性が確認された「成人（20 歳以上）」を対象とすると回答した。機構は回答を了承した。

機構は、服用時期を朝とした根拠について、海外での設定経緯を含めて説明を求めた。申請者は、海外では臨床試験において服用時期を一定に保つため、その日中に現れる症状の軽減を期待して「朝」と設定したことによると述べ、機構は了承した。

使用上の注意（案）について

本剤の使用上の注意案は、「一般用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成 11 年 8 月 12 日付、医薬発第 983 号）に基づき、海外の同一製剤の使用上の注意及び既知の有害事象や臨床試験等を参考に設定された。

機構は、本剤は薬理試験より血小板凝集抑制作用が示唆されていることから、NSAIDs 以外の抗血小板薬との併用に関しても注意喚起を行う必要がないか検討を求めた。申請者は、医師の治療を受けている人を相談事項とすることで対応可能と回答したが、機構は、最終的には全ての抗血小板薬について併用禁忌とすることが適切と判断し、申請者は記載変更を行った。

機構は、オーストリアの PSUR で血圧上昇、脈拍数増加が報告され、国内臨床試験でも血圧上昇、心拍数上昇がみられたことから、これらに対し注意喚起を行うよう検討を求めた。申請者は、いずれの症例も重篤ではないが、これらの症状が現れた場合には医師又は薬剤師に相談するよう記載すると回答し、血圧上昇については自覚症状がないことからそれを示唆する自覚症状（めまい、頭痛、肩こり）を追記した。機構はこれを妥当と判断した。

機構は、医薬品を漫然と長期連用することは好ましくないことから、長期服用時の服用期間の目安の設定について検討を求めた。申請者は、海外及び国内臨床試験において 12 週間で有効性・安全性を評価していることに基づき、12 週を超えて服用するには医師又は薬剤師に相談するよう注意喚起を記載すると回答し、機構はこれを了承した。

機構は、高齢者の服用に対する注意喚起の必要性について検討を求めた。申請者は、海外では 60 歳以上での服用実績があり、有効性及び安全性が異なるものとは考えていないが、国内臨床試験で 60 歳以上の日本人に対する確認を行っていないことから、服用に際しては医師又は薬剤師に相談するよう注意喚起を行うと回答し、機構は了承した。

機構は、販売時の情報提供の体制について申請者の考えを訊ねた。申請者は、薬局・販売店向けの解説書、使用者向けの服薬指導書をそれぞれ作成し、浮腫及び静脈還流障害に関する解説とともに本剤の対象となる症状の程度、他疾患との鑑別、使用上の注意の設定項目に関する解説、毎日の生活での注意点等について情報提供を行い、適正使用を徹底す

ると回答した。機構はその内容も含めて了承した。

3. 総合評価

以上のような検討を行った結果、機構は提出された申請内容について、以下の効能・効果、用法・用量において本品を承認して差し支えないと判断し、一般用医薬品部会において審議されることが適当であると判断した。

なお、本剤は新有効成分含有医薬品に該当することから再審査期間は 8 年とすることが適当であり、原体及び製剤は毒薬又は劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断した。

[効能・効果] 軽度の静脈還流障害（静脈の血流が滞ること）による次の諸症状の改善：
足（ふくらはぎ、足首など）のむくみ、むくみに伴う足のだるさ・重さ・
疲れ・つっぱり感・痛み

[用法・用量] 成人（20 歳以上）1 回 2 カプセルを 1 日 1 回、朝服用する。

第1類医薬品

劇 ガラナポン

 勃起障害・
射精障害改善薬

本剤の主成分であるヨヒンビン塩酸塩は西アフリカ地方特産のヨヒンベというアカネ草科の植物の葉や樹皮中に含まれるアルカロイドが起原でその作用は勃起中枢にはたらきかけ、生殖器血管を拡張させ、充血をもたらす作用があります。勃起力が充分でない人、性欲もあり勃起能力もあるが性交時に勃起しない人や途中で萎えてしまう人に、これら諸症状の改善、回復のために服用していただきたい医薬品です。ただし、脊髄に支障がある人、外傷などで陰茎にくる神経がおかされている人は、効果が期待できないことがあります。



使用上の注意

してはいけないこと

(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなります)

1. 次の人は服用しないこと
 - (1) 小児。
 - (2) 女性。
 - (3) 低血圧症または高血圧症の人。
 - (4) 心臓、肝臓、腎臓に疾患のある人。
 - (5) 泌尿器、生殖器に炎症のある人。
 - (6) 本剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人。
 - (7) 消化器に急性または慢性の疾患のある人。
2. 服用後、乗り物または機械類の運転操作をしないこと
3. 本剤を服用している間は、同じ成分を含んだその他の医薬品を服用しないこと
4. 服用時は飲酒しないこと
5. 空腹時の服用

**相談すること**

1. 次の人は服用前に医師または薬剤師に相談すること
 - (1) 現在、医師の治療を受けている人。
 - (2) 他の薬を使用している人(他の薬に影響を与えることがあります。)
 - (3) 心臓、肝臓、腎臓に既往歴のある人。
 - (4) 薬や化粧品でアレルギー症状(発疹、発赤、かゆみ、かぶれ、はれ等)を起こしたことがある人。
 - (5) 本人または家族がアレルギー体質の人。
2. 次の場合は、直ちに服用を中止し、この説明書を持って医師または薬剤師に相談すること
 - (1) 服用後、次の症状があらわれた場合。

関係部位	症 状
皮膚	発疹、発赤、かゆみ、かぶれ、はれ
消化器	胃痛、腹部膨満感、はき気
精神神経系	めまい、発汗、虚脱感
循環器系、その他	血圧の増大、どうき、唾液分泌過多、ほてり、眼の充血

- (2) 2～3週間服用しても症状の改善がみられない人。
- (3) 誤った飲み方をしてしまった人。

■ 有効成分と働き ■

本品3錠(1日服用量)中に次の有効成分を含んでいます。

有効成分	3錠(300mg)中	働き
ヨヒンビン塩酸塩	15mg	勃起中枢に作用し、生殖器血管を拡張します。

添加物として、ガラナエキス、アルギン酸ナトリウム、乳糖水和物、タルク、ステアリン酸カルシウムを含有する。

■ 効 能 ■

老衰性陰萎、衰弱性射精、神経衰弱性陰萎。

【用語の解説】

老衰性陰萎：加齢にともなう精巣機能の衰えによる陰茎の張力の低下や勃起の低下を指します。

衰弱性射精：陰茎の射出収縮の低下や射精圧の低下により生じる症状で、はっきり認識できる射精過程をとまなわない射精を指します。

神経衰弱性陰萎：ストレスや自信喪失等により、勃起させようとするばする程勃起できないか、できてもその強さが弱く、また持続時間の短いものを指します。

■ 用法及び用量 ■

大人1回1錠1日3回服用する。小児は用いず。

■ 詳しい服用方法 ■

大人1回1錠を、1日3回食後に水またはお湯で服用してください。

胃酸の分泌を促す作用がありますので、空腹時の服用は、お避けください。

■ 保管及び取扱い上の注意 ■

- (1) 直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管してください。
- (2) 小児の手の届かない所に保管してください。
- (3) 他の容器に入れ替えないでください。(誤用の原因になったり品質が変わります)
- (4) 使用期限を過ぎた製品は服用しないでください。

— お問い合わせ先 —

大東製薬工業株式会社 お客様相談室

電話 0120-246-717

受付時間 9:00~12:00、13:00~17:00

(土、日、祝祭日、弊社休業日を除く)

製造販売元

大東製薬工業株式会社

山梨県甲府市川田町字正里624番地2 (アリア207)

この説明書は本剤とともに保管し
服用に際しては必ずお読み下さい

神経衰弱性陰萎、老衰性陰萎
衰弱性射精によく効く

劇 ハンビロン

HANBILON

人類史上性交は、大変重要な三大欲望の一つです。しかし、現代におけるめまぐるしい生活では、ストレス、食生活、環境等により満足の行く性生活が失われています。

★ハンビロンはこのような性生活での一つの原因である神経性及び老衰性のいわゆるインポテンツや衰弱性射精によく効く治療薬です。

⚠ 使用上の注意

⊗ してはいけないこと

(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなります。)

- 次の人は服用しないで下さい。
 - 心臓及び血管系に障害のある人
 - 血圧が90/50mmHgより低い人
 - 生殖器系に障害のある人
 - 脳梗塞、脳出血等や心筋梗塞を起こして6ヶ月以上経っていない人
 - 本剤を服用してアレルギー症状（例えば発熱、発疹、かゆみ等）を起こしたことがある人
- 本剤を服用している間は、次の医薬品を服用しないで下さい。
他の勃起不全治療剤



相談すること

- 次の人は服用前に医師又は薬剤師に相談して下さい。
 - 医師の治療を受けている人
 - 高血圧の人
 - 持病のある人、体の弱っている人または高熱のある人
 - 高齢者
 - 本人又は家族がアレルギー体質の人
 - 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人
- 次の場合には、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師に相談して下さい。
 - 服用後、次の症状があらわれた場合

関係部位	症 状
皮 膚	発疹・発赤、かゆみ
消 化 器	悪心・嘔吐、食欲不振、嚥下困難
精神神経系	頭痛、めまい、疲労
そ の 他	ぜんそく、筋肉の硬直、筋痛

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は、直ちに医師の診療を受けて下さい。

症状の名称	症 状
ショック (アナフィラキシー)	服用後すぐにじんましん、浮腫、胸苦しさ等とともに、顔色が青白くなり、手足が冷たくなり、冷や汗、息苦しき等があらわれる。

(2) 1ヶ月服用しても症状が良くならない場合

3. 次の症状があらわれることがありますので、このような症状の継続又は増強が見られた場合には、服用を中止し、医師又は薬剤師に相談して下さい。

口のかわき

成分と作用

本剤1カプセル中に次の成分を含んでいます。

成分	1カプセル中	作用
塩酸ヨヒンビン	6 mg	仙髄にある反射中枢を刺激して興奮させ特に下腹部並びに性器の血管を拡張する。
硝酸ストリキニーネ	0.5mg	脊髄の反射機能を亢進し、わずかの知覚刺激によっても強度の反射作用を表す。
パントテン酸カルシウム	50mg	代謝機能を高めます。
反鼻末	153.5mg	和漢薬の強壯強精剤で体全体の機能を高めます。

添加物としてカプセルにゼラチン、酸化チタン、赤色3号、黄色4号(タートラジン)、青色1号、ラウリル硫酸ナトリウム及び亜硫酸水素ナトリウムを含有します。

効能・効果

神経衰弱性陰萎、老衰性陰萎、衰弱性射精

用法・用量

成人は1日1回1カプセルを服用して下さい。

〈用法・用量に関する注意〉

- (1) 用法・用量は厳守して下さい。
- (2) 過量の運動時や飲酒時には服用しないで下さい。

養生法

- 食事はビタミン・カロリー及びミネラルに富み、消化の良いものを取り、適度の運動をお薦めします。
- ストレスを貯めないように生活をリラックスさせて下さい。
- 平常は無理をせず、休養が第一です。体力を回復することにより、治りを早めます。

保管及び取扱い上の注意

- (1) 直射日光の当たらない涼しいところに保管して下さい。
- (2) 小児の手の届かないところに保管して下さい。
- (3) 他の容器に入れ替えないで下さい。(誤用の原因になったり品質が変化します。)

☆お問い合わせ先

〒841-0032 鳥栖市大正町716 日本薬品株式会社 お客様相談室
電話 0942 (82) 2029 FAX 0942 (82) 2036
受付時間：9時より17時まで(土、日、祝日を除く)

発売元

あかひげ薬局

製造販売元



(07C)

日本薬品株式会社

鳥栖市大正町716


第1類医薬品

複合ヨヒンビン製剤

ストルピン®M カプセル ^劇

陰萎とは、なんらかの原因で勃起能力が低下し、性交能力を失うことをいいます。これは、脊髄下部の勃起中枢の興奮性が減退することにより起こるものです。アカネ科植物ヨヒンベの樹皮に含有されているヨヒンビンには、勃起中枢を刺激し、かつ外陰部の血管を拡張させ、陰茎海綿体に血液の充満を促し、勃起力を高める効果が認められています。

〈ストルピンMカプセル〉は選択的に勃起能力を促進する塩酸ヨヒンビンと強精や興奮の目的で飲用されているガラナのエキス及び古来より精気と精力を増強するといわれている反鼻末を配合した製剤で、男性能力の保持と高揚をもたらします。

 使用上の注意



してはいけないこと

(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなります)

1. 次の人は服用しないでください

- (1) 本剤又は他のヨヒンビン製剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (2) 現在、他のヨヒンビン製剤を服用している人。
- (3) 15歳未満の小児。

2. 本剤を服用している間は次の医薬品を服用しないでください

他のヨヒンビン製剤

3. 服用時は飲酒しないでください



相談すること

1. 次の人は服用前に医師又は薬剤師に相談してください

- (1) 下腹部臓器の慢性炎症、泌尿生殖器の炎症のある人又は排尿困難な人。
- (2) 心臓に障害のある人又は血圧の高い人。
- (3) 妊婦又は妊娠していると思われる婦人。
- (4) 医師の治療を受けている人。
- (5) 次の診断を受けた人。
糖尿病

2. 次の場合は、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師に相談してください

- (1) 本剤の服用により、頭痛、悪心・嘔吐、手指のふるえ、首すじのしびれ、激しい動悸、のぼせ等の症状があらわれた場合。
- (2) しばらく服用しても症状の改善がみられない場合。

【成分・分量】 1カプセル (0.15g) 中

塩酸ヨヒンビン …………… 6mg ガラナエキス …………… 25mg 反鼻末 …………… 20mg

その他、添加物として、バレイショデンプン、乳糖及びアラビアゴム末を含有する。また、カプセル剥皮中添加物として、青色1号、赤色3号、ラウリル硫酸Na、ゼラチン、酸化チタンを含有する。

【効能・効果】

神経衰弱性陰萎、衰弱性射精、老衰性陰萎

【用法・用量】

1回1カプセル 1日3回服用してください。

【用法・用量に関する注意】

1. 本剤は劇薬に指定されていますので、定められた用法用量を厳守してください。

2. カプセルの取り出し図

右図のようにカプセルの入っているPTPシートの凸部を指で強く押して裏面のアルミ箔を破り、取り出してお飲みください。(誤ってそのまま飲み込んだりすると食道粘膜に突き刺さる等思わぬ事故につながります。)



【効果的な服用方法】

まず、性行為30～60分前に1カプセル服用してください。効果の現れた方は、その後の性行為前にもこの服用方法を続けてください。効果の弱い方あるいは現れなかった方は、1回1カプセル1日3回(毎食後)服用をしばらくの間(3日～1週間程度)続けてください。陰茎海绵体への血液の流れが良くなるよう改善されていきます。その後、同様(性行為30～60分前に1カプセル服用)に性行為にのぞんでください。

(注)本品は性欲のない状態で服用しても効果は現れませんのでご注意ください。

保管及び取り扱い上の注意

- (1) 直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管してください。
- (2) 小児の手の届かない所に保管してください。
- (3) 他の容器に入れ替えないでください。(誤用の原因になったり品質が変わります。)
- (4) 使用期限の過ぎた製品は服用しないでください。

神経衰弱性陰萎

精神的疲労は現代病として、性生活のうえでも年齢を問わず、大きな障害となっています。ストレスで性交渉に集中できない方や性欲が減退してきた方をストルピンMカプセルは、勃起中枢の刺激効果と陰茎海绵体への血液の充満を促す効果でお助けします。

衰弱性射精

年齢的なものや過労、ストレスなどの原因から射精に勢いがなくなったと感じている方、こんな症状の改善に。

老衰性陰萎

性欲はあるのに年には勝てないとお悩みの方に。
ストルピンMカプセルが勃起力の回復をお手伝いします。

〈お問い合わせ先〉

本剤のご使用により、変わった症状があらわれるなど、何かお気付きの点がございましたら、お買い求めの薬局又は下記会社「相談窓口」までご連絡頂きますようお願い申し上げます。

製造販売元：松田薬品工業株式会社

愛媛県松山市河野中須賀318

電話 (089)994-1333

受付時間 8:30～17:00
(土、日、祝日を除く)

男性ホルモン内服剤

♻️ マヤ金蛇精 (カプセル)

第1類医薬品

☆マヤ金蛇精(カプセル)は、男性の更年期に不足してくる男性ホルモンであるメチルテストステロン、局所血流量を増加させるヨヒンビン塩酸塩、ストリキニーネ硝酸塩を中心に、強壯生薬のニンジン、赤何首烏末、イカリ草末、そして動物性のマムシ(五八霜末)及びビタミン(ビタミンB₁やビタミンC)を配合し、男性の性功能の衰えに働きかけ効果をあらわします。

⚠️ 使用上の注意



してはいけないこと

(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなります。)

1. 次の人は服用しないでください。

- (1) アンドロゲン依存性腫瘍(例えば前立腺癌)及びその疑いのある人
(腫瘍の悪化をうながすことがあります。)
- (2) 肝機能障害のある人
(症状が増悪することがあります。)
- (3) 女性
- (4) 15歳未満の小児



相談すること

1. 次の人は服用前に医師又は薬剤師に相談してください。

- (1) 医師の治療を受けている人
- (2) 高齢者(アンドロゲン依存性腫瘍が潜在化している可能性があるため)
- * (3) 薬などによりアレルギー症状やぜんそくを起こしたことがある人
- (4) 次の症状のある人
排尿困難
- (5) 次の診断を受けた人
前立腺肥大症、前立腺腫瘍(悪性)、肝臓病、心臓病、腎臓病、高血圧



* 2. 服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師に相談してください。

関係部位	症 状
皮 膚	発疹・発赤、かゆみ
消 化 器	吐き気・嘔吐、食欲不振、胃部不快感、腹痛
* 其 他	興奮、不眠、高血圧

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けてください。

症状の名称	症 状
肝機能障害	発熱、かゆみ、発疹、黄疸(皮膚や白目が黄色くなる)、褐色尿、全身のだるさ、食欲不振等があらわれる。

* 3. 服用後、次の症状があらわれることがあるので、このような症状の持続又は増強が見られた場合には、服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師に相談してください。

□のかわき、軟便、下痢

効能・効果

神経衰弱性陰萎、老衰性陰萎、衰弱性射精

用法・用量

通常1回2カプセル、1日2回、水又はお湯で服用してください。

なお、症状により倍量から半量まで増減することもできます。

<用法・用量に関連する注意>

(1)用法・用量を厳守してください。

(2)PTPシート品のカプセル剤取り出し方

右図のようにカプセルの入っているPTPシートの凸部を指先で強く押しつけて裏面のアルミ箔を破り、取り出して服用してください。(誤ってそのまま飲み込んだりすると食道粘膜に突き刺さる等思わぬ事故につながります。)



成分・分量

2カプセル(1回量)中に次の成分を含有しています。

成分	分量	成分	分量
ヨヒンビン塩酸塩	9.95mg	アスコルビン酸(ビタミンC)	50.0mg
ストリキニーネ硝酸塩	0.05mg	タウリン	100.0mg
メチルテストステロン	5.0mg	五八霜末	200.0mg
ニンジン	100.0mg	イカリ草末	100.0mg
チアミン硝化物(ビタミンB ₁)	5.0mg	赤何首烏末	100.0mg

添加物として乳糖水和物、ゼラチン、黄色4号(タートラジン)、黄色5号、ラウリル硫酸Naを含有します。

<成分・分量に関連する注意>

ビタミンCを含有する製剤は、尿及び大便の検査値に影響を与えることがあります。従って、医師の検査を受ける場合は、本剤を服用していることを医師にお知らせください。

保管及び取扱い上の注意

ビン入り品、PTPシート品について

- (1)小児の手の届かない所に保管してください。
- (2)他の容器に入れ替えないでください。
(誤用の原因になったり品質が変わることがあります。)
- (3)一度開封した後は、品質保持の点からなるべく早く服用してください。
- (4)使用期限を過ぎた製品は服用しないでください。



ビン入り品について

- (1)直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に密栓して保管してください。
- (2)ビンのフタはよくしめてください。しめ方が不十分ですと湿気などのため変質することがあります。また、本剤をぬれた手で扱わないでください。
- (3)ビンの中の詰め物は、輸送中にカプセル剤が破損するのを防ぐためのものです。開封後は不要となりますので取り除いてください。
- (4)箱とビンの「開封年月日」記入欄に、ビンを開封した日付を記入してください。

PTPシート品について

- (1)直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管してください。
- (2)PTPシートを切り離すときは、変質の原因となりますので、服用しない本剤の裏面のアルミ箔に傷をつけないようにしてください。また、切り離れたPTPシートの角で、手指などを傷つけないようご注意ください。

お問い合わせ先

本製品の内容についてのお問い合わせは、お買い求めのお店又は下記までご連絡お願い申し上げます。

摩耶堂製薬株式会社 「くすりの相談室」

〒651-2142 神戸市西区二ツ屋1-2-15 電話 (078)929-0112

受付時間：9時から17時30分まで(土、日、祝日、弊社休日を除く)



製造販売元

摩耶堂製薬株式会社

神戸市西区玉津町居住65-1

**2010年6月改訂(第7版)
*2010年2月改訂

日本標準商品分類番号 872462

日本薬局方
メチルテストステロン錠
処方せん医薬品[※]
エナルモン[®]錠25mg
ENARMON[®] TABLETS 25mg

承認番号	21900AMX01423
薬価収載	1970年8月
販売開始	1952年1月
再評価結果	1975年10月




貯 法：室温保存
使用期限：外箱等に表示

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

- ** 1. アンドロゲン依存性悪性腫瘍(例えば前立腺癌)及びその疑いのある患者
[腫瘍の悪化あるいは顕性を促すことがある.]
2. 肝障害のある患者
[代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある.]
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

販売名	エナルモン錠25mg		
成分・含量	1錠中 日局メチルテストステロン 25mg		
添加物	カルメロースカルシウム, ステアリン酸マグネシウム, トウモロコシデンプン, 乳糖水和物, メチルセルロース		
剤形	白色素錠		
外形	表	側面	裏
			
	直径6.5mm 厚さ2.9mm 重量100mg		
識別コード	TZ151		

【効能・効果】

男子性腺機能不全(類宦官症), 造精機能障害による男子不妊症, 末期女性性器癌の疼痛緩和, 手術不能の乳癌

【用法・用量】

メチルテストステロンとして, 男子性腺機能不全(類宦官症)には, 通常, 成人1日20~50mgを経口投与する. 造精機能障害による男子不妊症には, 通常, 成人1日50mgを無精子症になるまで, 経口投与する.
末期女性性器癌の疼痛緩和, 手術不能の乳癌には, 通常, 成人1日50~200mgを経口投与する.
なお, 症状により適宜増減する.

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
- (1) 前立腺肥大のある患者
[前立腺肥大が増大するおそれがある.]
- (2) 心疾患, 腎疾患又はその既往歴のある患者
[ナトリウムや体液の貯留により, これらの症状が増悪するおそれがある.]
- (3) 癌の骨転移のある患者
[高カルシウム血症があらわれるおそれがある.]
- (4) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- ** (5) 骨成長が終了していない可能性がある患者, 思春期前の患者(「小児等への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 男性に投与する場合には, 定期的に前立腺の検査を行うこと.
- (2) 女性に投与する場合には, 変声の可能性のあることを告げておき, 投与に際しては観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止すること.

3. 相互作用

【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
抗凝血剤 ワルファリンカリウム等	抗凝血剤の作用を増強することがあるので, 抗凝血剤を減量するなど注意する.	本剤の凝固因子合成抑制あるいは分解促進作用による.

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない(再審査対象外).

	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	過敏症状
肝臓 ^{注2)}	黄疸, 肝機能検査値の異常
内分泌女性 ^{注2)}	回復しがたい嘔声・多毛, 痤瘡, 色素沈着, 月経異常, 陰核肥大, 性欲亢進
男性	陰茎肥大, 持続性勃起, 特に大量継続投与により精巣萎縮・精子減少・精液減少等の精巣機能抑制
消化器	悪心, 嘔吐, 食欲不振等
精神神経系	多幸症状
皮膚	脱毛, 皮膚色調の変化(紅斑等)等

注1) 発現した場合には投与を中止すること.

注2) 観察を十分に行い, 発現した場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと.

5. 高齢者への投与

高齢者には慎重に投与すること.

[男性高齢者ではアンドロゲン依存性腫瘍が潜在している可能性があり, また一般に高齢者では生理機能が低下している.]

6. 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女性には投与しないこと.

[女性胎児の男性化を起こすことがある.]

7. 小児等への投与

** 骨成長が終了していない可能性がある患者, 思春期前の患者には観察を十分に行い慎重に投与すること.

[骨端の早期閉鎖, 性的早熟を来すおそれがある.]

8. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること(PTPシートの誤飲により, 硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し, 更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている).

9. その他の注意

蛋白同化・男性ホルモン剤を長期大量に投与された再生不良性貧血の患者等に肝腫瘍の発生が観察されたとの報告がある¹⁻³⁾。

【薬効薬理】

男性ホルモンは雄性動物の性器系を发育させるとともに、第二次性徴の発現に関与し⁴⁾、次の作用を示す。

1. 去勢雄性動物の前立腺、精囊等の副性器の萎縮を防止し、あるいは回復させる(ラット⁵⁾)。
2. 精巣の精細管に作用して精子形成を促進する^{6,7)}。
3. 脳下垂体性ゴナドトロピンの分泌を抑制する⁷⁾。
4. 去勢ニワトリの鶏冠を肥大发育させる⁸⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

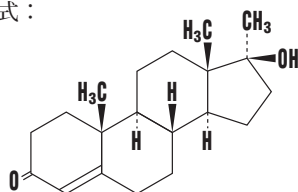
一般名：メチルテストステロン

Methyltestosterone [JAN]

化学名：17β-Hydroxy-17α-methylandrosta-4-en-3-one

分子式：C₂₀H₃₀O₂

化学構造式：



分子量：302.45

融点：163～168℃

**性状：白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。
メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、水にほとんど溶けない。
ジエチルエーテルにやや溶けにくい。

【包装】

エンルモン錠25mg：30錠(10錠×3)

【主要文献】

- 1) 太田 裕彦 他：肝臓, **18**：958, 1977
- 2) Falk, H. et al.：Lancet, **II**：1120, 1979
- 3) 岡 輝明 他：病理と臨床, **6**：337, 1988
- 4) 一井 昭吾：臨床薬理学大系 第12巻 ホルモン, P.120 (中山書店 1966)
- 5) Bruni, G. et al.：Ann. Endocrinol., **25**：469, 1964
- 6) Howard, E. J. et al.：Textbook of Endocrinology 2 Ed：316, 341, 1955
- 7) Abderhalden, R.：Die Hormone, P. 37, 1952
- 8) Dorfman, R. I. & Shipley, R. A.：Androgens; John Wiley and Sons Inc., New York, P. 116, 1956

*【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

あすか製薬株式会社 くすり相談室
〒108-8532 東京都港区芝浦二丁目5番1号
TEL 0120-848-339 03-5484-8339
FAX 03-5484-8358

製造販売元

あすか製薬株式会社

東京都港区芝浦二丁目5番1号

販売

武田薬品工業株式会社

大阪府中央区道修町四丁目1番1号

ご使用前に本品容器記載の説明文及びこの文書(裏面あり)を必ずお読み下さい。また、必要な時に読めるよう大切に保管して下さい。

2011年10月改訂(第3版)

殺菌消毒薬

劇薬(外用)

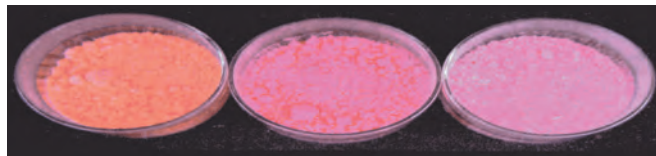
第2類医薬品

エフゲン

【製品の特長】

本品はホルムアルデヒドを10～14%含む、橙色・不定形顆粒の殺菌(高・中水準消毒)薬です。常温でホルムアルデヒド(ガス)が発生し、被消毒物を殺菌(高・中水準消毒)することが出来ます。本品中のホルムアルデヒドの含有量によって色が変化します。また固体の為、取扱いが簡単です。

下記はエフゲンのホルムアルデヒド含有量による、色の変化のおよその目安です。[]内はホルムアルデヒドの含有量。



橙色[14～10%] 赤色[10～5%] 桃白色[5%以下]

【使用上の注意】

してはいけないこと

・次の人は使用しないこと

1. 本品及びホルマリンに過敏症状(発疹, 発赤, 浮腫, 喘息など)を起こしたことがある人。
2. 妊婦, 妊娠の可能性のある人。

相談すること

・次の場合は医師・薬剤師に相談すること

1. 飲み込んだ場合。¹⁾
応急処置として、牛乳か卵白を与えて下さい。
2. 眼に入った場合又は眼に強い刺激を受けた場合。
応急処置として、水でよく洗浄して下さい。

取扱い上の注意

1. 滅菌には不向きです。²⁾
2. 細長いチューブやカテーテルの内腔にはホルマリンガスが入り難いため、効果が期待できません。²⁾
3. 本品は劇薬の為、直接素手で取扱わないで下さい。
4. 本品を取扱う時は、防毒マスク・ゴーグル・予防衣・ビニール手袋を着用して下さい。³⁾
5. アンモニア・水酸化アルカリ、血液や痰などの蛋白質、重金属、よう素塩などの易還元物質の存在で効果が減少します。
6. 被消毒物(器具類)は、洗浄後乾燥した状態で殺菌(高・中水準消毒)を行って下さい。
7. 殺菌(高・中水準消毒)の被消毒物(書籍, 衣類, 寝具など)は全体がホルムアルデヒド(ガス)に接するように重ねず(折り畳まらずに広げて)密封容器内に入れて下さい。

8. 温度18℃以上、湿度50%以上での使用が効果的です。温度10℃以下、湿度30%以下ではホルムアルデヒド(ガス)の出が悪く、効果が減少します。エフゲンの色が変わらないので、注意が必要です。²⁾

9. 殺菌(高・中水準消毒)後、容器内にホルムアルデヒド(ガス)が充満しています。密封容器には吸引器又は消臭器を設置して、ホルムアルデヒド(ガス)を除去又は中和するなどし、取扱い者や環境がホルムアルデヒド(ガス)に汚染されないように注意する必要があります。密封容器に脱臭機能が無いものは、ドラフトチャンバー内で開閉して下さい。

10. 橙色の状態での1回限りの使用が効果的です。

【効能又は効果】

器具類, 書籍, 衣類, 寝具などの殺菌(高・中水準消毒)

【用法及び用量】

密封容器200L[※]に対し本品30g[※]の割合で使用して下さい。

使用に際しては、密封容器内に殺菌(高・中水準消毒)の被消毒物を重ねずに置き、本品の必要量を平たい受皿に入れ同じ密封容器内に置いて殺菌(高・中水準消毒)して下さい。

【成分及び分量】

エフゲン150g[※]中

日本薬局方	ホルマリン	50g [※]
日本薬局方	焼石膏	100g [※]
	タール色素	0.1g [※]

【保管】

1. 本品は劇薬のため、他の物と区別して保管して下さい。
2. 遮光して、冷暗所(冷蔵・冷凍庫不可)で保管して下さい。

お問い合わせ先

阿蘇製薬株式会社 TEL 096-232-3933
9:00～17:00まで(土・日・祝日を除く)
FAX 096-232-2137



製造販売元



阿蘇製薬株式会社

〒869-1101 熊本県菊池郡菊陽町津久礼91-1

裏面に補足項目の記載があります。

その他の補足項目

【密封容器(殺菌・消毒容器)】

材質は金属製、ガラス製、硬化プラスチック製が適当です。容量は100ℓ以下が効果的です。100ℓ以上の場合には、容器内のホルムアルデヒド(ガス)濃度を均一にする為、エフゲンを分割して設置して下さい。

【効果の確認】

温度・湿度の影響を受けますので、使用目的別に殺菌(高・中水準消毒=芽胞の死滅)効果の確認を行い作用時間を決めて下さい。

殺菌効果の確認

(1)生物学的インジケータ― Biological Indicator

※ホルムアルデヒド(ガス)用が無いので、EOガス用を代用して下さい。

週に1回及び密封容器の新規購入時や修理時には、被消毒物の間に入れ、殺菌業務後取り出して培養し、効果を確認して下さい。

殺菌	種類	取扱業者
高水準消毒	D/PS2-1-6-50 (米国 Raven 社)	メルシャンクリンテック社
中水準消毒	D/PS2-1-4-50 (米国 Raven 社)	メルシャンクリンテック社

(2)化学的インジケータ― Chemical Indicator

生物学的インジケータ―の確認補助として常時使用して下さい。被消毒物の間に入れ、殺菌業務後取出して色の変化で効果を確認して下さい。

殺菌	種類	取扱業者
高水準消毒	SANTOホルマリン殺菌カード	三東医科工業株
中水準消毒	ホルマリン検知カード	日油技研工業株

【ホルマリン(主成分)の毒性】

1、ホルムアルデヒド濃度と刺激症状²⁾

ホルムアルデヒド(ppm)	刺激症状
0.2	臭気を感じる
0.5	明らかな臭気
1~2	目・鼻に刺激
3	刺激による苦痛
5~10	短時間耐えられる限界
10~20	深い呼吸が困難
50~100	5~10分で気道傷害

2、吸入¹⁾

目、鼻、上気道粘膜の刺激。

高濃度では咳、嚥下困難、気管支炎、肺炎、浮腫、喉頭痙攣。

3、接触¹⁾

皮膚刺激と硬化、濃厚液では凝固壊死皮膚炎、過敏症。

4、発ガン性⁴⁾

発ガン性が報告されています。

※使用時は防具着用³⁾。

【廃棄方法】

※廃棄の手順等に関しましては、F . gen official web siteの廃棄方法を参考して下さい。

【引用文献】

- 1) 西玲子 他 薬・毒物中毒救急マニュアル改訂7版 医療ジャーナル社 2003年
- 2) 鈴木朝勝 手術部医学マニュアル③ホルムアルデヒド殺菌 文光堂 1989年
- 3) 特定化学物質障害予防規則第7章保護具(第2類物質)
- 4) IARC CLASSIFIES FORMALDEHYDE AS CARCINOGENIC TO HUMANS