

(平成23年3月)

品 目 一 覧

(目 次)

成分名	投与経路	備考	頁 (上部両肩)
コレステミド(経口)*	内服	コレステロール低下薬	1
アカルボース(経口)*	内服	糖吸収抑制薬	13
オメプラゾール(経口)*	内服	胃酸分泌抑制薬	26
メペンゾラート臭化物(経口)	内服	下部消化管痛改善薬	40
ポリカルボフィルカルシウム(経口)	内服	便通異常改善薬	50
プロピペリン塩酸塩(経口)	内服	排尿改善薬	60
セルニチンポーレンエキス(経口)	内服	排尿改善薬	71
ピランテルパモ酸塩(経口)*	内服	ぎょう虫駆除薬	78
ヒアルロン酸ナトリウム*	点眼	涙液補助用点眼薬	87
メナテトレノン(経口)	内服	骨粗鬆症用薬	96

* 過去3年の検討結果で保留になり、今回再提案された成分

コレステミド（医療用販売名 コレバインミニ 83%）

これまで厚生労働省医薬食品局審査管理課長宛に医学関係学会から寄せら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の意見に対して、その対策等につき日本薬学会としての考え方を以下に記す。

医学関係学会からの意見に対する考え方

指摘意見	医学会名	対策等
① メタボリックシンドロームに対して有効性があるかのような記載は不合理である。血清コレステロール、あるいは LDL-コレステロール低下のために用いる薬剤として評価すべきである。	日本動脈硬化学会	当該箇所の表現を見直し、書き改めた(P3 1.(1))。 また、「血清コレステロール、あるいは LDL-コレステロール低下のために用いる薬剤として評価すべきである。」とのご指摘に対しては、対象者の症状を、食事などの生活習慣の改善に努めてもなお境界領域の高 LDL コレステロール血症が改善されない場合に限定することで、問題ないと考える(P4 2.(1))。
② 医薬品としての効能についての有効性	日本動脈硬化学会	無作為化プラセボ対象大規模臨床試験の報告はないものの、米国の National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III, ATP III)において第一選択薬に挙げられている(P3 1.(1))ことや、6年間の再審査期間においても有用性が確認されている(P4 1.(5))。また、トリグリセリド値を上昇させるとの報告があったが、その後の使用成績調査では上昇を認めなかった(P3 1.(1))ことから、適正使用する限りにおいて有用性は明らかなものとする。また、医療機関受診を勧めても受診行動をとらない場合に関しては、薬剤師に介入させ、販売時に定期的な血中コレステロール値の評価の必要性を説明し、同意を得た上で販売する。さらに、受診行動をとらない消費者に対しては販売を

		自粛することで対応可能と考える (P5 2.(2))。
<p>③ 医薬品としての安全性について</p> <ul style="list-style-type: none"> ・妊婦の服用による葉酸欠乏症の合併 ・高齢者における便秘 ・脂溶性薬剤の吸収阻害 	<p>日本動脈硬化学会 日本循環器学会</p>	<p>ご懸念の内容は、本剤を使用する際に最も注意を払うべき点と考える。本剤を禁忌とする対象者に妊婦ならびに高齢者を明記 (P7 4.(1)) し、販売時には薬剤師に対面により服用者の背景を確認させ、上記に該当する場合には販売せず、受診を勧奨する等の適切な介入 (P6 3.(2)②③⑤) を行うことでリスクを回避できるものとする。また、他の薬剤を服用中の場合にも販売しないことで対応可能と考える。</p>
<p>④ 投与中は血中脂質値ならびに血中トリグリセリド値の定期的な検査が必要である。</p>	<p>日本動脈硬化学会</p>	<p>販売に際し、薬剤師に食事、運動などの生活習慣の改善に対する助言および定期的な検診を受けることの必要性について指導させる (P7 4.(1))。一定期間 (約 4 週間) の服用の後、検診等の指示を行うが、受診行動をとらない消費者に対しては販売を自粛する (P6 3.(2)③) ことで対応可能と考える。</p>

概要

何らかの脂質異常を有する人口は、潜在患者も入れると4,400万人とも言われ、エビデンスの定まっていない民間療法、サプリメントに頼るケースも少なくない。コレステミドをはじめとする陰イオン交換樹脂製剤は高コレステロール血症の第一選択薬として長年使用されている。有効性と安全性の情報が集積された製剤であり、食事などの生活習慣の改善に努めてもなお境界領域にある高LDLコレステロール血症が改善されない場合に用いる一般用医薬品としての有用性が期待される。

1. 一般用医薬品への利用の合理性

(1) スイッチ化の合理性及びリスク - ベネフィット評価

中性脂肪やコレステロールが高い高脂血症の人は、高脂血症と適正值の境界の人、つまり潜在患者も入れると4,400万人もいる(平成18年厚生労働省循環器疾患基礎調査)。さらに、国民栄養調査から見ると、男性は30代から、女性は50代からほぼ2人に1人が高脂血症の状態にあると考えられており、消費者の関心も高く、民間療法、サプリメントも普及しているのが現状である。「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007年版」によると、従来の「高脂血症」は「脂質異常症」と名称を変更し、LDL-コレステロール値、トリグリセリド値、HDL-コレステロール値で定義することとした。

米国の National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III, ATP III) において本剤を含む陰イオン交換樹脂製剤は高コレステロール血症の第1選択薬の一つと位置付けられている。¹⁾ 本剤は、臨床試験の際、トリグリセリド値を上昇させるという報告があったが、その後の使用成績調査ではこの上昇を認めなかった。^{2, 3)} 他の薬剤との併用において、酸性薬物その他の薬剤が本剤に吸着する可能性があるため、これら薬剤の作用が減弱することがあり、この点に関しては薬剤師が薬歴管理を把握して原則として他剤を服用している消費者には販売しないと共に、医療用医薬品としては可能な限り多剤服用との間隔を空けて服用していることを説明するなど消費者の理解を得る必要がある。なお、本剤はまだ欧米諸国において一般用医薬品としては販売されていない。

近年、いわゆる特定保健用食品や栄養機能食品に関する情報(テレビコマーシャルを含む)が増加している。これらの情報には、過剰な誇大宣伝文句が散見される。医学・薬学の常識を有しない一般消費者はこれらの誇大宣伝に惑わされる可能性が高い。それより、作用機序・副作用など多くの情報が明らかにされている一般用医薬品を増加し、薬剤師の適切な指導の下で販売する方が安全面・効果面など優れた制度と言える。平成24年度には6年制を卒業する優秀な薬剤師も増加することになり、信頼性も増すことになろう。

(2) 医療用医薬品としての開発の経緯

コレステミドは、三菱油化(株)(現:田辺三菱製薬(株))により1979年に合成された新規胆汁酸排泄促進剤である。本剤は、2-メチルイミダゾールとエピクロロヒドリンの共重合体で、胆汁酸の吸着活性に優れ、経口投与により血清総コレステロール低下作用を有する。また、飲みやすい製剤の検討を行い、セルロース系基剤にてコーティングした錠剤にする

ことにより、水に懸濁することなく直接服用することが可能となった。三菱化学㈱（現：田辺三菱製薬㈱）は1983年に本剤の非臨床試験に着手、1999年3月12日、高コレステロール血症及び家族性高コレステロール血症を適応症として錠剤の承認を取得し、発売に至った。更に患者の服用感を改善しコンプライアンス向上を図る観点からミニ（粒剤）を開発、2002年1月承認を取得し、発売に至った。

再審査期間：コレバイン錠500 mg、顆粒70%*： 1999年3月12日～2005年3月11日

コレバインミニ83%：2002年1月22日～2005年3月11日

*コレバイン顆粒70%は2004年11月発売中止

上記、再審査され、再評価された。

（3）当該分野における位置づけ

高コレステロール血症治療薬には、1) スタチン系薬剤（HMG-CoA還元酵素阻害作用）、2) 陰イオン交換樹脂（胆汁酸の吸着）、3) プロブコール（LDLの異化亢進）、4) 植物ステロール（ソイステロール）などが報告されている。⁶⁾

肝臓では、コレステロールの生合成代謝のほかに、コレステロールから胆汁酸への異化代謝が行われており、生成された胆汁酸は、生体内異物や不要となった生体内物質と共に胆汁の構成成分となり、胆管を通じて十二指腸に分泌されている。このようにして、生体内にとって不要なものを腸管内に排出し、糞便と共に体外に排泄するが、一方で、胆汁酸は、貴重なコレステロールから作り出される有用物質であることから、回腸末端部で、そのほとんどが再吸収され、肝臓に回収される腸肝循環を形成している。

本剤は内服後腸管において、胆汁酸と結合し、胆汁酸の再吸収を阻害し、胆汁酸の便中への排泄を促進する。したがって本剤によって、胆汁の腸肝循環が阻害されると、肝臓へ戻る胆汁酸が減り、肝臓はコレステロールの代謝を高める。これによりコレステロールが必要となり、肝臓は血中からコレステロールの取り込みを増すため血中のコレステロールの減少が期待される。すなわち、肝臓のコレステロール産生を阻害するスタチン系の薬剤とは異なる薬理作用により、血中のコレステロールを下げる作用がある。

（4）本剤の安定性等

有効成分の安定性については、苛酷試験 {50℃・暗所・6ヶ月、ポリエチレン二重袋+金属缶、並びに 25℃・白色蛍光灯 (1,000lx)・28日、ポリエチレン二重袋} 及び長期保存試験 (室温、暗所・36ヵ月) といった各種条件下における安定性の確認を行っているが、特に問題となることはない。

（5）当該有効成分を配合した医療用医薬品の再審査結果残存の有無

コレバイン錠の再審査期間は6年（1999年3月12日～2005年3月11日）、コレバインミニ83%の再審査期間は2002年1月22日～2005年3月11日である。

2. 一般用医薬品としての有効性について

（1）想定される一般用医薬品の有効性

- 一般用医薬品としては、境界領域の高 LDL コレステロール血症が対象となる。
- 食事などの生活習慣の改善に努めてもなお境界領域の高コレステロール血症が改善されない場合に対象とする。

(2) 前記を補強する医療用医薬品の有効性

本剤は、LDL コレステロールを低下させ、HDL コレステロールを上昇させる。高 LDL コレステロール血症で、食事・運動療法によっても十分なコレステロール値の低下が得られない消費者に適している。

高コレステロール血症に関しては医療用コレバイン錠 500mg とコレバインミニ 83% (フィルムコーティング粒) が用いられている。コレバインミニ 83%のデータによると、臨床試験において、高コレステロール血症に対する改善度は、71.4%であり、コレステロールは 13.3%低下し、コレバインミニ 83%の服用感が良好であることが確認されている。^{4, 5)} これらの結果から、一般用医薬品とした場合、1 包中にコレステミド 1.5g 含有するコレバインミニ 83%を 1 回 1.5g、1 日 2 回、朝・夕食前投与で境界領域の高 LDL コレステロール血症に効果が期待できると考えられる。高 LDL コレステロールに対する投与という性質上、本剤は長期的な投与になる可能性が極めて高い。したがって、薬剤師は薬歴管理を厳重に行うと共に、受診や検診を受けない消費者に対しては販売を自粛する等の処置が必要となる。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

(1) 医療用医薬品としての安全性プロフィール

- ① 副作用の概要：総症例数 676 例中 153 例 (22.6%) の副作用が報告されている。主な副作用は便秘 82 件 (12.1%)、腹部膨満感 42 件 (6.2%)、嘔気 9 件 (1.3%)、腹痛 8 件 (1.2%) 等であった。(錠 500mg, 顆粒 70%の承認時及びミニ 83%の剤形追加承認時)
- ② 重大な副作用：1) 腸管穿孔、腸閉塞 (いずれも頻度不明)：腸管穿孔、腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、持続する腹痛、嘔吐等の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。2) 横紋筋融解症 (頻度不明)：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。
- ③ 高齢者への投与：高齢者では、便秘、腹部膨満感等の消化器症状が発現しやすいので注意が必要である。
- ④ 妊婦、産婦、授乳婦等への投与：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- ⑤ 小児に対する投与：小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)
- ⑥ 禁忌：(1) 胆道の完全閉塞した患者〔本剤の血清コレステロール低下作用は、主に腸管内で胆汁酸と結合してその糞中排泄量を増大させることにより発現するため効果が期待できない。〕、(2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者、(3) 腸閉塞の患者〔本

剤が腸管内で膨潤し、腸管穿孔を起こすおそれがある。〕。

- ⑦ 慎重投与：(1) 便秘の患者又は便秘を起こしやすい患者〔症状を悪化させ、腹痛、嘔吐等があらわれるおそれがある。なお、症状が悪化した場合、腸閉塞に至るおそれがある。〕、(2) 腸管狭窄のある患者〔本剤が腸管内で膨潤し、腸閉塞、腸管穿孔を起こすおそれがある。〕、(3) 腸管憩室のある患者〔腸管穿孔を起こした例が報告されている。〕、(4) 高齢者又は嚥下困難がある患者〔誤って気道に入った本剤が膨潤し、呼吸困難を起こした症例が報告されている。〕、(5) 痔疾患を有する患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕、(6) 消化管潰瘍又はその既往歴のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕、(7) 出血傾向を有する患者〔出血傾向を増強するおそれがある。〕、(8) 肝疾患・肝機能障害又はその既往歴のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕。
- ⑧ 相互作用（併用禁忌のみ）：併用禁忌は認められていない。酸性薬物（フェニルブタゾン、ワルファリン、クロロチアジド等）、テトラサイクリン、フェノバルビタール、甲状腺及びチロキシシン製剤、ジギタリス、ケノデオキシコール酸等の薬剤との併用は、作用減弱を起こすおそれがある。

（2）一般用医薬品とした場合の安全性

薬剤間相互作用：併用注意の薬剤がある。酸性薬物（ワルファリン、クロロチアジド等）、テトラサイクリン、フェノバルビタール、甲状腺及びチロキシシン製剤、ジギタリス、ケノデオキシコール酸等の薬剤との併用は、作用減弱を起こすおそれがある。また、本剤はその他の薬剤を吸着する可能性があることから、他剤を服用している患者には販売しない。薬剤師は薬歴を管理し、この点を留意すべきである。なお、本剤を服用中、主な併用薬剤では吸着による作用減弱は無いものの、^{2, 3)} 次のような薬剤〔酸性薬物（フェニルブタゾン、ワルファリン、クロロチアジド等）、テトラサイクリン、フェノバルビタール、甲状腺及びチロキシシン製剤、ジギタリス、ケノデオキシコール酸〕を服用する場合、作用が減弱することから、本剤投与前1時間若しくは投与後4～6時間以上、又は可能な限り間隔を空けて投与し、併用薬の作用の変化についても慎重に観察することになっている。

- ① 留意すべき副作用とその対処方法：便秘、腹部膨満感、嘔気、腹痛などである。これらの副作用が出た場合は、一般用医薬品としては、使用を中止すべきである。
- ② 消費者による的確な症状・疾患把握の可否：本来、高コレステロール血症の場合、消費者による的確な症状の把握は困難である。医療機関における受診あるいは健康診断などにおいてコレステロールが基準値よりもやや高めで境界領域と判断された人を対象に使用されるのが適切である。併せて、食事や運動などの生活習慣の改善について薬剤師の適切な助言が必要となる。
- ③ 重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響（推定）：医療機関における受診あるいは健康診断などにおいてコレステロールが基準値よりもやや高めで境界領域と判断された人が対象であり、一定程度服用（約4週間）した後、再度健康診断など処置を薬剤師が的確に指示すべきであると共に受診行動をとらない消費者に対しては販売を自粛する必要がある。
- ④ 医師への初回診察が必要かどうか：医療機関における受診あるいは健康診断などにお

いてコレステロールが基準値よりもやや高めであると確認される必要がある。

⑤ 同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性：不適切な繰り返し使用による危険性に関するエビデンスは現在存在しない。販売段階における薬剤師によるモニタリングと定期的検診の勧奨が必須である。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

- 次の患者には、本剤を禁忌とする。1) 胆道の完全閉塞した患者、2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者、3) 腸閉塞の患者、4) 便秘の患者又は便秘を起こしやすい患者、5) 高齢者又は嚥下困難がある患者、6) 痔疾患を有する患者、7) 消化管潰瘍を有する患者、8) 出血傾向を有する患者、9) 肝疾患・肝機能障害を有する患者。また、妊婦や高齢者に対しても禁忌とすべきである。
- 本剤を高コレステロール血症に用いる場合には、健康診断等で境界領域のコレステロール値異常が確認された場合に適用を考慮すること。併せて、食事、運動や喫煙などの生活習慣の改善について適切な助言をすること。本剤使用中は定期的な検診を受けることを指導する。
- 脂溶性ビタミン（A, D, E, K）あるいは葉酸塩の吸収阻害が起こる可能性があるため、長期間投与の際にはこれらの補給を考慮するよう、薬剤師が適宜指導する必要がある。
- 本剤の臨床試験の際に、トリグリセリドが増加することが認められたが、市販後の3000例を超える使用成績調査ではトリグリセリドの上昇は認められなかった。^{4, 5)}
- 本剤は十分量の水（200 ml 程度）で服用させる。
- 温水にて服用させると膨らんで服用できない場合があるので、常温の水又は冷水で服用させる。
- 口中に長く留めていると膨らんで服用ができない場合があるので、薬剤師はこの点を指導する必要がある。
- 錠剤の場合は1錠ずつ服用させる。

(2) 有効性

医療用医薬品の適用から、境界領域の高コレステロール血症に対して有効である。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

① 用法・用量

コレステミドとして、通常、成人1回1.5 gを1日2回、朝夕食前に水とともに経口投与する。ただし、症状、服用状況を考慮して朝夕食後投与とすることもできる。

② 効能・効果

境界領域の高LDLコレステロール血症

(4) 包装単位（投与日数の制限）

コレバインミニ83%（4週間分56包/箱）

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

上記した禁忌対応の消費者に対しては販売を原則禁止する。また、他剤との併用による薬効減少が考えられることから、薬剤師は薬歴を把握し多剤を服用している消費者には販売しない措置が必要である。また食事や運動などの生活習慣の改善に対する助言、定期的な検診を受けることの必要性について指導する。

(6) 薬剤師の研修（必要ない場合は項目は立てない）

薬剤師は、生涯学習、公開講座、各種シンポジウムや学会参加等を通じて次のことに留意する必要がある。1) 高コレステロール血症および脂質異常症の病態生理に関する情報、2) 治療効果のモニタリングに関する情報、3) 禁忌症、薬物間相互作用、副作用に関する注意を消費者に促すための情報、4) 対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報、5) 繰り返し購入する人への対処方法や助言に関する情報など。

(7) 販売実践ガイドランスの要否

症状の把握や継続使用の可否、副作用の早期発見や他剤との併用による薬効変化に対処に関するガイドランスが必要である。

(8) 参考文献

- 1) National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III, ATP III)
- 2) 中谷矩章: Prog. Med., 22 (5), 1293 (2002)
- 3) インタビューフォーム
- 4) 秦真奈美ら: 新薬と臨床, 57, 754 (2008)
- 5) 秦真奈美ら: 新薬と臨床, 57, 794 (2008)
- 6) 今日の治療薬 2007 (南江堂)
- 7) MCI-196 研究会: 臨床医薬, 12 (7), 1263 (1996)
- 8) MCI-196 研究会: 臨床医薬, 12 (8), 1641 (1996)

5. OTC 医薬品として海外での販売状況

(1) OTC 医薬品としての販売の有無

欧米諸国において一般用医薬品としては販売されていない。

(2) 販売されている場合には有効成分量、効能・効果、用法及び用量等について、本検討結果による候補成分との比較を行うこと

6. 付帯資料

- 1) コレバイン錠 500 mg、コレバインミニ 83% 添付文書、2009 年 10 月改訂 (第 15 版)



**2009年10月改訂(第15版)D10
*2007年10月改訂

日本標準商品分類番号
872189

処方せん医薬品^{注)}

高コレステロール血症治療剤

コレバイン[®]錠 500mg
コレバイン[®]ミニ=83%

コレステミド錠・粒

CHOLEBINE[®]

500mg Tablets, Mini83%

貯 法：室温保存

使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること

注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

	錠500mg	ミニ83%
承認番号	21100AMZ00241	21400AMZ00041
薬価収載	1999年5月	2002年6月
販売開始	1999年7月	2002年9月
国際誕生	1999年3月	

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1)胆道の完全閉塞した患者〔本剤の血清コレステロール低下作用は、主に腸管内で胆汁酸と結合してその糞中排泄量を増大させることにより発現するため効果が期待できない。〕
- (2)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (3)腸閉塞の患者〔本剤が腸管内で膨潤し、腸管穿孔を起こすおそれがある。〕

【組成・性状】

	錠500mg(1錠中)	ミニ83%(1g中)
有効成分	コレステミド500mg	コレステミド830mg
添加物	二酸化ケイ素、硬化油、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、タルク	二酸化ケイ素、ヒドロキシプロピルセルロース、硬化油、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、タルク、エチルセルロース、セタノール、ラウリル硫酸ナトリウム、トリアセチン
性状・剤形	白色・フィルムコーティング錠	白色・フィルムコーティング粒
外形		/
規格	長径：約16.8mm 短径：約7.1mm 厚さ：約5.8mm 重量：約0.6g	
識別コード	MKC141	

【効能・効果】

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

【用法・用量】

通常、成人にはコレステミドとして1回1.5g(錠は3錠、ミニは1.81g)を1日2回、朝夕食前に水とともに経口投与する。

ただし、症状、服用状況を考慮して朝夕食後投与とすることもできる。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高用量は1日4gとする。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

朝夕食後投与の成績は一般臨床試験によるものであり、原則として朝夕食前投与とする。

【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)便秘の患者又は便秘を起こしやすい患者〔症状を悪化させ、腹痛、嘔吐等があらわれるおそれがある。なお、症状が悪化した場合、腸閉塞に至るおそれがある。〕
- (2)腸管狭窄のある患者〔本剤が腸管内で膨潤し、腸閉塞、腸管穿孔を起こすおそれがある。〕
- (3)腸管憩室のある患者〔腸管穿孔を起こした例が報告されている。〕
- (4)高齢者又は嚥下困難がある患者〔誤って気道に入った本剤が膨潤し、呼吸困難を起こした症例が報告されている。〕
- (5)痔疾患を有する患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- (6)消化管潰瘍又はその既往歴のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- (7)出血傾向を有する患者〔出血傾向を増強するおそれがある。〕
- (8)肝疾患・肝機能障害又はその既往歴のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

本剤の適用にあたっては、次の点に十分留意すること。

- (1)便秘又は便秘の増悪により腹痛、嘔吐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、緩下剤の併用あるいは本剤を減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (2)腸管穿孔、腸閉塞に至った症例が報告されているので、投与中は腹痛、嘔吐等の症状に注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (3)誤って気道に入った本剤が膨潤し、呼吸困難を起こした症例が報告されているので、以下の事項に注意して服用させること。
 - 1)本剤は十分量(200mL程度)の水で服用させること。のどの奥に残った場合には、さらに水を飲み足させること。
 - 2)温水(湯、温かい茶等)にて服用すると膨らんで服用できない場合があるので常温の水又は冷水で服用させること。
 - 3)口中に長く留めっていると膨らんで服用できない場合があるので速やかに嚥下させること。
 - 4)錠剤の場合は1錠ずつ服用させること。
- (4)適用の前に十分な検査を実施し、高コレステロール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。その際、LDL-コレステロール値を確認することが望ましい。
LDL-コレステロール値は、トリグリセリド値が400mg/dL以下のときは次式より求めることができる。

LDL-コレステロール＝

総コレステロール－(トリグリセリド/5
 ＋HDL-コレステロール)

また、トリグリセリド値が400mg/dLを超える場合は超遠沈法等により測定する(トリグリセリドが極端な高値を示す例の中には、総コレステロールが高値を示してもLDL-コレステロールは正常値を示す場合がある)。

なお、本剤は家族性高コレステロール血症ホモ接合体のLDL受容体完全欠損例では効果は期待できないと考えられる。

- (5) あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、肥満がある場合にはその是正につとめること。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。
- (6) 糖尿病、甲状腺機能低下症、ネフローゼ症候群等の疾患の合併、血清脂質に悪影響を与える薬剤の服用、アルコール多飲等の二次的要因により高脂血症を呈している場合は原疾患の治療、薬剤の切り替え、アルコール摂取の制限等を可能な限り実施した上で本剤での治療を考慮すること。
- (7) 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。また、本剤の投与により血中トリグリセリド値が上昇することがあるので、血中トリグリセリド値を定期的に検査し、異常上昇例に対しては投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (8) 脂溶性ビタミン(A, D, E, K)あるいは葉酸塩の吸収阻害が起こる可能性があるため、長期間投与の際にはこれらの補給を考慮すること。
- (9) 類薬(コレステラミン)で、長期間の大量投与により高クロール性アシドーシスがあらわれたとの報告があるので十分注意すること。

3. 相互作用^{1,2)}

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
酸性薬物 (フェニルブタゾン、ワルファリン、クロロチアジド等) テトラサイクリン フェナルビタール 甲状腺及びチロキシン製剤 ジギタリス ケノデオキシコール酸	併用薬の作用減弱を起こすおそれがある。本剤投与前1時間若しくは投与後4～6時間以上、又は可能な限り間隔を空けて投与し、併用薬の作用の変化についても慎重に観察すること。	同時に経口投与された場合に、併用薬の吸収を遅延あるいは減少させるおそれがある。
イオパノ酸	類薬(コレステラミン)でイオパノ酸の造影機能を減弱することが知られているので、本剤が完全に排泄されてからイオパノ酸を使用する。	イオパノ酸の吸収を阻害するおそれがある。

4. 副作用

総症例数676例中153例(22.6%)の副作用が報告されている。主な副作用は便秘82件(12.1%)、腹部膨満感42件(6.2%)、嘔気9件(1.3%)、腹痛8件(1.2%)等であった。(錠500mg、顆粒70%の承認時及びミニ83%の剤形追加承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) 腸管穿孔、腸閉塞(いずれも頻度不明)：腸管穿孔、腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、持続する腹痛、嘔吐等の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) 横紋筋融解症(頻度不明)：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇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

種類	頻度	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器		便秘 (12.1%) ^{注)} 腹部膨満感	腹痛、嘔気、嘔吐、消化不良、下痢、鼓腸放屁、痔出血、口内乾燥、舌荒れ、血便、食欲不振		口内炎
肝臓			肝機能障害(AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、ALP、LDH、ビリルビンの上昇等)		
皮膚			痒疹、丘疹、発疹、肌荒れ		
循環器			動悸、不整脈、狭心症状		
筋骨格系			CK(CPK)上昇、関節痛		背部痛(頸部痛、腰痛等)、筋肉痛
血液			赤血球数減少、ヘモグロビン値低下、白血球数減少、ヘマトクリット値低下		
その他			コリンエステラーゼ上昇、アミラーゼ上昇、胸痛、頭痛、ビリビリ感、倦怠感、浮腫(顔面、四肢等)、苦味、鼻出血、めまい	しびれ感	血糖低下、頻尿

注)「重要な基本的注意」の(1)項参照

5. 高齢者への投与

高齢者では、便秘、腹部膨満感等の消化器症状が発現しやすいので注意すること。

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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

8. 適用上の注意

薬剤交付時(錠剤)：

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

類薬(コレステラミン)で、動物実験(ラット)において既知発ガン物質によって誘発される腸腫瘍の発生頻度が上昇するとの報告がある。

【薬物動態】³⁾

〈参考〉

¹⁴C-コレステミドをラット及びイヌに経口投与した場合、消化管内で代謝又は分解されず、また、吸収されずにすべて糞中に排泄された。

【臨床成績】⁴⁻¹⁴⁾

1. 高コレステロール血症

(1) 第Ⅲ相比較対照試験の98例に対する全般改善度は次のとおりであった。

対象疾患名	改善率(%) [改善以上]
高コレステロール血症	71.4% (70例/98例)

治療終了時の血清脂質値の変化率の平均は、総コレステロール値で12.0%の低下、LDLコレステロール値で21.9%の低下であり、HDLコレステロール値は8.4%の上昇であった。

(2) 本剤の国内臨床症例における血清総コレステロール値の変動を食前後投与と比較すると次のようになった。

投与方法	第Ⅰ相試験	第Ⅱ相以降の全試験	食後投与オープン試験
食前投与	18.9%低下 (n=6)	10.9%低下 (n=534)	—
食後投与	16.5%低下 (n=6)	—	13.5%低下 (n=31)

2. HMG-CoA還元酵素阻害剤との併用^{13,14)}

HMG-CoA還元酵素阻害剤プラバスタチンナトリウム単独使用例に本剤を併用したところ、本剤投与開始時に対する総コレステロール及びLDLコレステロールの低下率は、家族性高コレステロール血症患者12例において9~13%及び14~18%、冠動脈疾患を合併した高コレステロール血症患者8例において11~16%及び19~27%であった。

【薬効薬理】

1. 作用機序¹⁵⁻¹⁷⁾

コレステミドは消化管で胆汁酸を吸着し、その排泄促進作用により胆汁酸の腸肝循環を阻害し、肝におけるコレステロールから胆汁酸への異化を亢進する。その結果、肝のコレステロールプールが減少するため、この代償作用として、肝LDL受容体の増加による血中LDLの取込み亢進が生じ、血清総コレステロールが減少する。なお、外因性コレステロールの直接の吸着あるいは胆汁酸ミセル形成阻害によるコレステロール吸収阻害も血清総コレステロールの減少に寄与するものと考えられている。

2. 胆汁酸及びコレステロール吸着作用¹⁷⁾

*In vitro*でコレステミドは各種胆汁酸を吸着した。また、胆汁酸・脂質複合体ミセルに対してもその構成成分(コール酸、オレイン酸、モノオレイルグリセロール、リン脂質、コレステロール)を吸着した。

3. 胆汁酸及びコレステロールの吸収抑制、排泄促進作用^{15,16)}

ラットへの経口投与により門脈血中総胆汁酸濃度と腹部リンパ管内の総コレステロールは有意に減少した。また、ウサギへの経口投与により糞中胆汁酸排泄量の有意な増加と糞中コレステロール排泄量の有意な増加が認められた。

4. LDL-レセプターに対する作用^{15,16)}

ウサギへの経口投与により肝臓中のLDL-レセプターmRNA発現は増加した。また、ハムスターへの経口投与によりLDLクリアランスが増加した。

5. 血中コレステロール低下作用^{15,16)}

(1) コレステロール食を負荷したラット及びウサギにおいて、血中コレステロール低下作用が認められ、ウサギにおいてはその作用に基づくと考えられる動脈壁脂質沈着抑制作用が認められた。

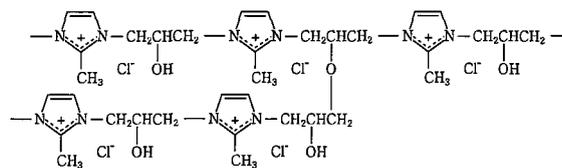
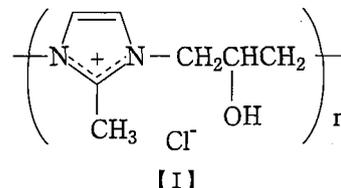
(2) コレステロール食負荷ウサギにおいて、プラバスタチンナトリウム(HMG-CoA還元酵素阻害剤)と併用することにより血中コレステロール低下作用に対する併用効果が認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：コレステミド, Colestimide (JAN),
Colestilan (INN)

化学名：2-Methylimidazole-epichlorohydrin copolymer

構造式：



本品は不規則に入り乱れた複雑な立体構造を有するが【I】の基本構造で示され、また、その構造は部分的には【II】で示される。

性状：白色～微黄白色の粉末でにおいては、各種の溶媒にほとんど溶けない。

【包装】

コレバイン錠500mg：100錠(10錠×10)、
500錠(10錠×50)

コレバインミニ83%：1.81g×70包、1.81g×280包

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 川井瑞恵 他：薬理と治療 1996; 24(Suppl.4) : S-607-S-611
- 井澤 修 他：薬理と治療 1996; 24(Suppl.4) : S-613-S-620
- 小松貞子 他：薬理と治療 1996; 24(Suppl.4) : S-639-S-650
- 小林美苗 他：臨床医薬 1996; 12(7) : 1203-1215
- 中谷矩章 他：臨床医薬 1996; 12(7) : 1217-1234
- MCI-196研究会：臨床医薬 1996; 12(7) : 1235-1262
- MCI-196研究会：臨床医薬 1996; 12(7) : 1263-1304
- MCI-196研究会：臨床医薬 1996; 12(8) : 1641-1692
- MCI-196研究会：臨床医薬 1996; 12(7) : 1305-1347
- MCI-196東京・神奈川地区研究会：臨床医薬 1996; 12(7) : 1389-1409
- MCI-196東北地区研究会：臨床医薬 1996; 12(7) : 1411-1434
- MCI-196広島地区研究会：臨床医薬 1996; 12(7) : 1349-1359
- MCI-196北陸地区研究会：臨床医薬 1996; 12(7) : 1435-1462
- MCI-196北陸地区研究会：臨床医薬 1996; 12(7) : 1463-1489
- 三津家正之 他：薬理と治療 1996; 24(Suppl.4) : S-577-S-584

16) 三津家正之 他：薬理と治療 1996; 24(Suppl.4) :
S-585-S-594

17) 島田浩志 他：薬理と治療 1996; 24(Suppl.4) : S-601-S-606

** 2. 文献請求先

* 田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区北浜2-6-18
電話 0120-753-280

アカルボース（医療用販売名 グルコバイ）

これまで厚生労働省医薬食品局審査管理課長宛に医学関係学会から寄せら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の意見に対して、その対策等につき日本薬学会としての考え方を以下に記す。

医学関係学会からの意見に対する考え方

指摘意見	医学会名	対策等
①すでに糖尿病である患者に適切な治療がなされない可能性がある。	日本循環器学会 日本糖尿病学会	<p>本成分を含む製品は、すでに医療機関で他の糖尿病薬による治療を受けている人、および高血圧症、脂質異常症などの他のリスク因子を伴う治療を受けている人には販売しないこととする。</p> <p>販売に際しては、薬剤師に対面にて購入者からの情報収集と情報提供に必ず当たらせることを条件とする。</p> <p>それにより指摘のようなことは回避可能だと考える。</p>
②血糖値が正常化している者に無用の薬剤が投与され副作用が生じる可能性がある。	日本循環器学会 日本糖尿病学会	<p>本成分を含む製品は健康診断等により耐糖能異常を指摘されない正常血糖値の人には販売しないこととする。</p> <p>また、販売にあたっては必ず薬剤師に関与させることで購入者からの対面による情報収集が可能となり、正常血糖値状態の人への不必要な販売は防止できる。</p> <p>また、α-GI は単独ではほとんど低血糖を引き起こさないため、薬剤師に適切な情報提供や状態確認を行わせることで指摘のような事態は防げるものとする。</p>
③薬剤を服用しているため過度の安心感等から医療機関や定期健康診断の受診から遠ざかったり、生活習慣の改善がなおざりにされる可能性がある。	日本循環器学会 日本糖尿病学会	<p>本成分を含む製品は、食事療法や運動療法の日常生活習慣の改善を実施した上でも食後過血糖状態が改善されない場合に限っての使用に限定する。</p> <p>しかも、漫然とした長期連用を回避するため、1 回に販売できる包装単位を制限すること、そして薬剤師に対面で服用経過や検診結果などを確認させ、継続した生活指導を行わせるととも</p>

		に、セルフメディケーションの範囲を超えた場合は適宜医療機関への受診勧奨を行わせることで指摘のような事態は防げるものとする。
④他の糖尿病薬を服用している人が購入し、低血糖を助長する可能性がある。	日本糖尿病学会	指摘意見①の対策同様、すでに医療機関で他の糖尿病薬による治療を受けている人には販売しないことで対応可能。
⑤複数の薬局から購入した薬剤を過量服用してしまう可能性がある。	日本循環器学会 日本糖尿病学会	販売の都度、薬剤師に現在の服用薬等の確認を行わせることにより、過量服用は回避できると考える。
⑥消化器系の副作用発現の懸念がある。	日本糖尿病学会	<p>アカルボースは、小腸上部での糖類分解吸収を遅延させるため、腸内に未消化の炭水化物があると大腸で細菌により分解されて水素ガスを発生したり、有機酸となり腹部膨満や下痢を引き起こすことが多い。しかししばらく服用を継続すると小腸上部で吸収されなかった二糖類が小腸中・下部にα グルコシダーゼを誘導し全小腸でゆっくり炭水化物を吸収するようになり、上記副作用は軽減されてくる。</p> <p>したがって薬剤師に経過観察と服薬指導に関与させ、重篤化した場合には服薬中止を指導させることや医療機関への受診勧奨を行なわせることで対応は可能である。</p> <p>また、閉塞性腸疾患や常習性便秘の既往歴の人には禁忌症として販売しないことにより、指摘事項は回避できると考える。</p>

概要

糖尿病患者が増加する中、未受診者や未治療者が放置されている。一方で現在一般用医薬品に耐糖能異常を改善する効能を持つものは無く、高めの血糖値を下げる効果を期待していわゆる健康食品等を購入している生活者も少なくない。生活習慣の改善のみでは十分な効果をあげられない限定された生活者が薬剤師の指導・助言のもと、アカルボースを適切に活用することはセルフメディケーションの範囲を広げ、糖尿病予備群の適切なケアに貢献するものと考えられる。

販売にあたっては、すでに医療機関で糖尿病や高血圧症などの治療を受けている人や他のリスク因子を持つ人は除外するなど、あくまでも適切な医療を確保することが前提である。

1. 一般用医薬品への転用の合理性とその条件

(1) 一般用医薬品への転用の合理性及びリスクベネフィット評価

糖尿病患者人口が増加の一途をたどっており、セルフメディケーションにおける日常生活指導や血糖管理の重要性が増している。特に、2型糖尿病の初期段階においては、食後の過血糖の抑制が糖尿病やそれに伴う合併症の進展予防に有用であるといわれている。境界領域や糖尿病の初期においては、自覚症状に乏しく、定期健康診断において耐糖能異常を指摘されて気付くことも少なくない。

従って、未発見糖尿病患者・未治療患者・糖尿病予備群を早期に発見するため、薬剤師をして積極的な定期健康診断等への受診を生活者に対して促すことが第一義的に重要である。

一方で、現在一般用医薬品に耐糖能異常を改善する効能を持つものは無く、血糖値の高めの人を対象とした特定保健用食品が用いられたり、一部では効能が証明されていないいわゆる健康食品やサプリメントが用いられている。このため、定期健康診断等において耐糖能異常を指摘された人や血糖値に不安を持つ人が、せつな的にこれらの製品を使用し続けることとなり、治療の遅れによる重症化や不適切使用による健康被害の発現などが懸念される。

一般用医薬品として本成分が転用されることにより、限定された対象者に有益なセルフメディケーションの選択肢を提供することが可能となる。

安全性は既にこれまでの臨床で確認されており、単独使用における低血糖のリスクは低く、また、発現頻度の高い放屁、下痢等の副作用も継続服用により軽減する。本剤が一般用医薬品として転用されれば、臨床評価の定まった製品による糖尿病の初期ケアが可能となり、セルフメディケーションによる症状発現ならびに進展の予防はリスクを上回るものと考えられる。同時に、販売には薬剤師に関与させることにより、未治療者や糖尿病予備群の掘り起こしと受診勧奨等が行われ適正な健康管理に関するサポートが可能になるものと期待される。

(2) 医療用医薬品としての開発の経緯

1973年放線菌の一種である Actinoplanes 属のアミノ糖産生菌の培養液中から α -アミラーゼ及び α -グルコシダーゼに阻害作用を示すアカルボースが分離・精製された。アカルボースは腸管内において炭水化物の消化・吸収に関与する α -アミラーゼ及び α -グルコシダーゼ（スクラーゼ、マルターゼ等）の活性を阻害することにより食後の血糖上昇を抑制する。臨床においては本剤による糖質吸収の遅延作用により食後過血糖の改善及び血糖の日内変動を小さくすることで良好な血糖コントロールが可能であり、1993年に製造承認、同年12月に発売された。

(3) 当該分野における位置付け

糖尿病治療薬には、1)インスリン製剤、2)主にインスリン分泌を促進する薬剤（スルホニルウレア系薬、グリニド系薬）、3)インスリン抵抗性を改善する薬剤（チアゾリジン薬）4)糖質の吸収を遅延する薬剤（ α -グルコシダーゼ阻害薬）、5)主に肝臓での糖新生を抑制する薬剤（ビグアナイド薬）、6)インクレチン関連薬剤がある。

アカルボースは消化管内において α -アミラーゼ及び α -グルコシダーゼを競合的に阻害し、糖質の単糖類への消化を遅延させる結果、食後の急峻な血糖上昇を抑制する。食事療法・運動療法の糖尿病の基礎治療で効果不十分な場合に加え、他の経口血糖降下薬やインスリン製剤による治療において効果不十分な場合にも治療効果が期待される。

(4) 本剤の安定性等

有効成分の安定性については、苛酷試験（40℃・9ヶ月、50℃・3ヶ月（無色透明ガラス製気密容器）で外観の着色ならびに分解物のわずかな増加が認められた。25℃・75%RH（無色透明 PTP）・6ヶ月でわずかに重量の増加、40℃・75%（無色透明 PTP）・2カ月間保存したところ、品質の変化はほとんど認められず安定であった。4カ月保存では、外観の着色、平均重量の増加、分解物の増加が認められた。光安定性（1000ルクス、無色透明 PTP）・3か月、及び長期保存試験（室温・42か月）では、特に問題となることはない。しかし、40℃・75%（無色透明ガラス製開放容器）の高温多湿下に無包装状態で保存した場合には、1週間で外観に着色及び膨潤、平均重量の増加が認められ、著しく品質が低下するため、高温多湿を避け、PTPシートの状態で保管することが必要である。

(5) 当該有効成分を配合した医療用医薬品の再審査結果残存の有無

再審査結果通知年月日：2005年1月13日

薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しないとの結果を得た。

2. 一般用医薬品としての有効性について

(1) 想定される一般用医薬品の有効性について

境界領域の食後過血糖の改善が対象となる。

※ 他の糖尿病薬による治療を受けている人、および高血圧症、脂質異常症などの他のリスク因子を伴う治療を受けている人は除外する。

※ インスリン分泌能の比較的保たれている食後過血糖状態（定期的健康診断等において血

糖値が境界領域の患者) が対象となる。

※ ただし、食事療法・運動療法を行なっているが十分な効果が得られない場合に限る。

(2) 前記を補強する医療用医薬品の有効性

① 用量反応試験

・ 食事療法のみで治療中の2型糖尿病患者(269例)を対象に、アカルボース50mg、100mgを1日3回、食事中に8週間経口投与し、その臨床的有用性について多施設オープン試験により2用量の群間比較を行なった。その結果、食後血糖、空腹時血糖、HbA1Cは両群とも投与により有意に低下したが、その低下度は100mg投与群でより大きかった。

安全性については、消化器症状を中心とする副作用の発現率は、50mg投与群44.8%、100mg投与群53.4%であったが、副作用発現率、中止率には両群間に有意な差はなかった。

② 比較試験

・ 食事療法のみで治療中の2型糖尿病患者(246例)を対象に、アカルボース100mg及びプラセボを1日3回、食事中に8週間経口投与する二重盲検比較試験を実施した。食後血糖の前値からの低下度はアカルボース投与群がプラセボ投与群に比し有意に優れていた。副作用は、アカルボース投与群で49.2%にみられたが、その内容は放屁の増加、腹部膨満感などの消化器症状がほとんどで、かつその程度は軽～中等度なものが大多数であった。

・ 2型糖尿病患者(40例)を対象に、アカルボース100mg及びプラセボを1日3回、食事中に24～28週間経口投与する二重盲検比較試験を実施した。アカルボース投与群のみ食後血糖、HbA1Cの有意な低下が認められた。副作用は、アカルボース投与群78.9%、プラセボ投与群61.1%に認められたが、両群に有意差は認められなかった。両群とも大部分は放屁の増加及び腹部膨満感であったが、いずれも軽度～中等度であり無処置で投与継続が可能であり、投与継続中に漸減した。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

(1) 医療用医薬品としての安全性プロフィール

① 副作用の概要

承認時及び使用成績調査での調査症例4,543例中1,244例(27.38%)に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められ、主な副作用は放屁増加717件(15.78%)、腹部膨満・鼓腸603件(13.27%)、ALT(GPT)上昇89件(1.96%)等であった(再審査終了時)。

② 重大な副作用

低血糖、腸閉塞様の症状、劇症肝炎、重篤な肝機能障害、黄疸、重篤な肝硬変例における高アンモニア血症の増悪による意識障害

③ 高齢者への投与

高齢者等忍容性の低下が懸念される患者に対しては、経過を十分に観察しながら慎重に投与する

④ 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

安全性未確立、動物実験で乳汁中に移行することが報告されている

⑤ 小児に対する投与

安全性未確立

⑥ 禁忌

重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者（輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない）、重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者（インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない）ならびに本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

⑦ 慎重投与

開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者（腸内ガス等の増加により腸閉塞様の症状が発現しやすい）、消化・吸収傷害を伴った慢性腸疾患の患者（本剤の作用により病態が悪化することがある）、ロエムヘルド症候群、重度のヘルニア、大腸の狭窄・潰瘍等の患者（腸内ガス等の増加により症状が悪化することがある）、重篤な肝障害のある患者（代謝状態が変化することがあるため血糖管理状況が大きく変化する恐れがある。また、重篤な肝硬変例で、高アンモニア血症が増悪し意識障害を伴うことがある）、重篤な腎傷害のある患者（外国においてクレアチニンクリアランス 25mL/min 未満の患者に投与した際の血中活性物質（本剤及び活性代謝物）濃度は腎機能正常者に比べて約4～5倍上昇することが報告）、高齢者

⑧ 相互作用（併用禁忌のみ）

他の糖尿病用薬との併用で低血糖発現（0.1～5%未満）の報告があるので、他の糖尿病薬使用の人には販売しない。

（2）一般用医薬品とした場合の安全性

① 薬剤間相互作用

既に他の糖尿病用薬により治療を受けている際は禁忌である。

② 留意すべき副作用とその対処方法

インスリン分泌を促進させる作用はないため、単独で低血糖を引き起こす可能性は低いですが、他の薬剤や血糖上昇抑制効果のあるとされる特定保健用食品（難消化性デキストリンなど）の併用時には低血糖を引き起こす可能性があるため使用しない。また、低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を摂取するなどの適切な対処が必要である。販売に際して薬剤師に注意点を説明させると同時に、必要に応じて専用のブドウ糖を提供させる。

腹部膨満感や放屁の増加などの消化器症状について購入者が適切な対応をとれるよう、薬剤師に十分な説明をさせる。また、当該症状が発現した場合には腸閉塞様の重篤な副作用に発展する可能性もあるため、医師・薬剤師に申し出るよう指導させる。

発現頻度は低いものの重篤な肝機能障害が報告されている。劇症肝炎等の重篤な肝機能障害は投与開始後概ね6ヵ月以内に認められる場合が多いので、服用開始後6ヵ月以内は特に注意し、購入者に初期症状を説明し、異常を感じた場合は薬剤師に申し出るよう指導さ

せる。また症状が重篤な場合は医療機関への受診を促す。

③ 購入者による的確な症状・疾患把握の可否

本来、糖尿病の診断にはインスリン分泌不全やインスリン抵抗性の評価が必要であり、購入者による的確な症状の把握は困難である。医療機関における受診あるいは健康診断などにおいて食後の血糖がやや高めで境界領域と判断された人を対象に使用されるのが適切である。しかも基礎治療となる食事療法と運動療法を行っても十分効果が現れない人に限定する。

④ 重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響(推定)

購入者による糖尿病と脂質異常症の区別は困難である。医療機関における受診あるいは定期的健康診断における臨床検査等に基づいた区別が必要となる。従ってすでに医療機関で他の糖尿病薬による治療を受けている人、および高血圧症、脂質異常症などの他のリスク因子を伴う治療を受けている人には販売しないこととすべきである。

他方、本剤は非吸収性の薬剤であり、他の疾患を見逃して使用した場合における影響は小さいものと推定される。

⑤ 医師の初回診察の必要性

健康診断等により血糖値が境界領域であることが確認される必要がある。

⑥ 同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性

不適切に繰り返し使用した場合の危険性に関するエビデンスはないが、薬剤師の関与により不適切な使用を防ぐことができる。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

① 一般用医薬品としての安全性に関しては、他の糖尿病薬との併用により重篤な低血糖状態を起こす可能性があること、ならびに低血糖状態からの回復に時間を要することなどから、医療機関で他の糖尿病薬による治療を受けている人、および高血圧症、脂質異常症などの他のリスク因子を伴う治療を受けている人は除外することを条件に加える。

② 食事療法や運動療法の日常生活習慣の改善を実施した上でも食後過血糖状態が改善されない場合に限る。

③ 開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者、常習性便秘の患者では、腸内ガス等の増加により腸閉塞様の症状が発現しやすいため使用禁忌とすべきである。

④ 消化・吸収傷害を伴った慢性腸疾患の患者においては、病態が悪化することがあるため、使用禁忌とすべきである。

⑤ ロエムヘルド症候群、重度のヘルニア、大腸の狭窄・潰瘍等の患者においては、腸内ガス等の増加により症状が悪化することがあるため、使用禁忌とすべきである。

⑥ 頻度は低いですが、重篤な肝障害を起こす可能性があるため、長期連用はすべきではない。また、肝障害ならびに腎障害のある患者においては、代謝状態が変化することによる血糖管理状況の変化の恐れがあるため使用禁忌とすべきである。

(2) 有効性

境界領域の食後過血糖の改善を効能とする。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

① 用法・用量

1回 50mg、1日 3回毎食直前

② 効能・効果

境界領域の食後過血糖の改善

※ インスリン分泌能の比較的保たれている食後過血糖状態（定期的健康診断等において血糖値が境界領域の患者）が対象となる。

※ 特定検診・特定保健指導等により、血糖値が境界領域であると診断され、高血圧症や脂質異常症など他のリスク因子がなく、40歳以上70歳未満で食事療法・運動療法の生活習慣の改善で3ヶ月以上観察し、それでも境界領域の続く場合。

(4) 包装単位

服用開始当初は14日分（42錠）の包装単位で対処する。基本的には慢性疾患のため最大28日分（84錠）包装とする。

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

症状や薬剤の必要性に関する的確な判断ならびに、食事、運動などの生活習慣の指導が必須であり、薬剤師の関与なくして販売してはならない。

(6) 薬剤師の研修

適切な販売を行なうため、実務につく薬剤師が以下の研修を受けられるような環境を整えるべきである。

- ・ 合併症を含む糖尿病全般にわたる病気や治療法に関する知識
- ・ 禁忌症、薬物間相互作用、副作用に関する注意を購入者に促すための知識と技能
- ・ 対象症状を予防し緩和するための生活指導に関すること
- ・ 繰り返し購入する人への対処方法や助言に関すること
- ・ 血(尿)糖自己測定器の使用方法や結果の解釈に関すること
- ・ セルフメディケーションプラン作成に関する知識と技能
- ・ かかりつけ医等への連絡・情報提供に関すること

(7) 販売実践ガイドンスの要否

症状の把握やセルフメディケーションの除外基準、さらには副作用の早期発見と対処に関するガイドンスが必要

(8) 参考文献

- 1) 添付文書
- 2) インタビューフォーム
- 3) 今日の治療指針 2008 (医学書院)
- 4) 治療薬マニュアル 2008 (医学書院)

5. 一般用医薬品として海外での販売状況

(1) 一般用医薬品としての販売の有無

海外では発売されていない

(2) 販売されている場合には有効成分量、効能・効果、用法及び用量等について

海外では発売されていないため、該当しない

6. 付帯資料

添付文書

※2009年10月改訂(第10版、
「指定医薬品」規制区分廃止
に伴う改訂)
※2008年8月改訂

処方せん医薬品[※]

食後過血糖改善剤

グルコバイ[®]錠50mg
グルコバイ[®]錠100mg

(アカルボース錠)

日本標準商品分類番号 873969

承認番号	50mg	20500AMY00318
	100mg	20500AMY00319
薬価 収載	50mg	1993年11月
	100mg	1993年11月
販売 開始	50mg	1993年12月
	100mg	1993年12月
効能 追加	50mg	1998年8月
	100mg	1998年8月
再審査 結果	50mg	2005年1月
	100mg	2005年1月

D3



Glucobay[®]50/ Glucobay[®]100

■ 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1)重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者[輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない.]
- (2)重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者[インスリンによる血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない.]
- (3)本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- (4)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

■ 組成・性状

販売名	グルコバイ錠50mg	グルコバイ錠100mg
成分・含量	1錠中、アカルボース50mg含有	1錠中、アカルボース100mg含有
添加物	トウモロコシデンプン、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	
色・剤形	白色～淡黄色の錠剤	白色～淡黄色の錠剤 (楕円形で割線を有する)
外形 (識別コード)		
大きさ(mm)	直径: 7	長径: 13 短径: 6
厚さ(mm)	3.0-3.6	3.7-4.3
重さ(mg)	135	270

■ 効能・効果

糖尿病の食後過血糖の改善(ただし、食事療法・運動療法によっても十分な血糖コントロールが得られない場合、又は食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下薬若しくはインスリン製剤を使用している患者で十分な血糖コントロールが得られない場合に限り)。

■ 用法・用量

アカルボースとして、成人では通常1回100mgを1日3回、食直前に経口投与する。ただし、1回50mgより投与を開始し、忍容性を確認したうえで1回100mgへ増量することもできる。なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。

■ 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)他の糖尿病用薬を投与されている患者[併用により低血糖症状が発現することがある.]
- (2)開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者[腸内ガスの増加により、腸閉塞様の症状があらわれることがある.]
- (3)胃腸障害のある患者[本剤の投与により鼓腸、放屁、下痢等の消化器症状を増強する可能性がある.]
- (4)重篤な肝機能障害のある患者[代謝状態が不安定であり、血糖管理状況が大きく変化するおそれがある.]

- (5)重篤な腎機能障害のある患者[外国においてクレアチニンクリアランス25mL/min未満の患者に投与した際の血中活性物質(本剤及び活性代謝物)濃度は腎機能正常者に比べて約4～5倍上昇することが報告されている.]
- (6)ロエムヘルド症候群、重度のヘルニア、大腸の狭窄・潰瘍等のある患者[腸内ガスの発生増加によって、症状が悪化することがある.]
- (7)高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1)他の糖尿病用薬と併用した場合に低血糖があらわれることがあるので、これらの薬剤との併用時には低用量から開始する、又は他の糖尿病用薬の用量を調整するなど慎重に投与すること。
- (2)患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。
- (3)劇症肝炎等の重篤な肝機能障害があらわれることがある。これらは投与開始後概ね6ヵ月以内に認められる場合が多いので、投与開始後6ヵ月までは月1回、その後も定期的に肝機能検査を行うこと。
- (4)本剤の投与により、「腹部膨満・鼓腸」、「放屁増加」等の消化器系副作用が発現することがある。これらは、一般に時間の経過とともに消失することが多いが、症状に応じて減量あるいは消化管内ガス駆除剤の併用を考慮し、高度で耐えられない場合は投与を中止すること。
- (5)糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。

糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。

- (6)本剤の投与は、糖尿病治療の基本である食事療法・運動療法のみを行っている患者では投与の際、食後血糖2時間値が200mg/dL以上を示す場合に限り。
- (7)食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下薬又はインスリン製剤を使用している患者では、投与の際の空腹時血糖値は140mg/dL以上を目安とする。
- (8)本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を2～3ヵ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合(静脈血漿で食後血糖2時間値が200mg/dL以下にコントロールできないなど)には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。

なお、食後血糖の十分なコントロール(静脈血漿で食後血糖2時間値が160mg/dL以下)が得られ、食事療法・運動療法又はこれらに加えて経口血糖降下薬若しくはインスリン製剤を使用するのみで十分と判断される場合には、本剤の投与を中止して経過観察を行うこと。

注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

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
スルホニル尿素系薬剤 グリベンクラミド、グリクラジド等 スルホンアミド系薬剤 グリブゾール ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩、プロホルミン塩酸塩 インスリン製剤 インスリン抵抗性改善剤 ピオグリタゾン塩酸塩 速効型食後血糖降下剤 ナテグリニド、ミチグリニド	低血糖があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与する。	左記糖尿病用薬の血糖降下作用に本剤の糖質吸収遅延作用が加わる。
上記糖尿病用薬とその血糖降下作用を増強する薬剤 β遮断剤 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わることによる影響に十分注意する。	左記薬剤により他の糖尿病用薬の血糖降下作用が増強されるところに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わる。
上記糖尿病用薬とその血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わることによる影響に十分注意する。	左記薬剤により他の糖尿病用薬の血糖降下作用が減弱されるところに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わる。
ジゴキシン	本剤との併用によりジゴキシンの血中濃度が低下することがある。また、少数例で血中濃度の上昇も認められている。ジゴキシンの血中濃度が変動した場合には、ジゴキシンの投与量を調節するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ラクツロース ラクチトール水和物	消化器系の副作用が増強される可能性がある。	左記薬剤が、本剤の作用による未消化の他の二糖類とともに下部消化管へと移行し、腸内細菌によって分解を受けることから、併用により腸内ガス等が更に増加する可能性がある。
炭水化物消化酵素製剤 ジアスターゼ等	両剤の薬効に影響を及ぼす可能性がある。	本剤はα-アミラーゼ活性の阻害作用を有し、一方、炭水化物消化酵素製剤はα-アミラーゼ活性を有している。

4. 副作用

承認時及び使用成績調査での調査症例4,543例中1,244例(27.38%)に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められ、主な副作用は放屁増加717件(15.78%)、腹部膨満・鼓腸603件(13.27%)、ALT(GPT)上昇89件(1.96%)等であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

- 1) 低血糖：他の糖尿病用薬との併用で低血糖(0.1~5%未満)があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖(0.1%未満)が報告されている。本剤は二糖類の消化・吸収を遅延させるので、低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 2) 腸閉塞様の症状：腹部膨満・鼓腸、放屁増加等があらわれ、腸内ガス等の増加により、腸閉塞様の症状(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸(0.1%未満)があらわれることがある。また、劇症肝炎(0.1%未満)の報告がある。投与開始後6ヵ月までは月1回、その後も定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、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。〔重要な基本的注意〕の項参照]

(2) 重大な副作用(類薬)

重篤な肝硬変例での意識障害を伴う高アンモニア血症：類薬(ボグリボース)で、重篤な肝硬変例に投与した場合、便秘等を契機として高アンモニア血症が増悪し、意識障害を伴うとの報告があるので、排便状況等を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(3)その他の副作用

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。太字の副作用については投与を中止すること。

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満
消化器	腹部膨満・鼓腸、放屁増加	排便回数増加、下痢、腹痛、便秘、嘔気、嘔吐、食欲不振、食欲不振、軟便	消化不良、口渇、腸管囊腫状気腫症
過敏症		発疹、痒痒	
精神神経系		頭痛・頭重感、めまい	しびれ感
肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇、AI-P 上昇、LDH 上昇	
血液			貧血、白血球減少、血小板減少
その他			浮腫、ほてり、胸部圧迫感、味覚異常、頻尿

5. 高齢者への投与

高齢者等忍容性の低下が懸念される患者に対しては低用量(1回50mg)から投与を開始し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

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投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2)授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。〔動物実験(授乳ラット)で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、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)。

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

外国での健康成人を対象としたコレステラミン製剤との併用試験において、本剤の効果(特に食後インスリン値の上昇の抑制)が増強されたとの報告がある。コレステラミン製剤は本剤の作用に影響を及ぼすおそれがあるので併用しないことが望ましい。

■ 薬物動態

血中濃度

健康成人に100mgを単回経口投与した場合、未変化体及び活性代謝物の血中濃度はほとんどの測定時点で検出限界(3ng/mL)以下である¹⁾。

代謝

健康成人に経口投与した場合、投与量の一部は腸内細菌により加水分解を受け代謝される。ごく一部吸収されるアカルボースはほとんど代謝されず、尿中には主代謝物として加水分解物由来である4-methylpyrogallolの硫酸及びグルクロン酸抱合体が認められる(参考：外国人)²⁾。

排泄

健康成人に300mgを経口投与した場合、未変化体及び活性代謝物の尿中への排泄は投与後24時間ではほぼ完了しており、尿中排泄率は投与後24時間で0.20%、72時間では0.21%である¹⁾。

また、健康成人に¹⁴C-アカルボース200mgを経口投与した場合、投与後96時間以内に投与放射能の35.4%が尿中に、51.3%が糞中に排泄される(参考：外国人)³⁾。

(注：本剤の承認用量は1回100mg、1日3回である。)

〈参考〉

分布

ラットに経口投与した試験では、腎、副腎、次いで肝で高く、その他の臓器、組織ではいずれも血漿とほぼ同程度又はそれ以下である。なお、授乳ラットに経口投与した試験では、乳汁中に高濃度に移行するのが認められる⁴⁾。

■ 臨床成績

単独療法

インスリン非依存型糖尿病(NIDDM)患者を対象に実施した二種の臨床試験では、プラセボとの比較試験により有用性が認められている^{5,6)}。

併用療法

SU剤：NIDDM患者158例中、食後血糖改善度を基準に判定した場合、中等度改善以上は58例(36.7%)である^{7,8)}。

インスリン製剤：NIDDM患者63例及びインスリン依存型糖尿病(IDDM)患者18例の計81例中、同様に判定した場合、中等度改善以上は39例(48.1%)である⁹⁾。

さらにSU剤若しくはインスリン製剤との長期投与試験(投与期間6ヵ月以上)では効果の持続が確認され、安定した血糖コントロールが得られている^{10,11)}。

■ 薬効薬理

アカルボースは小腸粘膜微絨毛膜に存在するグルコアミラーゼ、スクラーゼ、マルターゼを用量依存的に阻害するほか、膵液及び唾液の α -アミラーゼを阻害し、食後の著しい血糖上昇を抑制する^{12,13)}。

- 炭水化物(デンプン、マルトース、スクロース等)の α -グルコシターゼによる加水分解を阻害し、消化管でのグルコース、フルクトースへの分解を直接抑制することにより糖質の吸収を遅延させる。
- 食後の過血糖を改善するとともに、血糖の日内変動幅を小さくし、良好な血糖コントロールが得られる。
- 食後の血糖上昇を抑制するに伴い、インスリンの上昇も抑制するので高インスリン血症を招かない。また本剤によるインスリン分泌に対する直接作用がないので、膵 β 細胞の負担を軽減する。

1. 血糖値に対する作用

- 健康成人10例に50mg、100mg、200mgをスクロースとともに単回経口投与した場合、負荷後の血糖上昇、血清インスリン上昇は用量依存的に抑制される¹⁴⁾。
- 健康成人7例に50mg、100mg、200mgを食事とともに単回経口投与した場合、食後の血糖上昇、血清インスリン上昇は用量依存的に抑制される¹⁵⁾。
- 健康成人5例に100mgを1日3回食事とともに21日間経口投与し、この間に行ったデンプン負荷試験では負荷後の血糖上昇、血清インスリン上昇は有意に抑制される。なお、投与前及び投与終了後のデンプン負荷試験では負荷後の血糖上昇の抑制等は認められない¹⁶⁾。
- NIDDM患者12例に100mgを1日3回、毎食事とともに3ヵ月間経口投与した場合、空腹時血糖は有意に低下する¹⁷⁾。

(注：本剤の承認用量は1回100mg、1日3回である。)

2. 血糖日内変動に対する作用

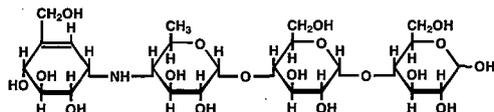
NIDDM患者19例に50mg又は100mgを1日3回毎食事とともに2週間経口投与した場合、血糖日内変動曲線は下方移動し、血糖日内変動曲線下面積は用量依存的に低下する¹⁸⁾。

3. グリコヘモグロビン(HbA_{1c})に対する作用

NIDDM患者12例に100mgを1日3回、毎食事とともに3ヵ月間経口投与した場合、HbA_{1c}は有意に低下する¹⁷⁾。

■ 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：アカルボース (Acarbose) JAN, (Acarbose INN)

化学名：O-4,6-Dideoxy-4-[[[(1S,4R,5S,6S)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)-2-cyclohexene-1-yl]amino]- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-O- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-D-glucopyranose

分子式：C₂₅H₄₃NO₁₈

分子量：645.60

性状：本品は白色～淡黄色の粉末で、においはなく、味は甘い。
本品は水に極めて溶けやすく、エタノール(95)に溶けにくい。
本品は吸湿性である。

■ 取扱い上の注意

吸湿性が強いのでPTPシートの状態で保存すること。

■ 包装

錠剤

50mg PTP包装 100錠(10錠×10), 500錠(10錠×50)
1,050錠(21錠×50)
100mg PTP包装 100錠(10錠×10), 500錠(10錠×50)
1,050錠(21錠×50)

■ 主要文献

- 1) 東 純一他：医学と薬学, 22(2), 365(1989)
- 2) Boberg, M. et al.: バイエル薬品社内資料[薬物動態(外国人)] (1988)
- 3) Müller, F. O.: バイエル薬品社内資料[薬物動態(外国人)] (1986)
- 4) Ahr, H. J. et al.: *Arzneim.-Forsch.*, 39(II), 10, 1261(1989)
- 5) 五島雄一郎他：医学のあゆみ, 149(7), 591(1989)
- 6) 坂本信夫他：臨床と研究, 67(1), 219(1990)
- 7) 河盛隆造：薬理と治療, 24(4), 837(1996)
- 8) 豊田隆謙他：薬理と治療, 24(3), 639(1996)
- 9) 河盛隆造：薬理と治療, 24(4), 853(1996)
- 10) 豊田隆謙他：薬理と治療, 24(6), 1375(1996)
- 11) 河盛隆造：薬理と治療, 24(5), 1109(1996)
- 12) Caspary, W. F. et al.: *Res. Exp. Med. (Berl.)*, 175, 1(1979)
- 13) 末広逸夫他：*Clinica Chimica Acta.*, 117, 145(1981)
- 14) Azuma, J. et al.: In Kuhlmann, J., Wingender, W. (eds.) *Dose-Response Relationship of Drugs*, 151(1990)
- 15) 三村悟郎他：医学と薬学, 18(6), 1891(1987)
- 16) 正宗 研他：バイエル薬品社内資料[薬効薬理] (1982)
- 17) 早川哲夫他：*Nagoya J. Med. Sci.*, 47, 35(1984)
- 18) 中埜幸治他：糖尿病, 28(6), 701(1985)

■ 文献請求先

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。

バイエル薬品株式会社・学術情報

* 〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎ 0120-106-398

製造販売元 **バイエル薬品株式会社**
* 大阪市北区梅田二丁目4番9号



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

オメプラゾール（医療用販売名 オメプラゾン錠、オメプラール錠）

これまで厚生労働省医薬食品局審査管理課長宛に医学関係学会から寄せら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の意見に対して、その対策等につき日本薬学会としての考え方を以下に記す。

（対策等に関して本文では下線を引いた部分に反映させたので参照のこと）

医学関係学会からの意見に対する考え方

指摘意見	医学会名	対策等
①CYP2C19 欠損者の多い日本人では PPI の血中濃度が容易に上昇し、副作用の発現に十分な注意が必要。	日本薬理学会	<p>本成分のスイッチ OTC 医薬品の用途と想定している「胸やけ、胃痛、胃部不快感」等に対する短期的な使用における安全域は広い。また CYP2C19 機能欠損者では血中濃度の上昇が見られるが、CYP3A4 による代替酸化代謝が過度の上昇を抑制している。</p> <p>さらに CYP1A2 代謝活性の上昇がカフェインを指標薬物として確認されているが正常者間の個人差の範囲にとどまっている。</p> <p>このような観点から薬剤師に対面で関与させる第一類医薬品としての販売であれば指摘されたような懸念は未然に防止できると考える。</p>
②他の多くの薬剤と相互作用があるので併用薬に注意が必要	日本薬理学会	<p>上記同様、薬剤師に生活者からの情報収集及び情報提供に直接関与させることで併用薬チェックは十分可能と考えられる。</p>
③酸分泌抑制剤の長期服用で肺炎のリスク上昇が報告されており定期的検査が必要	日本薬理学会	<p>服用者は「胸やけ、胃痛、胃部不快感」という自覚症状の消失で使用を中止するので不適切な長期使用はおこりにくいと考えられる。</p> <p>また、1 回に販売できる包装単位を制限することで長期連用の防止は可能である。</p> <p>あわせて、薬剤師に漫然使用の防止や適切な受診勧奨を行わせることで、指摘された懸念には十分対処できると考えられる。</p>

概要

ストレス社会において胸やけ、胃痛に悩む人が増えている。従来の H₂ ブロッカーより短期間の使用で自覚症状を改善することができるオメプラゾールは、海外で一般用医薬品としての使用実績が増大している。CYP2C19 機能欠損が多いといわれる日本人が使用すれば血中濃度の上昇ならびに多剤との相互作用発現が懸念されるとの指摘があるが、最近の研究ではそのリスクは低いことが判明している。また短期間の服用に限定し、薬剤師に併用薬や漫然服用のチェックを行わせることで一般用医薬品としての適正使用は可能であると考えられる。

1. 一般用医薬品への転用の合理性

(1) スイッチ化の合理性及びリスクベネフィット評価

オメプラゾールは、1980 年代に開発され、日本でも 1991 年から使用がされている。現在世界各国で多くの使用実績がある。肝臓で CYP2C19 がこの薬物の代謝に関わるため、体内動態には遺伝子代謝に由来する個人差が認められる。

しかしながらこの薬物のプロトンポンプ阻害を目的とした使用における安全域は広く、このため薬物併用時の CYP2C19 多型の影響を知るための指標薬物として臨床薬理領域で汎用されている。CYP2C19 機能を欠くあるいは低下した患者では血中濃度の上昇が見られるが、CYP3A4 による代替酸化代謝が過度の上昇を抑制している。CYP2C19 機能を欠く服用者で CYP1A2 代謝活性の上昇がカフェインを指標薬物として確認されているが、その上昇は、正常者間の個人差の範囲内にとどまっている。

このような観点から安全性に関する情報は既に蓄積されており、適切に使用される範囲において安全性に関する懸念は極めて低いと判断される。

また H₂ 阻害薬に比べてプロトンポンプ阻害薬はより短期間の使用で自覚症状の軽減等の有用性が期待され、服用者は痛み、不快感の消失で使用を中止するので不適切な長期使用はおこりにくいと考えられる。

また他薬との併用によって薬物相互作用がおこる頻度は、H₂ 阻害薬よりも低いと判断される。

(2) 医療用医薬品としての開発の経緯

スウェーデンのアストラグループ（現 AstraZeneca 社）は、1967 年より従来のものとは異なる新しい作用機序による胃酸分泌抑制剤をめざして研究を進めた結果、ベンズイミダゾール誘導体が強力かつ持続的な胃酸分泌抑制作用を持っていることを発見した。

さらにこれらの誘導体の作用機序を詳細に研究したところ、本誘導体が、胃酸分泌の最終過程においてプロトンポンプと呼ばれる酵素、H⁺,K⁺-ATPase を阻害することにより強力な胃酸分泌抑制作用を示すことが明らかにされ、1979 年、一連の誘導体の中からこれまでにない強力な胃酸分泌抑制剤としてオメプラゾールが選ばれた。

1982 年よりオメプラゾール製剤の前臨床試験を開始し、その後臨床試験により本剤の 1 日 1 回 20mg での有効性、安全性ならびに有用性が確認され、1991 年 1 月に製造承認を取

得し発売するに至った。

2002年4月、オメプラゾール製剤とアモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンを用いた「胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」の効能・効果が追加承認され、2007年1月には「用法・用量」の一部変更（クラリスロマイシン用量の変更）が承認された。

2007年8月には、オメプラゾール製剤とアモキシシリン水和物及びメトロニダゾールを用いた二次除菌療法の「用法・用量」の追加が承認された。

（3）当該分野における位置付け

胃潰瘍ならびに胃炎の治療薬には、攻撃因子抑制薬として、H₂受容体拮抗薬やプロトンポンプ阻害薬に代表される酸分泌抑制薬と酸中和薬があり、防御因子強化薬として、粘膜抵抗強化薬、粘液産生・分泌促進薬ならびに胃粘膜微小循環改善薬がある。

胃粘膜は常に強力な胃酸にさらされており、わずか0.5～2.5mmの粘液層が胃酸による侵襲を防いでいるが、何らかの要因により、この攻撃因子と防御因子のバランスが崩れたとき、胃粘膜障害として症状が現れる。攻撃因子として胃酸分泌とともに重要な役割を果たしているのがヘリコバクター・ピロリであり、消化性潰瘍のみならず胃がんの要因として注目されており、陽性である場合には除菌治療が基本とされる。

本剤は、アモキシシリン、クラリスロマイシンと共にヘリコバクター・ピロリ除菌に用いられると同時に、単剤でも強力な酸分泌抑制作用を示す。胃酸分泌の刺激物質としてはヒスタミン、ガストリン、ムスカリンがあるが、プロトンポンプ阻害薬はこれら全ての刺激による胃酸分泌を強力に抑制し、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎を改善する。

（4）本剤の安定性等

有効成分の安定性については、長期保存試験において室温・48ヵ月安定である。また、加速試験40℃・75%RHにおいて微量の類縁物質の増加を認めたものの6ヵ月間安定である。また、無包装状態で、40℃（遮光・気密容器）の条件下にて3ヵ月間保存、あるいは60万ルクス・時間（曝光・気密容器）にて保存した場合、外観、含量、硬度、崩壊性及び溶出性に変化は認められなかった。また、25℃/75%RH（遮光・開放）の条件下にて3ヵ月間保存した場合、外観、含量、硬度及び崩壊性に変化は認められなかった。

（5）当該有効成分を配合した医療用医薬品の再審査結果残存の有無

- AstraZeneca社は、1997年3月に再審査申請を行った。その結果、1999年3月に薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得られ、「効能又は効果」ならびに「用法及び用量」は承認事項のとおり、変更は無い旨通知された（1999年3月3日付厚生省医薬安全局長通知）。
- その後、海外での使用成績及び国内での臨床試験成績に基づき、2000年12月に「再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法」の用法・用量が追加となり、2001年2月にオメプラール錠10が発売された。なお、「再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法」は、2008年6月に薬事法第14条第2項第3号イからハまで（承認拒否事由）の

いずれにも該当しないとの再審査結果を得られ、「効能又は効果」、「用法及び用量」は承認事項のとおり、変更は無い旨通知された（2008年6月17日付厚生労働省医薬食品局長通知）。

2. 一般用医薬品としての有効性について

(1) 想定される一般用医薬品の有効性

非びらん性胃食道逆流症患者 37 例を対象とした 24 時間食道内 pH モニタリング試験において、オメプラゾール 10mg/日及び 20mg/日 4 週間投与により、いずれにおいても胸やけの改善との関連性が認められている食道内 pH4 未満の時間割合は減少した。また、アメリカの承認規格は 20mg だが、ノルウェーやイギリスでは 10mg 製剤が用いられており、一般用医薬品としての効能においては 1 日 1 回 10mg で有効性が期待できると考える。

(2) 前記を補強する医療用医薬品の有効性

① 用量反応試験

びらん潰瘍型逆流性食道炎で H2 受容体拮抗剤の常用量以上を 2 ヶ月間以上投与したにもかかわらず未治癒であった患者を対象とした国内の臨床試験において、オメプラゾール 10mg 及びオメプラゾール 20mg を 6 ヶ月間投与した時の、再発抑制効果が認められている。

非びらん性胃食道逆流症を対象とした国内の臨床試験において、オメプラゾール 10mg を 4 週間投与したときの投与 4 週時の胸やけ完全消失率および十分な胸やけ改善率はそれぞれ 32.3% (31/96 例)、45.8% (44/96 例) であった。

② 比較試験

非びらん性胃食道逆流症：非びらん性胃食道逆流症患者 284 例を対象とし、オメプラゾール 10mg/日及び 20mg/日 4 週間投与時の有効性、安全性をプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間試験にて検討した。その結果、主要評価項目である投与 4 週目の胸やけ完全消失率は、10mg/日群 32.3%、20mg/日群 25.8%であり、プラセボ群 12.0%に比べ有意に高かった。10mg/日と 20mg/日群に有意な差は認められなかった。また、両群とも安全性に対する問題はなく、忍容性は良好であった。

24 時間食道内 pH モニタリング試験：非びらん性胃食道逆流症患者 37 例を対象とし、オメプラゾール 10mg/日及び 20mg/日 4 週間投与時の 24 時間食道内 pH モニタリングによる薬力学的作用、有効性、安全性を無作為化二重盲検並行群間試験にて検討した。その結果、10mg/日群、20mg/日群いずれにおいても食道内 pH4 未満の時間割合は減少した。オメプラゾールによる食道内 pH4 未満の時間割合減少と胸やけの改善には関連が認められた。また、両群とも安全性に対する問題はなく、忍容性は良好であった。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

(1) 医療用医薬品としての安全性プロフィール

①副作用：総症例数 15,180 例中 283 例 (1.86%) 399 件の副作用が報告された（オメプラゾン錠の調査結果と合算）。主な副作用は、ALT (GPT) 上昇 57 件 (0.38%)、AST (GOT) 上

昇 32 件 (0.21%) 等の肝障害、下痢・軟便 27 件 (0.18%)、白血球減少 (症) 27 件 (0.18%)、発疹 13 件 (0.09%)、便秘 12 件 (0.08%)、BUN 上昇 10 件 (0.07%) 等であった。

②重大な副作用：

1) ショック、アナフィラキシー様症

状、血管浮腫、気管支痙攣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。

2) 無顆粒球症、汎血球減少症、溶血性貧血、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。

3) 急性肝不全、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。

4) 中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) 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。

5) 視力障害があらわれることがあるので、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。

6) 間質性腎炎、急性腎不全があらわれることがあるので、腎機能検査値 (BUN、クレアチニン等) に注意し、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。

7) 低ナトリウム血症があらわれることがあるので、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。

8) 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常 (捻髪音) 等が認められた場合には投与を中止し、速やかに胸部 X 線等の検査を実施し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う。

9) 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止し、適切な処置を行う。

10) せん妄、異常行動、失見当識、幻覚、不安、焦躁、攻撃性等があらわれることがあるので、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。

③高齢者への投与：本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能、その他生理機能が低下していることが多いので、低用量から投与を開始するなど慎重に投与する。

④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 (ウサギ経口 138mg/kg) で胎児毒性 (死亡吸収胚率の増加) が報告されている。〕

2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔動物実験 (ラット経口 5mg/kg) で母乳中へ移行することが報告されている。〕

⑤小児に対する投与：小児に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)。

⑥禁忌：本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。アタザナビル硫酸塩を投与中の患者。

⑦慎重投与：薬物過敏症の既往歴のある患者。肝障害のある患者〔肝代謝性であり、血中濃度が高くなるおそれがある。〕。高齢者。

⑧相互作用（併用禁忌のみ）：アタザナビルの作用が減弱するおそれがある。本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内 pH が上昇し、アタザナビルの溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下するおそれがある。

（2）一般用医薬品とした場合の安全性

①薬剤間相互作用：

1) 本剤の胃酸分泌抑制作用により硫酸アタザナビルの溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下することがある。

2) 本剤は主に肝臓のチトクローム P450 系薬物代謝酵素 CYP2C19 で代謝されるため、本剤と同じ代謝酵素で代謝される薬物（ジアゼパム、フェニトイン、ワルファリン）の代謝、排泄を遅延させるおそれがある。

3) タクロリムスの血中濃度が上昇することがある（作用機序不明）。

4) 本剤の胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある。

5) 本剤とイトラコナゾール、ゲフィチニブを併用した場合、本剤の胃酸分泌抑制作用により、これらの薬剤の吸収が抑制され、血中濃度が低下するおそれがある。

6) ボリコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP2C19 及び CYP3A4)を阻害し、本剤の Cmax 及び AUC が増加することが考えられる。

7) ネルフィナビルの血中濃度が低下するおそれがある（作用機序不明）。

②留意すべき副作用とその対処方法：重大な副作用にアナフィラキシー反応、ショックがあるため、「本人及び家族がアレルギー体質の人」「薬でアレルギーを起こしたことがある人」は「薬剤師に相談すること」とする必要がある。また、重大な副作用である血球系の障害、肝機能障害、皮膚症状、視力障害、間質性腎炎、急性腎不全、低ナトリウム血症、間質性肺炎、横紋筋融解症、錯乱状態があるため、これらの初期症状の説明を説明し、異常を認めた場合には直ちに投与を中止し、受診を勧奨する。

③消費者による的確な症状・疾患把握の可否：胸やけ、胃部不快感等の症状は消費者が自覚する症状であることから消費者自ら把握することは可能である。

④重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響：重篤な他の疾患として胃がんが挙げられるが、自覚症状が類似しているため3～4日間の継続使用によっても症状が改善する傾向がない場合には、専門の医療機関への受診を勧奨する。黒色便や軟便傾向等の症状の進行を示唆する兆候を見逃さないよう指導する。

⑤医師の初回診察の必要性：とくに必要なし

⑥同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性：不適切に繰り返し使用した場合の危険性に関するエビデンスはないが、胃がん等の本剤により治癒できない疾患が潜在することも否定できず、薬剤師に定期的なモニタリングを実施させることによる継続使用の可否判断が必要である。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

・ショック、アナフィラキシー様症状が現れることがあるので、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は禁忌とする。

・治療にあたっては経過を十分に観察し、本剤を3~4日間服用しても症状の改善する傾向がない場合には、受診勧奨する。特に、黒色便が続くような場合には他の疾患の可能性も考慮し、早急に医療機関を受診するよう指導する。

・暴飲暴食やストレスなどが誘因になるため、食事やストレスケアなどの生活習慣の改善に対する助言を行う。

・3~4日の服用により症状の改善する傾向を認めた場合には、最大14日まで継続服用可能であるが、その後も症状が残る場合には他の疾患の可能性が否定できないため、受診を勧奨する。

(2) 有効性

医療用医薬品としての適用から、胃粘膜障害に伴う部不快感、上腹部痛、悪心・嘔吐、胸やけ等に有効であると考えられる。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

① 用法・用量

オメプラゾールとして、成人1日1回10mgを服用する。継続服用は最大14日。

② 効能・効果

胸やけ、胃痛、胃部不快感等

(4) 包装単位

10mg/錠 (最大包装4日分4錠/箱)

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

本剤は、胃がんを隠ぺいする可能性があり、また消化管出血が疑われる消費者に対しては禁忌であるなど、消費者の状態や現在の併用薬など薬歴を把握することが必要である。また、服用開始3~4日後に本剤の有効性を評価し、継続服用の可否の判断が必要であることから、薬剤師に関与させることは必須である。

(6) 薬剤師の研修

適切な販売を行うために、下記の項目について薬剤師が研修を受けられるような環境を整えるべきである。

- ①胃粘膜障害を伴う疾患の病態生理に関する情報
- ②治療効果のモニタリングに関する情報
- ③重篤な副作用を回避するための情報
- ④対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報
- ⑤繰り返し購入する人への対処方法や助言に関する情報

(7) 販売実践ガイドンスの要否

症状の把握や継続使用の可否、副作用の早期発見と対処に関するガイドンスが必要である。

(8) 参考文献

- 1) 添付文書
- 2) インタビューフォーム
- 3) 今日の治療指針 2008 (医学書院)
- 4) 治療薬マニュアル 2008 (医学書院)
- 5) Kinoshita, Y., et al : J Gastroenterol 41 554 (2006)

5. 一般用医薬品としての海外での販売状況

以下のとおり海外ではこの10年間、本成分が一般用医薬品として広く用いられ始めている。多くが胸焼け改善のための短期間使用である。包装単位も小包装に限定し連用・乱用を防ぐ手立てを行っている。

(1) 一般用医薬品としての販売の有無

スウェーデン (1999)、スペイン (2003)・米国 (2003)、英国 (2004)・中国 (2004)、アルゼンチン (2005)、ノルウェー (2006)、オランダ (2008)、ベルギー (2009)・ドイツ (2009)・ポーランド (2009)、フィンランド (2010)・フランス (2010)・オーストラリア (2010)・ニュージーランド (2010)、メキシコ、スイス

(2) 有効成分量、効能・効果、用法及び用量等について、候補成分との比較

- オーストラリア 1回 20mg 以下、胸焼けの改善および胃食道逆流症の症状、最大包装量 14日分、一般広告は認められていない。
- 中国 1回 10mg 錠とカプセル
- ニュージーランド 1日最高量 20mg、最大 14回分包装、分類 pharmacy-only medicine、18歳以上、短期間の胃逆流症の改善、“consult a pharmacist or doctor”.という表示を義務付け
- 米国 1日 20mg、頻回の胸焼けの改善
- フィンランド 20mg、胃酸逆流の短期間治療、最大治療期間 2週間、成人のみ。
- フランス 1回 20mg、胸焼けおよび胃酸逆流の治療、最大包装 14錠
- ドイツ 1回 20mg、1日最大 20mg、胸焼けおよび胃酸逆流の治療、最大包装 14錠
- オランダ UAD (pharmacy and druggist)での販売
- スペイン 10mg、胸焼けの短期間治療、1日最大 20mg、最大治療期間 4週間
- スウェーデン 1回 10mg あるいは 20mg、胃食道逆流症 (例 胸焼け、嘔吐) の症状の短期間治療、最大 14日
- 英国 pharmacy-only medicine 18歳以上の成人、胸焼けのような逆流症の改善、最長治療期間 14日。1日最大用量 20mg、最大包装 28錠
- ノルウェー 10mg 錠

付帯資料

添付文書

**2010年6月改訂(第19版)
*2010年4月改訂

日本標準商品分類番号
872329

処方せん医薬品：
注意—医師等の処方せんにより使用すること

貯 法：室温保存
使用期限：ケース等に表示

プロトンポンプ・インヒビター
オメプラール錠10
オメプラール錠20
オメプラゾール錠
Omepral[®] Tablets 10, Omepral[®] Tablets 20

	オメプラール錠10	オメプラール錠20
承認番号	21200AMZ00641	21300AMZ00054
薬価収載	2001年2月	
販売開始	2001年2月	1991年4月
再審査結果	2009年3月	
** 効能追加	2010年6月	

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
2. アタザナビル硫酸塩を投与中の患者(「相互作用」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

販売名	オメプラール錠10	オメプラール錠20
成分・含量 (1錠中)	オメプラゾール10mg	オメプラゾール20mg
添加物	ラウリル硫酸ナトリウム、セタノール、乳糖水和物、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、水酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、合成ヒドロタルサイト、酸化チタン、ヒプロメロースフタル酸エステル、タルク、カルナウバロウ	

2. 性状

販売名	オメプラール錠10	オメプラール錠20
剤形	白色のフィルムコート錠 (腸溶錠)	白色のフィルムコート錠 (腸溶錠)
外形 表面		
外形 裏面		
外形 側面		
直径	約6.2mm	約7.2mm
厚さ	約2.8mm	約3.3mm
重量	約0.097g	約0.143g
識別コード	△311	△312

【効能・効果】

<オメプラール錠10>

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison症候群

** ○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

<オメプラール錠20>

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群

** ○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

** <効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 進行期胃MALTリンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。
2. 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
3. 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。

【用法・用量】

<オメプラール錠10>

○胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison症候群
通常、成人にはオメプラール錠として1日1回20mgを経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

○逆流性食道炎

通常、成人にはオメプラール錠として1日1回20mgを経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1日1回10～20mgを経口投与する。

○非びらん性胃食道逆流症

通常、成人にはオメプラール錠として1日1回10mgを経口投与する。なお、通常、4週間までの投与とする。

** ○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはオメプラール錠として1回20mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回200mg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg(力価)1日2回を上限とする。プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはオメプラール錠として1回20mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

<オメプラール錠20>

○胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison症候群
通常、成人にはオメプラール錠として1日1回20mgを経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

○逆流性食道炎

通常、成人にはオメプラール錠として1日1回20mgを経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1日1回10～20mgを経口投与する。

** ○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはオメプラール錠として1回20mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回200mg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg(力価)1日2回を上限とする。プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはオメプラール錠として1回20mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

<参考>

効能・効果	オメプラール錠 10	オメプラール錠 20	1回投与量	用法
胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison症候群	○	○	20mg	1日1回
逆流性食道炎 逆流性食道炎(維持療法)	○	○	20mg 10～20mg	1日1回
非びらん性胃食道逆流症	○	—	10mg	1日1回
** 下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃	○	○	20mg	1日2回

○:効能あり、—:効能なし

【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)
 - 薬物過敏症の既往歴のある患者
 - 肝障害のある患者[肝代謝性であり、血中濃度が高くなるおそれがある。]
 - 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- 重要な基本的注意
 - 治療にあたっては、経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめること。また、血液像、肝機能、腎機能等に注意すること。
 - 再発の既往のない逆流性食道炎患者では、逆流性食道炎治療後直ちに維持療法に移行せず、経過観察により、維持療法の必要性を判断すること。
 - 再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法を目的として本剤を投与する場合は、経過観察(定期的な内視鏡検査等を含む)を十分行うとともに、次の事項に十分注意すること。
 - 再発の既往歴、症状の程度等を考慮して維持療法の用量を選択すること。
 - 寛解状態が良好に保たれていると判断された場合は休業又は減量を考慮すること。
 - 1日10mgの維持療法で再発が認められた場合は1日20mgで再治療を行うこと。治療後の維持療法においても再発の既往歴、症状の程度等を考慮して用量を選択すること。ただし、1日20mgの維持療法で再発が認められた場合、あるいは予期せぬ体重減少、吐血、嚥下障害等の症状が認められた場合は、改めて内視鏡検査等を行い、その結果に基づいて他の適切な治療法に切り替えることを考慮すること。
 - 定期的に肝機能、腎機能、血液像等の検査を行うことが望ましい。
 - 非びらん性胃食道逆流症患者の治療を目的として本剤を投与する場合は、次の事項に十分注意すること。
 - 投与に際しては問診により胸やけ、胃液逆流感等の酸逆流症状が繰り返し見られること(1週間あたり2日以上)を確認の上投与すること。なお、本剤の投与が胃癌、食道癌等の悪性腫瘍及び他の消化器疾患による症状を隠蔽することがあるので、内視鏡検査等によりこれらの疾患でないことを確認すること。
 - 非びらん性胃食道逆流症の治療については、投与開始2週後を目安として効果を確認し、症状の改善傾向が認められない場合には、酸逆流以外の原因が考えられるため他の適切な治療への変更を考慮すること。
- ** (5) 本剤をヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に用いる際には、除菌治療に用いられる他の薬剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP2C19及び一部CYP3A4で代謝される。
また、本剤の胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を上昇又は低下させることがある。

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩(レイアタツツ)	アタザナビル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下することがある。

(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジアゼパム フェニトイン	これらの薬剤の作用を増強することがある。	本剤は主に肝臓のチトクロームP450系薬物代謝酵素CYP2C19で代謝されるため、本剤と同じ代謝酵素で代謝される薬物の代謝、排泄を遅延させるおそれがある。(「薬物動態」の項参照)
ワルファリン	抗凝血作用を増強し、出血に至るおそれがある。プロトンポンプ阻害剤標準比(INR)値等の血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	
タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。	相互作用の機序は不明である。
ジゴキシン メチルジゴキシン	これらの薬剤の作用を増強することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イトラコナゾール	イトラコナゾールの作用を減弱することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりイトラコナゾールの溶解性が低下し、イトラコナゾールの血中濃度が低下することがある。
ゲフィチニブ	ゲフィチニブの溶解性がpHに依存することから、本剤を含む胃酸分泌抑制剤との併用により、ゲフィチニブの吸収が低下し、作用が減弱する可能性が考えられる。	高用量のH ₂ 受容体拮抗剤(ランチジン)による低胃酸状態により、ゲフィチニブの血中濃度が低下したとの報告がある。
ポリコナゾール	本剤のC _{max} 及びAUCが増加したとの報告がある。	ポリコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP2C19及びCYP3A4)を阻害することが考えられる。
ネルフィナビル	ネルフィナビルの血中濃度が低下するおそれがある。	相互作用の機序は不明である。
*クロビドグレル硫酸塩	クロビドグレル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。	CYP2C19を阻害することにより、クロビドグレル硫酸塩の活性代謝物の血中濃度が低下する。

4. 副作用

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Elison症候群

総症例数15,180例中283例(1.86%)399件の副作用が報告されている(オメプラゾール錠の調査結果と合算)。

主な副作用は、ALT(GPT)上昇57件(0.38%)、AST(GOT)上昇32件(0.21%)等の肝障害、下痢・軟便27件(0.18%)、白血球減少(症)27件(0.18%)、発疹13件(0.09%)、便秘12件(0.08%)、BUN上昇10件(0.07%)等であった。(承認時まで及び再審査終了時の集計)

○逆流性食道炎(維持療法)

維持療法の総症例数1,435例中53例(3.7%)に副作用が認められている。(再審査終了時の集計)

○非びらん性胃食道逆流症

国内で行われた試験では、226例中9例(4.0%)に副作用が認められている。(承認時までの集計)

○胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

国内で行われた試験(オメプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与)では、総症例数513例中273例(53.2%)に副作用が認められている。(承認時まで及び製造販売後臨床試験終了時の集計)

市販後の高齢者に対する特定使用成績調査(オメプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与)では、473例中40例(8.5%)に副作用が認められている。(再審査終了時の集計)

また、プロトンポンプ阻害剤、アモキシシリン水和物及びメロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。(承認時)

** ○胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
プロトンポンプ阻害剤、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はメロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。(承認時)

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー様症状、血管浮腫、気管支痙攣(いずれも頻度不明):ショック、アナフィラキシー様症状、血管浮腫、気管支痙攣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) 無顆粒球症、汎血球減少症、溶血性貧血、血小板減少(いずれも頻度不明):無顆粒球症、汎血球減少症、溶血性貧血、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。

3) 急性肝不全(頻度不明)、黄疸(0.1%未満):急性肝不全、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) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(いずれも頻度不明):中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)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。

- 5) 視力障害(頻度不明):視力障害があらわれることがあるので、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。
- 6) 間質性腎炎、急性腎不全(いずれも頻度不明):間質性腎炎、急性腎不全があらわれることがあるので、腎機能検査値(BUN、クレアチニン等)に注意し、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。
- 7) 低ナトリウム血症(頻度不明):低ナトリウム血症があらわれることがあるので、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。
- 8) 間質性肺炎(頻度不明):間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には投与を中止し、速やかに胸部X線等の検査を実施し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 9) 横紋筋融解症(頻度不明):筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 錯乱状態(頻度不明):せん妄、異常行動、失見当識、幻覚、不安、焦躁、攻撃性等があらわれることがあるので、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

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison症候群の場合

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}		発疹、蕁麻疹、そう痒感	多形紅斑、光線過敏症
消化器	下痢・軟便	便秘、悪心、嘔吐、鼓腸放屁、腹部膨満感、カンジダ症、口渇、腹痛、口内炎	舌炎
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、 γ -GTPの上昇	LDH上昇	
血液	白血球数減少	血小板数減少、貧血	
精神神経系		頭痛、眠気、しびれ感	めまい、振戦、傾眠、不眠症、異常感覚、うつ状態
その他		霧視、発熱、浮腫、女性化乳房、脱毛、倦怠感、関節痛、及びBUN、クレアチニン、尿酸、トリグリセリド、血清カリウム、総コレステロールの上昇	頻尿、味覚異常、動悸、月経異常、筋肉痛、発汗、筋力低下

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。

**○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

	5%以上	1~5%未満	1%未満
過敏症 ^{注1)}		発疹	
消化器	下痢・軟便(19.9%)、味覚異常(7.8%)	口内炎、腹痛、食道炎、腹部膨満感	便秘、舌炎、悪心、口渇、十二指腸炎
肝臓 ^{注2)}			肝機能異常、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇
血液 ^{注2)}			好酸球数増多、血小板数減少、貧血、白血球数増多、白血球分画異常
精神神経系			頭痛、しびれ感、めまい、睡眠障害
その他			尿蛋白陽性、尿酸上昇、総コレステロール上昇、QT延長、発熱、倦怠感、カンジダ症、尿糖陽性、動悸、霧視

**表中の頻度は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるオメプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与の成績に基づく。

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) 観察を十分行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能、その他生理

機能が低下していることが多いので、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦等: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(ウサギ経口138mg/kg)で胎児毒性(死亡吸収胚率の増加)が報告されている。]
- (2) 授乳婦:授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[動物実験(ラット経口5mg/kg)で、母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 過量投与

徴候、症状:オメプラゾールの過量投与により、悪心、嘔吐、めまい、腹痛、下痢、頭痛等が報告されている。

処置:症状に応じて適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

(1) 服用時:

本剤は腸溶錠であり、服用にあたっては、嚥んだり、砕いたりせず、飲みくだすよう患者に指導すること。

(2) 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、更には穿孔をお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。]

10. その他の注意

- (1) ラットに1.7mg/kg以上を2年間経口投与した毒性試験で、胃にカルチノイドの発生がみられたとの報告がある。このカルチノイドの発生にはラットに種特異性が認められている。
- (2) 本剤の長期投与中に良性の胃ポリープを認めたとの報告がある。
- (3) 本剤の投与が、胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認して投与すること。
- (4) 非びらん性胃食道逆流症の治療において、食道内酸逆流の高リスクであると考えられる中高齢者、裂孔ヘルニアを合併する患者のいずれにも該当しない場合には本剤の治療効果が得られにくい可能性がある。
- (5) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意:オメプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼吸試験の判定が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼吸試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。
- (6) ラットに類薬であるランソプラゾール(50mg/kg/日)、アモキシシリン水和物(500mg/kg/日)及びクラリスロマイシン(160mg/kg/日)を併用投与した試験で、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。

【薬物動態】

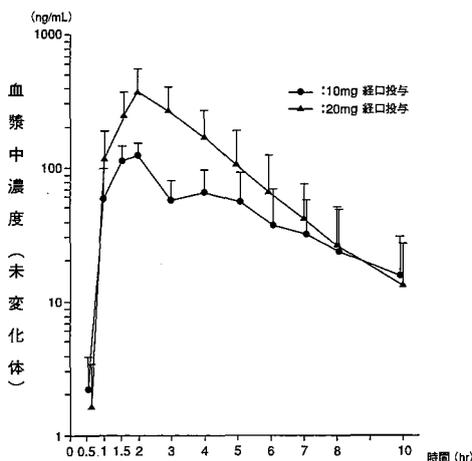
1. 血漿中濃度

(1) オメプラゾール単独投与時のデータ

健康成人(6例)にオメプラゾール10mg及び20mgを空腹時に単回経口投与したとき、投与後約2時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期はそれぞれ2.8時間及び1.6時間であった¹⁾。

(健康成人6例、10mg及び20mg単回経口投与(平均値±SE))

投与量	Cmax(ng/mL)	Tmax(hr)	AUC _{0-10hr} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
10mg	184.1±31.5	2.3±0.6	480.7±160.2	2.8
20mg	406.2±152.0	2.3±0.2	1160.4±646.3	1.6



健康成人(6例)にオメプラゾール20mgを朝食前に1日1回7日間投与したとき、第7日目のC_{max}及び血中濃度曲線下面積(AUC)はいずれも第1日目の約1.4倍に増加した¹⁾。

また、胃潰瘍患者(5例)及び十二指腸潰瘍患者(4例)にオメプラゾール20mgを1日1回朝食後に14日間投与したとき、第7日目のAUCは第1日目に比べ有意な増加が認められたが、第7日目と第14日目の間ではC_{max}、AUCのいずれも増加は認められなかった²⁾。

(2) オメプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン投与時のデータ³⁾

健康成人(11例)にオメプラゾール20mg、アモキシシリン水和物750mg(力価)及びクラリスロマイシン400mg(力価)を1日2回7日間反復経口投与後の血漿中オメプラゾール濃度は、投与約2.5時間後にC_{max}を示し、約2時間の半減期で消失した。オメプラゾールのC_{max}及びAUCは、単回投与時に比して反復投与により上昇したが、投与4日目と7日目ではほぼ同様で、4日目までには定常状態に達した。

(健康成人11例、3剤併用反復投与(平均値±SD))

C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
794±410	2.7±1.6	2936±1752	1.78±0.62

2. 効果発現時間

胃潰瘍患者にオメプラゾール20mgを1日1回朝食後に経口投与したとき、投与2~6時間後より胃酸分泌抑制効果が認められた⁴⁾。

3. 代謝

外国人のデータでは、健康成人にオメプラゾールを経口投与したとき、血漿中の主代謝物はオメプラゾールスルホン及びヒドロキシオメプラゾールで、これらの代謝物はいずれも胃酸分泌抑制作用をほとんど示さなかった⁵⁾⁶⁾。また、ヒト肝ミクロソームによる*in vitro*試験の結果から、ヒドロキシ体及びスルホン体の生成にはそれぞれ主にCYP2C19及びCYP3A4が関与し、ヒドロキシ体への代謝クリアランスはスルホン体の4倍であると報告されている⁷⁾。CYP2C19には遺伝多型が存在し、遺伝学的にCYP2C19の機能を欠損する個体(PM)は日本人を含むモンゴル系人種で13~20%、コーカサス系人種で3~4%と報告されている⁸⁾。PMにおけるオメプラゾールの緩やかな代謝は、他のプロトンポンプ阻害剤⁹⁾¹⁰⁾と同様である。

4. 排泄

外国人のデータでは、¹⁴C標識オメプラゾールを投与したとき、投与放射能の約80%が尿中に、約20%が糞中に排泄された⁵⁾。

5. 相互作用

外国人のデータでは、オメプラゾールは、主にチトクロームP450 2C19(CYP2C19)及び一部3A4(CYP3A4)を介して肝臓で代謝を受ける。オメプラゾールの血漿中濃度は、クラリスロマイシンとの併用により、C_{max}及びAUCは約2倍に上昇した。一方、アモキシシリン水和物との併用は、オメプラゾールの血漿中動態に影響しなかった¹¹⁾。ジアゼパム、ワルファリン(R-ワルファリン)、フェニトインもCYP2C19によって代謝されるため本剤との併用により、ジアゼパム¹²⁾及びフェニトイン¹³⁾のクリアランスはそれぞれ27%及び15%低下し、ワルファリン¹⁴⁾の血中濃度は12%上昇したとの報告がある。

6. 蛋白結合率

96~98%(限外過法)

7. 血液透析

慢性透析患者を対象にオメプラゾールを1日1回20mg経口投与し、血漿中濃度を検討した試験において、血液透析による除去はほとんど認められず、透析日及び非透析日で体内薬物動態に影響はみられなかった¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。

8. 生物学的同等性¹⁸⁾

オメプラゾールの20mg錠×1錠と10mg錠×2錠は生物学的に同等である。

【臨床成績】

1. 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群

716例を対象に実施された一般臨床試験の概要は次のとおりである¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾²²⁾²³⁾²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾。

また、二重盲検比較試験(胃潰瘍、十二指腸潰瘍)において本剤の有効性が認められている。

疾患名	有効率	治癒率
胃潰瘍	98.0%(388/396例)	92.5%(359/388例)
十二指腸潰瘍	98.3%(238/242例)	95.7%(223/233例)
吻合部潰瘍	100%(34/34例)	97.1%(33/34例)
逆流性食道炎	97.5%(39/40例)	100%(37/37例)
Zollinger-Ellison症候群	100%(4/4例)	100%(3/3例)

(有効率は“中等度改善以上”を集計、治癒率は内視鏡判定による。)

H₂受容体拮抗剤抵抗性の逆流性食道炎を対象とした国内の臨床試験においてオメプラゾール10mg及び20mgを6か月間投与した時の再発抑制効果が認められている²⁷⁾。

投与群	24週後再発率(Kaplan-Meier法)
オメプラゾール10mg群	59.8%
オメプラゾール20mg群	87.3%

海外において、逆流性食道炎を対象にオメプラゾール10mg及び20mg投与による6か月から12か月の維持療法が実施された臨床試験において再発の危険因子が検討され、治療開始時の逆流性食道炎の程度、年齢、喫煙、治療開始時の逆流症状の程度が再発の危険因子であることが報告されている²⁸⁾。

2. 非びらん性胃食道逆流症

非びらん性胃食道逆流症を対象とした国内の臨床試験において、オメプラゾール10mgを4週間投与したときの投与4週時の胸やけ完全消失率及び十分な胸やけ改善率はそれぞれ32.3%(31/96例)、45.8%(44/96例)であった²⁹⁾。

3. 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の臨床試験において、オメプラゾール20mg、アモキシシリン水和物750mg及びクラリスロマイシン400mgを1日2回7日間経口投与した時の除菌率は下表のとおりである³⁰⁾。

各薬剤の1回投与量	投与回数	胃潰瘍における除菌率	十二指腸潰瘍における除菌率	合算の除菌率
オメプラゾール20mg アモキシシリン水和物 750mg(力価) クラリスロマイシン400mg(力価)	2回/日	75.9% (44/58例)	81.8% (45/55例)	78.8% (89/113例)

なお、海外において、活動期又は癒痕期の十二指腸潰瘍患者、活動期の胃潰瘍患者を対象とした試験³¹⁾においても同程度の成績が得られている。

注1) 各薬剤の投与量、及び投与期間は下記のとおりであり、国内の承認用法・用量(「用法・用量」の項参照)とは異なる。

オメプラゾールとして1回20mg、アモキシシリン水和物として1回1000mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回500mg(力価)の3剤を1日2回、7日間経口投与

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の市販後臨床試験において、オメプラゾール20mg、アモキシシリン水和物750mg及びクラリスロマイシン200mg又はオメプラゾール20mg、アモキシシリン水和物750mg及びクラリスロマイシン400mgを1日2回7日間経口投与した時の除菌率は下表のとおりである³¹⁾。

各薬剤の1回投与量	投与回数	胃潰瘍における除菌率	十二指腸潰瘍における除菌率	合算の除菌率
オメプラゾール20mg アモキシシリン水和物 750mg(力価) クラリスロマイシン200mg(力価)	2回/日	86.3% (63/73例)	75.7% (53/70例)	81.1% (116/143例)

各薬剤の1回投与量	投与回数	胃潰瘍における除菌率	十二指腸潰瘍における除菌率	合算の除菌率
オメプラゾール20mg アモキシシリン水和物 750mg(力価) クラリスロマイシン400mg(力価)	2回/日	77.1% (54/70例)	82.7% (62/75例)	80.0% (116/145例)

【薬効薬理】

1. ヒトでの作用

(1) 胃酸分泌抑制作用

1) 基礎分泌³²⁾

胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者において、20mg投与により基礎胃酸分泌をそれぞれ93%及び94%抑制する。

2) テトラガストリン刺激³³⁾

健康成人において、20mg投与によりテトラガストリン(4μg/kg、筋注)刺激後2時間までの胃酸分泌を93%抑制する。

3) インスリン刺激³⁴⁾

健康成人及び十二指腸潰瘍患者において、20mg投与によりインスリン(0.2U/kg、静注)刺激後2時間までの胃酸分泌を70~88%抑制する。

4) 夜間分泌³⁵⁾

健康成人において、20mg投与により夜間8時間の胃酸分泌を73%抑制する。

5) 24時間分泌^{4),36),37)}

胃潰瘍、十二指腸潰瘍患者及び健康成人において、20mg投与により24時間にわたり胃酸分泌を抑制する。

(2) ペプシン分泌抑制作用³⁵⁾

健康成人において、20mg投与により夜間8時間のペプシン分泌を39%抑制する。

(3) 食道内pHに及ぼす影響

逆流性食道炎患者において、20mg投与により24時間中に食道内pHが4以下を示す時間の割合は、投与前の32.6%に比し、投与後では0.7%に減少する。

(4) 胃排出能に及ぼす影響³⁸⁾

胃潰瘍、十二指腸潰瘍患者及び健康成人において、20mg投与により胃排出能にはほとんど影響を及ぼさない。

(5) 内分泌ホルモンに及ぼす影響^{38),39),40),41)}

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison症候群患者において、20~60mg投与により血清ガストリン値の上昇がみられることがあるが、投与終了後、投与前値への回復あるいは回復傾向が認められる。

胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者において、20mg投与によりその他の内分泌ホルモンにはほとんど影響を及ぼさない。

2. 動物での作用

(1) H⁺,K⁺-ATPase阻害作用^{42),43)}

ウサギ及びラットの胃粘膜H⁺,K⁺-ATPaseに対し阻害作用を示す。

(2) 胃酸分泌抑制作用^{42),44),45)}

ウサギ分離胃底腺を用いたdibutyryl cyclic AMP刺激酸分泌に対して抑制作用を示す。

幽門結紮ラット、胃瘻ラット、迷走神経切断ラットにおけるベンタガストリン及びカルバコール刺激、Heidenhain pouch犬におけるヒスタミン刺激、胃瘻犬におけるベンタガストリン刺激による胃酸分泌に対し、強い抑制作用を示す。

(3) 実験潰瘍に対する作用^{44),46)}

ラットにおける水浸拘束ストレス、幽門結紮、インドメタシン、アスピリン、ブレドニゾロン及びエタノール胃潰瘍並びにメピラゾール十二指腸潰瘍に対し、強い抗潰瘍作用を示す。また、酢酸胃及び十二指腸潰瘍に対しても治癒促進効果を示す。

3. ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用

(1) ヘリコバクター・ピロリ感染動物モデルにおける除菌効果

マウスヘリコバクター・ピロリ感染モデルにおいて、アモキシシリン水和物単独、又はクラリスロマイシンとの2剤併用群では除菌率は低く(除菌率:各々6%)、オメプラゾールを添加することにより除菌率は著しく上昇し、アモキシシリン水和物とオメプラゾールの2剤併用で約50%、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びオメプラゾールの3剤併用では約80%であった⁴⁷⁾。

(2) ヘリコバクター・ピロリ除菌治療におけるオメプラゾールの役割は胃内pHを上昇させることにより、併用されるアモキシシリン水和物、クラリスロマイシンの抗菌活性を高めると考えられる。

4. 作用機序^{42),43)}

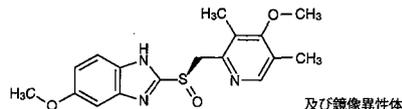
胃腺の壁細胞の細胞膜上に存在する受容体へ、各種酸分泌刺激物質が結合することにより、壁細胞内において一連の胃酸分泌反応がおきる。この反応の最終過程では、壁細胞内からH⁺を放出し、代わりにK⁺を取り込むプロトンポンプと呼ばれる酵素H⁺,K⁺-ATPaseが働いている。オメプラゾールは、このプロトンポンプの働きを阻害することによって、胃酸分泌を抑制する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名 : オメプラゾール (Omeprazole) (JAN) (日局)

化学名 : (R,S)-5-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole

構造式 :



分子式 : C₁₇H₁₉N₃O₃S

分子量 : 345.42

融点 : 約150°C(分解)

分配係数 : ∞ [クロロホルム/緩衝液(pH7.0)]

性状 : オメプラゾールは、白色~帯黄白色の結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。オメプラゾールのN,N-ジメチルホルムアミド溶液(1→25)は旋光性を示さない。オメプラゾールは、光によって徐々に黄白色となる。

【包装】

オメプラゾール錠10 : [PTP] 100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、500錠(10錠×50)、700錠(14錠×50)

[バラ] 500錠

オメプラゾール錠20 : [PTP] 100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、300錠(10錠×30)、500錠(10錠×50)、700錠(14錠×50)

[バラ] 500錠

【主要文献】

- 1) 中島光好 他:臨床薬理, 19(4), 667, 1988
- 2) 芦田 潔 他:薬理と治療, 16(Suppl.3), 671, 1988
- 3) 社内資料 (3剤併用反復投与時の薬物動態, 2002)
- 4) 井上正規 他:薬理と治療, 16(Suppl.3), 691, 1988
- 5) Regårdh, C.G.:Scand. J. Gastroenterol., 21(Suppl.118), 99, 1986
- 6) Cederberg, C., et al.:Scand. J. Gastroenterol., 24(Suppl.166), 33, 1989
- 7) Andersson, T., et al.:Br. J. Clin. Pharmacol., 36, 521, 1993
- 8) 佐藤哲男 他:医薬品トキシコロジー, 33, 南江堂, 1996
- 9) Katsuki, H., et al.:Eur. J. Clin. Pharmacol., 52, 391, 1997
- 10) Yasuda, S., et al.:Clin. Pharmacol. Ther., 58, 143, 1995
- 11) 社内資料 (2剤併用投与時の体内動態試験, 2002)
- 12) Andersson, T., et al.:Eur. J. Clin. Pharmacol., 39, 51, 1990
- 13) Gugler, R., et al.:Gastroenterology, 89, 1235, 1985
- 14) Suttin, T., et al.:Ther. Drug Monit., 11, 176, 1989
- 15) 蜂巣 忠 他:腎と透析, 35, 819, 1993
- 16) 松本 博 他:診療と新薬, 30, 1394, 1993
- 17) 三瀬直文 他:透析会誌, 29(9), 1275, 1996
- 18) 社内資料 (10mg錠と20mg錠の生物学的同等性試験, 2000)
- 19) 森瀬公友 他:薬理と治療, 16(Suppl.3), 593, 1988
- 20) 浅木 茂 他:薬理と治療, 16(Suppl.3), 583, 1988
- 21) 中澤三郎 他:薬理と治療, 16(Suppl.3), 679, 1988
- 22) 三好秋馬 他:薬理と治療, 16(Suppl.3), 691, 1988
- 23) 長町幸雄:薬理と治療, 16(Suppl.3), 711, 1988
- 24) 岸田泰弘 他:薬理と治療, 16(Suppl.3), 727, 1988
- 25) 岸 清一郎 他:薬理と治療, 16(Suppl.3), 757, 1988
- 26) 関口利和 他:薬理と治療, 16(Suppl.3), 745, 1988
- 27) 関口利和 他:臨床医薬, 16(9), 1387, 2000
- 28) Carlsson, R., et al.:Aliment. Pharmacol. Ther., 11, 473, 1997
- 29) Uemura, N., et al.:J. Gastroenterol., 43, 670, 2008
- 30) Kuwayama, H., et al.:Clin. Drug Invest., 25(5), 293, 2005

- 31) Higuchi, K., et al.: Clin. Drug Invest., 26(7), 403, 2006
- 32) 西川貴之: 薬理と治療, 16(Suppl.3), 643, 1988
- 33) 金丸光隆 他: 臨床医薬, 5(1), 13, 1989
- 34) 杉山 貢 他: 診断と治療, 76, 1732, 1988
- 35) 三好秋馬 他: 薬理と治療, 16(Suppl.3), 479, 1988
- 36) 大原秀一 他: 日本消化器病学会雑誌, 85, 1353, 1988
- 37) 多田正弘 他: 臨床成人病, 18, 1349, 1988
- 38) 原澤 茂 他: 薬理と治療, 16(Suppl.3), 767, 1988
- 39) 松田芳郎 他: 消化器科, 10(5), 583, 1989
- 40) 小林淳晃 他: 薬理と治療, 16(Suppl.3), 719, 1988
- 41) 三澤 正 他: 薬理と治療, 16(Suppl.3), 621, 1988
- 42) 友井正明 他: 日薬理誌, 92, 105, 1988
- 43) Wallmark, B., et al.: J. Biological Chemistry, 260, 13681, 1985
- 44) 芳賀慶一郎 他: 日薬理誌, 92, 39, 1988
- 45) Larsson, H., et al.: Gastroenterology, 85, 900, 1983
- 46) Yamamoto, O., et al.: Dig. Dis. Sci., 29, 394, 1984
- 47) 社内資料 (マウスにおけるヘリコバクター・ピロリ除菌作用試験, 1998)

【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。

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒531-0076 大阪市北区大淀中1丁目1番88号

☎ 0120-189-115

FAX 06-6453-7376

®: アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 1991

AstraZeneca 

製造販売元
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大淀中1丁目1番88号

日局メペンゾラート臭化物（医療用販売名トランコロン錠 7.5mg）

概要

メペンゾラートは、下部消化管の運動・収縮の抑制に選択的に作用する抗コリン薬であり、過敏性腸症候群の治療薬として1967年から現在に至る長期の使用実績がある成分である。現在、一般用医薬品の成分には下部消化器に選択的な抗コリン薬が存在しないことから、下腹部痛の訴えに対して非選択的な抗コリン薬で対応せざるを得なかった。メペンゾラートを一般用医薬品にスイッチすることにより、便通の異常を伴う下部消化管痛に対し、より安全かつ症状に応じたセルフメディケーションの選択が可能となる。

1. 一般用医薬品への利用の合理性

(1) スイッチ化の合理性及びリスク - ベネフィット評価

メペンゾラートは、下部消化管の運動・収縮の抑制に選択的に作用する抗コリン薬であり、過敏性腸症候群の治療薬として1967年から現在に至る長期の使用実績がある。過敏性腸症候群は、緩解と再発を繰り返すことが多い疾病であるが、症状が軽度な患者が約7割を占め、一般的にその予後は良好である。一方、慢性的な下痢・便秘・腹痛など自覚症状が継続することから、日常生活のQOL低下や社会経済的な損失の原因となる疾患である。

現在、一般用医薬品に含有されている抗コリン薬には、臭化メチルペナクチジウム、臭化ブチルスコポラミン、臭化メチルオクタトロピン、塩酸ジサイクロミン、塩酸オキシフェンサイクリミン、ロートエキスが存在する。その効能・効果は「胃痛、腹痛、さしこみ（疝痛、癩）、胃酸過多、胸やけ」であり、下部消化器に選択的な効能効果を有する成分は存在しない。メペンゾラートを一般用医薬品にスイッチすることにより、便通の異常を伴う下部消化管痛に対し、より安全かつ症状に応じたセルフメディケーションの選択が可能となる。

{参考} 臭化ブチルスコポラミン、塩酸ジサイクロミン、ロートエキスの効能・効果は以下の通り。

成分	医療用医薬品 効能・効果
臭化ブチルスコポラミン	下記疾患における痙攣並びに運動機能亢進 胃・十二指腸潰瘍、食道痙攣、幽門痙攣、胃炎、腸炎、腸疝痛、痙攣性便秘、機能性下痢、胆のう・胆管炎、胆石症、胆道ジスキネジー、胆のう切除後の後遺症、尿路結石症、膀胱炎、月経困難症
塩酸ジサイクロミン	下記疾患における自覚症状及び他覚所見の改善 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎
ロートエキス	下記疾患における分泌・運動亢進並びに疼痛 胃酸過多、胃炎、胃・十二指腸潰瘍、痙攣性便秘
メペンゾラート臭化物	過敏性腸症候群

(2) 医療用医薬品としての開発の経緯

メペンゾラートは、下部消化管に対して選択的に作用し、過敏性腸症候群に効果を持つ薬としてLakeside社によって研究開発された抗コリン作用を有する4級アンモニウム構造を持つ合成アトロピン様薬である。1967年1月に国内販売開始。

(3) 当該分野における位置づけ

過敏性腸症候群は、腹痛・腹部不快感等の腹部症状と、下痢や便秘等の便通異常を主体とする消化器症状が長期間持続もしくは悪化・改善を繰り返す機能性消化管障害である。器質的な疾患が原因ではなく、ストレスを主因とする消化管運動異常、内臓知覚過敏、脳・腸管調節障害が発症機序と考えられている。

薬物治療は、過敏性腸症候群治療ガイドラインでは第一段階から第三段階までであるが、まず、高分子重合体(ポリカルボフィルカルシウム)又は消化管運動調節薬(セレキノン、ラモセトロン)を投与する。次に、優勢な症状、重症度、原因等を考慮して薬物を追加投与する。抗コリン薬(臭化ブチルスコポラミン、臭化チキジウム、臭化メペンゾラート)は、腹痛優位の場合に追加投与される。

メペンゾラートは、副交感神経遮断効果に基づく消化管運動抑制作用、消化管の攣縮緩解作用を持つ。その鎮痙作用は上部消化管に対するより、下部消化管により強くあらわれることが確認されていることから、過敏性腸症候群の腹痛に対して有効であると考えられる。

(4) 本剤の安定性等

無色透明ガラス瓶密栓状態で、室温、45℃、37℃相対湿度 75%条件下で 6 ヶ月間安定であったことが報告されている。26℃相対湿度 50～60℃でほとんど吸湿性を示さないが、26℃相対湿度 79%96 時間で約 4%の吸湿性を示した。

(5) 当該有効成分を配合した医療用医薬品の再審査結果残存の有無

該当しない。

2. 一般用医薬品としての有効性について

(1) 想定される一般用医薬品の有効性

便通異常（下痢、便秘）を伴う下部消化管痛の改善が対象となる。

(2) 前記を補強する医療用医薬品の有効性

メペンゾラート臭化物を含有する医療用医薬品トランコロンの適応は、過敏大腸症（イリタブルコロン）である。医療用医薬品ではメペンゾラート臭化物として、通常成人 1 回 15mg を 1 日 3 回経口投与する。なお年齢、症状により適宜増減する。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

(1) 医療用医薬品としての安全性プロフィール

- ① 副作用の概要（使用成績調査の報告がなされている場合にはここに記載）
視覚調節障害、頭痛、眩暈、口渇、悪心・嘔吐、食欲不振、心悸亢進、過敏症状、便秘、排尿障害などが現れることがある。
- ② 重大な副作用
該当しない。
- ③ 高齢者への投与
一般に高齢者では抗コリン作用による視調節障害、口渇、排尿障害等があらわれやすいので、慎重に投与すること。
- ④ 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- ⑤ 小児に対する投与
小児等に対する有効性及び安全性は確立していない。(使用経験が少ない。)
- ⑥ 禁忌症
1) 緑内障のある患者 [眼圧亢進を助長し、症状を悪化させるおそれがある。]、2) 前立腺肥大による排尿障害のある患者 [排尿筋の弛緩と膀胱括約筋の収縮を起こし、排尿障害を悪化させるおそれがある。]、3) 重篤な心疾患のある患者 [心臓の運動を促進させ、症状を悪化させるおそれがある。]、4) 麻痺性イレウスのある患者 [消化管運動を低下させるため、症状を悪化させるおそれがある。]、5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ⑦ 慎重投与
1) 前立腺肥大のある患者 [排尿障害を起こすおそれがある。]、2) 甲状腺機能亢進症のある患者 [甲状腺機能亢進症の患者では心悸亢進や頻脈がみられるが、本剤は心臓の運動を促進させ、これらの症状を悪化させるおそれがある。]、3) うっ血性心不全又は不整脈のある患者 [心臓の運動を促進させ、症状を悪化させるおそれがある。]、4) 潰瘍性大腸炎のある患者 [中毒性巨大結腸があらわれるおそれがある。]、5) 高温環境にある患者 [汗腺等の分泌機能を抑制するので、体温調節が障害され高熱になるおそれがある。]、6) 高齢者
- ⑧ 相互作用（併用禁忌のみ）
併用禁忌はない。

(2) 一般用医薬品とした場合の安全性

- ① 薬剤間相互作用
他の胃腸鎮痛鎮痙薬、ロートエキスを含有する他の胃腸薬、乗り物酔い薬抗、ヒスタミン薬主薬製剤、抗ヒスタミン薬を含むかぜ薬、鎮咳去痰薬、催眠鎮静薬、乗り物酔い薬
- ② 留意すべき副作用とその対処方法

- 1) 視調節障害を起こすことがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に注意する。
 - 2) 発疹などの過敏症状が現れた場合は服用を中止し、医師に連絡するよう説明する。
 - 3) 高齢者では、抗コリン作用による眼の調節障害、口渇、便秘、排尿障害が現れやすいので注意する。
- ③ 消費者による的確な症状・疾患把握の可否
- 便秘異常（下痢・便秘）、腹痛は消費者が容易に自覚できる症状であるが、過敏大腸症の診断は、身体診察およびルーチンの診断的検査による他の病変の除外が必要とされるため、消費者による的確な症状の把握は困難である。医療機関における受診あるいは健康診断などにおいて他の病変の存在が否定された人を対象に使用されるのが適切である。根治的な薬物療法ではないので、食事のとり方やストレス対策などに関する薬剤師の適切な助言が必要となる。
- ④ 重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響（推定）
- 発熱、貧血、血便、体重減少が認められる場合には、大腸がん、炎症性腸疾患（潰瘍性腸疾患、クローン病）の可能性があるために、受診を勧奨する。
- 強い腹痛や下痢、発熱を合併している場合には感染性の下痢の可能性もあるため、受診を勧奨する。
- ⑤ 医師の初回診察の必要性
- 必要あり。初回の過敏性腸症候群の診断と治療の履歴により、症状の再発であることが判断できる。
- ⑥ 同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性
- 本剤の抗コリン作用により眼圧が上昇するおそれがあるので、眼下通院の履歴などについて販売時に確認する必要がある。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

- ① 次のような場合には使用しないこと。
- 1) 緑内障のある患者 [眼圧亢進を助長し、症状を悪化させるおそれがある。]、
 - 2) 前立腺肥大による排尿障害のある患者 [排尿筋の弛緩と膀胱括約筋の収縮を起こし、排尿障害を悪化させるおそれがある。]、
 - 3) 重篤な心疾患のある患者 [心臓の運動を促進させ、症状を悪化させるおそれがある。]、
 - 4) 麻痺性イレウスのある患者 [消化管運動を低下させるため、症状を悪化させるおそれがある。]、
 - 5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者、
 - 6) 他の胃腸鎮痛鎮痙薬、ロートエキスを含有する他の胃腸薬、乗り物酔い薬抗、ヒスタミン薬主薬製剤、抗ヒスタミン薬を含むかぜ薬、鎮咳去痰薬、催眠鎮静薬、乗り物酔い薬を服用中の患者、
 - 7) 本剤によるアレルギー症状を起こしたことがある患者
- ② 目のかすみ、異常なまぶしさ等の症状があらわれることがあるので、服用後、乗物又は機械類の運転操作をしない。

(2) 有効性

下部消化管の鎮痙作用による腹痛の改善を効能とすることで問題ない。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

① 用法・用量

臭化メペンゾラートとして、通常成人は腹痛時に 1 回 15mg を経口投与する。
1 日 3 回を上限とする。

② 効能・効果

便通異常（下痢、便秘）を伴う下部消化管の腹痛緩和

(4) 包装単位（投与日数の制限）

10 回分

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

過敏性腸症候群の既往および症状（主訴）の確認および医療用医薬品及び一般用医薬品との相互作用の有無を確認し、受診勧奨、生活（食事）指導、医薬品の使用の選択を判断しなければならないことから薬剤師の関与は必要である。

(6) 薬剤師の研修（必要ない場合は項目は立てない）

過敏性腸症候群の病態を理解した上で、受診勧奨、生活指導や行うため、研修は必要と考えられる。

(7) 販売実践ガイドランスの要否

症状の把握や継続使用の可否、副作用の早期発見と対処に関するガイドランスが必要である。

(8) 参考文献

- 1) 大和滋：日本医師会雑誌第 138(3) IBS21-IBS24 (2009) 登
- 2) 録販売者試験問題の作成に関する手引き（平成 19 年 8 月(平成 21 年 6 月改訂)）
- 3) トランコロン®添付文書
- 4) トランコロン®インタビューフォーム（2006 年 12 月版）
- 5) 第 15 改正日本薬局方
- 6) 松枝啓：日本医事新報(4466)44-47
- 7) 福土審：日本医事新報(4466)48-52
- 8) 本郷道夫他：日本医師会雑誌 136(3)492-495(2007)
- 9) 治療薬マニュアル 2010（南山堂）
- 10) 宮田充樹他：消化と吸収 28(1)105-108(2006)
- 11) 小関武：日本医事新報(3725)138(1995)

5. OTC 医薬品として海外での販売状況

(1) OTC 医薬品としての販売の有無

販売実績なし（調査した範囲）

(2) 販売されている場合には有効成分量、効能・効果、用法及び用量等について、本検討結果による候補成分との比較を行うこと

6. 付帯資料

1) トランコロン錠 7.5 mg 添付文書、2006 年 12 月改訂（第 5 版）

**2006年12月改訂（第5版）

*2006年7月改訂（日局第15改正対応版）

過敏大腸症治療剤

*トランコロン錠7.5mg

メペンゾラート臭化物錠

Trancolon® Tablets 7.5mg

貯 法：室温保存

使用期限：ケース等に表示（製造後5年）

日本標準商品分類番号	
871231	
*承認番号	21800AMX10567
**薬価収載	2006年12月
販売開始	1967年1月
再評価結果	1976年7月

【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1)緑内障のある患者〔眼圧亢進を助長し、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (2)前立腺肥大による排尿障害のある患者〔排尿筋の弛緩と膀胱括約筋の収縮を起こし、排尿障害を悪化させるおそれがある。〕
- (3)重篤な心疾患のある患者〔心臓の運動を促進させ、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (4)麻痺性イレウスのある患者〔消化管運動を低下させるため、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (5)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

有効成分 (1錠中)	添加物
日局 メペンゾラート臭化物 7.5mg	乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、三二酸化鉄、カルナウバロウ

2. 製剤の性状

剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
		表	裏	側面	
フィルムコート錠	淡紅 白色				田 434
		直径	厚さ	重量	
		約6.1mm	約2.9mm	約93mg	

【効能・効果】

過敏大腸症（イリタブルコロン）

【用法・用量】

メペンゾラート臭化物として、通常成人1回15mg（2錠）を1日3回経口投与する。
なお年齢、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〔排尿障害を起こすおそれがある。〕
- (2)甲状腺機能亢進症のある患者〔甲状腺機能亢進症の患者では心悸亢進や頻脈がみられるが、本剤は心臓の運動を促進させ、これらの症状を悪化させるおそれがある。〕
- (3)うっ血性心不全又は不整脈のある患者〔心臓の運動を促進させ、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (4)潰瘍性大腸炎のある患者〔中毒性巨大結腸があらわれるおそれがある。〕
- (5)高温環境にある患者〔汗腺等の分泌機能を抑制するので、体温調節が障害され高熱になるおそれがある。〕
- (6)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

視調節障害を起こすことがあるので、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注意させること。

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
三環系抗うつ剤 イミプラミン アミトリプチリン 等 フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン 等 抗ヒスタミン剤 ジフェンヒドラミン、 等	抗コリン作用に基づく副作用（視調節障害、口渇、排尿障害等）があらわれるおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はともに抗コリン作用を有するため相加的に抗コリン作用が増強されることがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素阻害剤	抗コリン作用に基づく副作用（視調節障害、口渇、排尿障害等）があらわれるおそれがある。	本剤の代謝が阻害され、抗コリン作用が増強されることがある。

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。

	頻度不明
眼	視調節障害
消化器	口渇、便秘、悪心・嘔吐、食欲不振
泌尿器	排尿障害
精神神経系	めまい、頭痛・頭重
過敏症 ^{注)}	発疹

注)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。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では抗コリン作用による視調節障害、口渇、排尿障害等があらわれやすいので、慎重に投与すること。

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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する有効性及び安全性は確立していない。（使用経験が少ない。）

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。）

【薬効薬理】

1. 鎮痙作用

(1)生体位消化管の自動運動抑制作用及び攣縮緩解作用^{1)~3)}

麻酔イヌ及びネコを用いた試験でメペンゾラート臭化物は、胃、小腸及び結腸の自動運動、フィズスチグミン-アセチルコリンによる消化管攣縮及び迷走神経刺激による消化管攣縮を明らかに抑制する。メペンゾラート臭化物による自動運動抑制作用は、小腸に対するよりも結腸に対しより著明である。

(2)腸管輸送能に対する作用⁴⁾

ラットでのCharcoal meal法で、メペンゾラート臭化物は、消化管運動に対する抑制作用を示し、その効果は、アトロピンの1/2である。

(3)胃・大腸反射に対する作用³⁾

イヌを用いた寒冷刺激による胃・大腸反射の試験で、メペンゾラート臭化物は明らかな抑制作用を示す。

(4)抗コリン作用⁴⁾

イヌでの血圧を指標とした試験でメペンゾラート臭化物は、アセチルコリンによる血圧下降を著明に抑制し、その効果は、アトロピンとほぼ同等である。

2. その他の作用

(1)唾液分泌抑制作用

麻酔したイヌ及びネコにおいて、アセチルコリンによって起こした唾液分泌に対し、メペンゾラート臭化物は0.5mg/kgの静脈内投与で抑制作用を示していない¹⁾。しかし、麻酔ウサギのピロカルピンによる唾液分泌に対し、皮下注射によるメペンゾラート臭化物は、アトロピンの2倍の強さの抑制を示したとの報告がある⁴⁾。

(2)膀胱収縮に対する作用²⁾

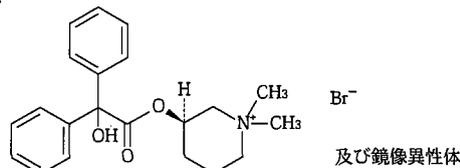
麻酔イヌでの骨盤神経刺激による膀胱収縮に対し、メペンゾラート臭化物は4mg/kgを静脈内投与しても部分的にしか抑制せず、この作用は臭化メタンテリンの約1/10の強さである。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：メペンゾラート臭化物 (Mepenzolate Bromide)

化学名：(3*RS*)-3-[(Hydroxy)(diphenyl)acetoxy]-1,1-dimethylpiperidinium bromide

構造式：



分子式：C₂₁H₂₆BrNO₃ 分子量：420.34

融点：約230℃（分解）

性状：メペンゾラート臭化物は白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。ギ酸に極めて溶けやすく、メタノールに溶けやすく、熱湯にやや溶けやすく、水又はエタノール(95)に溶けにくく、無水酢酸に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【包装】

500錠（10錠×50）、1,000錠（10錠×100）、1,000錠（バラ）

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) Buckley, J. P. et al. : J. Amer. Pharm. Ass. **46** (10) 592, 1957 [TR01035]
- 2) Chen, J. Y. P. : Arch. Int. Pharmacodyn. **121**(1~2)78, 1959 [TR01033]

- 3) 日野貞雄：日本消化器病学会雑誌 **64**(10)943, 1967
[TR01051]
- 4) Long, J. P. : J. Amer. Pharm. Ass. **43**(10)616, 1954
[TR01019]

***2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先**

アステラス製薬株式会社 営業本部D Iセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
☎ 0120-189-371



↓

製造販売
アステラス製薬株式会社
東京都板橋区蓮根3丁目17番1号

®サノフィ・アベンティスグループ登録商標
565710SgQ
TR031105Z01



ポリカルボフィルカルシウム（医療用販売名 ポリフル）

概要

過敏性腸症候群による突然の便通異常（下痢、便秘）は生活の質を著しく低下させる。症状の発現には、食事や睡眠、心理・社会的ストレス等が誘因になることも知られており、外的要因の影響により便通異常を繰り返す。ポリカルボフィルカルシウムは、医療の現場で第一選択薬として長年使用され、有効性と安全性の確認された製剤であり、診断の確定している事例の症状再発における一般用医薬品としての有用性が期待される。

1. 一般用医薬品への利用の合理性

（1）スイッチ化の合理性及びリスク - ベネフィット評価

過敏性腸症候群（Irritable Bowel Syndrome、IBS）とは、腸に器質的な病変が見られないにも関わらず、腹痛・下痢・便秘などを頻繁に繰り返す疾患である。過敏性腸症候群は大腸疾患の中で最も高頻度で、ストレス社会において増加の一途を辿っている。その有病率は一般人口の 9～22%を占める。突然の便通異常は、生活の質（QOL）に大きく影響する機能性下部消化管障害である。軽症は 70%、中等症は 25%、重症は 5%程度とされ、軽症例では受診せずに放置されているケースも少なくない。このため、便通異常に伴う QOL の低下に対して、本剤の適応があるものと考えられる。これまでの臨床使用において、特に重篤な副作用や相互作用の報告もなく、安全性は確認されている。また、過敏性腸症候群の双極的な症状である下痢、便秘のいずれの症状にも効果が期待され、QOL の改善が見込まれる。

薬局において薬剤師は、本剤が根治的療法ではないことを念頭に、過敏性腸症候群の増悪因子となりうる偏食、食事量のアンバランス、夜食、睡眠不足、心理社会的ストレス等に対する除去・調整を勧めることで適正な健康管理に関するサポートが可能になるものと期待される。

（2）医療用医薬品としての開発の経緯

下痢や便秘は腸管内の水分量の異常に基づく腸管内容物の形状変化によって生ずることから、腸管内容物の形状を直接正常化する保水性の高分子であるポリカルボフィルカルシウムが過敏性腸症候群の治療薬として有用であるとの考えの下に、開発が着手された。ポリカルボフィルカルシウムはポリアクリル酸を3,4-ジヒドロキシ-1,5-ヘキサジェンにより架橋した合成高分子化合物で、カルシウムが離脱した後、酸性条件下ではわずかしこ膨潤しないが、中性条件下では多量の水を吸収して膨潤・ゲル化するという特徴を有している。このため、下痢状態の時には、増加した余剰な水分を吸収しゲル化することにより、亢進した腸管内容物の輸送を抑制するとともに、便中水分量の増加を抑制して下痢を改善する。また、便秘状態の時には、消化管内で水分を吸収・保持して、減少した便中水分量を改善するとともに、膨潤して腸管を刺激することにより遅延した消化管内容物の輸送を改善し、便秘を改善する。効果過剰によると考えられる下痢や便秘の発現率が低く、重大

な副作用は認められなかった。これらのことから、本剤は過敏性腸症候群の治療薬として臨床上有用であることが認められ、2000年7月に承認された。

なお、本剤と同様にポリカルボフィルカルシウムを主成分とする製剤は、米国では止痢剤と緩下剤の両方の効果を持つOTCとして使用されている。

(3) 当該分野における位置づけ

過敏性腸症候群の治療薬としては、主に高分子重合体や消化管運動調節薬が用いられている。下痢型過敏性腸症候群では、基本的には、まず、高分子重合体や消化管運動調節薬を投与する。本剤は消化管腔内環境調整目的で、第一選択薬としてしばしば選択される。また、便秘型では高分子重合体に加えて、緩下剤を併用することもある。

(4) 本剤の安定性等

有効成分の安定性については、ポリフル錠 500 mg、細粒 83.3%の長期保存試験 (25℃・60%RH) において 36 か月間安定であった。また、ポリフル錠 500mg の苛酷試験 (60℃・30 日・シャーレふた付き) において重量が減少したものの含量等に変化は認められなかった。25℃・91%RH (シャーレふた開放)、40℃・75%RH (シャーレふた開放) の条件下では 30 日後に重量の増加と外観上わずかに膨潤を認めたが、含量等の変化はなかった。光安定性 (5000 ルクス、シャーレ・ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う) は、吸湿により若干重量が増加したが他の変化は認められなかった。通常の使用において、特に問題となることはない。

(5) 当該有効成分を配合した医療用医薬品の再審査結果残存の有無

再審査期間は6年 (2000年7月3日～2006年7月2日) である。2009年3月30日付で再審査結果が公示され、「効能・効果」、「用法・用量」に変更はなかった。

2. 一般用医薬品としての有効性について

(1) 想定される一般用医薬品の有効性

医師により、過敏性腸症候群と診断された便通異常 (下痢、便秘) の再発が対象となる。

(2) 前記を補強する医療用医薬品の有効性

ポリカルボフィルカルシウムを含有する医療用医薬品ポリフルの適応は、過敏性腸症候群における便通異常 (下痢、便秘) 及び消化器症状である。医療用医薬品ではポリカルボフィルカルシウムとして1日量 1.5～3.0g を3回に分けて、食後に水とともに経口投与する。下痢状態では1日 1.5g でも効果が得られているので、下痢状態の場合には1日 1.5g から投与を開始することが望ましい。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

(1) 医療用医薬品としての安全性プロフィール

① 副作用の概要

承認時までの臨床試験では、751 例中 66 例 (8.79%) に、市販後の使用成績調査では、3,096 例中 68 例 (2.20%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。

② 重大な副作用

該当なし

③ 高齢者への投与

一般に高齢者では腎機能が低下していることが多く、高カルシウム血症があらわれやすいので、減量するなど用量に留意すること

④ 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕

⑤ 小児に対する投与

安全性未確立（使用経験が少ない）

⑥ 禁忌

急性腹部疾患（虫垂炎、腸出血、潰瘍性結腸炎等）の患者〔症状を悪化させるおそれがある〕、術後イレウス等の胃腸閉塞を引き起こすおそれのある患者〔症状を悪化させるおそれがある〕、高カルシウム血症の患者〔高カルシウム血症を助長するおそれがある〕、腎結石のある患者〔腎結石を助長するおそれがある〕、腎不全（軽度及び透析中を除く）のある患者〔組織への石灰沈着を助長するおそれがある〕、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

⑦ 慎重投与

活性型ビタミンD製剤を服用中の患者〔高カルシウム血症があらわれやすい〕、強心配糖体の投与を受けている患者〔強心配糖体の作用を増強するおそれがある〕、高カルシウム血症があらわれやすい患者〔高カルシウム血症を起こすおそれがある〕、無酸症・低酸症が推定される患者及び胃全切除術の既往のある患者〔本剤の薬効が十分に発揮されない可能性がある〕、透析中の患者及び軽度の腎不全のある患者〔組織への石灰沈着を助長するおそれがある〕

⑧ 相互作用

併用禁忌の薬剤はない。

（2）一般用医薬品とした場合の安全性

① 薬剤間相互作用

特に禁忌とされる薬剤はない。

② 留意すべき副作用とその対処方法

発疹、そう痒感等の過敏症があらわれることがあるので、症状を認めた際には投与を中止し、医師・薬剤師に申し出るよう指導する。

③ 消費者による的確な症状・疾患把握の可否

過敏性腸症候群の診断は、特徴的な排便パターン、疼痛の時間および性質、身体診察およびルーチンの診断的検査による他の病変の除外に基づくため、消費者による的確な症状の把握は困難である。医療機関における受診あるいは健康診断などにおいて他の病変の存

在が否定された人を対象に使用されるのが適切である。根治的な薬物療法ではないので、食事のとり方やストレス対策などに関する薬剤師の適切な助言が必要となる。

④ 重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響(推定)

過敏性腸症候群と混同されることがある疾患のうち重篤になり得るものには、胆道疾患、細菌性腸炎、好酸球性胃炎または腸炎、顕微鏡的大腸炎、早期の炎症性腸疾患などが推測されるが、消費者による区別は困難である。医療機関の受診による区別が必要となる。本剤は非吸収性の薬剤であり、他の疾患を見逃して使用した場合における影響は小さいものと推定される。

⑤ 医師の初回診察の必要性

器質病変の存在など、他の疾患の除外が必要であり、医師による初回診察が必要である。

⑥ 同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性

不適切に繰り返し使用した場合の危険性に関するエビデンスはないが、薬剤師の関与により不適切な使用を防ぐことができる。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

① 膨潤性高分子樹脂であり、服用後に途中でつかえた場合に、膨張して喉や食道を閉塞する可能性があるため、十分量（コップ1杯程度）の水とともに服用するように明記する。

② 1,000mg 当たり 200mg のカルシウムを含有しているため、高カルシウム血症のおそれのある患者、ジゴキシンなどの強心配糖体を併用している患者では血清カルシウム濃度をモニタリングする必要があるため、「使用しないこと」と外箱および添付文書に表示し、薬剤師により使用者の選択および情報提供等の関与を行う。

③ テトラサイクリン系抗生物質、ニューキノロン系抗菌薬との併用で併用薬の吸収阻害が生じる可能性があるため、「使用しないこと」と外箱および添付文書に表示し、薬剤師により使用者の選択および情報提供等の関与を行う。

(2) 有効性

過敏性腸症候群における便通異常（下痢，便秘）及び消化器症状の改善を効能とすることで問題ない。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

① 用法・用量

1回 0.5g、1日 3回毎食後に十分量（コップ1杯程度）の水とともに服用

※ただし、症状の改善を認めない場合には、漫然と使用せず 14 日以内にとどめる。

② 効能・効果

医師により、過敏性腸症候群と診断された便通異常（下痢、便秘）の再発が対象となる。

(4) 包装単位（投与日数の制限）

0.5g/錠 （最大7日分 21錠/箱）

0.5g/包（細粒）（最大7日分 21包/箱）

（5）販売時における薬剤師の関与の必要性

症状や薬剤の必要性に関する的確な判断ならびに、食事、運動などの生活習慣の指導が必須であり、薬剤師の関与なくして販売してはならない。

（6）薬剤師の研修（必要ない場合は項目は立てない）

- ・ 過敏性腸症候群の基本的な病態生理に関する情報
- ・ 対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報
- ・ 繰り返し購入する人への対処方法や助言に関する情報

（7）販売実践ガイドランスの要否

過敏性腸症候群の診断には、器質的障害のないことの確認ならびに、他の疾患との鑑別が重要であり、症状の把握、専門医への紹介等、適切な対応のためのガイドランスが必要である。

（8）参考文献

- 1) ポリフル錠 500 mg、細粒 83.3% 添付文書、2009年6月改訂（第9版）
- 2) ポリフル錠 500 mg、細粒 83.3% インタビューフォーム、2010年6月（改訂第7版）
- 3) 今日の治療 2010、医学書院
- 4) 新臨床内科学第9版、医学書院

5. OTC 医薬品として海外での販売状況

（1）OTC 医薬品としての販売の有無

米国において過敏性腸症候群ならびに下痢を適応に持つ一般用医薬品として販売されている。

（2）販売されている場合には有効成分量、効能・効果、用法及び用量等について、本検討結果による候補成分との比較を行うこと

米国における現状は下記に示すとおりである。

【有効成分量】1錠 500mg、1g

【効能・効果】便秘、下痢、過敏性腸症候群の症状緩和

【用法・用量】2～6歳：1回 500 mg を1日 1-2回、最大1日 1.5 g、6～12歳：1回 500 mg を1日 1-3回、最大1日 3 g、成人：1回 1 g を1日 4回、最大1日 6 g。十分な水（コップ1杯）とともに服用。

米国では、小児における使用も認められているが、日本においては使用経験に乏しく、有効性・安全性ともに確認されていないため成人用量のみを設定した。また、成人用量において、米国では最大1日 6g までの使用を認めているが、日本の医療用医薬品の通常用量が1日 1.5～3g に設定されていること、尚且つ国内臨床試験において1日 1.5g で効果が得

られていることから、一般用医薬品としての用量は1日 1.5g に設定した。それに伴い、製剤の有効成分量は 500mg の 1 規格のみを設定した。

6. 付帯資料

- 1) ポリフル錠 500 mg、細粒 83.3% 添付文書、2009 年 6 月改訂（第 9 版）

**2009年6月改訂 (第9版)
*2008年6月改訂
貯 法: 室温保存
開封後は湿気を避けて
保存すること
使用期限: 製造後3年 (外箱に表示)

過敏性腸症候群治療剤

ポリフル®錠500mg
〈ポリカルボフィルカルシウム錠〉

ポリフル®細粒83.3%
〈ポリカルボフィルカルシウム細粒〉

Ⓢ登録商標

日本標準商品分類番号
872399

承認番号
錠: 21200AMZ00462000
細粒: 22000AMX00219000
薬価取裁*
錠: 2000年8月
細粒: 2008年6月
販売開始
2000年10月
再審査結果**
2009年 3月

Polyful®

■禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 急性腹部疾患 (虫垂炎, 腸出血, 潰瘍性結腸炎等) の患者 [症状を悪化させるおそれがある.]
- (2) 術後イレウス等の胃腸閉塞を引き起こすおそれのある患者 [症状を悪化させるおそれがある.]
- (3) 高カルシウム血症の患者 [高カルシウム血症を助長するおそれがある.]
- (4) 腎結石のある患者 [腎結石を助長するおそれがある.]
- (5) 腎不全 (軽度及び透析中を除く) のある患者 [組織への石灰沈着を助長するおそれがある.]
- (6) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 下痢状態では1日1.5gでも効果が得られているので, 下痢状態の場合には1日1.5gから投与を開始することが望ましい。
- (2) 本剤は, 服用後に途中でつかえた場合に, 膨張して喉や食道を閉塞する可能性があるため, 十分量 (コップ1杯程度) の水とともに服用させること。

■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) 活性型ビタミンD製剤を服用中の患者 [高カルシウム血症があらわれやすい.]
- (2) 強心配糖体の投与を受けている患者 [強心配糖体の作用を増強するおそれがある.]
- (3) 高カルシウム血症があらわれやすい患者 [高カルシウム血症を起こすおそれがある.]
- (4) 無酸症・低酸症が推定される患者及び胃全切除術の既往のある患者 [本剤の薬効が十分に発揮されない可能性がある.]
- (5) 透析中の患者及び軽度の腎不全のある患者 [組織への石灰沈着を助長するおそれがある.]

2. 重要な基本的注意**

- (1) 本剤による治療は対症療法である。
- (2) 症状の改善が認められない場合, 長期にわたって漫然と使用しないこと (通常2週間)。

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
活性型ビタミンD製剤 アルファカルシドール カルシトリオール等	臨床症状: 高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	機序: これらの薬剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。
カルシウム剤 L-アスパラギン酸カルシウム 乳酸カルシウム等	臨床症状: (1) 高カルシウム血症があらわれるおそれがある。 (2) 本剤の作用が減弱するおそれがある。	機序: (1) 本剤はカルシウムを含有 (ポリカルボフィルカルシウム1.0g中にカルシウムとして約200mg含有) するため, これらの薬剤と併用するとカルシウムの過剰摂取となる。 (2) 本剤はカルシウムが脱離して薬効を発揮するが, カルシウムとの共存下では再結合により薬効が減弱する。
強心配糖体 ジゴキシン等	臨床症状: これらの薬剤の作用を増強し, 不整脈等を誘発するおそれがある。	機序: カルシウムは強心配糖体の心筋収縮力増強作用を強める。

■組成・性状*

販売名	ポリフル錠500mg	ポリフル細粒83.3%
有効成分の名称・含量	1錠中 ポリカルボフィルカルシウム 乾燥物として500mg	1g中 ポリカルボフィルカルシウム 乾燥物として833mg 分包: 1包 (0.6g) 中 ポリカルボフィルカルシウム 乾燥物として500mg 1包 (1.2g) 中 ポリカルボフィルカルシウム 乾燥物として1,000mg
添加物	結晶セルロース, カルメロース, ヒドロキシプロピルセルロース, ステアリン酸マグネシウム, ヒプロメロース, マクロゴール6000, 酸化チタン, ポリビニルセタールジエチルアミノアセテート, カルナウバロウ	結晶セルロース, カルメロース, アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物), ヒドロキシプロピルセルロース, ステアリン酸マグネシウム, タルク, 含水二酸化ケイ素
色・剤形	白色のフィルムコーティング錠	白色～微黄白色の細粒
味	—	甘い
外形		—
大きさ	長径 約17.8mm 短径 約7.6mm 厚さ 約5.9mm	—
平均重量	約0.785g	—
識別コード	HC237	HC236 (分包剤ヒートシールに表示)

■効能・効果

過敏性腸症候群における便秘異常 (下痢, 便秘) 及び消化器症状

■用法・用量

通常, 成人にはポリカルボフィルカルシウムとして1日量1.5~3.0gを3回に分けて, 食後に水とともに経口投与する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン ミノサイクリン等	臨床症状：これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。	機序：カルシウムイオンはこれらの薬剤とキレートを形成し、吸収を阻害する。
ニューキノロン系抗菌剤 ノフロキサシン 塩酸シプロフロキサシン トスフロキサシントシル酸塩水和物等		
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール ランソプラゾール等	臨床症状：本剤の作用が減弱するおそれがある。	機序：本剤は酸性条件下でカルシウムが脱離して薬効を発揮するが、これらの薬剤の胃内pH上昇作用によりカルシウムの脱離が抑制される。
H ₂ 受容体拮抗剤 ファモチジン ラニチジン等		
制酸剤 水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム 乾燥水酸化アルミニウムゲル等		

4. 副作用 **,*

承認時までの臨床試験では、751例中66例(8.79%)に、市販後の使用成績調査では、3,096例中68例(2.20%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。(再審査終了時)

	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹, そう痒感		
血液		白血球減少	
消化器	嘔気・嘔吐, 口渇, 腹部膨満感, 下痢, 便秘, 腹痛	腹痛	
肝臓	AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇, γ-GTP上昇, ALP上昇	総ビリルビン上昇	LDH上昇
その他	浮腫	頭痛, 尿潜血陽性, 尿蛋白陽性	

注) 症状が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎機能が低下していることが多く、高カルシウム血症があらわれやすいので、減量するなど用量に留意すること。

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のみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

7. 小児等への投与 **

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

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)。

■薬物動態

(参考) 動物実験の結果

ラット及びイヌに¹⁴C標識ポリカルボフィルカルシウムを経口投与したときの血液中放射能濃度試験、尿・糞中排泄試験及びラットにおける全身オートラジオグラフィ、胆汁中排泄試験、*in situ*ループ法での消化管吸収試験の結果、本剤は消化管から吸収されなかった¹⁾。

また、他の薬剤の吸収に及ぼす影響をトリメプチンマレイン酸塩、ジアゼパム、チキジウム臭化物、シメチジン及びジギトキシンについて血漿中濃度を指標としてイヌで検討した結果、本剤はいずれの薬剤の吸収にも影響を及ぼさなかった²⁾。

■臨床成績

過敏性腸症候群の患者の便通異常(下痢, 便秘)及び消化器症状に対する一般臨床試験(投与期間：2週間～3ヵ月)及び二重盲検試験(投与期間：2週間)における本剤の承認用法用量1.5～3.0g/日・分3の有効率(「改善」以上)は63.5%(351/553例)であり、有効性が認められている^{3～9)}。

■薬効薬理*

1. 作用機序

本剤は胃内の酸性条件下でカルシウムを脱離してポリカルボフィルとなり、小腸や大腸等の中性条件下で高い吸水性を示し、膨潤・ゲル化する。下痢及び便秘には消化管内水分保持作用及び消化管内容物輸送調節作用により効果を発現すると考えられる。

(1) 消化管内水分保持作用

ラットにおいて、腸管の水分分泌に影響することなく腸管内で水分を保持した¹⁰⁾。

(2) 消化管内容物輸送調節作用

マウス及びラットにおいて、亢進させた消化管内容物の輸送を抑制し、遅延させた消化管内容物の輸送を改善した¹¹⁾。

2. 下痢抑制効果

マウス、ラット及びイヌの下痢モデルに対して抑制作用を示したが、便秘を誘発しなかった^{12, 13)}。

3. 便秘改善効果

ラット及びイヌの排便量を増加し、ラット便秘モデルに対して改善作用を示したが、下痢は誘発しなかった^{12, 13)}。

■有効成分に関する理化学的知見

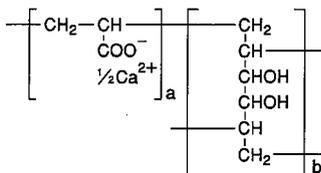
一般名：ポリカルボフィルカルシウム

Polycarbofil calcium (JAN)

本質：3, 4-ジヒドロキシ-1, 5-ヘキサジエンにより架橋したポリ

アクリル酸のカルシウム塩
Calcium salt of polyacrylic acid cross-linked with 3, 4-dihydroxy-1, 5-hexadiene

構造式：



分子式：(C₆H₆CaO₄)_a · (C₆H₁₀O₂)_b

性状：白色～微黄白色の粉末である。

水又はエタノール(95)にほとんど溶けない。吸湿性である。

■包装*

ポリフル錠500mg

PTP : 100錠 (10錠×10)
1,000錠 (10錠×100)

バラ : 500錠

ポリフル細粒83.3%

分包 : 0.6g×105包 0.6g×1,050包
1.2g×105包 1.2g×1,050包

瓶 : 600g

■主要文献*

- 1) 山田健久 他 : 医薬品研究, 28 (1), 23 (1997)
- 2) 山田健久 他 : 医薬品研究, 28 (1), 33 (1997)
- 3) 正宗 研 他 : 薬理と治療, 26 (S-5), 21 (1998)
- 4) 正宗 研 他 : 薬理と治療, 26 (S-5), 41 (1998)
- 5) 正宗 研 他 : 薬理と治療, 26 (S-5), 63 (1998)
- 6) 福土 審 他 : 薬理と治療, 26 (S-5), 123 (1998)
- 7) 佐々木大輔 他 : 薬理と治療, 26 (S-5), 157 (1998)
- 8) 齋藤 治 他 : 薬理と治療, 26 (S-5), 189 (1998)
- 9) 伊藤 誠 他 : 薬理と治療, 26 (S-5), 205 (1998)
- 10) T. Yamada et al. : Pharm. Sci., 2, 149 (1996)
- 11) A. Yasumori et al. : Jpn. J. Pharmacol., 76 (Suppl 1), 296 (1998)
- 12) T. Saito et al. : Jpn. J. Pharmacol., 83 (3), 206 (2000)
- 13) T. Saito et al. : Jpn. J. Pharmacol., 89, 133 (2002)

■文献請求先

アボット ジャパン株式会社 くすり相談室
〒108-6303 東京都港区三田3-5-27
フリーダイヤル 0120-964-930

 **Abbott**
アボット ジャパン株式会社
製造販売元 千葉県松戸市松飛台278
発売元 東京都港区三田3-5-27

プロピペリン塩酸塩（医療用販売名 バップフォー錠）

概要

膀胱機能障害に基づく排尿異常の症状は日中の頻尿、就寝中の排尿、残尿感、尿失禁などがあり、生活の質（QOL）を著しく低下させる。排尿障害は女性では骨盤底筋肉の衰えから腹圧性尿失禁を多発する。本剤に類似する医薬品として、2006年に頻尿治療薬フラボキサート塩酸塩（ブラダロン）が一般用医薬品に転用され、すでにマイセルコーワ女性用、レディガードコーワとして販売に至っている。そこで、本剤を「女性における頻尿（排尿の回数が多い）、残尿感」を適応としスイッチ OTC 医薬品化することは、フラボキサート塩酸塩に比べて作用持続が長く、1日1回の投与で十分な効果が得られるという本剤の特徴から考えて、購入者に利益があるものと考えられる。

1. 一般用医薬品への利用の合理性

（1）スイッチ化の合理性及びリスク・ベネフィット評価

膀胱機能障害に基づく排尿異常の症状は日中の頻尿、就寝中の排尿、残尿感、尿失禁などがあり、生活の質（QOL）を著しく低下させる。排尿障害は加齢的な変化として現れ、男性では前立腺肥大による頻尿が多く見られるが、女性では骨盤底筋肉の衰えから腹圧性尿失禁を多発する。男女とも50歳を過ぎる頃から顕著になる。また、ストレスにより尿切迫症状が現れることも多く、高齢社会、ストレス社会では、排尿障害に対する購入者の関心も高い。

プロピペリン塩酸塩は、平滑筋直接作用と抗コリン作用を有し、主として平滑筋直接作用により排尿運動抑制作用を示すと推定されている。日本では1993年から医療用医薬品として尿失禁と頻尿の治療に用いられており、2003年には6年間の再審査結果が公表され、薬効が再確認されている。副作用は、口渇、便秘、眼調節障害、眼圧上昇等、ほとんどが抗コリン作用に由来するものであり、薬剤師の的確な服薬指導・生活指導があれば、一般用医薬品として安全に使用できる医薬品であると思われる。また、抗コリン作用により前立腺肥大に伴う排尿障害を悪化させるおそれがあるが、この問題は、購入者を女性に限定することにより回避できる。

本剤に類似する医薬品として、2006年に頻尿治療薬フラボキサート塩酸塩（ブラダロン）が一般用医薬品に転用され、すでにマイセルコーワ女性用、レディガードコーワとして販売に至っている。フラボキサート塩酸塩に比べて、プロピペリン塩酸塩は作用持続が長く、1日1回の投与で十分な効果が得られるという特徴があり、長時間の外出時における頻尿や切迫性尿失禁を抑制するという観点からは、購入者にとって利便性が高いのではないかと考えられる。

（2）医療用医薬品としての開発の経緯（参考文献1）

本剤は、ドイツで1981年に尿失禁・頻尿治療剤として承認され、日本では、神経因性膀胱、神経性頻尿、不安定膀胱、膀胱刺激状態に伴う尿失禁及び頻尿に対して有用性が確認

され、1993年4月に錠剤(バップフォー錠10、20)が、2006年2月に細粒剤(バップフォー細粒2%)が承認されている。さらに2009年12月には、過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に対する効能・効果が追加承認された。

(3) 当該分野における位置付け

日本では、頻尿の治療薬として、膀胱平滑筋の収縮を抑制するオキシブチニン塩酸塩、プロピペリン塩酸塩、フラボキサート塩酸塩が用いられてきた。これらの中では本剤の作用持続が一番長く、フラボキサート塩酸塩とオキシブチニン塩酸塩が1日3回投与であるのに対して、本剤は1日1回の投与で優れた効果を発揮する。

最近、従来医薬品より膀胱に対する選択性が特に高いことを特徴とするトルテロジン酒石酸塩、ソリフェナシンコハク酸塩、イミダフェナシンが過活動膀胱における頻尿などの治療薬として承認されているが、本剤についても、ムスカリン受容体への結合実験(ラット)では、膀胱への選択性が認められている。

以上の医療用医薬品のうち、フラボキサート塩酸塩(ブラダロン)は2006年に頻尿治療のための一般用医薬品に転用され、マイセルコーワ女性用、レディガードコーワとして販売に至っている。

(4) 本剤の安定性等(参考文献1)

気密容器中では、室温で3年間、40℃, RH75%あるいは60℃で6ヵ月間は、本剤の有効成分の変化が認められていない。一方、40℃, RH91%で開封容器に保存した場合には、1ヵ月後よりわずかに固まったが、他には変化がなかった。光に対する安定性に関しては、室内散乱光下では気密容器中で6ヵ月間安定であったが(1mg/mL水溶液も同様)、直射日光下では1ヵ月後よりわずかに特異なおおいが認められている。

苛酷試験では、分解物として、酸性条件下でベンジル酸 1-メチル-4-ピペリジル、ベンジル酸、ベンゾフェノン(BP)、ジフェニルプロポキシ酢酸(DPPA)が、アルカリ条件下でDPPAが、紫外線照射下と直射日光下でBPが認められている。

(5) 当該有効成分を配合した医療用医薬品の再審査結果残存の有無

再審査期間は6年(1993年4月2日~1999年4月1日)である。2003年3月26日付で再審査結果が公表され、承認事項は変更されなかった。

2. 一般用医薬品としての有効性について

(1) 想定される一般用医薬品の有効性

一般用医薬品としては、女性における頻尿(排尿の回数が多い)、残尿感が対象となる。

(2) 前記を補強する医療用医薬品の有効性

プロピペリン塩酸塩を含有する医療用医薬品バップフォーの適応は、神経因性膀胱、神経性頻尿、不安定膀胱、膀胱刺激状態(慢性膀胱炎、慢性前立腺炎)における頻尿と尿失禁、過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿および切迫性尿失禁である。医療用医薬品では、

プロピペリン塩酸塩として 20mg を 1 日 1 回食後に服用することを標準としており、年齢、症状により適宜増減し、効果が不十分な場合には 20mg を 1 日 2 回までに増量できる。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

(1) 医療用医薬品としての安全性プロフィール (参考文献 1)

① 副作用の概要

承認時迄及び市販後調査(使用成績調査+特別調査)における副作用発現率は10.7% (1289/12019 例)であり、主な副作用としては、口渇5.1%、便秘1.0%、腹痛0.6%等の消化器症状、排尿困難1.9%、残尿感0.6%等の泌尿器系症状であった(承認時・市販後調査計)。

過活動膀胱に対する二重盲検比較試験および高用量(20mg を1 日2 回)試験における副作用発現率は、それぞれ27.5% (80/291 例)および42.2% (19/45 例)であり、両試験(336 例)での主な副作用としては、口渇20.2%、便秘7.4%、悪心1.2%等の消化器症状、主な臨床検査の異常変動は、白血球減少1.2%等であった(効能・効果追加承認時)。

頻尿または尿失禁を主訴とする刺激膀胱および神経因性膀胱の患者における無作為化並行用量反応試験(1日1回夕食後経口投与、2週間)での副作用発現は、10mgで59例中11例(18.6%)、20mgで57例中9例(15.8%)、30mgで57例中11例(19.3%)であった。いずれも、抗コリン作用に基づくと思われる副作用が主であった。なお、この試験での有効率は、10mgで41.1%、20mgで61.1%、30mgで59.6%であり、至適投与量は20mgと判断された。

インタビューフォームの患者背景別副作用発現頻度(使用成績調査)の表によれば、1日最大投与量が10mgの場合の副作用発現症例数は2065例中159例(7.7%)で、20mgの場合には7778例中750例(9.64%)であった。副作用症状としては口渇の発現頻度が最も高く、10mgで3.71%、20mgで4.79%であった。また、排尿困難の発現は、10mgで1.50%、20mgで1.65%であった。

② 重大な副作用

重大な副作用として、急性緑内障発作、尿閉、麻痺性イレウス、幻覚・せん妄、腎機能障害、横紋筋融解症、血小板減少、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、QT 延長、心室性頻拍、肝機能障害、黄疸が現れることがある。

③ 高齢者への投与

使用成績調査において、副作用発現率は、成人(16~64 歳)で8.33%(278 例/3339 例)、高齢者(65歳以上)で9.81%(684 例/6970 例)であった。高齢者では肝機能、腎機能が低下していることが多いため、安全性を考慮して10mg/日より投与を開始するなど慎重に投与すること。

④ 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。また、動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されているので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。

⑤ 小児に対する投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する安全性は確立していない。

⑥ 禁忌

1) 幽門、十二指腸又は腸管が閉塞している患者（胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され、症状が悪化するおそれがある。）、2) 胃アトニーまたは腸アトニーのある患者（抗コリン作用により症状が悪化するおそれがある。）、3) 尿閉を有する患者（抗コリン作用により排尿時の膀胱収縮が抑制され、症状が悪化するおそれがある。）、4) 閉塞隅角緑内障の患者（抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。）、5) 重症筋無力症の患者（抗コリン作用により症状が悪化するおそれがある。）、6) 重篤な心疾患の患者（期外収縮等が報告されており、症状が悪化するおそれがある。）

⑦ 慎重投与

1) 排尿困難のある患者（前立腺肥大症等では排尿困難が更に悪化または残尿が増加するおそれがある。）、2) 緑内障の患者（閉塞隅角緑内障の患者は禁忌である。閉塞隅角緑内障以外でも抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。）、3) 不整脈またはその既往歴のある患者（期外収縮等が報告されており、症状が悪化または再発するおそれがある。）、4) 肝障害またはその既往歴のある患者（主として肝で代謝されるため、副作用が発現しやすいおそれがある。）、5) 腎障害またはその既往歴のある患者（腎排泄が減少し、副作用が発現しやすいおそれがある。）、6) パーキンソン症状または脳血管障害のある患者（症状の悪化あるいは精神神経症状が現れるおそれがある。）、7) 潰瘍性大腸炎のある患者（中毒性巨大結腸が現れるおそれがある。）、8) 甲状腺機能亢進症の患者（抗コリン作用により頻脈等の交感神経興奮症状が悪化するおそれがある。）、9) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

⑧ 重要な基本的注意

眼調節障害、眠気、めまいが現れることがあるので、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従事させないように十分に注意すること。

⑨ 相互作用（併用禁忌のみ）

併用禁忌はない。

（2）一般用医薬品とした場合の安全性

① 薬剤間相互作用

本剤は抗コリン作用を有するため、抗コリン作用を持つ薬剤との併用により、抗コリン作用が増強されるおそれがある。したがって、抗コリン剤、三環系抗うつ剤、フェノチアジン系薬剤、モノアミン酸化酵素阻害剤と併用する場合には、口渇、便秘、排尿困難等の副作用が強くなるおそれがあるので、注意すべきである。また、医療用医薬品バップフォーの添付文書に記載されていないロートエキスや風邪薬（総合感冒薬）等との併用についても、抗コリン作用の増強に関する注意が必要である。

② 留意すべき副作用とその対処法

1) 本剤の抗コリン作用に由来する副作用として、口渇、排尿困難、便秘、眼調節障害等の発現が予想されるが、これらの症状は服薬の中止により軽減・消失しうるものである。

2) 眼調節障害、眠気、めまいが現れることがあるので、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従事させないよう十分に注意する。

3) 本剤の抗コリン作用により眼圧が上昇するおそれがあるので、眼科通院の履歴などについて販売時に確認する必要がある。

③ 購入者による的確な症状・疾患把握の可否

頻尿や切迫性尿失禁を伴う排尿障害は、日常生活において不快な症状であり、ときにQOLを低下させるので、服薬による症状の緩和は、購入者自身が実感できる。また、副作用に関しても、口渇、便秘、腹痛、排尿困難、残尿感、眼調節障害等、購入者自身が実感できる症状が主である。したがって、服薬しても症状が緩和されない場合や副作用発現に関しては、薬剤師が十分に指導することにより、購入者自身が的確に把握できると考えられる。

④ 重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響（推定）

類似の症状を呈する疾患としては、尿路感染症、尿路結石、膀胱癌や前立腺癌等の下部尿路における新生物等が考えられる。血尿、排尿痛、膀胱痛を伴う場合や発症が急性の場合は、これらの疾患に罹患している可能性があるため、医療機関の受診を勧奨する必要がある。また、下部尿路閉塞疾患を合併している患者では、それに対する治療を優先させる。

⑤ 医師への初回診察が必要かどうか

症状が軽度であれば初回診察は必要ない。

⑥ 同様の症状に不適切に使用した場合の危険性

不適切な繰り返し使用による危険性に関するエビデンスは、現在のところ存在しない。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

① 次のような場合には使用しないこと。

1) 幽門、十二指腸又は腸管が閉塞している患者（胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され、症状が悪化するおそれがある。）、2) 胃アトニーまたは腸アトニーのある患者（抗コリン作用により症状が悪化するおそれがある。）、3) 尿閉を有する患者（抗コリン作用により排尿時の膀胱収縮が抑制され、症状が悪化するおそれがある。）、4) 閉塞隅角緑内障の患者（抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。）、5) 重症筋無力症の患者（抗コリン作用により症状が悪化するおそれがある。）、6) 重篤な心疾患の患者（期外収縮等が報告されており、症状が悪化するおそれがある。）、7) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人（妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。）、8) 授乳婦（乳汁中への移行が動物実験で報告されている。）、9) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児（安全性が確立していない。）、10) 肝臓または腎臓に障害がある場合（代謝・排泄が低下して副作用が発現しやすくなるおそれがある。）、11) 排尿困難のある患者（排尿困難が更に悪化または残尿が増加するおそれがある。）、12) 不整脈またはその既往歴のある患者（期外収縮等が報告されており、症状が悪化または再発するおそれがある。）、13) パーキンソン症状または脳血管障害のある患者（症状の悪化あるいは精神神経症状が現れるお

それがある。)、14) 潰瘍性大腸炎のある患者 (中毒性巨大結腸が現れるおそれがある。)、15) 甲状腺機能亢進症の患者 (抗コリン作用により頻脈等の交感神経興奮症状が悪化するおそれがある。)

- ② 高齢者では肝機能、腎機能が低下していることが多いため、安全性を考慮して 10mg/日より投与を開始するなど、慎重に投与すること。
- ③ 眼調節障害、眠気、めまいが現れることがあるので、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従事させないよう十分に注意すること。
- ④ 使用にあたっては、抗コリン作用に由来する副作用 (口渇、便秘、眼調節障害、眼圧上昇等) について十分に指導するとともに、本剤により症状が改善しない場合には受診勧奨する。

(2) 有効性

医療用医薬品としての使用実績から判断して、軽度の頻尿、残尿感に有効であると考えられる。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

① 用法・用量

成人女性 (15 歳以上) では、プロピペリン塩酸塩として 1 回 10mg を 1 日 1 回食後に服用する。

② 効能・効果

女性における頻尿 (排尿の回数が多い)、残尿感

(4) 包装単位 (投与日数の制限)

7 日分 (10mg/錠、7 錠/箱)

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

状態の把握、漫然服用の防止、起こりうる重大な副作用の早期発見と対処に関する情報提供のために、販売時には薬剤師の関与が必要である。

(6) 薬剤師の研修 (必要のない場合は項目はたてない)

適切な販売を行うために、下記の項目について薬剤師が研修を受けられるような環境を整えるべきである。

- ① 神経因性膀胱、神経性頻尿、不安定膀胱、膀胱刺激状態、過活動膀胱の病態生理およびこれらに類似する症状を呈する疾患との違いに関する知識
- ② 抗コリン作用を有する医薬品の副作用に関する知識
- ③ 製品の使用上の注意などの医薬品情報

(7) 販売実践ガイダンス等の要否

状態の把握や継続使用の可否、副作用の早期発見と対処に関するガイダンスが必要で

ある。

(8) 参考文献

- 1) バップフォー錠 10、バップフォー錠 20 およびバップフォー細粒 2%のインタビューフォーム（改訂第4版、2009年12月）大鵬薬品工業株式会社
- 2) 今日の治療薬 2011（南江堂）

5. OTC 医薬品として海外での販売状況

(1) OTC 医薬品としての販売の有無

2008年12月現在、海外において本剤のOTC医薬品としての販売は確認されていない。

(2) 販売されている場合には有効成分量、効能・効果、用法及び用量等について、本検討結果により候補成分との比較を行うこと

該当無し。

※※2009年12月改訂(第11版)(一部)

※2009年6月改訂

日本標準商品分類番号 87 259

貯法：錠剤：室温保存
細粒剤：室温保存、気密容器
※※ 使用期限：外箱に表示

尿失禁・頻尿治療剤

※処方せん医薬品(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

バップフォー錠10
バップフォー錠20
バップフォー細粒2%

BUP-4® tablet 10・tablet 20・fine granule 2%

※プロピペリン塩酸塩錠剤・細粒剤

	バップフォー錠10	バップフォー錠20	バップフォー細粒2%
承認番号	20500AMZ00143000	20500AMZ00142000	21800AMZ10046000
薬価収載	1993年5月	1993年5月	2006年7月
販売開始	1993年5月	1993年5月	2006年7月
再審査結果	2003年3月	2003年3月	—
※※ 効能追加	2009年12月	2009年12月	2009年12月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 幽門、十二指腸又は腸管が閉塞している患者[胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され、症状が悪化するおそれがある。]
2. 胃アトニー又は腸アトニーのある患者[抗コリン作用により症状が悪化するおそれがある。]
- ※※3. 尿閉を有する患者[抗コリン作用により排尿時の膀胱収縮が抑制され、症状が悪化するおそれがある。]
- ※※4. 閉塞隅角緑内障の患者[抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。]
5. 重症筋無力症の患者[抗コリン作用により症状が悪化するおそれがある。]
6. 重篤な心疾患の患者[期外収縮等が報告されており、症状が悪化するおそれがある。]

※※<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 本剤を適用する際、十分な問診により臨床症状を確認するとともに、類似の症状を呈する疾患(尿路感染症、尿路結石、膀胱癌や前立腺癌等の下部尿路における新生物等)があることに留意し、尿検査等により除外診断を実施すること。なお、必要に応じて専門的な検査も考慮すること。
2. 下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)を合併している患者では、それに対する治療を優先させること。

【用法・用量】

通常、成人にはプロピペリン塩酸塩として20mgを1日1回食後経口投与する。

※※年齢、症状により適宜増減するが、効果不十分の場合は、20mgを1日2回まで増量できる。

※【組成・性状】

販売名	バップフォー錠10	バップフォー錠20	バップフォー細粒2%	
成分含量	1錠中 プロピペリン塩酸塩 10mg	1錠中 プロピペリン塩酸塩 20mg	1g中 プロピペリン塩酸塩 20mg	
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、カルメロースカルシウム、ヒプロメロース、タルク、マクロゴール6000、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、カルナウバロウ	結晶セルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルスターチ、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、タルク、マクロゴール6000、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、カルナウバロウ	D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、精製白糖、リン酸二カリウム、ヒプロメロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸ポリオキシル40	
性状	白色の扁平球状のフィルムコーティング錠である。		白色の細粒剤である。	
外形	表面 裏面 側面	表面 裏面 側面	細粒	
大きさ・重量	直径(mm) 厚み(mm) 重量(mg)	直径(mm) 厚み(mm) 重量(mg)	1包中 0.5g(プロピペリン塩酸塩10mg)	1包中 1.0g(プロピペリン塩酸塩20mg)
識別コード	TC271	TC272	TC269	TC270

※※<用法・用量に関連する使用上の注意>

20mgを1日1回投与で効果不十分であり、かつ安全性に問題がない場合に増量を検討すること。

【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) 排尿困難のある患者[前立腺肥大症等では排尿困難が更に悪化又は残尿が増加するおそれがある。]
 - ※※(2) 緑内障の患者[閉塞隅角緑内障の患者は禁忌である。閉塞隅角緑内障以外でも抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。]
 - (3) 不整脈又はその既往歴のある患者[期外収縮等が報告されており、症状が悪化又は再発するおそれがある。]
 - (4) 肝障害又はその既往歴のある患者[主として肝で代謝されるため、副作用が発現しやすいおそれがある。]
 - (5) 腎障害又はその既往歴のある患者[腎排泄が減少し、副作用が発現しやすいおそれがある。]
 - (6) パーキンソン症状又は脳血管障害のある患者[症状の悪化あるいは精神神経症状があらわれるおそれがある。]
 - (7) 潰瘍性大腸炎のある患者[中毒性巨大結腸があらわれるおそれがある。]
 - (8) 甲状腺機能亢進症の患者[抗コリン作用により頻脈等の交感神経興奮症状が悪化するおそれがある。]
 - (9) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
2. 重要な基本的注意

眼調節障害、眠気、めまいがあらわれることがあるので、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従事させないように十分に注意すること。

【効能・効果】

- ・ 下記疾患又は状態における頻尿、尿失禁
神経因性膀胱、神経性頻尿、不安定膀胱、膀胱刺激状態(慢性膀胱炎、慢性前立腺炎)

※※・過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

3. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される(「薬物動態」の項参照)。

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
抗コリン剤、三環系抗うつ剤、フェノチアジン系薬剤、モノアミン酸化酵素阻害剤	口渇、便秘、排尿困難等の副作用が強くなる可能性がある。	抗コリン作用が増強される。

4. 副作用

承認時における副作用評価可能症例は932例であり、副作用発現率は20.9% (195例)であった。主な副作用は口渇9.0%、便秘2.5%、腹痛2.1%等の消化器症状、排尿困難3.6%、尿閉1.0%等の泌尿器系症状、眼調節障害1.2%等、主な臨床検査値の異常変動はALT (GPT) 上昇1.0% (4/421例)、AST (GOT) 上昇0.5% (2/421例) 等であった。¹⁻¹³⁾

市販後調査(使用成績調査及び特別調査)における副作用評価可能症例は11087例であり、副作用発現率は9.9% (1094例)であった。主な副作用は口渇4.8%、便秘0.9%、腹痛0.4%等の消化器症状、排尿困難1.7%、残尿感0.6%等の泌尿器系症状であった。¹⁴⁻¹⁹⁾ (再審査終了時)

※※過活動膀胱に対する比較試験及び高用量(20mgを1日2回)試験における副作用評価可能症例はそれぞれ291例、45例であり、副作用発現率は27.5% (80例)、42.2% (19例)であった。両試験(336例)での主な副作用は口渇20.2%、便秘7.4%、悪心1.2%等の消化器症状、主な臨床検査値の異常変動は白血球減少1.2%等であった。^{20,21)} (効能追加時)

(1)重大な副作用[()内に発現頻度を記載。未記載は頻度不明。]

- 1)急性緑内障発作：眼圧亢進があらわれ、急性緑内障発作(0.1%未満)を惹起し、嘔気、頭痛を伴う眼痛、視力低下等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。
- 2)尿閉：尿閉(0.4%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3)麻痺性イレウス：麻痺性イレウスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、著しい便秘、腹部膨満等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4)幻覚・せん妄：幻覚・せん妄(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- 5)腎機能障害：腎機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血中クレアチニンの上昇があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6)横紋筋融解症：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7)血小板減少：血小板減少があらわれることがあるので、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。
- 8)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)：皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、痒痒感、眼充血、口内炎等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行

うこと。

- 9)QT延長、心室性頻拍：QT延長、心室性頻拍、房室ブロック、徐脈等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10)肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害(0.1%未満)、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本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

次の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。特に意識障害、パーキンソン症状、ジスキネジア、徐脈、期外収縮、過敏症があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

分類	頻度	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器		口渇	便秘、腹痛、嘔気・嘔吐、消化不良、下痢	食欲不振、口内炎、舌炎	
泌尿器			排尿困難、残尿	尿意消失	
精神神経系			めまい、頭痛	しびれ、眠気	意識障害(見当識障害、一過性健忘)、パーキンソン症状(すくみ足、小刻み歩行等の歩行障害、振戦等)、ジスキネジア
※※循環器				動悸、 <u>血圧上昇</u>	徐脈、期外収縮、胸部不快感
※※過敏症			痒痒、発疹	蕁麻疹	
※※眼			調節障害	<u>眼球乾燥</u>	
肝臓			AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇		
腎臓				BUN上昇、クレアチニン上昇	
※※血液			<u>白血球減少</u>		
その他				倦怠感、浮腫、脱力感、味覚異常、腰痛、嘔声、痰のからみ	咽頭部痛

※※発現頻度は承認時及び市販後調査並びに効能追加試験の合計から算出した。

5. 高齢者への投与

高齢者では肝機能、腎機能が低下していることが多いため、安全性を考慮して10mg/日より投与を開始するなど慎重に投与すること。

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投与しないことが望ましい。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2)授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている²²⁾]

7. 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。[低出生体重児、新生児又は乳児に対しては使用経験がない。幼児又は小児に対しては使用経験が少ない^{24,16)}]

8. 過量投与

症状：せん妄、興奮、全身痙攣、歩行障害、言語障害、散瞳、麻痺性イレウス、尿閉、頻脈、血圧上昇、全身紅潮、肝機能障害等。

処置：胃洗浄し、次にアトロピン過量投与の場合と同様の処置を行う。例えば、ネオスチグミン(抗コリン症状に対して)、抗不安剤、補液等の対症療法を行う。

9. 適用上の注意

- (1) 調剤時：細粒剤では、主薬が包材に吸着する場合がありますので、再分包は避けること。
- (2) 服用時：細粒剤を服用する際は、苦味が残ることがあるので、水等で速やかに服用すること。
- (3) 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、更には穿孔をお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。]

10. その他の注意

雌雄ラット及びマウスに2年間経口投与したところ、雄ラットにおいて臨床用量の122倍(49mg/kg/日)投与群に腎腫瘍、雄マウスにおいて臨床用量の447倍(179mg/kg/日)投与群に肝腫瘍の発生率が対照群に比べ高いとの報告がある²³⁾

【薬物動態】

1. 血中濃度

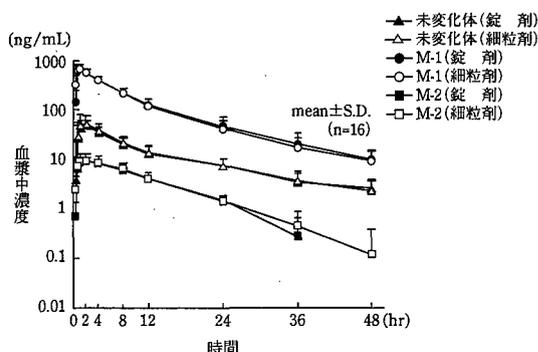
健康成人男子にプロピペリン塩酸塩20mgを経口投与し、血漿中の未変化体及び代謝物を測定した。

(1) 単回投与²⁴⁾

単回投与における未変化体とその主代謝物である1-メチル-4-ピペリジル ジフェニルプロポキシ酢酸 N-オキシド(本剤のN-オキシド体であり、以下M-1と略す。)及び1-メチル-4-ピペリジル ベンジル酸 N-オキシド(M-1の脱プロピル体であり、以下M-2と略す。)の血漿中濃度は図の如く推移した。

		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-48hr} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
錠剤	未変化体	1.67±0.52	52.42±17.32	559.97±167.17	14.78±3.12 ^{*1}
	M-1	1.04±0.40	682.41±151.02	5540.65±1349.29	9.60±1.12
	M-2	1.69±0.48	9.50±2.23	117.88±23.33	10.07±1.95 ^{*2}
細粒剤	未変化体	1.69±0.79	56.08±27.55	589.43±244.33	13.87±2.04 ^{*1}
	M-1	0.98±0.31	685.04±144.64	5390.68±1444.51	9.39±1.12
	M-2	2.13±1.02	10.02±3.43	131.61±28.03	10.41±2.12 ^{*3}

(n=16, mean±S.D., ただし^{*1}:n=15, ^{*2}:n=5, ^{*3}:n=9)



(2) 反復投与²⁵⁾

1日1回、7日間反復投与における未変化体の血漿中濃度(C_{max}及びC_{min})は4日目まで漸次上昇し、以降4~7日の投与期間中はほぼ一定した値を示し、投与終了後の半減期は約25時間で

あった。一方、主代謝物であるM-1の血漿中濃度(C_{min})は未変化体同様の推移を示し、投与終了後の半減期は約14時間であった。

2. 代謝

プロピペリン塩酸塩から主代謝物M-1への代謝には主としてCYP3A4が関与する(*in vitro*)^{26,27)} また、プロピペリン塩酸塩は治療時の血漿中濃度ではCYP1A、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4を阻害しなかった(*in vitro*)²⁸⁾

3. 尿中排泄²⁹⁾

健康成人男子にプロピペリン塩酸塩20mgを単回経口投与した時の0~48時間尿には代謝物であるM-1、M-2及び2,2-ジフェニル-5-メチル-1,4-ジオキサン-3-オンなどが主に排泄され、それらの尿中総排泄量は投与量の約16%であった。

【臨床成績】

1. 臨床効果¹⁻¹³⁾

臨床試験を集計した結果、効果判定可能症例は607例で、有効率(有効以上)は54.0%(328/607例)であった。疾患別有効率は次のとおりであった。なお、投与量は1日10~40mgである。

疾患	有効率(有効以上)
神経因性膀胱	53.6%(149/278)
神経性頻尿	52.7%(108/205)
不安定膀胱	70.0%(42/60)
刺激膀胱(慢性膀胱炎、慢性前立腺炎)	45.3%(29/64)
合計	54.0%(328/607)

2. 二重盲検比較試験^{4,5)}

頻尿・尿失禁を主訴とした神経因性膀胱及び不安定膀胱、さらに頻尿を主訴とした神経性頻尿及び刺激膀胱を対象とした比較試験の結果、いずれも有用性が認められた。

※※3. 過活動膀胱に対する臨床効果^{20,21)}

(1)国内で実施された過活動膀胱患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験(投与期間:12週間)における成績は以下のとおりであった。本剤20mgを1日1回経口投与したときの結果は、主要評価項目である24時間あたりの平均排尿回数の変化量、副次評価項目である24時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量及び24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量に関して本剤20mg群がプラセボ群に比し有意な減少が認められた。

※※最終評価時の24時間あたりの平均排尿回数変化量

投与群	症例数	投与前値		最終評価時変化量			
		平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	両側95%信頼区間 下限	上限
プラセボ	270	11.10	2.52	-1.36	1.67	-1.56	-1.16
プロピペリン塩酸塩20mg	284	11.03	2.16	-1.86	1.86	-2.07	-1.64

※※最終評価時の24時間あたりの平均尿意切迫感回数変化量

投与群	症例数	投与前値		最終評価時変化量			
		平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	両側95%信頼区間 下限	上限
プラセボ	270	4.17	3.01	-1.99	2.59	-2.30	-1.68
プロピペリン塩酸塩20mg	284	4.33	2.92	-2.84	2.52	-3.13	-2.54

※※最終評価時の24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数変化量

投与群	症例数	投与前値		最終評価時変化量			
		平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	両側95%信頼区間 下限	上限
プラセボ	229	1.22	1.05	-0.68	1.04	-0.81	-0.54
プロピペリン塩酸塩20mg	231	1.61	1.84	-1.18	1.64	-1.40	-0.97

※※(2)高用量試験(非盲検非対照試験)(投与期間:12週間)において、
本剤20mgを1日1回投与で効果不十分な過活動膀胱患者を対象
に本剤20mgを1日2回へ増量した結果、過活動膀胱の症状で
ある排尿回数、尿意切迫感及び切迫性尿失禁のすべての症状
に対して増量前後で有意差が認められた。

1.0g×60包

※※【主要文献及び文献請求先】

【薬効薬理】

1. 生体位膀胱の排尿運動抑制作用

(1)膀胱容量の増加作用³⁰⁻³³⁾

麻酔ラット及びイヌを用いたシストメトリーにおいて最大膀胱容量の増加作用を、また、除脳イヌを用いたシストメトリーにおいて最大膀胱容量並びに有効膀胱容量(1回排尿量)の増加作用を示すが、残尿量の有意な増加は認められなかった。

(2)排尿運動の抑制作用^{30,31)}

麻酔ラット及びイヌにおいて膀胱充滿時の律動的収縮(排尿運動)の回数減少が認められた。

(3)電気刺激による膀胱収縮の抑制作用^{34,35)}

骨盤神経を非切断あるいは切断した麻酔イヌにおいて骨盤神経の電気刺激による膀胱収縮力の低下作用がいずれも認められた。

2. 摘出膀胱に対する作用^{36,37)}

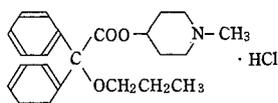
膀胱平滑筋においてアセチルコリン及び塩化カリウムによる収縮(ラット、イヌ及びモルモット)と経壁電気刺激による収縮(ラット、イヌ及びウサギ)の抑制が用量依存的に認められた。

3. 作用機序

摘出膀胱においてアセチルコリン及び塩化カリウム収縮を抑制し、ムスカリン受容体への親和性を有し、アトロピンで抑制されない経壁電気刺激収縮の抑制作用を示す。また、骨盤神経の切断末梢端刺激による膀胱収縮が抑制されることより、本剤の作用は膀胱平滑筋にあることが示唆される。一方、主代謝物であるM-1は平滑筋直接作用を、M-2は抗コリン作用を有する。本剤は平滑筋直接作用及び抗コリン作用を有し、主として平滑筋直接作用により排尿運動抑制作用を示すと推定される。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



※一般名: プロピペリン塩酸塩(Propiverine Hydrochloride)

化学名: 1-Methyl-4-piperidyl diphenylpropoxyacetate hydrochloride

分子式: C₂₃H₂₉NO₃·HCl

分子量: 403.94

融点: 213~217°C

性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末である。水又はエタノール(99.5)にやや溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、酢酸エチルにほとんど溶けない。

【包装】

パップフォー錠10 PTP包装: 100錠(10錠×10)、
140錠(14錠×10)、
500錠(10錠×10×5)

バラ包装: 100錠、500錠

パップフォー錠20 PTP包装: 100錠(10錠×10)、
140錠(14錠×10)、
500錠(10錠×10×5)

バラ包装: 100錠、500錠

パップフォー細粒2% ヒートシール: 0.5g×60包、

1. 主要文献

- 1) 高安久雄 他: 診療と新薬, 27(1)75(1990)
- 2) 高安久雄 他: 臨床医薬, 6(4)745(1990)
- 3) 高安久雄 他: 臨床医薬, 6(4)761(1990)
- 4) 高安久雄 他: 医学のあゆみ, 153(8)459(1990)
- 5) 高安久雄 他: 西日本泌尿器科, 52(2)248(1990)
- 6) 岩坪暎二 他: 西日本泌尿器科, 52(2)233(1990)
- 7) 阿曾佳郎 他: 泌尿器外科, 3(5)671(1990)
- 8) 大森弘之 他: 西日本泌尿器科, 52(2)241(1990)
- 9) 高木隆治 他: 泌尿器外科, 3(3)321(1990)
- 10) 渡邊決 他: 新薬と臨牀, 39(4)699(1990)
- 11) 小島弘敬 他: 新薬と臨牀, 39(6)1153(1990)
- 12) 横山修 他: 泌尿器科紀要, 36(4)517(1990)
- 13) 大友英一 他: 薬理と治療, 18(4)1731(1990)
- 14) 伊藤国夫 他: 薬理と治療, 30(12)1023(2002)
- 15) 伊藤国夫 他: 薬理と治療, 30(1)37(2002)
- 16) 帆足英一 他: 小児科臨床, 51(5)1039(1998)
- 17) 斎藤博 他: 泌尿器外科, 12(4)525(1999)
- 18) 小磯謙吉 他: 社内資料(パップフォー錠の特別調査), 研究報告書No.119(1997)
- 19) 朴英哲 他: 排尿障害プラクティス, 6(3)217(1998)

※※20) 後藤百万: P-4過活動膀胱に対する比較試験, 社内資料, 研究報告書No.338(2009)

※※21) 後藤百万: P-4過活動膀胱に対する高用量試験, 社内資料, 研究報告書No.339(2009)

- 22) 宇田和彦 他: 薬物動態, 4(5)581(1989)
- 23) 井上博之 他: 塩酸プロピペリンの癌原性に関する試験, 社内資料, 研究報告書No.57(1993)
- 24) 西村貴子 他: 薬理と治療, 34(7)859(2006)
- 25) 花岡一雄 他: 塩酸プロピペリン(P-4)の体内動態—ヒトにおける20mg錠1日1回反復経口投与における吸収及び排泄—, 社内資料, 研究報告書No.60(1993)
- 26) 久世治朗 他: 塩酸プロピペリンにおけるヒト代謝反応に関する薬物代謝酵素の同定, 社内資料, 研究報告書No.198(2002)
- 27) 吉田健一郎 他: 塩酸プロピペリンの代謝に及ぼすCYP3A4阻害剤の影響, 社内資料, 研究報告書No.217(2003)
- 28) 飯田理文 他: 塩酸プロピペリンのヒトチトクロムP450分子種に対する阻害試験, 社内資料, 研究報告書No.178(2001)
- 29) 釘宮豊城 他: 臨床薬理, 21(3)555(1990)
- 30) 金子茂 他: 日本薬理学雑誌, 93(2)55(1989)
- 31) 野村鳴夫 他: 日本薬理学雑誌, 94(3)173(1989)
- 32) 金子茂 他: 日本薬理学雑誌, 95(2)55(1990)
- 33) 土田正義 他: 泌尿器科紀要, 36(8)915(1990)
- 34) 長尾光啓 他: 頻尿改善剤Propiverine hydrochlorideのイヌの膀胱機能に及ぼす作用: 経口投与による効果について, 社内資料, 研究報告書No.58(1993)
- 35) 金子茂 他: 日本薬理学雑誌, 94(2)151(1989)
- 36) 金子茂 他: ラットおよびイヌ摘出膀胱におけるP-4の作用, 社内資料, 研究報告書No.59(1993)
- 37) 春野明弘 他: 日本薬理学雑誌, 94(2)145(1989)

2. 文献請求先

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ください。
大鵬薬品工業株式会社 製品情報部 医薬品情報室
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27
TEL 0120-20-4527 FAX 03-3293-2451

®登録商標

製造販売元



大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町1-27

セルニチンポーレンエキス（セルニルトン）

概要

膀胱機能障害に基づく排尿異常の症状は日中の頻尿、就寝中の排尿、残尿感、尿失禁などがあり、生活の質（QOL）を著しく低下させる。排尿障害は加齢的な変化として現れ、特に 65 歳以上の男性では有訴者率上位 5 症状の中に頻尿間が入る。セルニチンポーレンエキスは植物由来成分を有効成分とし加齢による男性の排尿障害に対し効果が期待される。現在、日本、スウェーデン、スイス、フィンランド、韓国で一般用医薬品として販売されている。

1. 一般用医薬品への利用の合理性

（1）スイッチ化の合理性及びリスクベネフィット評価

膀胱機能障害に基づく排尿異常の症状は日中の頻尿、就寝中の排尿、残尿感、尿失禁などがあり、生活の質（QOL）を著しく低下させる。排尿障害は加齢的な変化として現れ、男性では前立腺肥大による頻尿が多く見られ、女性では骨盤底筋肉の衰えから腹圧性尿失禁を多発する。厚生労働省患者調査（平成 19 年度）によると、65 歳以上の男性で、有訴者率上位 5 症状の中に頻尿感が入り、上位 5 傷病に前立腺肥大症が入る。過去 3 年間の調査でも前立腺肥大症の患者は年々と増加傾向にある。このように排尿障害を訴えるのは男性が顕著である。前立腺が肥大するのは老化現象の 1 つともとらえられる。明確な予防策はなく治療により症状をコントロールできても「治る」ということはない。

一般用医薬品の頻尿治療薬は漢方薬が中心である。2006 年に頻尿治療薬フラボキサート塩酸塩（ブラダロン）が一般用医薬品に転用され、レディガード、マイセルコーワとして販売に至った。しかしその薬理作用は抗コリン作用に由来するものであり、前立腺肥大症のある患者への適応は禁忌であることを条件し、女性用の使用に限定されている。

セルニチンポーレンエキス（セルニルトン）は配合成分が植物由来であることから、現存する漢方成分の排尿障害改善薬に類似する。そして作用機序が抗コリン作用に由来しないことから、前立腺の肥大している可能性のある高齢男性にも使用でき、一般用医薬品へのスイッチ化の合理性が大きい。

（2）医療用医薬品として開発の経緯

古来スウェーデンでは花粉を、栄養剤、抗感冒剤、強壯剤などに用いた。本剤は、南スウェーデンのスカニヤ地方に産する 8 種類の植物の混合花粉のエキスを主成分とする。1960 年に花粉製剤セルニルトン錠を前立腺炎の治療に用いその有効性が確認され、その 2 年後には二重盲検法によって有効性が再確認され、慢性前立腺炎及び初期前立腺肥大症に効能を有する薬剤として承認された。我が国では、1969 年 1 月に医療用医薬品として薬価収載され、今日に至る。現在、日本、スウェーデンの他にオーストリア、アルゼンチン、ペルーにおいて販売されている。

(3) 当該分野における位置付け

抗炎症・排尿促進作用を有するセルニチンポーレンエキス（セルニルトン）は、初期の前立腺肥大症に起因する排尿困難、頻尿、残尿などの症状を緩和する目的で使用される。一般用医薬品に転用することにより、加齢に伴う前立腺肥大による諸症状に使用できるものとして期待できる。

(4) 本剤の安定性など

本剤の一部成分は吸湿性であり、相対湿度 60%以上で吸湿率が 6.19～62.39%となる。褐色密栓瓶に入れ、常温 2 年保存で有効成分は安定である。製剤（最終包装）については 25℃、60%RH にて保存期間 5 年間で変化を認めない。無包装では、40℃、3 ヶ月にて含量低下（規格外）、30℃・75%RH、3 ヶ月にて淡褐色に変色（規格外）、光照射（60 万 Lux、1 時間）にて含量低下（規格外）となった。薬剤取扱い上の注意点として、吸湿により変色するので、薬局での取扱いに注意する。開封後は特に防湿にて保存する。

(5) 当該有効成分を配合した医療用医薬品の再審査結果残存の有無

再審査結果は 1990 年 9 月 5 日に通知、公示されている。再審査の結果、効能又は効果において、「前立腺肥大症」については「初期前立腺肥大症」と改め、諸症状のうち「尿閉」は削除した。用法及び用量の変更はない。

2. 一般用医薬品としての有効性について

(1) 想定される一般用医薬品の有効性

加齢に伴う前立腺肥大に起因する排尿困難、頻尿、残尿感、排尿痛などの軽度な症状に対する有効性が想定される。薬剤師の的確な服薬指導・生活指導で、一般用医薬品としての存在は十分に発揮できる医薬品である。

(2) 前記を補強する医療用医薬品の有効性

医療用医薬品セルニルトンでは、セルニチンポーレンエキスを 1 錠中に 63 g を配合する 1 規格のものが用いられている。臨床用量は 1 回 2 錠、1 日 2～3 回投与とされている。臨床成績は、比較試験を含む国内臨床試験において、有効率は前立腺肥大症 67.5%、慢性前立腺炎 63.8%で、排尿困難、残尿感、排尿痛などの自覚症状に改善が認められている。その薬理効果は、ラットにおける抗炎症作用、排尿促進作用、抗前立腺肥大作用に基づくものである。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

(1) 医療用医薬品としての安全性プロフィール

① 副作用の概要

副作用評価可能症例は 984 例で、副作用発現例は 28 例（2.85%）であった。その大部分は（24 例、2.44%）は胃腸障害、胃部不快感、食欲不振などの消化器症状であった。他には皮膚の過敏症が報告されている程度で、重篤なものは示していない。

- ② 重大な副作用
該当しない
- ③ 高齢者、妊婦・産婦・授乳婦、小児への投与
該当しない
- ④ 臨床検査結果に及ぼす影響
該当しない
- ⑤ 禁忌、慎重投与
なし
- ⑥ 相互作用
併用禁忌、併用注意はない。
- ⑦ 重要な基本的注意
該当しない。

以上総合すると、安全性の高い医薬品である。

(2) 一般用医薬品とした場合の安全性

- ①相互作用
併用禁忌、併用注意はない。
- ②留意すべき副作用とその対処法
消化器症状の副作用は軽微なものであり、服薬を中止することで症状の消失・軽減を認めるものである。購入者自身において症状が把握できるものであり、薬剤師が十分に服薬指導、販売後の経過観察を行うことにより安全に使用できる。
- ③購入者による的確な症状・疾患把握の可否
頻尿や排尿痛を伴う排尿障害は、日常生活において不快のものである。服薬によって得られる症状の緩和は購入者自身が実感を得るものである。従って、服薬しても症状が緩和されない場合は、薬剤師が十分に服薬指導、販売後の経過観察を行うことにより安全に使用できる。
- ④重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響（推定）
類似の症状を呈する疾患としては、尿路感染症、尿路結石、膀胱癌や前立腺癌等の下部尿路における新生物等が考えられる。血尿、排尿痛、膀胱痛を伴う場合や発症が急性の場合は、これらの疾患に罹患している可能性があるため、医療機関の受診を推奨する必要がある。また、下部尿路閉塞疾患を合併している患者では、それに対する治療を優先させる。
- ⑤医師への初回診察が必要かどうか
症状が軽微であれば初回診察は必要ない。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

- ①次のような場合には使用しないこと。
本剤は、チモシイ、トウモロコシ、ライムギ、ベーゼル、ネコヤナギ、ハコヤナギ、フ

ランスギク、マツの 8 種類の植物の花粉の混合物を微生物消化した後、水と有機溶媒で抽出して得たエキス成分である。植物由来エキス成分であることから、使用する前には含有する植物に対してアレルギーを持つものは使用しないこと。

血尿、尿閉、尿混濁を呈するもの、腰痛、腹痛、嘔気を伴うもの、仙痛発作のあるものは使用しないこと。

②次のような場合には注意して使用すること。

医療用医薬品にて消化器症状の副作用が認められるため、胃腸の弱い人、下痢や便秘の人には注意して使用すること。

(2) 有効性

医療用医薬品のセルニルトンにおいて、比較試験を含む国内臨床試験では前立腺肥大症及び慢性前立腺炎における排尿障害の諸症状に対して有効性を認めている。一般用医薬品としては、男性の加齢に伴う軽度の排尿障害を対象とすることが考えられる。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

①用法・用量：成人（15 歳以上）1 錠中混合植物エキス 63 mg を含有する錠剤を 1 回 2 錠、1 日 2 回服用

②効能・効果：男性の加齢に伴う軽度の次の諸症状（排尿困難、頻尿、残尿及び残尿感、尿線細小）

(4) 包装単位（投与日数の制限）

63 mg / 錠（漫然とした使用を回避するため 1 度に販売できる包装は 2 週間分 56 錠/箱を限度とする）

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

適切な販売を行うために、下記の項目について薬剤師が研修を受けられるような環境を整えるべきである。

①前立腺肥大に起因する症状を緩和させる目的で使用するものであるが、長期に亘って漫然と使用される可能性を防止するため、継続使用の適否について薬剤師が相談応需することが必要である。前立腺肥大症の病態生理や病状に関する情報を得る。必要に応じ、International Prostatic Symptom Score (IPSS) を用いて病状を把握できるようにしておく。

②製剤は吸湿により変色を来すので、製品の保存上の注意などの医薬品情報を得る。

(6) 販売実践ガイダンス等の要否

状態の把握や継続使用の可否、副作用の早期発見と対処に関するガイダンスが必要である。

(7) 参考文献

1) 今日の治療薬 2011（南江堂）

- 2) 今日の OTC 薬 初版 (南江堂)
- 3) 疾患と薬物治療 2008 (医歯薬出版)
- 4) セルニルトン医薬品インタビューフォーム
- 5) セルニルトン添付文書

5. 一般用医薬品としての海外での販売状況

(1) 一般用医薬品としての販売の有無

スウェーデン、スイス、フィンランド、韓国で発売されている。

(2) 販売されている場合には有効成分量、効能・効果、用法及び用量等について、本件等結果による候補成分との比較を行うこと。

一般用医薬品としての効能効果、用法用量は不明である。

6. 付帯資料

※※2009年10月改訂 (第7版)
 ※2007年4月改訂

日本標準商品分類番号
 87259

貯法：開封後は特に防湿に注意
 して保存すること。
 (吸湿により変色する。)
 使用期限：外箱に表示の使用期限内
 に使用すること

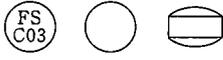
前立腺疾患治療剤

承認番号	14300AMY00323
薬価収載	1969年1月
販売開始	1969年1月
再評価結果	1990年9月

セルニルトン錠

Cernilton Tablet

【組成・性状】※※

販売名	セルニルトン錠
成分・含量	1錠中 セルニチンポーレンエキス 63mg (セルニチンT-60 60mg) (セルニチンGBX 3mg)
添加物	グルコン酸カルシウム水和物、乳糖水和物、リン酸水素カルシウム水和物、バレイショデンブ、アルギン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、黄色4号(タートラジン)、青色2号
性状	淡緑色の裸錠である。
外形	
大きさ	直径：約9.8mm 厚み：約4.9mm
識別コード	FS/C03
備考	セルニチンポーレンエキスは植物の花粉の混合物を微生物消化した後、水で抽出して得た粉末エキス(セルニチンT-60)と、有機溶媒抽出の軟エキス(セルニチンGBX)を、20:1の比率で含む。

	0.1~5%未満	頻度不明
皮膚 [※]		発疹、蕁麻疹等の過敏症状*
消化器	嘔気、食欲不振、胃部不快感、便秘等	

注)このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

*副作用自発報告を含むため頻度不明。

2.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、さら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。)

【臨床成績】^{1),2)}

比較試験を含む国内臨床試験報告23報、総計498症例における有効率は前立腺肥大症67.5% (135/200)、慢性前立腺炎63.8% (190/298)で、排尿困難、残尿感、排尿痛等の自覚症状及び他覚所見に改善が認められた。

【薬効薬理】

◇抗炎症作用

1) 前立腺炎に対する作用³⁾

去勢ラットに17β-エストラジオールを投与し誘発した非細菌性前立腺炎モデルにおいて、腺上皮細胞の低下した分泌機能を回復させ、腺腔内・間質への炎症性細胞の浸潤を抑制した。

2) 炎症に対する作用⁴⁾

ラットにおける卵白アルブミンによる急性足蹠浮腫並びにろ紙ベレット法による肉芽増殖を抑制した。

ウシ血清アルブミンの熱変性、ラット赤血球の熱溶血をそれぞれ抑制した (*in vitro*)。

◇排尿促進作用

1) 膀胱機能に対する作用⁵⁾

無麻酔ラットを用いて測定した膀胱内圧曲線(シストメトログラム)において、排尿時の膀胱最大内圧を増大させた。なお、排尿回数、排尿直前の排尿閾値圧にはほとんど影響しなかった。

2) 下部尿路平滑筋に対する作用 (*in vitro*)⁶⁾

マウスの摘出膀胱筋を収縮させ、この作用はセルニチンT-60に基づくものであった。一方、マウスの尿道筋ではノルエピネフリン収縮を抑制し、また、セルニチンGBXはブタの摘出尿道筋を直接弛緩させた。

【効能・効果】

- 慢性前立腺炎
- 初期前立腺肥大症による次の諸症状
 排尿困難、頻尿、残尿及び残尿感、排尿痛、尿線細小、会陰部不快感

【用法・用量】

1回2錠、1日2~3回経口投与する。
 症状に応じて適宜増減する。

【使用上の注意】

1.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ため、発現頻度については承認時及び1997年6月迄の文献報告を参考に集計した。
 副作用評価可能症例は984例で、副作用発現例は28例(2.85%)で、その大部分(24例, 2.44%)は胃腸障害、胃部不快感、食欲不振等の消化器症状であった。

◇抗前立腺肥大作用⁷⁾

正常ラット及びテストステロンを投与した去勢ラットで前立腺の重量増加をそれぞれ抑制した。一方、精囊、睪丸、副腎等の他臓器の重量及び病理組織学的所見に著変はなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

性状：

(セルニチンT-60)

黄白色の粉末で、特異なおいがあり、わずかに酸味がある。水に溶けやすく、エタノール、エーテル、アセトン又はクロロホルムにほとんど溶けない。水溶液(1→10)のpHは3.5～5.0である。吸湿性である。

(セルニチンGBX)

暗緑色～緑かっ色で常温では粘稠性の液で、冷所で凝固する。特異なおいがあり、味は苦い。エタノール、エーテル、クロロホルム又はアセトンに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【包装】

(PTP)	100錠 (10錠×10)
	500錠 (10錠×50)
	1000錠 (10錠×100)
	1050錠 (21錠×50)

【主要文献】

- 1)セルニルトン錠文献集
- 2)鈴木孝憲 ほか、泌尿器科紀要, 38, 489 (1992)
- 3)花本美津恵 ほか、薬理と治療, 26, 1807 (1998)
- 4)伊藤隆太 ほか、応用薬理, 28, 55 (1984)
- 5)永嶌見子 ほか、薬理と治療, 26, 1801 (1998)
- 6)木村正康 ほか、医学と薬学, 15, 521 (1986)
- 7)伊藤隆太 ほか、応用薬理, 31, 1 (1986)

【文献請求先】※

東菱薬品工業株式会社 学術部
〒100-0006 東京都千代田区有楽町1-10-1
TEL 03-3213-3923
FAX 03-3214-4070

販売元



扶桑薬品工業株式会社

大阪市城東区森之宮二丁目3番11号

製造販売元



東菱薬品工業株式会社

東京都千代田区有楽町1丁目10番1号

ピランテルパモ酸塩錠・DS（医療用販売名コンバントリン）

これまで厚生労働省医薬食品局審査管理課長宛に医学関係学会から寄せら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の意見に対して、その対策等につき日本薬学会としての考え方を以下に記す。

医学関係学会からの意見に対する考え方

指摘意見	医学会名	対策等
⑤ 駆虫薬は適切な診断のもとで適切な用法、用量で使用し、その効果を医学的に検証することが必要である	日本寄生虫学会	既に 1973 年からの使用実績があり、用法、用量は確立されている。具体的な服用量に関しては、薬剤師が体重あたりで換算した服用量を計算し、感染者本人ならびに家族に販売することで問題ないとする（P6 4.(4)）。また、薬剤師に関与させ、販売時に服用後の生活指導などを実施することにより懸念される問題は回避できるものとする（P6 4.(5)）。
⑥ 「集団検診結果をもとに使用する」という前提だが、学校での蟯虫検査実施率の低下など、エビデンスに基づいて指導がなされる制度が維持されなくなりつつある	日本寄生虫学会	本剤の使用に関しては、集団検診結果、蟯虫感染症を指摘された際に使用することで問題ないとする（P4 2.(1)②）。これとは別に、学校における保健指導の充実を図るべきで、貴学会を中心とした関連医学系学会と協力して実施することが必要とする。
⑦ 蟯虫の駆虫については服薬スケジュール、同居家族との同時服薬など、医師による指導が望ましい	日本寄生虫学会	日本薬剤師会等を通して、本剤を販売する薬剤師に対し、寄生虫の生態ならびに寄生虫感染症の予防や治療について研修することで、対応可能とする（P6 4.(6)）。
⑧ 同居家族に 2 歳未満の幼・小児が含まれる場合が多いことが予想され、医師の管理なしでは保護者の不安や混乱が考えられる	日本寄生虫学会	薬剤師に関与させることにより、購入者からの対面による情報収集が可能になり、安全性が未確立の対象者が含まれる家庭において、保護者等の不安や混乱が想定される場合には、受診を勧奨することで対応可能とする（P5 3.(2)⑤）。
⑨ 妊婦、幼・小児などへの安全性が確立していない	日本寄生虫学会	④と関連するが、薬剤師に関与させることにより、購入者からの対面による情報収集が可能になり、安全性が未確立の対象者への使用を避けることは可能とする（P6

		4.(5))。
⑩ 併用薬剤の禁忌について 医師による管理が必要である	日本寄生虫学会	薬剤師に関与させることにより、購入者から服用薬剤の情報を入手できるため、併用禁忌薬剤の把握等の管理は可能と考える(P6 4.(5))。
⑪ 医学的専門知識を欠く人が 寄生虫駆除目的に安易に購入 できることは好ましくない。特に 自己診断に基づく適応外の寄生 虫感染症への使用など乱用も予 想される	日本寄生虫学会	自己診断に基づく安易な使用の防止など適正使用のために、薬剤師に関与させることが必要であると規定している。また、蟻虫検査等により薬剤による駆除が必要と判断されたことを確認の上で販売することで、ご指摘のような乱用は防止できるものとする(P6 4.(5))。
⑫ 駆虫薬の安易な流通によって 医学的に根拠のない服薬を招く 可能性	日本寄生虫学会	⑦の回答と共通するが、自己判断による安易な使用を認めるものではないため、医学的根拠のない服薬を招く可能性はないものとする(P6 4.(5))。

概要

ピランテルパモ酸塩は、蟯虫駆除薬として長年の使用実績があり、有効性ならびに安全性の評価がされている。蟯虫駆除においては、保育園、小学校等で定期的な蟯虫検査において陽性となり感染を指摘された者、ならびに、その家族が集団で服用する必要がある。一般用医薬品とすることで、これらの対象者の服用における利便性の向上が期待できる。

1. 一般用医薬品への利用の合理性

(1) スイッチ化の合理性及びリスク - ベネフィット評価

ピランテルパモ酸塩製剤は、薬事法の改正で処方せん医薬品に指定される以前は、薬局、薬店で蟯虫の駆虫薬として販売されていた。腸管から吸収されないので副作用発現は極めて低く、保育園、小学校等で定期的な蟯虫検査のあとに陽性者家族が集団で服用する際にも安心して使用できる医薬品として定着していた。

現在はいったん医師の診察を受けて処方せんを発行してもらうことが必要なため患者やその家族には利便性の面で課題がある。

再分類されれば、利便性が増すと同時に、薬剤師による直接販売により安全性も担保できる。事実、平成17年以前は処方箋無しでも特段の支障は見当たらなかった。平成24年度には6年制を卒業する優秀な薬剤師も増加することになり、消費者に対する薬剤師の信頼性も増すと思われる。

(2) 医療用医薬品としての開発の経緯

コンバントリン（ピランテルパモ酸塩）はファイザー社中央研究所の J. E. Lynch により開発された駆虫薬である。本剤は消化管から吸収されにくく、腸管全域の蟯虫、回虫、鉤虫（ズビニ鉤虫、アメリカ鉤虫）、東洋毛様線虫のいずれに対しても高濃度に効果的に作用し、1回の服用により優れた駆虫効果を示す。1970年英国、カナダで発売され、本邦では1973年に承認され、第11改正日本薬局方より収載された。

以前は処方せん無しでも薬局等で販売されていた成分であるが、改正薬事法により平成17年4月1日から処方せん医薬品として取り扱われている。

(3) 当該分野における位置づけ

駆虫薬として、現在わが国では、鞭虫用としてメベンダゾール、回虫用としてサントニン。包虫（エキノコックス）用としてエスカゾールが医療用として使用されている。加えて、本剤は蟯虫、回虫、鉤虫（ズビニ鉤虫、アメリカ鉤虫）、東洋毛様線虫に適用のある駆虫薬として広く使用されている。本剤は、1回の服用により優れた効果を発揮し、寄生虫症の治療における標準的治療薬である。

現在、一般用医薬品の駆虫薬として使用されているのはパモ酸ピルビニウム製剤だけであり、適応は「蟯虫の駆除」のみである。

(4) 本剤の安定性等

有効成分の安定性（温度・湿度・光）：各種条件下で長期保存後も変化は認められず安

定であった。但し、原末は光により黄橙色となるが、力価の変化は無い。

- (5) 当該有効成分を配合した医療用医薬品の再審査結果残存の有無
該当しない。

2. 一般用医薬品としての有効性について

(1) 想定される一般用医薬品の有効性

①対象疾患の病態、症状

蟯虫はそれ自体お腹の痛みや他の症状をひきおこすことはほとんどない。夜間眠っているあいだに肛門周辺に卵を産みつけ、それが肛門のかゆみの原因になるので不眠、イライラの原因となる。

②一般用医薬品としての効能に対する有効性

対象を蟯虫に絞りなおかつ集団検査の結果、陽性と判明した個人およびその家族を対象とした駆虫に有効と考えられる。

(2) 前記を補強する医療用医薬品の有効性

①用量反応試験

該当資料なし

②比較試験

回虫症に対する二重盲検比較試験を含む各種寄生虫症に対する比較臨床試験における本剤の成績（陰転率）は次の通りである。

蟯虫症：90.8%（177 / 195）、回虫：93.7%（252 / 269）、鉤虫症：[ズビニ鉤虫 97.4%（37 / 38）—アメリカ鉤虫 78.7%（207 / 263）]、東洋毛横線虫症：93.3%（83 / 89）。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

(1) 医療用医薬品としての安全性プロフィール

①副作用の概要

開発時及び発売後3年間の調査において、9,544例中372例（3.90%）に副作用が認められ、その主なものは腹痛（1.34%）、頭痛（1.17%）、悪心・嘔吐（1.16%）等であった。

②重大な副作用

該当しない

③高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること

④妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊娠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まわると判断される場合にのみ投与すること。

⑤小児に対する投与

2歳未満の乳・小児に対する安全性は確立していないので、2歳未満の乳・小児に投与する場合には、慎重に投与すること。

⑥禁忌

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) ピペラジン系駆虫薬を投与中の患者（両剤の駆虫作用が拮抗し効果が減弱する恐れがある）

⑦慎重投与

該当しない

⑧相互作用（併用禁忌のみ）

ピペラジン系駆虫薬（両剤の駆虫作用が拮抗し効果が減弱する恐れがある）

（2）一般用医薬品とした場合の安全性

①薬剤間相互作用

ピペラジン系駆虫薬との併用は禁忌

②留意すべき副作用とその対処方法

腹痛（1.34%）、頭痛（1.17%）、悪心・嘔吐（1.16%）などの報告があるが、重大な副作用は認められていない。

③消費者による的確な症状・疾患把握の可否

蟯虫に関しては学童の集団検診で陽性と判断された場合の駆虫が対象となるので本剤使用の的確性は高い。

それ以外の寄生虫に関しては自己診断が困難なので医師の診察が必要であろう。

④重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響（推定）

本剤は集団検診結果をもとに使用するものであり、とくに問題はないと考えられる。

⑤医師の初回診察の必要性

2歳未満の乳・小児および集団検診によらないものは医師の診察が必要である。

⑥同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性

1回投与で十分な駆虫ができるので繰り返しの使用は服薬指導や添付文書による注意で防げる。仮に繰り返し使用したとしても消化管からほとんど吸収されないので危険性はほとんどないと考えられる。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

（1）安全性

・消化管からほとんど吸収されないので危険性はほとんどないと考えられる。ただし2歳未満の乳・小児に対する安全性は確立していないので医師の受診を勧めるようにすべきである。

・ピペラジン系駆虫薬との併用は効果減弱の恐れがあるので併用禁忌とする。

・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は禁忌とする。

（2）有効性

蟯虫の駆除に限定する。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

①用法・用量

通常体重 1kg 当りピランテルとして 10mg を 1 回服用する。(2 歳以上)

食事に関係なく投与することができ、また下剤を使用する必要はない。

コンバントリンドライシロップは、用時適量の水を加えシロップ剤として投与するが、そのまま経口投与することもできる。

(なお、服用量は用法・用量に従い通常 1 回の投与でよいとされているが、幼若虫はその口腔が狭く薬剤の粒子が幼若虫の口から取り込まれにくく、そのため幼若虫に対しての効果はあまり期待できないといわれる。従って、それらの幼若虫がさらに成長した時点、つまり初回投薬 10 日後に再投薬を行い、完全駆虫をすることが望ましいとする影井らの説がある)

②効能・効果

蟯虫の駆除

(4) 包装単位 (投与日数の制限)

薬剤師が体重当たり換算で服用量の計算を行い使用者本人ならびに家族分の服用錠数あるいはドライシロ算定した上で、販売量を決めることとなる。包装単位に特に制限は求めないが、開封販売を前提としない場合は、小包装から大包装まで複数用意されることが望まれました。

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

販売時に、併用禁忌薬の併用の有無や妊婦、2 歳未満の小児の有無を確認し、必要に応じて医師の受診を勧奨する。また、自己判断による安易な投与の防止、ならびに体重換算にもとづく服用量の決定や服薬指導、服用後の生活指導を要するため薬剤師による関与が必要である。

(6) 薬剤師の研修 (必要ない場合は項目は立てない)

- ・ 寄生虫の生態や寄生虫感染症の予防や治療について

(7) 販売実践ガイドランスの要否

特に必要ないと考えられる。

(8) 参考文献

- 1) コンバントリン インタビューフォーム、2007 年 11 月
- 2) 影井昇：日本医事新報 (3586)：136, 1993

5. OTC 医薬品として海外での販売状況

(1) OTC 医薬品としての販売の有無

ピランテルパモは、すでに仏、スペイン、ポルトガル、フィンランド、チェコ、スロバキア、米、カナダ、メキシコ、豪州、NZ、韓国、中国、フィリピン、シンガポールで一般用医薬品として使用されており、わが国においても医療用医薬品からの転用により消費者へのメリットは大きいと考える。

(2) 販売されている場合には有効成分量、効能・効果、用法及び用量等について、本検討結果による候補成分との比較を行うこと

米国における現状は下記に示すとおりである。

【有効成分量】 180mg カプセル、50mg/mL 液、144mg/mL 液、50mg/mL 懸濁液

【効能・効果】 蟯虫、鞭虫、回虫、鉤虫の駆除

【用法・用量】 体重 1kg あたり 11mg を 1 日 1 回 3 日間

6. 付帯資料

1) コンバントリン錠、ドライシロップ 添付文書、2009 年 9 月改訂（第 2 版）

*2009年9月改訂（第2版、販売名変更等に伴う改訂）
2007年10月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
876429

広域駆虫剤

処方せん医薬品：
注意—医師等の処方せん
により使用すること

*コンバントリン錠100mg

COMBANTRIN® TABLETS 100mg

ピランテルパモ酸塩製剤

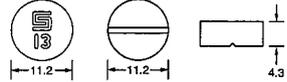
貯 法：しゃ光・室温保存
使用期限：外箱に記載

* 承認番号	22100AMX00533000
* 薬価収載	2009年9月
販売開始	2007年11月
国際誕生	1970年9月

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2)ピペラジン系駆虫薬を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

*【組成・性状】

販売名	コンバントリン錠100mg
成分・分量 [1錠中]	日局 ピランテルパモ酸塩をピランテルとして100mg
外形・大きさ (mm)	
色/剤形/識別コード	淡黄色/素錠/13
添加物	アルギン酸、トウモロコシデンプン、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム

【効能・効果】

回虫、鉤虫、蟯虫、東洋毛様線虫の駆除

【用法・用量】

通常体重1kg当りピランテルとして10mgを1回経口投与する。

体重換算による服用量の概算は、次表の通りである。

体 重	20kg	30kg	40kg	50kg以上
服 用 量	2錠	3錠	4錠	5錠

本剤は食事に関係なく投与することができ、また下剤を使用する必要はない。

なお、投与は1回のみである。

【使用上の注意】

1. 相互作用

併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピペラジン系 駆虫薬	両剤の駆虫作用が減弱 するおそれがある。	両剤の駆虫作用が拮抗 したとの報告がある ¹⁾ 。

2. 副作用²⁾

総症例9,544例中372例（3.90%）に副作用が認められ、その主なものは腹痛（1.34%）、頭痛（1.17%）、悪心・嘔吐（1.16%）等であった。（副作用調査終了時）

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。

種類	頻度	1%以上又は 頻度不明	0.1~1%未満	0.1%未満
精神・神経系		頭痛、嗜眠*1、 不眠*1	めまい	
消化器		腹痛、悪心・嘔吐	下痢、食欲不振	
肝 臓		AST(GOT)の上昇*2		

種類	頻度	1%以上又は 頻度不明	0.1~1%未満	0.1%未満
過 敏 症*3		痒疹*1、蕁麻疹*1		発疹
そ の 他		冷汗*1、多汗*1	倦怠感	

*1：文献報告又は外国での報告のため頻度不明。

*2：肝障害のある患者には慎重に投与すること（少数例に一過性の軽微なAST(GOT)上昇の報告がある。文献報告のため頻度不明。）

*3：発現した場合には投与を中止すること。

3. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠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まわると判断される場合にのみ投与すること。

5. 小児等への投与

2歳未満の乳・小児に対する安全性は確立していないので、2歳未満の乳・小児に投与する場合には、慎重に投与すること。

6. 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、更には穿孔をお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】

健常成人5例にピランテルパモ酸塩500mg（ピランテルとして）を経口投与した場合、糞中には4例で60~65%、1例で93%の排泄率を示し、尿中には全例とも1~3%の排泄率を示し、いずれもその大部分が48時間以内に排泄された³⁾。

経口投与した場合、3時間後に血中にピランテル関連物質として0.2~1.1µg/mLが検出されたが⁴⁾、そのほとんどは代謝物と考えられ、5時間以内にほぼ消失した⁴⁾（⁴⁾は外国人データ：参考）。

【臨床成績】

本剤の各種寄生虫症に対する臨床試験の成績は次表の通りである。

寄生虫別疾患名	陰 転 率	
蟯 虫 症 ⁵⁻⁸⁾	90.8% (177/195)	
回 虫 症 ⁹⁻¹¹⁾	93.7% (252/269)	
鉤 虫 症	ズビニ鉤虫 ^{12,13)}	97.4% (37/ 38)
	アメリカ鉤虫 ¹⁴⁻¹⁶⁾	78.7% (207/263)
東 洋 毛 様 線 虫 症 ¹⁷⁾	93.3% (83/ 89)	

【薬効薬理】

ピランテルパモ酸塩は、イヌ回虫あるいはイヌ鉤虫による感染動物（イヌ）及びネズミ蟯虫による感染動物（マウス）のいずれに対しても、1回投与により優れた駆虫効果を示している¹⁸⁻²⁰⁾。

本剤の駆虫効果は、虫体の神経—筋伝達を遮断して運動麻痺を起こすことによるものと考えられている¹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ピランテルパモ酸塩 (Pyrantel Pamoate)

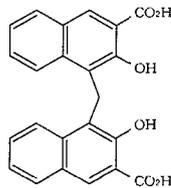
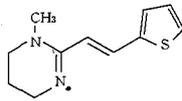
化学名：1-Methyl-2-[1 (E)-2-(thien-2-yl) vinyl]-1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidine mono[4,4'-methylenebis(3-hydroxy-2-naphthoate)]

分子式：C₁₁H₁₄N₂S · C₂₂H₁₆O₂

分子量：594.68

融点：256～264℃(分解)

構造式：



性状：ピランテルパモ酸塩は、淡黄色～黄色の結晶性粉末で、におい及び味はない。N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、メタノール又はエタノール(95)に極めて溶けにくく、水、酢酸エチル又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

*【包装】

コンバントリン錠100mg：30錠 (PTP)

*【主要文献】

- 1) Aubry, M. L. et al. : Br. J. Pharmacol. 38 : 332, 1970
- 2) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報 No36 (日本医事新報 No2871 : 108, 1979)
- 3) 木村 義尚ほか：応用薬理 5(3) : 347, 1971
- 4) 佐藤製薬株式会社 社内資料：Pyrantel pamoate のヒトにおける代謝研究
- 5) 堀 栄太郎：寄生虫学雑誌 20(2) : 142, 1971
- 6) 佐藤製薬株式会社 社内資料：広島県豊浜町における蟯虫症集団治療の試み
- 7) 横川 宗雄ほか：寄生虫学雑誌 19(6) : 593, 1970
- 8) 山本 久ほか：寄生虫学雑誌 20(5) : 359, 1971
- 9) 小林 昭夫ほか：寄生虫学雑誌 19(3) : 296, 1970
- 10) 佐藤製薬株式会社 社内資料：Pyrantel pamoate と Piperazine malate による回虫駆除効果効果比較
- 11) 石崎 達ほか：医学のあゆみ 83(2) : 106, 1972
- 12) 堀 栄太郎：寄生虫学雑誌 20(2) : 87, 1971
- 13) 佐藤製薬株式会社 社内資料：Pyrantel pamoate に依る鉤虫治療成績
- 14) 石崎 達ほか：寄生虫学雑誌 20(3) : 164, 1971
- 15) 横川 宗雄ほか：寄生虫学雑誌 19(3) : 301, 1970
- 16) 佐藤製薬株式会社 社内資料：Pyrantel pamoate のアメリカ鉤虫 (Necator americanus) 集団駆除効果について
- 17) 谷 重和ほか：秋田県農村医学会雑誌 21(2) : 11, 1975
- 18) 尾崎 文雄ほか：寄生虫学雑誌 20(3) : 188, 1971
- 19) 林 滋生ほか：寄生虫学雑誌 20(3) : 195, 1971
- 20) 影井 昇ほか：寄生虫学雑誌 20(3) : 222, 1971

*【文献請求先】

佐藤製薬株式会社 医薬事業部

〒107-0051 東京都港区元赤坂1丁目5番27号

TEL. 03-5412-7817

FAX. 03-3796-6560

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

ヒアルロン酸ナトリウム点眼液（医療用販売名ヒアレイン）

これまで厚生労働省医薬食品局審査管理課長宛に医学関係学会から寄せら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の意見に対して、その対策等につき日本薬学会としての考え方を以下に記す。

医学関係学会からの意見に対する考え方

指摘意見	医学会名	対策等
① ドライアイでは患者による的確な症状・症状把握が不可能である。	日本眼科学会	本成分であるヒアルロン酸ナトリウムのスイッチ OTC 医薬品の使用を想定しているのは、「ドライアイ」ではなく、一般用医薬品として既に汎用されている、涙液補助を目的とした人工涙液タイプの点眼薬が奏功する目の乾きの症状で、全身性疾患に由来しないものを対象としている。
② ヒアルロン酸ナトリウム点眼液アルロン酸ナトリウム点眼液の効能・効果は、角結膜上皮障害である。	日本眼科学会	本成分であるヒアルロン酸ナトリウムのスイッチ OTC 医薬品の使用を想定しているのは、角結膜上皮障害をとまなう「ドライアイ」ではなく、一般用医薬品として既に汎用されている、涙液補助を目的とした人工涙液タイプの点眼薬が奏功する目の乾きの症状で、全身性疾患に由来しないものを対象としている。
③ ヒアルロン酸ナトリウム点眼液の対象となるドライアイでは、眼科医による継続的な診療が必要である。	日本眼科学会	今回想定する使用対象は、人工涙液タイプの点眼薬が奏功する目の乾きの症状で、全身性疾患に由来しないものである。したがって、使用後 1 週間を経ても、目の乾き等の症状に改善が認められない場合、薬剤師が眼科医への受診を勧奨することを要件とすることで、漫然とした使用による重篤な合併症等を防止できると考える。
④ ヒアルロン酸ナトリウム点眼液は重症度に応じて適切に使用する必要がある。	日本眼科学会	今回想定しているのは、「ドライアイ」ではなく、一般用医薬品として既に汎用されている、涙液補助を目的とした人工涙液タイプの点眼薬が奏功する程度の軽症の目の乾きの症状で、全身性疾患に由

		来しないものを対象としている。このため、1週間程度使用しても改善が認められないような重症度の場合は、他の病気の可能性を考慮して薬剤師が受診を勧奨することを要件とすることとしている。
⑤ 角結膜上皮障害を伴うドライアイにヒアルロン酸ナトリウム点眼液等の治療薬が眼科医による診療なしに漫然と使用された場合、重篤な合併症が起こる可能性がある(点眼薬に含まれる防腐剤による影響など)。	日本眼科学会	今回想定している使途は、角結膜上皮障害をともなう「ドライアイ」ではなく、涙液補助を目的とした人工涙液タイプの点眼薬が奏功する軽症の目の乾きの症状で、全身性疾患に由来しないものを対象としている。1週間程度の使用で改善しない場合は、薬剤師が受診勧奨することを要件としている。また、点眼薬に含まれる防腐剤による障害に対しては、防腐剤を含まない1回量使用型である「ミニ」タイプを用いることで対処可能と考える。
① 全身性の慢性炎症性疾患である関節リウマチ患者では、眼の合併症として、シェーグレン症候群、ドライアイ、角膜炎、ぶどう膜炎、強膜炎などを発症するため、その初期治療にあたっては、眼科医との協力が必要である。	日本リウマチ学会	今回想定している軽症の目の乾きについて、1週間程度の使用によっても改善しない場合は、薬剤師が医師と連携し受診を勧奨することを要件とすることで、潜在的な患者を早期に発見することにも繋がると考えられる。

概要

コンタクトレンズの使用や、パソコン、ゲームなどモニターを見る機会がきわめて多い現代社会では、涙の分泌量が減ったり、量は十分でも涙の組成が変化したりすることによって、目の表面を潤す力が低下した状態である目の乾きの症状を持つ人が増えている。目の乾きの症状を緩和する人工涙液は、これまで、涙成分である塩化ナトリウム、塩化カリウムの他に、アスパラギン酸カリウム、コンドロイチン硫酸ナトリウムを含有するものだけが一般用医薬品として市販されている。目の表面を保護し、涙液を安定化させることで目の乾きを防ぐ効果のあるヒアルロン酸ナトリウム製剤が、一般用医薬品としての新たな選択肢の一つとして加わることは有用であると考えられる。

1. 一般用医薬品への転用の合理性

(1) スイッチ化の合理性及びリスクベネフィット評価

コンタクトレンズの使用や、パソコン、ゲームなどモニターを見る機会がきわめて多い現代社会では、涙の分泌量が減ったり、量は十分でも涙の組成が変化したりすることによって、目の表面を潤す力が低下した状態である目の乾きの症状を持つ人が増えている（現在、日本では1000万人もの対象者がいると言われている）。

点眼液の一般用医薬品としては、現在、一般点眼薬（目の疲れ、目のかゆみ、結膜充血、眼瞼炎などの症状を抑える成分含有）、アレルギー用点眼薬（花粉、ハウスダクトなどによる目のアレルギー症状を緩和する成分含有）、抗菌性点眼薬（細菌感染による結膜炎やものもらいなどの症状を緩和する成分含有）、人工涙液（目の疲れ、涙液補助、コンタクトレンズ装用時の不快感などの症状を緩和する成分（涙と類似）含有）及び洗眼薬（目の洗浄により眼病の予防を目的とする成分含有）などがある。しかし、目の乾きの症状を緩和する人工涙液は、これまで、涙成分である塩化ナトリウム、塩化カリウムの他に、アスパラギン酸カリウム、コンドロイチン硫酸ナトリウムを含有するものだけが一般用医薬品として市販されている。目の表面を保護し、角膜や結膜を起因とする傷の治癒を助けるとともに、涙液を安定化させることで目の乾きを防ぐ効果のあるヒアルロン酸ナトリウム製剤が、一般用医薬品としての新たな選択肢の一つとして加わることは、日々多忙でかつ酷使する目のケアを滞りがちな一般国民のセルフメディケーションの一助として、利に叶うものであり、その有用性も高いのではないかと考えられる。

また、開封後の品質保全のために、通常の点眼薬に含有される防腐剤（ベンザルコニウム）によるアレルギー等を防止する観点からは、防腐剤フリーの1回量包装である製剤（ヒアレインミニ）を、一般用医薬品に転用する意義は大きい。

(2) 医療用医薬品としての開発の経緯

本剤は、雄鶏の鶏冠から分離抽出、精製されたヒアルロン酸ナトリウムを主成分とする点眼薬である。十分に精製純化したヒアルロン酸ナトリウムは、眼球内に注入してもほとんど炎症性反応を起こさないこと、さらには、角結膜上皮障害に対する薬理作用を有することが見出され、角結膜上皮障害治療用点眼薬として開発され、有用性が認められたことから、1995年1月承認され発売された（1回量包装であるヒアレインミニも同時発売）。な

お、眼科手術補助剤としては、1986年4月に承認され、同年8月に発売されている。

(3) 当該分野における位置付け

目の乾きの症状を緩和する目的で、これまで市販されている一般用医薬品の点眼薬は、人工涙液（涙成分である塩化ナトリウム、塩化カリウムの他に、アスパラギン酸カリウム、コンドロイチン硫酸ナトリウムを含有する点眼薬）のみである。これを数時間ごとに眼にさすことで、目の乾きの症状を和らげてきた。本剤の主成分であるヒアルロン酸ナトリウムは、コンドロイチン硫酸ナトリウムなどの人工涙液と同様の保水性及び涙液の安定性及び粘弾性を持つ。

(4) 本剤の安定性等

有効成分の長期保存試験の結果、室温、暗所で36カ月、5mlプラスチック点眼容器、最終製品（箱入り）保存で、ともに変化なし。苛酷試験（50℃、7日間）で、最終製品（梱包状態）は変化なし。また、25℃、1000ルクス（120万ルクス・時）下で、5mlプラスチック点眼容器、0.4mlプラスチック点眼容器ともに変化なし。加速試験（40℃、75RH、暗所で6カ月）で、5mlプラスチック点眼容器、最終製品（箱入り）ともに変化なし。

(5) 当該有効成分を配合した医療用医薬品の再審査結果残存の有無

1995年1月20日～1999年1月19日の再審査期間を経て、2003年3月26日に再審査結果が公表され、従来の効能効果、用法用量が確認されている（1回量包装であるヒアレインミニの再審査も同時）。

2. 一般用医薬品としての有効性について

(1) 想定される一般用医薬品の有効性

①対象疾患の病態、症状

目の乾きの症状には、涙の分泌量不足が原因で起こる涙液欠乏性の場合と、涙の成分に異常があり涙がすぐに蒸発してしまうために起こる蒸発性の場合とがある。また、まれであるが涙液欠乏性の場合には、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群といった全身疾患の症状の1つとして発現することもある。

一般用医薬品が対象とするのは、人工涙液タイプの点眼薬が奏功する目の乾きの症状で、全身性疾患に由来しないものである。

②一般用医薬品としての効能に対する有効性

従来の人工涙液型基剤との比較試験において、有意な差が見られた。承認時までの臨床試験での有効率は62.4%（247/396例）であり、一般用医薬品として、目の乾きの症状改善に有効であると考えられる。

(2) 前記を補強する医療用医薬品の有効性

①用量反応試験

目の乾き（ドライアイ等）に伴う角結膜上皮障害患者（n=150）を対象とし、0.05%、0.1%

及び0.3%ヒアルロン酸ナトリウム点眼薬を1回1滴、1日6回4週間（びまん性表層角膜炎の場合は8週間）投与し、至適濃度の検討を行った。その結果、有効性評価対象例中全般改善度では濃度間に有意な差は認められなかったが、0.1%以上の濃度で60%以上の改善率が得られ、0.1%群の改善率が最も高かった。概括安全度でも濃度間に有意な差は認められなかったが、0.1%群の副作用発現率が最も低かった。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

(1) 医療用医薬品としての安全性プロフィール

①副作用の概要

シェーグレン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼球乾燥症候群等の内因性疾患に伴う角結膜上皮障害においては、長期に使用される可能性があるため、標準観察期間を1年間とする長期使用に関する特別調査を実施した。

安全性解析対象症例（n=324）における副作用発現症例率は、3.09%（10/324例）であり、承認時迄の長期投与試験の副作用発現症例率2.44%（1/41例）と比較して、有意な差は認められなかった。また、使用成績調査の副作用発現症例率1.61%（61/3788例）と比較しても、有意な差は認められなかった。主な副作用の種類は、眼瞼そう痒感3件、眼刺激（症状）3件、眼瞼炎2件であり、長期使用において、副作用の種類に特徴的なものは認められなかった。また、副作用発現までの平均投与期間は、28.6日であった。

②重大な副作用

該当しない（設定されていない）

③高齢者への投与

該当しない（設定されていない）

使用成績調査結果では、65歳以上の高齢者の副作用発現症例率は2.25%（29/1287例）であり、65歳未満の副作用発現症例率1.28%（32/2501例）と比較して、有意に高かった（ $p<0.05$ 、 χ^2 検定）。

④妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当しない（設定されていない）

使用成績調査結果では、妊婦7例において、副作用の発現は認められなかった。また、出生児の状態等につき追跡調査を行った結果、1例のみ出産後に来院があり、産婦は異常なしであったが、出生児の状態は確認できなかった。他の患者は使用成績調査終了後来院がなく、以後の経過は不明である。

⑤小児に対する投与

該当しない（設定されていない）

使用成績調査結果では、15歳未満の小児142例において、副作用の発現は認められなかった。

⑥禁忌

該当しない（設定されていない）

⑦慎重投与

該当しない（設定されていない）

⑧相互作用（併用禁忌のみ）

該当しない（設定されていない）

（２）一般用医薬品とした場合の安全性

①薬剤間相互作用

該当しない（設定されていない）

薬剤間相互作用ではないが、他の点眼薬と併用する場合は、点眼の間隔を3～5分程度あけて行う必要がある。

②留意すべき副作用とその対処方法

過敏症として、眼に対してそう痒感、刺激感、結膜充血、眼脂などがある。副作用が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

③消費者による的確な症状・疾患把握の可否

目の乾きは、目の疲れ、不快感、乾いた感じ、重い感じなど、消費者が明確な自覚症状をともなって発症するので、的確な判断は可能である。

④重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響

重篤な他の疾患として、ドライアイ類似のシェーグレイン症候群やステイブン・ジョンソン症候群などのような重篤な角結膜上皮障害が挙げられるが、自覚症状が類似しているため、1週間の継続使用によっても症状が改善する傾向の無い場合には、専門の医療機関への受診を勧奨する。

⑤医師の初回診察の必要性

特に必要はないと考えられる。ただし、使用後1週間を経ても、目の乾き等の症状に改善が認められない場合、眼科医への受診を勧奨する。

⑥同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性

長期投与試験（標準観察期間を1年間）によって報告された主な副作用の種類は、眼瞼そう痒感3件、眼刺激（症状）3件、眼瞼炎2件である。長期使用において、副作用の種類に特徴的なものは認められなかったことから、危険性が少ないと考えられる。ただし、使用後1週間を経ても、目の乾き等の症状に改善が認められない場合、他の疾患由来の症状の可能性があることから、眼科医への受診を勧奨する。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

（１）安全性

・主な副作用は、眼瞼そう痒感、眼刺激感、結膜充血、眼瞼炎等である。重大な副作用は報告されておらず、安全性に問題はないと考えられる。また、一般用医薬品としては防腐剤フリーの点眼液のみとすることでより安全性を高める。

・他の点眼薬と併用する場合は、点眼の間隔を3～5分程度あけて行うよう指導する。

（２）有効性

目の乾き、目の疲れなどの症状の改善。コンタクトレンズを装着している時の不快感の

改善として問題ない。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

①用法・用量

0.1%点眼液を1回1滴、1日5～6回点眼する。

②効能・効果

目の乾き、目の疲れなどの症状の改善。コンタクトレンズを装用している時の不快感の改善

(4) 包装単位（投与日数制限）

防腐剤フリーの1回使い切り型点眼薬0.4mL/本 x40本。

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

重篤な他の疾患との区別をするためにも、薬剤師の関与が必要。

(6) 薬剤師の研修

- ・目の乾きの病態生理について
- ・目の乾きの症状を引き起こす全身性疾患について

(7) 販売実践ガイダンスの要否

特に必要ないと考えられる。

参考文献

- 6) ヒアレイン点眼液インタビューフォーム(2010年11月)
- 7) サンテドライケア添付文書
- 8) 今日の治療薬 2010(南江堂)

5. OTC医薬品として海外での販売状況

- (1) OTC医薬品としての販売の有無
特になし。

6. 付帯資料

- (1) 添付文書
参考文献を参照。

**2010年7月改訂 (第10版、高濃度5mL製剤追加)
*2009年10月改訂

日本標準商品分類番号
871319

角結膜上皮障害治療用点眼剤

ヒアレイン®点眼液0.1% ヒアレイン®ミニ点眼液0.1%

****ヒアレイン®点眼液0.3% ヒアレイン®ミニ点眼液0.3%**

Hyalein® ophthalmic solution

Hyalein® Mini ophthalmic solution

精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液

	ヒアレイン点眼液0.1%	**ヒアレイン点眼液0.3%	ヒアレインミニ点眼液0.1%	ヒアレインミニ点眼液0.3%
承認番号	21800AMX10517000	22200AMX00735000	21800AMX10518000	21800AMX10519000
薬価収載	2006年12月	2010年11月	2006年12月 健保等一部限定適用	
販売開始	1995年6月	2010年11月	1995年6月	
再審査結果	2003年3月	—	2003年3月	

貯法：気密容器、室温保存

使用期限：ヒアレイン点眼液0.1%、ヒアレイン点眼液0.3%

外箱及びラベルに記載 (3年)

ヒアレインミニ点眼液0.1%、ヒアレインミニ点眼液0.3%

外箱及びアルミビロに記載 (3年)

Santen

**〔組成・性状〕

販売名	ヒアレイン点眼液0.1%	ヒアレイン点眼液0.3%	ヒアレインミニ点眼液0.1%	ヒアレインミニ点眼液0.3%
*有効成分	精製ヒアルロン酸ナトリウム			
含量(1mL中)	1mg	3mg	1mg	3mg
添加物	イブシロン-アミノカプロン酸、エドト酸ナトリウム水和物、塩化カリウム、塩化ナトリウム、ベンザルコニウム塩化物、pH調節剤		イブシロン-アミノカプロン酸、エドト酸ナトリウム水和物、塩化カリウム、塩化ナトリウム、pH調節剤	
pH	6.0~7.0			
浸透圧比	0.9~1.1			
性状	無色澄明、粘稠性のある無菌水性点眼剤			

〔効能・効果〕

下記疾患に伴う角結膜上皮障害

・シェーグレン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼球乾燥症候群(ドライアイ)等の内因性疾患

・術後、薬剤性、外傷、コンタクトレンズ装用等による外因性疾患

(ヒアレインミニ点眼液0.1%、ヒアレインミニ点眼液0.3%の保険請求については、シェーグレン症候群又はスティーブンス・ジョンソン症候群に伴う角結膜上皮障害に限る)

〔用法・用量〕

1回1滴、1日5~6回点眼し、症状により適宜増減する。なお、通常は0.1%製剤を投与し、重症疾患等で効果不十分の場合には、0.3%製剤を投与する。

〔使用上の注意〕

1. 副作用

承認時迄の調査及び使用成績調査の総症例4,208例中、副作用が認められたのは74例(1.76%)であった。主な副作用は眼

痒そう痒感19件(0.45%)、眼刺激感15件(0.36%)、結膜充血10件(0.24%)、眼瞼炎7件(0.17%)等であった。(再審査終了時)副作用が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

頻度	0.1~5%未満	0.1%未満
種類		
過敏症	眼瞼炎、眼瞼皮膚炎	—
眼	そう痒感、刺激感、結膜炎、結膜充血、びまん性表層角膜炎等の角膜障害、異物感	眼脂、眼痛

2. 適用上の注意

1) 投与経路：点眼用のみ使用すること。

2) 投与時：

(1) 薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意するよう指導すること。

(2) 使用の際は、最初の1~2滴は点眼せずに捨てるよう指導すること(開封時の容器破片除去のため)。(ヒアレインミニ点眼液0.1%、ヒアレインミニ点眼液0.3%のみ)

(3) 開封後は1回きりの使用とするよう指導すること。

(ヒアレインミニ点眼液0.1%、ヒアレインミニ点眼液0.3%のみ)

(4) ソフトコンタクトレンズを装用したまま使用しないよう指導すること。

(ヒアレイン点眼液0.1%、ヒアレイン点眼液0.3%のみ)

〔薬物動態〕

1. 血中濃度¹⁾

健康成人男子(6名)の片眼に1日目0.1%、2日目0.5%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を1回1滴、1日5回点眼し、3日目より0.5%点眼液を1日13回7日間点眼した。点眼開始前、3日目、9日目(最終日)及びその翌日の血清中ヒアルロン酸濃度を測定した。その結果、全ての被験者における全測定時点で点眼前と同様に定量限界(10µg/mL)以下であった。(本剤が承認されている濃度は0.1%及び0.3%である。)

2. 動物における眼組織内移行²⁾

(参考：ウサギ)

ウサギ正常角膜上に0.1%¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウム点眼液50μLを1回点眼したとき、外眼部組織(眼球結膜、外眼筋、強膜)に高い放射能が検出され、特に眼球結膜では8時間後まで検出された。角膜では30分後にわずかに検出されただけであった。

一方、上皮剥離したウサギ角膜上に0.1%¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を同様に点眼したとき、正常角膜に比し、点眼1時間後において角膜及び房水に高い放射能が検出された。

〔臨床成績〕

二重盲検試験を含む臨床試験で、眼球乾燥症候群(ドライアイ)、シェーグレン症候群、コンタクトレンズ装用等種々の原因に伴う角結膜上皮障害患者に対する成績は次のとおりである。

製 剤	改善率(%) [改善以上]
ヒアレイン点眼液0.1%	67.5(83/123) ^{6)~8)}
ヒアレイン点眼液0.3%	64.6(51/79) ^{7),10)}
ヒアレインミニ点眼液0.1%	52.1(75/144) ^{3)~6)}
ヒアレインミニ点眼液0.3%	76.0(38/50) ^{9),10)}

〔薬効薬理〕

1. 作用機序

ヒアルロン酸ナトリウムはフィブロネクチンと結合し、その作用を介して上皮細胞の接着、伸展を促進すると考えられる^{11),12)}。また、その分子内に多数の水分子を保持することによって優れた保水性を示す¹³⁾。

2. 角膜創傷治癒促進作用¹⁴⁾

(ウサギ)

外科的に角膜上皮下の基底膜まで剥離したウサギ角膜上皮剥離モデルに対し、0.1~0.5%ヒアルロン酸ナトリウムを点眼したとき、剥離24時間後より基剤点眼群と比較して有意な創傷面積の減少が認められた。

3. 角膜上皮伸展促進作用¹⁵⁾(ウサギ *in vitro*)

ウサギ摘出角膜片の培養系において、ヒアルロン酸ナトリウムは対照群(培養液のみ)と比較して有意に角膜上皮細胞層の伸展を促進した。

4. 保水作用¹³⁾*(in vitro)*

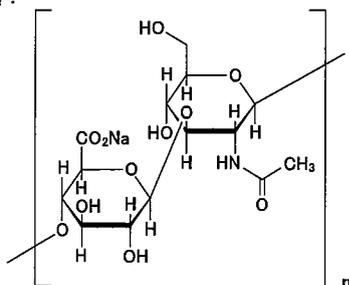
0.1%~1.0%ヒアルロン酸ナトリウム溶液を寒天平板に滴下したとき、水分蒸発による寒天重量の減少を濃度依存的に抑制した。

*〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：精製ヒアルロン酸ナトリウム

(Purified Sodium Hyaluronate)

構造式：

分子式：(C₁₄H₂₀NNaO₁₁)_n

分子量：平均分子量50万~120万

性 状：本品は白色の粉末、粒又は繊維状の塊である。

本品は水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

本品は吸湿性である。

**〔包装〕

ヒアレイン点眼液0.1%：

プラスチック点眼容器 5 mL × 5本、5 mL × 10本、
5 mL × 50本

ヒアレイン点眼液0.3%：

プラスチック点眼容器 5 mL × 10本、5 mL × 50本

ヒアレインミニ点眼液0.1%、ヒアレインミニ点眼液0.3%：

プラスチック点眼容器 0.4 mL × 100本、0.4 mL × 500本

〔主要文献及び文献請求先〕

＜主要文献＞

- 1) ヒアルロン酸点眼液の第一相臨床試験、
参天製薬(株)社内資料 [51601]
- 2) ヒアルロン酸ナトリウム(HA)の白色
ウサギにおける眼内移行、参天製薬(株)社内資料 [51614]
- 3) 榛村重人他：あたらしい眼科 10, 611(1993) [51603]
- 4) 濱野 孝他：あたらしい眼科 10, 627(1993) [51606]
- 5) 糸井素純他：あたらしい眼科 10, 617(1993) [51607]
- 6) 濱野 孝他：日本コンタクトレンズ学会誌 36,
57(1994) [51610]
- 7) 角膜上皮障害に対するヒアルロン酸
点眼液の臨床効果—至適濃度の検討—、
参天製薬(株)社内資料 [51602]
- 8) 北野周作他：日本眼科紀要 44, 487(1993) [51605]
- 9) 北野周作他：あたらしい眼科 10, 603(1993) [51608]
- 10) 重症角結膜上皮障害に対する0.3%ヒアルロン酸
ナトリウム点眼液の有効性および安全性、
参天製薬(株)社内資料 [62493]
- 11) M. Nakamura et al. : J. Cellular Physiol., 159, 415
(1994) [51599]
- 12) M. Nakamura et al. : Current Eye Res., 13, 385
(1994) [51600]
- 13) M. Nakamura et al. : Cornea 12, 433(1993) [51598]
- 14) 中村雅胤他：日本眼科紀要 46, 1256(1995) [51653]
- 15) M. Nakamura et al. : Current Eye Res., 11, 981
(1992) [51597]

＜文献請求先＞

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ください。
参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室
〒533-8651(個別郵便番号) 大阪市東淀川区下新庄3-9-19
電話 06-6321-7056

製造販売元



参天製薬株式会社
大阪市東淀川区下新庄3-9-19

メナテトレノン製剤（医療用販売名 グラケーカプセル 15mg）

概要

骨粗鬆症による骨折を予防することは高齢化社会がますます進展するわが国において重要な課題である。一方、現在ビタミンKやビタミンDはサプリメントとして広く販売され消費者の自己判断により摂取されていることから、本来治療的介入を要する骨粗鬆症患者の受診機会を遅らせていることが懸念される。医薬品として40年近くの使用実績があるビタミンK製剤メナテトレノンを一般用医薬品として転用し、閉経後女性および高齢者に限定して骨量低下の抑制を図れば、骨粗鬆症の予防に有益である。同時に薬剤師に販売関与させることで、低リスク者の服薬管理とともに、高リスク者への早期受診勧奨が可能となり、全体として骨粗鬆症に起因する骨折予防への貢献が期待される。

1. 一般用医薬品への転用の合理性

(1) スイッチ化の合理性及びリスクベネフィット評価

わが国は急速な高齢化に伴い骨粗鬆症患者が年々増加しており、その数は現時点で1,100万人と推定されている。骨粗鬆症による大腿骨頸部骨折は年間12万件を超えると推定され、椎体・大腿骨などの骨折頻度の上昇は要介護者の増加を引き起こし家族および社会に大きな負担となる。とくに女性においては閉経後急速に骨量が減少するため、骨粗鬆症罹患数・大腿骨頸部骨折ともに男性に比べて約4倍高いとされている。骨粗鬆症を予防し、高齢者の骨折を防止することは、介護予防をめざす国民健康の視点から重要な課題である。

骨粗鬆症の治療薬として、ビスフォスフォネート、カルシトニン、エストロゲン製剤、活性型ビタミンD3、イプリフラボン、ビタミンK2、カルシウムなどの製剤が医療用医薬品として用いられている。骨粗鬆症患者数は1,100万人と推定されているが、治療的介入を受けている患者は約250～300万人と推定され、骨量減少傾向を示すものの骨折危険性が低い層は治療の対象とはなっていない。現在、骨粗鬆症の予防を効能として謳った医薬品は存在しないものの、ビタミンKやビタミンDはすでにサプリメントとして国内外で販売されており、近年の骨粗鬆症に対する国民意識の高まりと相まって広く摂取されている。

ビタミンK2製剤メナテトレノンは、1972年に国際誕生し長年の使用実績を有する医薬品である。日本においても1995年に医療用医薬品として販売が開始され、2009年には再審査が終了し、有効性と安全性に関して一定の評価が確立している。

近年、健康診断における骨密度測定が普及するに従い、一般国民の骨粗鬆症に対する認識は高まっている。軽度な腰痛程度では積極的に医療機関を受診する行動はとらないものの、高齢や閉経による骨量減少は将来の骨粗鬆症や骨折のリスクを高める。他方で、予防を目的に消費者の自己判断によるサプリメント摂取機会は高まっており、本来治療的介入を必要とする骨粗鬆症患者の受診を遅らせることが懸念される。このような現在の状況に対して、本剤を一般用医薬品に転用することにより、骨粗鬆症予備群が日常的に薬剤師に相談できる機会を提供し、骨折危険性を有する者を早期に発見して受診勧奨を行うことができる。これにより、低リスク者においては一般用医薬品による管理機会を提供すると

もに、高リスク者への早期の受診勧奨を実施することで、骨粗鬆症に起因する骨折の予防を図ることができる。

(2) 医療用医薬品としての開発の経緯

1960年 Bouckaert らによってビタミン K が骨折の治癒過程を促進するとの報告がなされた。1974年、 γ -カルボキシグルタミン酸 (Gla) というアミノ酸が発見され、Gla 残基はカルシウムイオンに強い親和性を有し、ビタミン K は Gla 残基の形成に不可欠な因子であることが明らかにされた。次いで 1975年には骨の中に Gla を含有するタンパク (オステオカルシン) の存在が確認され、ビタミン K が骨形成をはじめとする骨代謝に深く関与していることが明らかとなった。

エーザイ(株)は 1965年から研究を開始したが、1981年より本格的に開発に着手しビタミン K₂ (メナテトレノン) が骨芽細胞に直接作用し、骨基質たんぱく質であるオステオカルシンの γ -カルボキシグルタミン酸 (Gla) 残基を生成(Gla 化)すると共に、骨形成を促進することにより骨代謝回転を高める。同時に骨吸収を抑制し骨粗鬆症の骨代謝の不均衡を改善し、骨量の維持作用を示すことを明らかにした。臨床研究では、吸収の良好な服用しやすい小型ソフトカプセル剤を検討し、その臨床的有用性が証明され、1995年6月製造承認を取得した。

再審査期間：10年間（1995年6月30日～2005年6月29日：終了）

薬価基準収載年月日：1995年8月25日

再審査結果通知年月日：2009年6月19日

再審査結果の内容：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない

(3) 当該分野における位置付け

骨粗鬆症の治療薬には、大きく 1) 骨吸収抑制薬：(1)カルシトニン製剤、(2)ビスフォネート製剤、(3)イプリフラボン、(4)エストロゲン製剤 (5)SERM (selective estrogen receptor modulator) と、2) 骨形成促進薬（ビタミン K₂、カルシウム製剤、ビタミン D₃ とその誘導体）に分けられる。骨粗鬆症に対して薬剤を投与する目的は、骨粗鬆症による骨折を減少させることにより、骨折によって引き起こされる諸症状を緩和することにある。

高齢者に対しては大腿骨骨折防止効果を有するビスフォスフォネートを第一選択とするが、座位が困難、病識が乏しく服薬継続が困難、比較的若年者、乳がんの既往歴、冠動脈疾患のハイリスク患者にはラロキシフェンが第一選択薬となる。第一選択薬を使用できず、骨密度が低いあるいは骨代謝マーカーが高い場合はエチドロネートを、易転倒性がある、あるいは服用回数を少なくしたい場合は活性型ビタミン D₃ 製剤を、ucOC（低カルボキシル化オステオカルシン）値が高い場合やビタミン K 摂取不足が予想される胃切除後の骨量減少、アルコール多飲者、肝・胆道系疾患の合併者、抗生物質の長期使用者など低回転型骨粗鬆症患者にはビタミン K₂ 製剤を選択すると良いとされている。

骨粗鬆症治療の予防と治療ガイドライン 2006 版における推奨グレード

薬物	骨密度増加	椎体骨折防止	非椎体骨折予防	総合評価
アレンドロネート	A	A	A	A
リセドロネート	A	A	A	A
ラロキシフェン塩酸塩	A	A	B	A
エチドロネート	A	B	B	B
活性型ビタミン D3 製剤	B	B	B	B
カルシトニン製剤	B	B	C	B
ビタミン K2 製剤	B	B	B	B
女性ホルモン製剤	A	A	A	C
カルシウム製剤	C	C	C	C

上記は骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会（2006）における推奨度である。A は強く勧められる、B は勧められる、C は勧められる根拠がないとされている。

（４）本剤の安定性等

有効成分メナテトレノンの安定性については、温度、湿度に対しては安定であるが、光・アルカリ性 pH に不安定であり分解して着色が強くなる。メナテトレノンは液性がアルカリ性に傾くにつれて分解が促進する。

P T P 包装時の製剤については、苛酷試験（60℃・6 時間、80℃・6 時間）において含量、カプセル軟化変形にほとんど変化がない。したがって、橙色のカプセル剤など適切な製剤化と包装によって、保存安定性を確保することができる。

（５）当該有効成分を配合した医療用医薬品の再審査結果の有無

再審査結果は、2009 年 6 月 19 日に通知された。

2. 一般用医薬品としての有効性について

（１）想定される一般用医薬品の有効性

閉経後女性および高齢者の骨粗鬆症予備群における骨量低下を防止することを目的とする。すなわち、軽度の骨密度低下を健康診断で指摘された者での骨粗鬆症の発症の予防を対象とする。

骨粗鬆症は骨密度の低下と骨質の劣化により骨折を引き起こし、高齢者にとって予後が悪く QOL を大きく損ねる疾患である。本剤の適応を想定する退行期骨粗鬆症の発症要因は閉経あるいは老人性と分類される。一方、ステロイド性骨粗鬆症は異なる病態生理であるため本剤の適応疾患からは除外する。

骨粗鬆症は骨のリモデリングに変調を来す疾患である。ビタミン K2 製剤は骨形成を促進

し、血清オステオカルシン濃度を上昇させる。すでに退行期骨粗鬆症における骨量維持効果と疼痛改善効果が認められており、服用により骨量低下の防止が期待できる。

(2) 前記を補強する医療用医薬品の有効性

医療用の骨粗鬆症治療薬には、1) 主に骨吸収を抑制するビスフォスフォネート製剤、カルシトニン製剤、エストロゲン製剤、2) 主に骨形成を促進する活性型ビタミンD3製剤、カルシウム製剤などがあり、本剤を転用した一般用医薬品による管理が不十分な場合は、医師を受診することによって、より作用の強力な骨粗鬆症治療を受けることができる。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

(1) 医療用医薬品としての安全性プロフィール

①副作用：総症例 6,321 例中、302 例 (4.78%) に副作用が報告されている。重篤なものは認められず、その主なものは胃部不快感(0.84%)、上腹部通(0.32%)、悪心(0.25%)、下痢(0.19%)等の胃腸障害(2.18%)、発疹(0.27%)、そう痒症(0.17%)等の皮膚および皮下組織障害(0.76%)、頭痛(0.17%)、浮動性めまい(0.09%)などの神経系障害(0.33%)などであった。臨床検査の異常(1.11%)は、血中尿素増加(0.27%)、AST増加(0.25%)、ALT(0.21)など認められたが重篤なものはなかった。

②重大な副作用：特に認められない。

③高齢者への投与：長期にわたって投与されることが多い薬剤なので、投与中は患者の状態を十分に観察すること。

④妊婦・産婦・授乳婦等への投与：妊娠、授乳婦への投与に関する安全性は確立していない(使用経験がない)

⑤小児に対する投与：小児に対する安全性は確立していない。

⑥禁忌：ワルファリンカリウム投与中の患者

⑦慎重投与：特になし。

⑧相互作用(併用禁忌)：ワルファリンの薬効が減弱する。患者がワルファリン療法を必要とする場合はワルファリン療法を優先し、本剤を投与しない。

(2) 一般用医薬品とした場合の安全性

①薬剤間相互作用：

ワルファリン療法を受けている者が本剤を服用するとワルファリンの作用が減弱し血液凝固能の管理ができなくなるため、本剤を服用してはならない。

②留意すべき副作用とその対処方法

重篤な副作用は認められないが、報告されている副作用の中では胃部不快感や下痢などの胃腸障害が比較的多い(全体の約2%)なので、その症状が重い場合は、服用を中止し受診を勧奨する。

③消費者による的確な症状・疾患把握の可否：

骨量減少は初期の場合は自覚症状がないため深く静かに進行するが、近年、健康診断における骨密度測定が普及するに従い、消費者が自身の骨粗鬆症リスクを認識することは可能である。

④重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響：

骨粗鬆症進行例では本剤のみによる治療は不十分であり骨折を来す危険性がある。そのようなケースは作用のより強力な医療用医薬品によって治療を行う必要があるが、薬剤師による販売時の介入により適切に受診勧奨を行うことで対応が可能である。ステロイド性骨粗鬆症は異なる病態生理であるため本剤の適応疾患からは除外する。

⑤医師の初回診察の必要性：

原則として、軽度の骨密度低下を健康診断で指摘された者を対象とし、医師による初回診療を必須とはしない。

健康診断において骨密度低下が指摘されたものの、その程度は軽微であり治療的介入が必要ではないケースで、骨粗鬆症の予防を目的にセルフ・メディケーションの適応が考えられる。この場合は、定期的に薬剤師に販売時インタビューを実施させ対応する。もし骨粗鬆症の進行が推定される場合は一般用医薬品を販売せず受診勧奨を行う。

一方で、医師による診察を受診した結果、骨密度低下は軽微で骨折危険性は低いため、作用の強力な医療用医薬品による治療的介入は当面必要ではないと判断されたケースは、サプリメントよりも効果の確実な本剤の一般用医薬品が有用と考える。上記と同様に、もし骨粗鬆症の進行が推定される場合は一般用医薬品を販売せず受診勧奨を行う。

⑥同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性：

本剤の有効成分メナテレンオンは、過量分は体内で代謝されるために蓄積による有害反応は生じない。むしろ効果不十分な際や骨粗鬆症進行例では本剤のみによる治療は適切ではなく、作用のより強力な医療用医薬品によって治療を行う必要がある。漫然と販売・服用することを避け、受診勧奨により適切な治療を促すことが重要である。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

医療用医薬品としての1日用量は45mgであるため、一般用医薬品への転用にあたっては45mgを1日最大用量とする。

(2) 有効性

すでに医療用医薬品としての実績を有し、骨量低下の進展抑制に有効である。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

【効能・効果】

閉経後女性および高齢者における骨量低下の抑制

【用法・用量】

1回15mgを1日3回内服

(4) 包装単位（投与日数の制限）

90錠（30日分）

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

高齢者における骨量低下には大きな個人差があるため、本剤を必要とするか否かについては、薬剤師に個別に対応させる必要がある。また、薬剤師による質問や相談対応により、骨粗鬆症が進展し骨折の高リスク者であると思われる場合は、早期の受診勧奨を実施させる必要がある。さらに、ワルファリン使用に関して毎回直接に確認し、もしワルファリン治療を受けている場合は販売してはならない。本剤使用中に、発疹、発赤、掻痒の訴えがあった場合には服用を中止するよう指導する。

(6) 薬剤師の研修

下記の項目について研修を必須とする。

- 1) 骨粗鬆症の病態、症状、診断法および治療法全般について
- 2) 受診勧奨すべき患者の見分け方
- 3) 骨粗鬆症治療におけるビタミンK2製剤の位置づけ
- 4) 本剤の副作用
- 5) ワルファリンとの相互作用機序
- 6) 本剤の医療用医薬品としての有効性・安全性に関する臨床成績
- 7) 類似の効能を謳う市販サプリメントや特定保健食品について

(7) 販売実践ガイダンス等の要否

前記(6)の項目を網羅する販売実践ガイダンスを作成し、販売に当たる薬剤師への研修および販売時のガイダンスとして用いることを条件とする。

(8) 参考文献

- 1) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編（2006年）
- 2) 「グラケーパーセル 15mg」インタビューフォーム（2009年12月改定）
- 3) エーザイ株式会社 「グラケーパーセル 15mg」添付文書
- 4) <http://www.shiga-med.ac.jp/~koyama/analgesia/analog-osteoprosisi.html>
- 5) 今日の治療薬 2010年 南江堂

5. 一般用医薬品としての海外での販売状況**(1) 一般用医薬品としての販売の有無**

海外では発売されていない。

(2) 販売されている場合には、有効成分量、効能・効果、用法及び用量等について、本検討結果による候補成分との比較を行うこと
海外では発売されていないため、該当しない

付帯資料

医薬品添付文書「グラケーカプセル 15mg」

**2009年11月改訂 (第9版)
*2009年5月改訂

日本標準商品分類番号

87316

骨粗鬆症治療用ビタミンK₂剤

グラケー[®]カプセル 15mg Glakay[®]

〈メナテトレノン製剤〉

**〔貯法〕 室温保存

PTP包装はアルミ袋開封後、バラ包装は開栓後、高温・湿気を避けて保存すること（カプセル皮膜の軟化・変色及びPTPへのはりつきが起こることがある）。

〔使用期限〕 外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。

承認番号	20700AMZ00525000
薬価収載	1995年8月
販売開始	1995年10月
**再審査結果	2009年6月
国際誕生	1972年6月

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

ワルファリンカリウム投与中の患者〔相互作用〕の項参照

*【組成・性状】

1. 組成

本剤は、1カプセル中にメナテトレノン15mgを含有する橙色の軟カプセル剤である。なお、添加物としてL-アスパラギン酸、黄色5号、カルナウバロウ、硬化油、酸化チタン、ゼラチン、D-ソルビトール液、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、プロピレングリコール脂肪酸エステル、モノオレイン酸グリセリンを含有する。

*2. 製剤の性状

販売名	剤形識別コード	外形	性状
グラケーカプセル15mg	軟カプセル	○グラケー	カプセル 橙色 内容物 淡黄色の粘稠な液又は半固形物
	—*	長径(mm)・短径(mm)・質量(mg) 9.6 5.6 190	

※「グラケー」の印字あり

【効能・効果】

骨粗鬆症における骨量・疼痛の改善

【用法・用量】

通常、成人にはメナテトレノンとして1日45mgを3回に分けて食後に経口投与する。

**【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1)本剤の適用にあたっては、厚生省「老人性骨粗鬆症の予防及び治療に関する総合的研究班」の診断基準（骨量減少の有無、骨折の有無、腰背痛の有無などの総合による）等を参考に、骨粗鬆症との診断が確立し、骨量減少・疼痛がみられる患者を対象とすること。
- (2)発疹、発赤、痒痒等があらわれた場合には投与を中止すること。

2. 相互作用

併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリンカリウム (ワーファリン)	ワルファリンの期待薬効が減弱する可能性がある。 患者がワルファリン療法を必要とする場合はワルファリン療法を優先し、本剤の投与を中止する。プロトロンビン時間、トロンボテストなど血液凝固能検査を実施し、ワルファリンが維持量に達するまで定期的にモニタリングを行う。	ワルファリンは肝細胞内のビタミンK代謝サイクルを阻害し、凝固能のない血液凝固因子を産生することにより抗凝固作用、血栓形成の予防作用を示す製剤である。本剤はビタミンK ₂ 製剤であるため、ワルファリンと併用するとワルファリンの作用を減弱する。

3. 副作用

**総症例6,321例中、302例（4.78%）の副作用が報告されている。（再審査終了時）

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
** 消化器	胃部不快感、腹痛、下痢、悪心、口内炎、食欲不振、消化不良、便秘	口渇、舌炎、嘔吐	
** 過敏症	発疹、痒痒	発赤	
** 精神神経系	頭痛	めまい、ふらつき、しびれ	
** 循環器		血圧上昇、動悸	
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTPの上昇等		
泌尿器	BUNの上昇等		頻尿
** その他	浮腫	眼の異常、関節痛	倦怠感

4. 高齢者への投与

高齢者に長期にわたって投与されることが多い薬剤なので、投与中は患者の状態を十分に観察すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、授乳婦への投与に関する安全性は確立していない（使用経験がない）。

6. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

(裏面につづく)

7. 適用上の注意

(1)投与時

本剤は空腹時投与で吸収が低下するので、必ず食後に服用させること。

なお、本剤は脂溶性であるため、食事に含まれる脂肪量が少ない場合には吸収が低下する。〔薬物動態〕の項参照

(2)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に刺入し、更には穿孔をお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

健康成人男子9名に本剤1カプセル(15mg)を食後単回経口投与したところ、平均血漿中メナテレン濃度は投与後約1時間のラグタイムの後上昇し、投与後約6時間でピークに達した(図1)。なお、若年成人及び高齢者各6名に本剤1回1カプセル(15mg)を1日3回食後に7日間反復経口投与したところ、初回投与時に比し最終投与時のC_{max}及びAUCは、若年成人ではほぼ同様の値を示した。一方、高齢者では各々約1.3倍、約1.5倍に上昇したが、朝投与前の血漿中濃度は投与3日以降上昇しなかった。(①②)

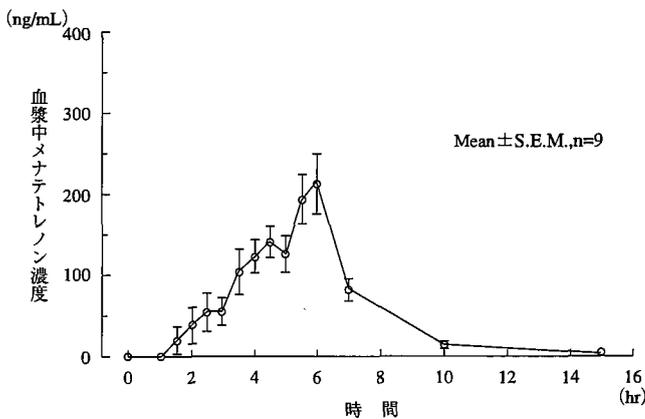


図1 本剤1カプセルを経口投与した時の平均血漿中濃度推移

本剤1カプセルを経口投与した時の薬物動態パラメータ

C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)
253.2±82.4	4.72±1.52	870.7±149.6

(Mean±S.D., n=9)

2. 食事の影響

健康成人男子3名に本剤1カプセル(15mg)を一晩絶食後あるいは朝食摂取30分以内に経口投与し、血漿中メナテレン濃度推移を検討したところ、一晩絶食後投与では本剤の吸収は低下した(図2)。(③)

また、健康成人男子18名を6名ずつ3群に分け、クロスオーバー法により、脂肪含有量の異なる3種類の食事(脂肪含有量:8.8g、20.0g、34.9g)摂取30分以内に本剤1カプセル(15mg)を経口投与し、血漿中メナテレン濃度推移を検討したところ、本剤の吸収は食事に含まれる脂肪量に応じて増大した。なお、上記健康成人男子18名のうち12名に、さらに高い脂肪を含有する食事(脂肪含有量:53.8g)摂取30分以内に本剤1カプセル(15mg)を経口投与し、血漿中メナテレン濃度推移を検討したところ、本剤の吸収は脂肪含有量34.9gの食事を摂取した時と同程度であった(図3)。(④)

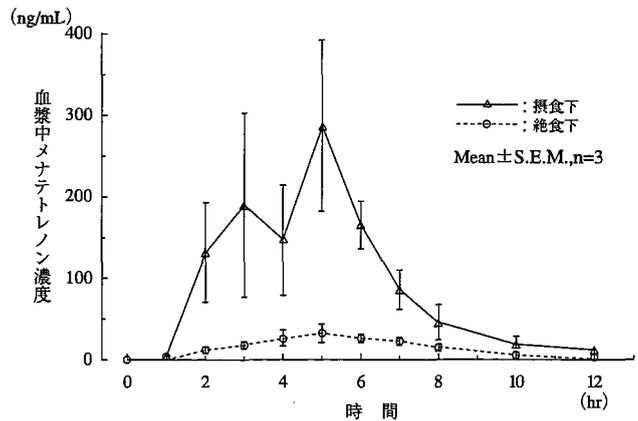


図2 絶食下(空腹時)あるいは摂食下(朝食後)に本剤1カプセルを経口投与した時の平均血漿中濃度推移

絶食下(空腹時)あるいは摂食下(朝食後)に本剤1カプセルを経口投与した時の薬物動態パラメータ

投与方法	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)
絶食下投与	32.3±18.2	4.3±1.2	165.00±73.54
摂食下投与	354.0±165.0	3.3±1.5	1,114.50±227.86

(Mean±S.D., n=3)

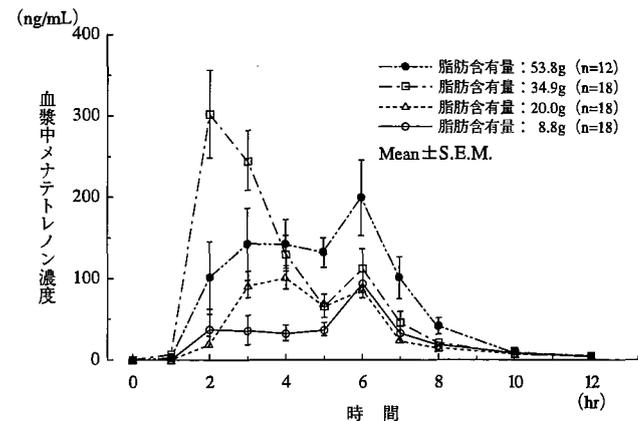


図3 脂肪含有量の異なる4種類の食事摂取後に本剤1カプセルを経口投与した時の平均血漿中濃度推移

脂肪含有量の異なる4種類の食事摂取後に本剤1カプセルを経口投与した時の薬物動態パラメータ

脂肪含有量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)
8.8 g	133.4±80.5	5.3±1.5	370.6±194.2
20.0 g	139.7±43.3	4.4±1.3	485.2±150.1
34.9 g	409.4±159.1	3.0±1.5	1,024.4±341.4
53.8 g	297.1±157.8	4.3±1.7	991.2±392.0

(Mean±S.D., n=18, ただし、脂肪含有量53.8gの場合はn=12)

(参考): 脂肪含有量8.8gの献立内容

内容	量 (g)	脂肪 (g)
ご飯	180	0.90
味噌汁	207	2.45
煮物	170	0.18
温泉卵	84	5.10
いちごジャムゼリー	56	0.04
バナナ(1本)	100	0.10
合計	797	8.77



【臨床成績】

臨床効果

1. 退行期骨粗鬆症における効果

閉経後及び老人性骨粗鬆症における効果は、中等度改善以上で51.9% (164例/316例)、軽度改善以上で84.5% (267例/316例) であり、骨量維持効果と疼痛改善効果が認められた。また二重盲検試験によって本剤の有用性が確認されている。(5)(6)

なお、二重盲検試験 (第Ⅲ相比較試験) における疼痛改善効果は本剤単独投与時では57.2% (87例/152例)、鎮痛剤併用時では61.1% (66例/108例) であった。

2. 二次性骨粗鬆症における効果

腎性骨異常栄養症、アルコール性骨減少症及びステロイド性骨減少症を含む二次性骨粗鬆症における効果は中等度改善以上で30.9% (17例/55例)、軽度改善以上では60.0% (33例/55例) であった。

【薬効薬理】

1. 実験的骨粗鬆症に対する改善作用

(1)40週齢のラットの両側卵巣を摘除し、低カルシウム飼料で3カ月間飼育することにより骨粗鬆症病態を作製した後、メナテトレノンの30及び100mg/kg/日を6カ月間経口投与すると大腿骨の破断強度、骨中カルシウム量及びヒドロキシプロリン量の低下が抑制された。また卵巣摘除と同時にメナテトレノンの3及び30mg/kg/日の経口投与を開始し、6カ月間継続すると、骨破断強度、骨幹部中カルシウム量及びヒドロキシプロリン量の低下が抑制された。(7)

(2)13週齢のラットの両側卵巣を摘除し、メナテトレノンの30mg/kg/日を8週間投与すると、海綿骨骨梁における三次元構造の連結性の減少が抑制された。(8)

(3)ラットにおける副腎皮質ホルモン (プレドニゾン10mg/kg/日、週3回) の4週間筋注後にみられる骨破断強度及び骨中カルシウム量の低下はメナテトレノンの21mg/kg/日の4週間経口投与により抑制された。(9)

2. 作用機序

(1)骨形成促進作用

ヒト骨芽細胞培養系において、メナテトレノン 2.25×10^{-6} mol/L は単独及び $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ との共存下で石灰化を促進した。また細胞層中のオステオカルシン量も $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の共存下で増加した。(10)(11)

(2)骨吸収抑制作用

マウス頭頂骨の器官培養系において、メナテトレノンは $\text{IL-1}\alpha$ 、 PGE_2 、 PTH 及び $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ により惹起される骨吸収を $3 \times 10^{-6} \sim 3 \times 10^{-5}$ mol/L の濃度で抑制した。また、マウス骨髄細胞培養系において、メナテトレノンは $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ による破骨細胞の分化誘導を $3 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-5}$ mol/L の濃度で抑制した。(12)(13)

(3)血清オステオカルシン濃度に対する作用

骨粗鬆症患者120名に対し、メナテトレノン45mg/日を2年間投与したところ、血清オステオカルシン濃度は上昇し、非カルボキシル化オステオカルシン濃度は低値を示した。(14)

【有効成分に関する理化学的知見】

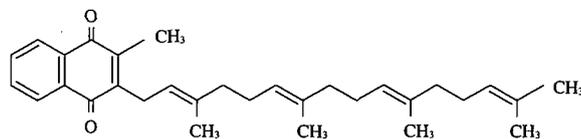
一般名：メナテトレノン (Menatetrenone)

化学名：2-Methyl-3-[(2E,6E,10E)-3,7,11,15-tetramethylhexadeca-2,6,10,14-tetraen-1-yl]-1,4-naphthoquinone

分子式： $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{O}_2$

分子量：444.65

構造式：



物理化学的性状：

メナテトレノンは黄色の結晶、結晶性の粉末、ろうようの塊又は油状である。

本品はヘキサンに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、2-プロパノールにやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

本品は光によって分解し、着色が強くなる。

融点：約37℃

【包装】

グラケープカプセル15mg100カプセル (PTP)
210カプセル (PTP21C×10)
500カプセル (バラ)・1,000カプセル (PTP)
2,100カプセル (PTP21C×100)・3,000カプセル (PTP)

【主要文献】

- | | 文献請求番号 |
|---|----------|
| ① 石井美佳ら：臨床医薬, 8, 571 (1992) | KTZ-0815 |
| ② 石井美佳ら：薬理と治療, 23, 2637 (1995) | KTZ-0825 |
| ③ 石井美佳ら：薬理と治療, 23, 2677 (1995) | KTZ-0826 |
| ④ Uematsu, T. et al. : J. Pharma. Sci., 85, 1012 (1996) | KTZ-0855 |
| ⑤ 折茂 肇ら：新薬と臨牀, 41, 1249 (1992) | KTZ-0763 |
| ⑥ 折茂 肇ら：臨床評価, 20, 45 (1992) | KTZ-0764 |
| ⑦ Akiyama, Y. et al. : Jpn. J. Pharmacol., 62, 145 (1993) | KTZ-0794 |
| ⑧ Mawatari, T. et al. : J. Bone Mineral Res., 15, 1810 (2000) | KTZ-0953 |
| ⑨ Hara, K. et al. : Bone, 14, 813 (1993) | KTZ-0796 |
| ⑩ Koshihara, Y. et al. : Calcif. Tissue Int., 59, 466 (1996) | KTZ-0857 |
| ⑪ Koshihara, Y. et al. : J. Bone Mineral Res., 12, 431 (1997) | KTZ-0865 |
| ⑫ Hara, K. et al. : J. Bone Mineral Res., 8, 535 (1993) | KTZ-0799 |
| ⑬ Akiyama, Y. et al. : Eur. J. Pharmacol., 263, 181 (1994) | KTZ-0801 |
| ⑭ Shiraki, M. et al. : J. Bone Mineral Res., 15, 515 (2000) | KTZ-0942 |

【文献請求先】

エーザイ株式会社 安全管理部 FAX 03(3811)2710

【商品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 お客様ホットライン ☎0120(419)497

製造販売元



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

D33039-3

