

第18回医療用から要指導・一般用への転用に関する評価検討会議
議事次第

令和4年1月14日(金) 14:00~17:00

場所：フクラシア東京ステーション

議 事

1. スイッチ OTC 医薬品の候補とされた成分の承認時の対応状況について
2. 候補成分のスイッチ OTC 化について
3. その他

配付資料一覧

検討会議の概要

資料 1 評価検討会議における検討の進め方について	・ ・ ・ p1
---------------------------	----------

スイッチ OTC 医薬品の候補とされた成分の承認時の対応状況について

○プロピペリン塩酸塩

資料 2-1 検討会議結果への対応状況	・ ・ ・ p3
資料 2-2 添付文書	・ ・ ・ p5
資料 2-3 チェックシート	・ ・ ・ p7
資料 2-4 審査報告書	・ ・ ・ p9
資料 2-5 お薬シール	・ ・ ・ p25

○ナプロキセン

資料 3-1 検討会議結果への対応状況	・ ・ ・ p27
資料 3-2 添付文書	・ ・ ・ p29
資料 3-3 チェックシート	・ ・ ・ p31
資料 3-4 審査報告書	・ ・ ・ p33

○イトプリド塩酸塩

資料 4-1 検討会議結果への対応状況	・ ・ ・ p47
資料 4-2 添付文書	・ ・ ・ p49
資料 4-3 チェックシート	・ ・ ・ p51
資料 4-4 審査報告書	・ ・ ・ p53

候補成分のスイッチ OTC 化について

○レボセチリジン塩酸塩

資料 5-1 成分情報等	・ ・ ・ p63
資料 5-2 関係医学会・医会見解	・ ・ ・ p83

○フルチカゾンフランカルボン酸エステル

資料 6-1 成分情報等	・ ・ ・ p91
資料 6-2 関係医学会・医会見解	・ ・ ・ p105

○ピランテルパモ酸塩

資料 7-1 成分情報等	・ ・ ・ p109
資料 7-2 関係医学会・医会見解	・ ・ ・ p123

○ラメルテオン

資料 8-1 成分情報等	・ ・ ・ p129
資料 8-2 関係医学会・医会見解	・ ・ ・ p143

○トレチノイン トコフェリル

資料 9-1 成分情報等	・ ・ ・ p151
資料 9-2 関係医学会・医会見解	・ ・ ・ p159

○ジメトチアジンメシル酸塩

資料 10-1 成分情報等	・ ・ ・ p163
資料 10-2 関係医学会・医会見解	・ ・ ・ p179

その他

○要望の取下げについて

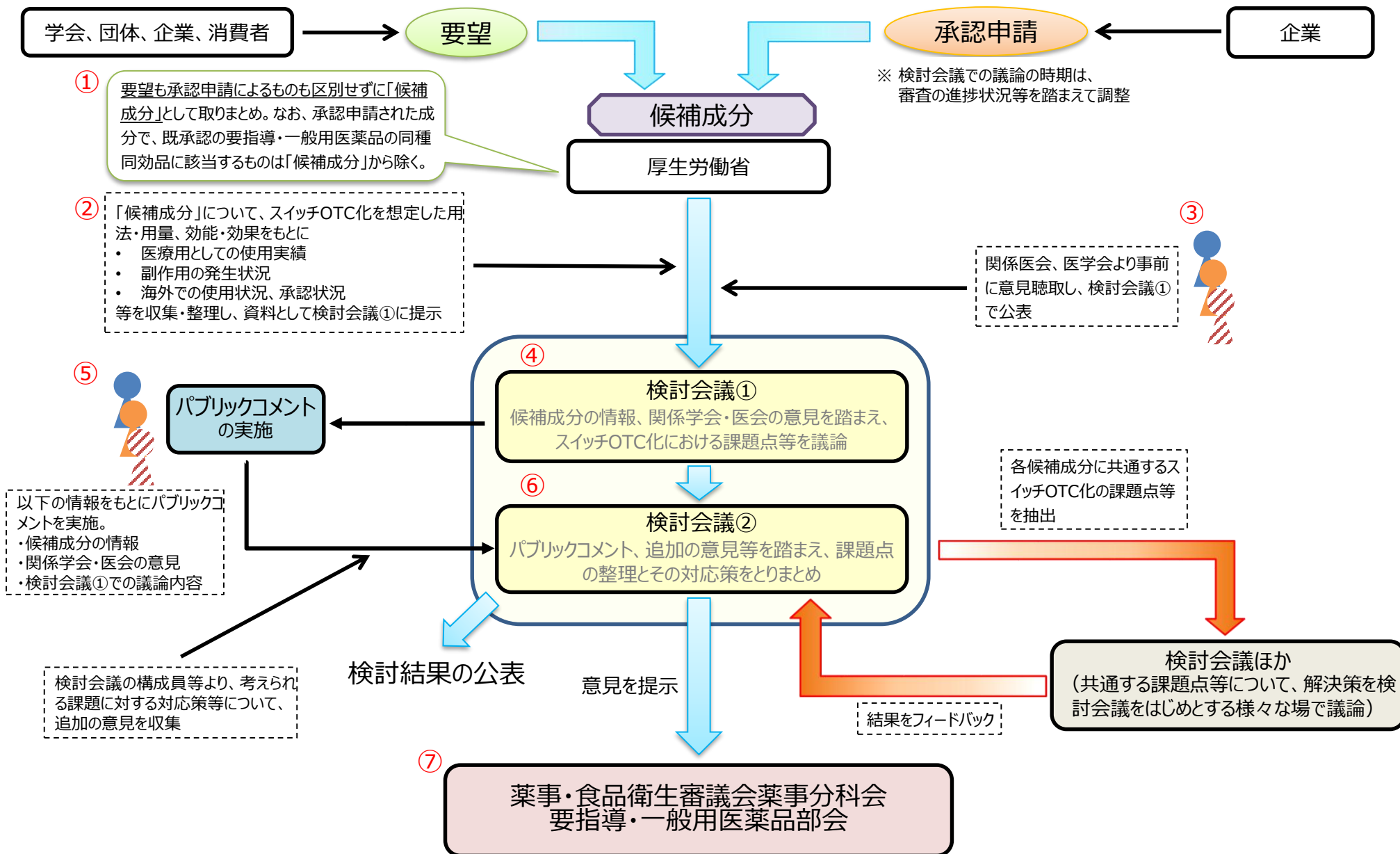
資料 11 要望の取下げについて

・・・p187

参考資料 1 「医療用から要指導・一般用への転用に関する評価検討会議」開催要綱

参考資料 2 「医療用から要指導・一般用への転用に関する評価検討会議」構成員

参考資料 3 日本におけるスイッチ OTC 成分



【検討会議結果への対応状況】

一般名	プロピペリン塩酸塩
販売名	バップフォーレディ、ユリレス
検討会議①	平成30年 8 月 1 日
検討会議②	平成30年12月 5 日
申請日	令和元年12月 9 日
承認日	令和 3 年 5 月31日
承認された効能・効果	尿意切迫感（急に尿がしたいとの我慢し難い訴え）、尿意切迫感を伴う頻尿（尿の回数が多い）・尿もれ

検討会議で挙げられた点	対応状況	資料
効能・効果は、「女性における尿意切迫感（急に尿がしたいとの我慢し難い訴え）及びそれを伴う頻尿（尿の回数が多い）、尿もれ」に変更すること。	効能・効果である「切迫性尿失禁」は、「過活動膀胱診療ガイドライン」第2版（日本排尿機能学会過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 2015）において、「尿意切迫感と同時または尿意切迫感の直後に、不随意に尿がもれるという愁訴」とされていることから、「尿意切迫感を伴う」のは「頻尿」だけでなく、「尿もれ」にも係っている必要があるため、「尿意切迫感（急に尿がしたいとの我慢し難い訴え）、尿意切迫感を伴う頻尿（尿の回数が多い）・尿もれ」と設定された。	資料2-2 資料2-4
男性の服用は、前立腺肥大症を伴い排尿困難、尿閉のリスクがあることから、服用は女性に限定すること。		
安全性の観点から、用量は10mgとすること。また、対象者は70歳未満とすること。		
抗コリン作用を有することから、緑内障等の疾患を有する者は服用対象から除き、他の抗コリン作用を有する薬剤と併用されないように添付文書等で適切に注意喚起すること。	添付文書の使用上の注意、してはいけないことに、緑内障、認知症等の診断を受けた人、尿閉等の症状のある人は服用しないことと記載された。また、チェックシートに確認項目として緑内障、認知症等の診断を受けたことがある人、尿閉等の症状がある人についてチェック項目が設けられ、チェックが付いた場合は服用できないようにフローチャートが設定された。	資料2-2 資料2-3
長期に漫然と服用されることがないように、1週間服用後にまず安全性の確認を行い、2週間で効果判定を行う必要がある。	初回購入用、継続購入用（2～4回目）のチェックシートが作成され、継続購入用に、本剤で想定される副作用（口のかわき、便秘、排尿困難等）が発現していないかチェック項目が設けられ、2週目以降に購入する際（3、4回目）の服用時には、排尿回数や尿もれの回数が減っているか確認する項目が設定された。	資料2-3
スイッチOTCの服用をお薬手帳等で適切に管理する必要がある。例えば、製剤の包装中にお薬手帳に貼付するシールを添付し、購入時にお薬手帳にシールを貼付することで服用を管理するなどの工夫もあり得るのではないか。	販売時には、販売名、有効成分の名称、用法・用量、貼付にあたっての注意事項が記載され、服用開始日及び購入場所を記入できる「お薬シール」が提供されることとなった。	資料2-5

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

女性用の過活動膀胱治療薬

要指導医薬品

バップフォーレディ®

製品の特徴

バップフォーレディは、膀胱の異常収縮を抑制することで、尿意切迫感、尿意切迫感を伴う頻尿や尿もれを改善する女性専用のお薬です。これら過活動膀胱症状によって低下した日常生活を向上することができます。

⚠ 使用上の注意



してはいけないこと

(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなります)

- 次の人は服用しないでください。
 - (1) 本剤又は本剤の成分によりアレルギー症状を起こしたことがある人
 - (2) 男性
 - (3) 70歳以上の女性
 - (4) 15歳未満の小児
 - (5) 妊婦又は妊娠していると思われる人
 - (6) 次の症状のある人
 - ・排尿困難、尿閉(尿意があるのに排尿しづらい、できない状態)
 - ・血尿、排尿痛、膀胱痛
 - (7) 医療機関にて次の診断を受けた人
 - ・胃アトニー(胃下垂に伴う胃のはたらきの低下)、腸アトニー(腸の運動低下)
 - ・幽門・腸管の閉塞
 - ・パーキンソン病、脳血管障害(脳梗塞、脳出血等)
 - ・緑内障、認知症、重症筋無力症、重篤な心疾患
- 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も服用しないでください。
胃腸鎮痛鎮痙薬、ロートエキスを含有する胃腸薬、乗物酔い薬、鼻炎用内服薬、かぜ薬
- 服用後、乗物又は機械類の運転操作をしないでください。
(眠気、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ります)
- 授乳中の人は本剤を服用しないか、本剤を服用する場合は授乳を避けてください。
- 長期連用しないでください。



相談すること

- 次の人は服用前に医師又は薬剤師に相談してください。
 - (1) 医師の治療を受けている人
 - (2) 高齢者(65歳以上)
 - (3) 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人
 - (4) 次の症状のある人
 - ・頻尿や尿もれの症状が急性(発症後1ヵ月以内)
 - ・夜間頻尿のみで日中には頻尿がない人
 - (5) 不整脈、肝機能障害、腎障害、潰瘍性大腸炎、甲状腺機能亢進症の診断を受けた人
 - (6) 排尿困難、尿閉、血尿、排尿痛又は膀胱痛の症状を起こしたことがある人(現在も症状がある人は服用できません)
 - (7) 子宮癌、直腸癌等の骨盤内手術を受けたことがある人
- 服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに服用を中止し、この説明文書を持って医師又は薬剤師に相談してください。

関係部位	症 状
皮膚	発疹・発赤、かゆみ、じんましん
消化器	食欲不振、吐き気・嘔吐、腹痛、消化不良、口内炎
精神神経系	頭痛、めまい、脱力感、しびれ、足がすくむ、歩幅がせまくなる、手足の震え、意識の低下、見当識障害
循環器	動悸、胸の苦しさ、血圧上昇、脈のみだれ
泌尿器	排尿困難、残尿感
その他	舌のもつれ、舌の痛み、のどの痛み、しわがれ声、味覚異常、痰のからみ、腰痛、目のかわき、異常なまぶしさ、むくみ、からだがだるい

- 服用後、まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。副作用の可能性があるので、直ちに服用を中止し、この説明文書を持って医師の診療を受けてください。

症状の名称	症 状
尿 閉 にょうへい	尿意があるのに排尿できない状態で、痛みを伴う。

(裏面へつづく)

症状の名称	症 状
幻覚、せん妄	実際にはないものが存在するように感じる、注意力、認識力、認知機能の低下等があらわれる。
急性緑内障発作	急激な吐き気、頭痛を伴う目の痛み、目がみにくい等があらわれる。
麻痺性イレウス (腸閉塞様症状)	激しい腹痛、ガス排出(おなら)の停止、嘔吐、腹部膨満感を伴う著しい便秘があらわれる。
おうもんきんゆうかいしょう 横紋筋融解症	手足・肩・腰等の筋肉が痛む、手足がしびれる、力が入らない、こわばる、全身がだるい、赤褐色尿等があらわれる。
腎 障 害	発熱、発疹、尿量の減少、全身のむくみ、全身のだるさ、関節痛(節々が痛む)、下痢等があらわれる。
肝 機 能 障 害	発熱、かゆみ、発疹、黄疸(皮膚や白目が黄色くなる)、褐色尿、全身のだるさ、食欲不振等があらわれる。
血 小 板 減 少	血液中の成分である血小板の数が減ることにより、鼻血、歯ぐきからの出血、青あざ等の出血症状があらわれる。
皮 膚 粘 膜 眼 症 候 群 (スティーブンス・ ジョンソン症候群)	高熱、目の充血、目やに、唇のただれ、のどの痛み、皮膚の広範囲の発疹・発赤等が持続したり、急激に悪化する。
QT延長、心室性頻拍	めまい、動悸、胸が痛む、心拍数の増加、意識がなくなる等の症状があらわれる。

4. 服用後、次の症状があらわれることがあるので、このような症状の持続又は増強が見られた場合には、服用を中止し、この説明文書を持って医師又は薬剤師に相談してください。
口のかわき、便秘、下痢、眠気、目のかすみ、一時的な物忘れ
5. 2週間服用しても症状がよくなるしない場合は服用を中止し、この説明文書を持って医師又は薬剤師に相談してください。

効能・効果

尿意切迫感(急に尿がしたいとの我慢し難い訴え)、尿意切迫感を伴う頻尿(尿の回数が多い)・尿もれ

用法・用量

成人女性(15歳以上70歳未満)、1回1錠を1日1回食後に服用してください。

年 齢	1回量	1日服用回数
成人女性(15歳以上、70歳未満)	1錠 	1回
成人女性(70歳以上)	服用しないでください	
成人男性(15歳以上)		
小 児(15歳未満)		

〈用法・用量に関連する注意〉

- 用法・用量を厳守してください。
- 毎回 同じ時間帯に服用してください。
- 錠剤の取り出し方：
錠剤の入っているPTPシートの凸部を指先で強く押しつけて裏面のアルミ箔を破り、取り出して服用してください(誤ってそのまま飲み込んだりすると食道粘膜に突き刺さる等思わぬ事故につながります)。



成分・分量

1錠中

成分	分量	はたらき
プロピペリン塩酸塩	10mg	尿意切迫感の原因となる膀胱の異常な収縮を抑え、尿意切迫感、頻尿(尿の回数が多い)及び尿もれを改善します

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Ca、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Mg、カルナウバロウ

保管及び取扱い上の注意

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

お問い合わせ先

お問い合わせはお買い求めのお店又は下記までご連絡いただきますようお願い申し上げます。

連絡先 大鵬薬品工業株式会社 お客様相談室

〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27

電話番号 0120-4527-66

受付時間 9:00～17:00(土、日、祝日を除く)

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

BL210101

バップフォーレディ セルフチェックシート

初回購入用

バップフォーレディは、女性における尿意切迫感（急におしっこがしたくなり、もれそうになる感じ）及びそれを伴う頻尿（尿の回数が多い）、尿もれを改善するお薬です。

お薬を購入する前に以下のチェック項目を確認し、薬剤師にお渡しください。不明な点がある場合は薬剤師にご相談ください。

該当項目にチェック ☒ をしてください。

- ☐ 女性である
- ☐ 15～69歳である
- ☐ 尿意切迫感（急におしっこがしたくなり、もれそうになる感じ）がある

該当しない
項目が1つ
でもある

本剤を服用することはできません。

全ての項目に該当する

- ☐ 本剤又は本剤の成分によりアレルギー症状を起こしたことがある
- ☐ 妊婦である、又は妊娠していると思われる
- ☐ 排尿困難、尿閉（尿意があるのに排尿しづらい、できない状態）の症状がある
- ☐ 血尿、排尿痛、膀胱痛の症状がある
- ☐ 胃アトニー（胃下垂に伴う胃のはたらきの低下）、腸アトニー（腸の運動低下）の診断を受けている
- ☐ 幽門・腸管の閉塞の診断を受けている
- ☐ パーキンソン病、脳血管障害（脳梗塞、脳出血等）の診断を受けている
- ☐ 緑内障、認知症、重症筋無力症、重篤な心疾患の診断を受けている

1項目でも
該当する

本剤を服用することはできません。

該当する項目がない

- ☐ 医師の治療を受けている
- ☐ 年齢が65歳以上（高齢者）である
- ☐ 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある
- ☐ 頻尿や尿もれの症状が発症後1ヵ月以内である
- ☐ 夜間頻尿のみで日中には頻尿がない
- ☐ 不整脈、肝機能障害、腎障害、潰瘍性大腸炎、甲状腺機能亢進症の診断を受けている
- ☐ 排尿困難、尿閉、血尿、排尿痛、膀胱痛の症状が起きたことがある（現在はこれら症状がない）
- ☐ 子宮癌、直腸癌等の骨盤内手術を受けたことがある
- ☐ 現在、下記のお薬を服用中である
胃腸鎮痛鎮痙薬、ロートエキスを含有する胃腸薬、乗物酔い薬、
鼻炎用内服薬、かぜ薬

1項目でも
該当する

本剤が服用できない
場合があるため、医
師又は薬剤師にご
相談ください。

該当する項目がない

バップフォーレディを服用できます。

バップフォーレディを服用するにあたり、薬剤師からの説明を受け、お薬に添付されている説明文書を必ずお読みください。
本剤を服用中、胃腸鎮痛鎮痙薬、ロートエキスを含有する胃腸薬、乗物酔い薬、鼻炎用内服薬、かぜ薬と併用はしないでください。
また、服用後、乗物又は機械類の運転操作はしないでください。授乳中の方は服用しないか、服用中は授乳を避けてください。

◆服用後、何か気になることがある場合は、医師又は薬剤師にご相談ください。

バップフォーレディ セルフチェックシート

継続購入用

バップフォーレディを継続して服用される方にお尋ねします。

※1 初めて使用する方は「**(初回購入用)セルフチェックシート**」を用いてご確認下さい

※2 **5回目以上の方は服用できません**(一度、泌尿器科等の専門医を受診して下さい)

確認1(2～4回目の購入時)

該当項目にチェック☑をしてください。

- ☐ 本剤の服用で薬物アレルギー症状を起こした
- ☐ 現在、妊娠中である、又は妊娠していると思われる
- ☐ 現在、排尿困難、尿閉(尿意があるのに排尿しづらい、できない状態)の症状がある
- ☐ 現在、血尿、排尿痛、膀胱痛の症状がある
- ☐ 現在、胃アトニー(胃下垂に伴う胃のはたらきの低下)、腸アトニー(腸の運動低下)の診断を受けている
- ☐ 現在、幽門・腸管の閉塞の診断を受けている
- ☐ 現在、パーキンソン病、脳血管障害(脳梗塞、脳出血等)の診断を受けている
- ☐ 現在、緑内障、認知症、重症筋無力症、重篤な心疾患の診断を受けている

1項目でも
該当する

本剤を継続して
服用できません。
医師にご相談く
ださい。

確認2(2～4回目の購入時)

該当する項目がない

該当項目にチェック☑をしてください。

- ☐ 現在、下記の薬剤を服用中である
胃腸鎮痛鎮痙薬、ロートエキスを含有する胃腸薬、乗物酔い薬、
鼻炎用内服薬、かぜ薬
- ☐ 前回の服用中に、下記のような気になる症状が持続又は増強した
口のかわき、便秘、下痢、眠気、目のかすみ、一次的な物忘れ など
- ☐ 前回の服用中に、下記のような気になる症状があらわれた
排尿困難、尿閉(によへい)、残尿感 など

1項目でも
該当する

本剤を継続して
服用できない場
合があるため、医
師又は薬剤師に
ご相談ください。

2回目の方

該当する項目がない

3、4回目の方

確認3(3、4回目の方)

本剤を服用開始した頃に比べ、あなたが気になっている頻尿、
尿意切迫感、尿漏れの症状はどのような状態となりましたか？

- ☐ 尿意切迫感の発現回数が明らかに減った実感がある
- ☐ 1日の排尿回数が明らかに減った実感がある
- ☐ 尿意切迫感を伴う尿もれの回数が明らかに減った実感がある

該当する
項目が
1つも無い

泌尿器科等の専
門医を受診くだ
さい。

1項目でも該当する

バップフォーレディを継続服用できます。

◆服用後、何か気になることがある場合は、医師又は薬剤師にご相談ください。

大鵬薬品工業株式会社

審議結果報告書

令和3年3月9日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] バップフォーレディ、ユリレス

[一 般 名] プロピペリン塩酸塩

[申 請 者] 大鵬薬品工業株式会社

[申請年月日] 令和元年12月9日

[審 議 結 果]

令和3年3月3日に開催された要指導・一般用医薬品部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は要指導医薬品に該当することとされた。

[承 認 条 件]

承認後、少なくとも3年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。

審査報告書

令和3年2月8日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	バップフォーレディ、ユリレス
[一 般 名]	プロピペリン塩酸塩
[申 請 者]	大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日]	令和元年12月9日
[申 請 区 分]	要指導・一般用医薬品 区分（4）
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	一般薬等審査部

審査結果

令和3年2月8日作成

[販 売 名]	バップフォーレディ、ユリレス
[一 般 名]	プロピペリン塩酸塩
[申 請 者]	大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日]	令和元年12月9日
[成分・分量]	1錠中にプロピペリン塩酸塩を10 mg 含有するフィルムコーティング錠

[審 査 結 果]

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、以下の条件を付することが適当であると判断した。

[効能・効果]	尿意切迫感（急に尿がしたいとの我慢し難い訴え）、尿意切迫感を伴う頻尿（尿の回数が多い）・尿もれ
[用法・用量]	成人女性（15歳以上70歳未満）、1回1錠を1日1回食後に服用する。
[承認条件]	承認後、少なくとも3年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。

審査報告

令和3年2月8日

1. 申請品目

〔販 売 名〕	バップフォーレディ、ユリレス
〔一 般 名〕	プロピペリン塩酸塩
〔申 請 者〕	大鵬薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	令和元年12月9日
〔成分・分量〕	1錠中にプロピペリン塩酸塩を10 mg 含有するフィルムコーティング錠
〔申請時の効能・効果〕	女性における尿意切迫感（急に尿がしたいとの我慢し難い訴え）及びそれを伴う頻尿（尿の回数が多い）、尿もれ
〔申請時の用法・用量〕	成人女性（15歳以上70歳未満）、1回1錠を1日1回食後に服用してください。

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

バップフォーレディ及びユリレス（以下、「本剤」という。）は、プロピペリン塩酸塩（以下、「本薬」という。）を含有する医療用医薬品「バップフォー錠10」（以下、「医療用バップフォー」という。）を要指導医薬品又は一般用医薬品（以下、「要指導・一般用医薬品」という。）に転用するものである。本薬は要指導・一般用医薬品として初めての成分であるため、要指導（一般用）新有効成分含有医薬品として申請された。

表 1 本剤及び医療用医薬品の概略

	要指導・一般用医薬品	医療用医薬品
販売名	バップフォーレディ、ユリレス	バップフォー錠 10、同錠 20、同細粒 2%
成分・分量	1 錠中 プロピペリン塩酸塩 10 mg	バップフォー錠 10 : 1 錠中 プロピペリン塩酸塩 10 mg 同錠 20 : 1 錠中 プロピペリン塩酸塩 20 mg 同細粒 2% : 1 g 中 プロピペリン塩酸塩 20 mg
効能・効果	尿意切迫感（急に尿がしたいとの我慢し難い訴え）、尿意切迫感を伴う頻尿（尿の回数が多い）・尿もれ	○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
用法・用量	成人女性（15 歳以上 70 歳未満）、1 回 1 錠を 1 日 1 回食後に服用する。	通常、成人にはプロピペリン塩酸塩として 20 mg 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、20 mg を 1 日 2 回まで増量できる。

本薬は、1962 年にドイツにおいてベンジル酸誘導体の一つとして合成された排尿障害治療薬である。本邦においては、1993 年 4 月に「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）における頻尿及び尿失禁」の効能・効果で承認され、再審査期間 6 年が指定された。2003 年 3 月に再審査結果として「承認事項の変更なし」が通知された。その後、過活動膀胱（以下、「OAB」という。）に対する臨床試験が実施され、2009 年 12 月に「過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁」の効能・効果が追加承認された。

OAB は、「過活動膀胱診療ガイドライン」（第 2 版 日本排尿機能学会過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 2015）において、「尿意切迫感を必須とした症状症候群であり、通常は頻尿と夜間頻尿を伴い、切迫性尿失禁は必須でない」と定義されている。一方で、医療用バップフォーの初回承認時には、頻尿、尿失禁等の蓄尿症状について尿流動態検査等により診断されていた。その後、診断のために尿流動態検査という専門的な検査が必要なこと、症状と排尿筋の不随意収縮の検査所見が必ずしも一致しないことから、国際禁制学会により症状症候群である OAB が提唱された。

申請者は、本剤を要指導・一般用医薬品として開発する意義を以下のように述べている。

- 1) 本剤の対象疾患である OAB は、仕事・家事の制限、身体的・社会的活動の制限等により、様々な日常生活に支障を及ぼし、QOL を低下させる疾患である。
- 2) OAB は、症状症候群であり、使用者でも自覚することが可能な疾患である。
- 3) 本薬は、「過活動膀胱診療ガイドライン」（第 2 版 日本排尿機能学会過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 2015）で推奨グレード A に分類されており、また、医療用医薬品として 25 年以上の使用実績がある。

- 4) 医療用バップフォーの通常量の半量（10 mg/日）とする場合であっても、1 週間以上の服用で頻尿及び尿失禁の症状に対する有効性が確認されており、実際の臨床の現場で OAB の治療に多く使用されている用量である。
- 5) 用量を医療用バップフォーの通常量の半量（10 mg/日）とすることで、抗コリン作用に基づく副作用の程度及び発現頻度を抑えることが可能と考えている。
- 6) 本薬は薬理作用として抗コリン作用を有するため、安全性を考慮し、服用者の対象を 15 歳以上 70 歳未満の女性、用量を医療用バップフォーの通常量の半量（10 mg/日）に限定した。

外国での使用状況について、2019 年 12 月時点で本薬が一般用医薬品として承認・販売されている国はない。

本薬の要指導・一般用医薬品への転用に関しては、医療用から要指導・一般用への転用に関する評価検討会議（以下、「評価検討会議」という。）において検討され、以下の留意事項と共に、要指導・一般用医薬品とすることは可能と判断されている。

- ・ 効能・効果は、「女性における尿意切迫感（急に尿がしたいとの我慢し難い訴え）及びそれを伴う頻尿（尿の回数が多い）、尿もれ」に変更すること。
- ・ 男性の服用は、前立腺肥大症を伴い排尿困難、尿閉のリスクがあることから、服用は女性に限定すること。
- ・ 長期に漫然と服用されることがないように、1 週間服用後にまず安全性の確認を行い、2 週間で効果判定を行う必要がある。
- ・ 安全性の観点から、用量は 10 mg とすること。また、対象者は 70 歳未満とすること。
- ・ 抗コリン作用を有することから、緑内障等の疾患を有する者は服用対象から除き、他の抗コリン作用を有する薬剤と併用されないように添付文書等で適切に注意喚起すること。
- ・ その他の議論として、以下の意見があった。
 - スイッチ OTC の服用をお薬手帳等で適切に管理する必要がある。例えば、製剤の包装中にお薬手帳に貼付するシールを添付し、購入時にお薬手帳にシールを貼付することで服用を管理するなどの工夫もあり得るのではないか。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本剤は医療用バップフォーと同一の製剤であり、医療用バップフォーは第十六改正日本薬局方にて日局品となっている。そのため、本剤の規格及び試験方法としては日局規格が設定されており、その試験成績が提出された。

ハ．安定性に関する資料

安定性に関する資料として、本剤を PTP 包装した製剤 6 ロットの長期保存試験成績が新たに提出された。その結果、品質上問題となる変化は認められず、室温保存において 3 年間の品質を保証し得るものであると推定された。

ニ．薬理作用に関する資料

薬理作用に関する資料として、医療用バップフォー申請時の資料が参考資料として提出された。新たな試験は実施されていない。

ホ．吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

吸収・分布・代謝・排泄に関する資料として、医療用バップフォー申請時の資料が参考資料として提出された。新たな試験は実施されていない。

ヘ．毒性に関する資料

毒性に関する資料として、医療用バップフォー申請時の資料が参考資料として提出された。新たな試験は実施されていない。

ト．臨床試験に関する資料

臨床試験に関する資料として、医療用バップフォーの初回承認時及び効能追加時の臨床試験成績並びに使用成績調査の結果が再集計された。新たな試験は実施されていない。

医療用バップフォーにて実施された臨床試験のうち、臨床薬理試験を除く臨床試験の一覧を表 2～3 に示す。

表 2 医療用バップフォー初回承認時の臨床試験の一覧

相	試験デザイン	1 日量	対象疾患	有効率 ^{a)}	資料 番号
II	非盲検 ^{b)}	20 mg	刺激膀胱、神経因性膀胱	28.0% (14/50)	ト-1
	二重盲検並行 群間比較 ^{b)}	20 mg	神経性頻尿、刺激膀胱、神経因性 膀胱	40.2% (35/87)	ト-2
		30 mg		39.2% (31/79)	
		40 mg		56.0% (42/75)	
		10 mg	刺激膀胱、神経因性膀胱	41.1% (23/56)	ト-3
		20 mg		61.1% (33/54)	
		30 mg		59.6% (31/52)	
III	二重盲検並行 群間比較 ^{b)}	20 mg	神経因性膀胱、不安定膀胱	51.6% (33/64)	ト-4
		20 mg	神経性頻尿、刺激膀胱	45.8% (44/96)	ト-5
	非盲検 ^{c)}	20 mg	神経因性膀胱、不安定膀胱	63.2% (12/19)	ト-6
		20 mg	神経性頻尿、刺激膀胱、神経因性 膀胱、不安定膀胱、他疾患	65.1% (28/43)	ト-7
		20 mg	神経因性膀胱、神経性頻尿、刺激 膀胱、不安定膀胱	61.5% (32/52)	ト-8
		20 mg	神経因性膀胱、不安定膀胱、神経 性頻尿	71.9% (23/32)	ト-9
		20 mg	刺激膀胱、神経性頻尿、神経因性 膀胱、不安定膀胱	60.9% (14/23)	ト-10
		20 mg	神経性頻尿、刺激膀胱、神経因性 膀胱	55.0% (11/20)	ト-11
		20 mg	神経性頻尿、神経因性膀胱、不安 定膀胱	62.1% (18/29)	ト-12
		20 mg	神経因性膀胱、他疾患	50.0% (14/28)	ト-13

a) : 自覚症状及び他覚所見を総合的に判断して主治医が 5 段階（著効、有効、やや有効、不変、悪化）で判定した際の有効以上。

b) : 投与期間は 2 週間。 c) : 投与期間は 2 週間以上。

表 3 医療用バップフォー効能追加時の臨床試験の一覧

相	試験デザイン	1 日量	症例数 ^{a)}	24 時間あたりの平均排尿回数 (回) ^{b)}			資料 番号
				投与前	投与後	変化量	
III	二重盲検並行 群間比較 ^{c)}	20 mg	284	11.03±2.16	9.17±2.07	-1.86±1.86	ト-14
		プラセボ	270	11.10±2.52	9.74±2.42	-1.36±1.67	
	非盲検 ^{c)}	40 mg	44	10.64±2.36	8.96±1.93	-1.68±1.95	ト-15

a) : 有効性評価症例数 b) : 平均値±標準偏差 c) : 投与期間は 12 週間。

(1) 有効性

1) 臨床試験全体

医療用バップフォーにて実施された臨床試験のうち、初回承認時に実施された臨床試験（ト-1～13）を再集計した対象疾患別の有効性は表 4、投与量別の有効性は表 5 のとおりであった。

表 4 対象疾患別の有効性

疾患	有効率 ^{a)}
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	44.1% (137/311)
他疾患	40.0% (2/5)
合計	51.0% (438/859)

a)：自覚症状及び他覚所見を総合的に判断して主治医が 5 段階（著効、有効、やや有効、不変、悪化）で判定した際の有効以上。

表 5 投与量別の有効性

1 日量	著効	有効	やや有効	不変	悪化	有効率 ^{a)}
10 mg	4	19	8	24	1	41.1% (23/56)
20 mg	83	228	145	129	12	52.1% (311/597)
30 mg	15	47	39	27	3	47.3% (62/131)
40 mg	10	32	19	12	2	56.0% (42/75)
合計	112	326	211	192	18	51.0% (438/859)

a)：自覚症状及び他覚所見を総合的に判断して主治医が 5 段階（著効、有効、やや有効、不変、悪化）で判定した際の有効以上。

2) 女性の 10 mg/日投与

本剤の対象である 10 mg/日が投与された女性の症例が含まれる用量設定試験（ト-3）について再解析が行われた。

主要評価項目である有効率（有効以上）は表 6、副次評価項目である排尿及び尿失禁の回数 결과는表 7 のとおりであった。

表 6 女性 10 mg/日の有効性

疾患名	著効	有効	やや有効	不変	悪化	有効率（有効以上）
刺激膀胱	1	9	0	8	0	55.6% (10/18)
神経因性膀胱	0	5	4	2	1	41.7% (5/12)
合計	1	14	4	10	1	50.0% (15/30)

表 7 排尿回数及び尿失禁回数

	症 例 数	投与前 (回数 ^{a)})	1 週目		2 週目	
			回数 ^{a)}	P 値	回数 ^{a)}	P 値
排尿回数 (昼間)	20	11.5±0.7	9.7±0.6	P = 0.029 (*)	9.3±0.7	P = 0.013 (*)
排尿回数 (就寝中)	21	3.3±0.3	2.9±0.3	P = 0.150 (N.S.)	2.7±0.3	P = 0.034 (*)
排尿回数 (1 日)	26	12.7±0.8	11.1±0.7	P = 0.006 (**)	10.4±0.8	P < 0.001 (**)
尿失禁回数	10	3.4±0.7	1.8±0.5	P = 0.003 (**)	1.1±0.3	P = 0.001 (**)

a) : 平均値±標準誤差

** : P < 0.01 * : 0.01 ≤ P < 0.05 N.S. : P ≥ 0.05

(2) 安全性

医療用バップフォー初回承認時の臨床試験（ト-1～13）において、自覚的副作用は 192 例 247 件に認められ、副作用発現率は 20.6%（192/932 例）であった。発現率 1.0%以上の副作用は口渇 9.0%（84/932 例）、排尿困難 3.6%（34/932 例）、便秘 2.5%（23/932 例）、腹痛 2.1%（20/932 例）、眼調節障害 1.2%（11/932 例）及び尿閉 1.0%（9/932 例）であった。重篤な副作用は認められなかった。10 mg/日投与群においては排尿困難、尿閉等の泌尿器系の副作用は認められなかった。

医療用バップフォー効能追加時の臨床試験（ト-14～15）における副作用発現率は 29.5%（99/336 例）であり、発現率 1.0%以上の副作用は口渇 20.2%（68/336 例）、便秘 7.4%（25/336 例）、悪心 1.2%（4/336 例）及び白血球数減少 1.2%（4/336 例）であった。重篤な副作用として肝機能異常が 1 例 1 件認められた。

(3) 使用成績調査

使用成績調査全体の安全性解析対象症例数は 10,367 例、有効性解析対象症例は 9,127 例であった。安全性解析対象症例数 10,367 例のうち、女性は 5,533 例であり、女性の最大 1 日投与量 10 mg の症例数は 1,033 例であった。有効性解析対象症例 9,127 例のうち、女性は 4,991 例であり、女性の最大 1 日投与量 10 mg の症例数は 938 例であった。

1) 有効性

有効性の評価は、全般改善度が「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、評価不能」の 5 段階 6 区分で判定され、有効率の判定においては改善以上の症例が有効とされた。

使用成績調査全体における有効率は 64.3%（5,870/9,127 例）であった。

女性の最大 1 日投与量 10 mg における有効率は 67.2%（630/938 例）であり、重症度別の有効率は軽症 68.6%（310/452 例）、中等症 66.5%（302/454 例）、重症 56.3%（18/32 例）であった。

2) 安全性

副作用は 966 例 1,096 件認められ、副作用発現率は 9.32% (966/10,367 例) であった。発現率 0.3%以上の副作用は口渇 4.64% (481/10,367 例)、排尿困難 1.62% (168/10,367 例)、便秘 0.86% (89/10,367 例)、残尿感 0.53% (55/10,367 例) 及び腹痛 0.39%

(40/10,367 例) であった。副作用の程度は 4 段階 (軽度、中等度、高度、重篤) で評価された。重篤な副作用は、ジストニア、緑内障、肝機能異常及び BUN 上昇が各 1 例 1 件認められた。

女性の最大 1 日投与量 10 mg における副作用発現率は 7.94% (82/1,033 例) であり、主な副作用は口渇 4.26% (44/1,033 例)、便秘 1.26% (13/1,033 例)、排尿困難 0.87%

(9/1,033 例)、残尿感 0.29% (3/1,033 例) 及び尿閉 0.10% (1/1,033 例) であった。重篤な副作用は BUN 上昇が 1 例 1 件認められた。

○添付文書理解度調査について

「要指導医薬品の添付文書理解度調査ガイダンスについて」(平成 28 年 5 月 20 日付け薬生審査発 0520 第 1 号) に基づき実施された調査結果が参考資料として提出され、特に問題は認められなかった。

<審査の概略>

本審査では、本剤を要指導・一般用医薬品として使用する際に留意すべき事項として以下の検討を行った。

○規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、試験項目及び規格値並びに安定性は医療用バップフォーに準じて設定されており、提出された試験成績に基づいて特段の問題はないと判断した。

○有効性について

評価検討会議において、対象は女性のみ、用量は 10 mg/日とすることを留意事項とし、要指導・一般用医薬品とすることは可能と判断された。OAB の効能追加時には、臨床試験は 20 mg/日及び 40 mg/日で実施されたため、10 mg/日の臨床試験成績はない。また、審査報告書には、機構の判断として、「初回承認時の効能・効果の投与対象の中には OAB と診断される患者は存在するものの、両者は必ずしも同一の患者集団ではないことから、OAB と診断された患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価するために新たに臨床試験を実施した意義は高いと判断した」と記載されている。

機構は、本申請において、女性の OAB 患者における 10 mg/日の臨床試験成績を不要と判断した理由を尋ねた。

申請者は、以下を踏まえ不要と判断したと述べた。

- ・ 初回承認時においては、OAB の概念がなかったが、実施された臨床試験の被験者には OAB の患者が相応に含まれていると考えること。
- ・ 初回承認時に実施された用量設定試験（ト-3）のサブグループ解析の結果、女性における 10 mg/日での頻尿又は尿失禁に対する有効性が確認されていること。
- ・ OAB の効能追加時には OAB 患者に対する本薬 20 mg/日の有効性が確認されていること。
- ・ 株式会社■■■■■によると、15 歳～69 歳の OAB 女性患者における 1 日投与量別の薬剤推計実患者数とその割合について、20■■■ 年■■月～20■■■ 年■■月までを年間別に調査した結果、10 mg/日の処方割合は29.3～44.2%であったこと。

機構は、本剤の有効性を厳密に評価するためには本剤の効能・効果及び用法・用量における臨床試験を実施することが必要と考えるものの、以下を踏まえて、本剤の臨床データパッケージ及び有効性に特段の問題はないと考える。

- ・ OAB の効能追加時には、初回承認時の効能・効果の投与対象に OAB 患者が含まれることが考慮され、OAB 患者における用量設定試験を実施しなかったことは許容可能と判断されたこと。
- ・ 使用成績調査において、投与量が 10 mg/日の割合は 19.9%（2,065/10,367 例）と一定数認められており、その有効性も確認されていること。また、医療実態として 10 mg/日の投与実態が示されていること。

機構は、本剤を要指導・一般用医薬品として使用するにあたり、本剤の有効性に特段の問題はないと判断した。

○安全性について

臨床試験における主な副作用は、泌尿器系の症状として排尿困難及び尿閉が認められたほか、消化器系の症状として抗コリン作用に基づく自覚症状である口渇、便秘及び腹痛が認められた。

機構は、泌尿器系の副作用について、本剤の効能・効果と関連することから、添付文書及び情報提供資料を踏まえ、本剤が安全に使用できるのか尋ねた。

申請者は、以下のように述べた。使用成績調査において、16～69歳の女性の最大1日投与量10 mgでは、排尿困難0.45%（2/441例）及び残尿感0.23%（1/441例）が認められたが、副作用の程度が高度以上の泌尿器系の副作用は認められていない。使用者に対して情報提供資料で、本剤の対象疾患及び使用上の注意についての啓発を行い、セルフチェックシートで泌尿器系の副作用を確認することで、安全に使用できると考えている。

機構は、本剤を要指導・一般用医薬品として使用するにあたり、本剤の安全性に特段の問

題はないと判断した。

◎効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

○効能・効果について

申請時は、「女性における尿意切迫感（急に尿がしたいとの我慢し難い訴え）及びそれを伴う頻尿（尿の回数が多い）、尿もれ」とされていた。また、この効能・効果は評価検討会議で示された留意事項のとおりを設定されたものである。

機構は以下を踏まえ、「尿意切迫感（急に尿がしたいとの我慢し難い訴え）、尿意切迫感を伴う頻尿（尿の回数が多い）・尿もれ」とすることが適切と判断し、修正された。この機構の判断は、専門委員により支持された。

- ・ 女性が対象であることは、用法・用量に記載されており、男性が対象ではないことは、【してはいけないこと】に記載されていること。
- ・ 「それ」を明確にした方が、分かり易いと考えること。
- ・ 医療用バップフォーの効能・効果である「切迫性尿失禁」は「過活動膀胱診療ガイドライン」（第2版 日本排尿機能学会過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 2015）において、「尿意切迫感と同時または尿意切迫感の直後に、不随意に尿がもれるという愁訴」とされていることから、「尿意切迫感を伴う」のは「頻尿」だけでなく、「尿もれ」にも係っている必要があること。

○用法・用量について

機構は、評価検討会議の留意事項である「男性の服用は、前立腺肥大症を伴い排尿困難、尿閉のリスクがあることから、服用は女性に限定すること。」及び「安全性の観点から、用量は10mgとすること。また、対象者は70歳未満とすること。」に対応されていることを踏まえて、設定された用法・用量について、特段の問題はないと判断した。

○使用上の注意について

本剤の使用上の注意は、医療用バップフォー及び要指導・一般用医薬品の類薬の添付文書を参考に設定された。

機構は、OABが鑑別すべき疾患への注意喚起について、以下の3点を踏まえ、適切と判断した。

- ・ 医療機関を受診すべき疾患に罹患していると考えられる「血尿、排尿痛、膀胱痛」の者は、本剤の使用対象から除外されていること。
- ・ 使用者が、他の疾患と鑑別することは困難な場合があると考えられるものの、頻尿や尿もれが発症後1カ月以内である等、OABが鑑別すべき疾患の症状を有している

場合や、2週間服用しても症状が改善しない場合には、医師又は薬剤師に相談するよう注意喚起されていること。

- ・ 本剤による継続服用期間は最長1カ月とされ、たとえ効果が認められていても、泌尿器科への受診を勧奨する方策を講じていること。

この機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、以上の検討のほか、評価検討会議の留意事項である「抗コリン作用を有することから、緑内障等の疾患を有する者は服用対象から除き、他の抗コリン作用を有する薬剤と併用されないように添付文書等で適切に注意喚起すること。」に対応されていることを踏まえ、使用上の注意に特段の問題はないと判断した。

○適正使用の方策について

本剤の適正使用の方策として、添付文書のほか、購入前に適正な使用者であることを確認するチェックシート、薬局・販売店向け情報提供資料、使用者向け情報提供資料及びお薬手帳に貼るシールが提出された。

機構は、評価検討会議の留意事項である「長期に漫然と服用されることがないように、1週間服用後にまず安全性の確認を行い、2週間で効果判定を行う必要がある。」について検討を求めた。

申請者は、1週間服用後に安全性の確認及び2～4週間服用後に効果判定・安全性の確認を行う継続購入用のチェックシートを作成すると述べた。

機構は、包装単位は7錠であることが規定されていること、安全性の確認事項として、併用薬及び副作用の確認事項が記載され、有効性判定として、症状の改善を確認する事項が記載されていることから、内容に問題ないと判断し、了承した。

お薬手帳に貼るシールは、評価検討会議の留意事項において作成することを求められた資料であり、有効成分の名称、用法・用量、貼付にあたっての注意事項等が記載されているほか、以下の内容を使用者自ら記載することができる。

- ・ 服用開始日
- ・ 購入場所

機構は、お薬手帳に貼るシールについて、本剤の服用状況を記録することで、処方薬との重複服用を避けられる、副作用の把握がしやすくなる等、医薬品の適正使用を推進できるため、お薬手帳に貼るシールを添付することは問題ないと判断した。また、お薬手帳に貼るシールの記載内容に問題はないと判断した。

この機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、以上を踏まえ、適正使用の方策に特段の問題はないと判断した。

3. 総合評価

以上の検討を行った結果、機構は提出された申請内容について、以下の効能・効果、用法・用量において本剤を承認して差し支えないと判断した。なお、本剤の有効性・安全性を担保するためには、適正使用が重要であり、本剤の購入前にチェックシートによる適正な使用者であることの確認及び使用者等への情報提供が必要であることから、まず要指導医薬品として適正に使用されることが確認されたことをもって一般用医薬品としての販売可否を検討する必要があると考え、以下の条件を付することが適当であると判断した。

- | | |
|---------|---|
| [効能・効果] | 尿意切迫感（急に尿がしたいとの我慢し難い訴え）、尿意切迫感を伴う頻尿（尿の回数が多い）・尿もれ |
| [用法・用量] | 成人女性（15歳以上70歳未満）、1回1錠を1日1回食後に服用する。 |
| [承認条件] | 承認後、少なくとも3年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。 |

お薬シール(お薬手帳用)

資料2-5

- ・ 購入した箱ごと(7錠入り)に、お持ちのお薬手帳へ下記シールを1枚ずつお貼りください。
- ・ 服用開始日、購入場所を記入ください。
- ・ シールの貼り間違い、汚れによってお薬シールが足りなくなった場合、新たなシールをお渡ししますので、購入したお店にお申し出ください。

服用開始日: 20____年____月____日

購入場所: _____(薬局・ドラッグ)

薬品名: バップフォーレディ(プロピペリン塩酸塩10mg錠)
1回1錠(10mg)を1日1回食後に服用 7日分

服用開始日: 20____年____月____日

購入場所: _____(薬局・ドラッグ)

薬品名: バップフォーレディ(プロピペリン塩酸塩10mg錠)
1回1錠(10mg)を1日1回食後に服用 7日分

服用開始日: 20____年____月____日

購入場所: _____(薬局・ドラッグ)

薬品名: バップフォーレディ(プロピペリン塩酸塩10mg錠)
1回1錠(10mg)を1日1回食後に服用 7日分

服用開始日: 20____年____月____日

購入場所: _____(薬局・ドラッグ)

薬品名: バップフォーレディ(プロピペリン塩酸塩10mg錠)
1回1錠(10mg)を1日1回食後に服用 7日分

【検討会議結果への対応状況】

一般名	ナプロキセン
販売名	モートリンNX
検討会議①	平成30年 8 月 1 日
検討会議②	平成30年12月 5 日
申請日	平成30年 7 月13日
承認日	令和 3 年 8 月31日
承認された効能・効果	頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・咽喉痛・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・月経痛（生理痛）・外傷痛の鎮痛 悪寒・発熱時の解熱

検討会議で挙げられた点	対応状況	資料
効能・効果は既に承認されている一般用医薬品の解熱鎮痛薬と同様とすること。	解熱鎮痛薬の承認基準で定められたものと同一の「頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・咽喉痛・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・月経痛（生理痛）・外傷痛の鎮痛」が効能・効果として設定された。	資料3-2 資料3-4
骨折、捻挫等の重症外傷に用いると症状をマスクする危険性があること、また長期の服用は胃潰瘍や消化管出血を発生するリスクがあることから、長期に連続して服用されないよう添付文書等により適切に注意喚起すること。	包装単位は30錠（1日3回服用の場合5日分）とされ、「3～5日間服用しても痛み等の症状が繰り返される場合、又は1～2回服用しても症状がよくなりない場合には、服用を中止し、医師等に相談する」旨が添付文書及びチェックシートに記載された。	資料3-2 資料3-3
高齢者や腎機能に影響を与える疾患を有する者の服用は副作用を発現するリスクが高まることから、添付文書等により適切に注意喚起すること。	「高齢者や腎臓病にかかったことのある人は、医師、歯科医師又は薬剤師に相談する」旨が添付文書及びチェックシートに記載された。	資料3-2 資料3-3

ご使用に際して、この添付文書を必ずお読みください。
また、必要な時に読めるよう大切に保管してください。

モートリン®NX

<解熱鎮痛薬>
要指導医薬品



使用上の注意



してはいけないこと

(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなります)

1. 次の人は服用しないでください。

- (1) 本剤又は本剤の成分、他の解熱鎮痛薬、かぜ薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人
- (2) 本剤又は他の解熱鎮痛薬、かぜ薬を服用してぜんそくを起こしたことがある人
- (3) 15歳未満の小児
- (4) 医療機関で次の治療を受けている人
胃・十二指腸潰瘍、肝臓病、腎臓病、心臓病、高血圧
- (5) 医師から赤血球数が少ない(貧血)、血小板数が少ない(血が止まりにくい、血が出やすい)、白血球数が少ない等の血液異常(血液の病気)を指摘されている人
- (6) 出産予定日12週以内の妊婦

2. 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も服用しないでください。

他の解熱鎮痛薬、かぜ薬、鎮静薬

3. 服用前後は飲酒しないでください。

4. 長期連続して服用しないでください。

(3～5日間服用しても痛み等の症状が繰り返される場合には、服用を中止し、医師の診療を受けてください。)



相談すること

1. 次の人は服用前に医師、歯科医師又は薬剤師に相談してください。

- (1) 医師又は歯科医師の治療を受けている人
- (2) 妊婦又は妊娠していると思われる人
- (3) 授乳中の人
- (4) 高齢者
- (5) 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人
- (6) 次の診断を受けた人
気管支ぜんそく、潰瘍性大腸炎、クローン病、全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病
- (7) 次の病気にかかったことがある人
胃・十二指腸潰瘍、肝臓病、腎臓病、血液の病気

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

- (1) 体温が平熱より低くなる、力が出ない(虚脱)、手足が冷たくなる(四肢冷却)などの症状があらわれた場合
- (2) 服用後、消化性潰瘍、むくみ、けいれんがあらわれた場合
まれに消化管出血(血を吐く、吐き気・嘔吐、腹痛、黒いタール状の便、血便等があらわれる)、消化管穿孔(消化管に穴があくこと。吐き気・嘔吐、激しい腹痛等があらわれる)、小腸・大腸の狭窄・閉塞(吐き気・嘔吐、腹痛、腹部膨満等があらわれる)の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けてください。
- (3) 次の症状があらわれた場合

関係部位	症状
皮膚	発疹・発赤、かゆみ
消化器	胃部不快感、腹痛、食欲不振、吐き気・嘔吐、腹部膨満感、口内炎、消化不良
精神神経系	めまい、頭痛、手足のしびれ、耳鳴、不眠症、眠気
その他	動悸、脱力感、血尿、聴力減退(聞こえづらくなる)

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

症状の名前	症状
ショック (アナフィラキシー)	服用後すぐに、皮膚のかゆみ、じんましん、声のかすれ、くしゃみ、のどのかゆみ、息苦しさ、動悸、意識の混濁等があらわれる。

(裏面に続く)

急性好酸球性肺炎 (肺好酸球浸潤症候群)	急性の息切れ・息苦しさ、から咳、発熱があらわれる。
皮膚粘膜眼症候群 (スティーヴンス・ジョンソン症候群) 中毒性表皮壊死融解症 多形紅斑	高熱、目の充血、目やに、唇のただれ、のどの痛み、皮膚の広範囲の発疹・発赤、水疱が皮膚の赤い部分にあらわれる等が持続したり、急激に悪化する。
血液障害	のどの痛み、発熱、全身のだるさ、顔やまぶたのうらが白っぽくなる、出血しやすい(歯ぐきの出血、鼻血等)、青あざができる(押しても色が消えない)等があらわれる。
腎障害	発熱、発疹、尿量の減少、全身のむくみ、全身のだるさ、関節痛(節々が痛む)、下痢等があらわれる。
表皮水疱症	水ぶくれ、びらん、痒みを伴う赤い皮疹があらわれる。
肝機能障害	発熱、かゆみ、発疹、褐色尿、黄疸(皮膚や白目が黄色くなる)、全身のだるさ、食欲不振等があらわれる。
感覚器障害 (聴力障害、視力障害)	聞こえづらい、耳鳴りがする、耳がつまった感じがする、ふらつく等があらわれる。視力が下がる、近くのものにピントが合いにくい等があらわれる。
無菌性髄膜炎	首すじのつっぱりを伴った激しい頭痛、発熱、吐き気・嘔吐等があらわれる。(このような症状は、特に全身性エリテマトーデス又は混合性結合組織病の治療を受けている人で多く報告されている。)
血管炎	倦怠感、発熱、食欲不振、上気道炎症状、関節痛・筋肉痛、悪心・嘔吐、体重減少、皮膚内の出血等があらわれる。

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

下痢、便秘、口のかわき

4. 1～2回服用しても症状がよくなりません(他の疾患の可能性も考えられる)は服用を中止し、この文書を持って医師、歯科医師又は薬剤師に相談してください。

効能・効果

- 頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・咽喉痛・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・月経痛(生理痛)・外傷痛の鎮痛
- 悪寒・発熱時の解熱

用法・用量

- 次の量を、水又はぬるま湯で服用してください。

年齢	1回量	1日服用回数
成人 (15歳以上)	2錠	2回まで。 症状があらわれた時、なるべく空腹時をさけて服用してください。 ただし、再度症状があらわれた場合には3回目を服用できます。 服用間隔は6時間以上おいてください。
15歳未満	服用しないこと	

<用法・用量に関連する注意>

- ・ 用法・用量を厳守してください。
- ・ 錠剤の取り出し方

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



成分

2錠中 ナプロキセン 200mg

添加物として、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、二酸化ケイ素、ポビドン含有します。

保管及び取扱い上の注意

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

本製品内容についてのお問い合わせは、お買い求めのお店又は下記にお願い申し上げます。
ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社「お客様相談室」フリーダイヤル 0120-834389
受付時間：9:00～17:00(土、日、祝日を除く)

製造販売元 **ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社**
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

® 登録商標

210330_1

モートリン®NX 購入前チェックシート

解熱鎮痛薬

購入する前に必ずお客様ご自身でチェックしてください

不明な点がある場合は、薬剤師にご相談ください

① 次の項目がひとつでも「YES」に該当する場合は、本剤の服用はできません。

- | | YES | NO |
|---|--------------------------|--------------------------|
| ● 本剤又は本剤の成分、他の解熱鎮痛薬、かぜ薬によりアレルギー症状を起こしたことがある | ☐ | ☐ |
| ● 本剤又は他の解熱鎮痛薬、かぜ薬を服用してぜんそくを起こしたことがある | ☐ | ☐ |
| ● 15歳未満の小児 | ☐ | ☐ |
| ● 医療機関で次の治療を受けている 胃・十二指腸潰瘍、肝臓病、腎臓病、心臓病、高血圧 | ☐ | ☐ |
| ● 医師から次のような血液異常（血液の病気）を指摘されている
赤血球数が少ない（貧血）、血小板数が少ない（血が止まりにくい、血が出やすい）、白血球数が少ない | ☐ | ☐ |
| ● 出産予定日12週以内の妊婦 | ☐ | ☐ |

ひとつでも「YES」がある場合は、
服用いただけません

すべて「NO」の場合は、
②へおすすみください

②（①の項目がすべて「NO」の場合）

以下の場合に該当するか、更にご確認ください。ひとつでも「YES」に該当する場合は、本剤が服用できないことがあるため、医師、歯科医師又は薬剤師にご相談ください。

- | | YES | NO |
|--|--------------------------|--------------------------|
| ● 医師又は歯科医師の治療を受けている人 | ☐ | ☐ |
| ● 妊婦又は妊娠していると思われる人 | ☐ | ☐ |
| ● 授乳中の人 | ☐ | ☐ |
| ● 高齢者（65歳以上） | ☐ | ☐ |
| ● 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人 | ☐ | ☐ |
| ● 次の診断を受けた人
気管支ぜんそく、潰瘍性大腸炎、クローン病、全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病 | ☐ | ☐ |
| ● 次の病気にかかったことのある人
胃・十二指腸潰瘍、肝臓病、腎臓病、血液の病気 | ☐ | ☐ |

ひとつでも「YES」がある場合は、
本剤が服用できない場合があるため
医師、歯科医師又は薬剤師にご相談ください

すべて「NO」の場合は、
本剤を服用いただけます

上記の質問から服用可能な場合は、次のことを必ず守ってください。

- 定められた用法・用量を厳守してください。
- 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も服用しないでください。他の解熱鎮痛薬、かぜ薬、鎮静薬
- 服用前後は飲酒しないでください。
- 3～5日間服用しても痛み等の症状が繰り返される場合には、服用を中止し、医師の診療を受けてください。

骨折やねんざなどの外傷後の強い痛みがある場合には、医師の診療を受けてください。

審議結果報告書

令和3年6月4日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] モートリンNX
[一 般 名] ナプロキセン
[申 請 者] ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
[申請年月日] 平成30年7月13日

[審 議 結 果]

令和3年6月2日に開催された要指導・一般用医薬品部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は要指導医薬品に該当することとされた。

[承 認 条 件]

承認後、少なくとも3年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。

審査報告書

令和3年5月13日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	モートリン NX
[一 般 名]	ナプロキセン
[申 請 者]	ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
[申請年月日]	平成30年7月13日
[申 請 区 分]	要指導・一般用医薬品 区分（4）
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	一般薬等審査部

審査結果

令和 3 年 5 月 13 日作成

[販 売 名]	モートリン NX
[一 般 名]	ナプロキセン
[申 請 者]	ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
[申請年月日]	平成 30 年 7 月 13 日
[成分・分量]	1 錠中 ナプロキセン 100mg

[審 査 結 果]

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、以下の条件を付することが適当であると判断した。

[効能・効果]	頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・咽喉痛・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・月経痛（生理痛）・外傷痛の鎮痛 悪寒・発熱時の解熱
[用法・用量]	成人（15 歳以上）症状があらわれた時、1 回 2 錠を、なるべく空腹時をさけて服用する。通常 1 日 2 回までとするが、再度症状があらわれた場合には 3 回目を服用できる。服用間隔は 6 時間以上おくこと。
[承認条件]	承認後、少なくとも 3 年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。

審查報告

令和3年5月13日

1. 申請品目

[販 売 名]	ナプロキセン
[一 般 名]	ナプロキセン
[申 請 者]	ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
[申請年月日]	平成 30 年 7 月 13 日
[成分・分量]	1 錠中 ナプロキセン 100mg
[申請時の効能・効果]	肩こり痛・関節痛・腰痛・神経痛・筋肉痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・外傷痛・頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・耳痛・月経痛（生理痛）の鎮痛
[申請時の用法・用量]	症状があらわれた時、成人（15 歳以上）1 回 1 錠、但し初回のみ 2 錠を服用する。1 日 3 錠までとし、なるべく空腹時をさけ、服用間隔は 6 時間以上おくこと。

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

「モートリン NX」(以下、「本剤」という。)は、非ステロイド性消炎鎮痛剤(以下、「NSAIDs」という。)であるナプロキセン(以下、「本薬」という。)を含有する医療用医薬品「ナイキサン錠 100mg」を要指導医薬品又は一般用医薬品(以下、「要指導・一般用医薬品」という。)に転用するものである。本薬は要指導・一般用医薬品として初めての成分であるため、要指導(一般用)新有効成分含有医薬品として申請された。

本薬は、米国シンテックス社（現スイス Roche 社）で開発されたプロピオン酸系の NSAIDs である。国内においては「ナイキサン錠」として、田辺製薬株式会社（現田辺三菱製薬株式会社）により開発された。販売名は、2005 年 2 月に「ナイキサン錠 100mg」に変更されている。また、1985 年 3 月に「ナイキサン細粒」、1985 年 12 月に「ナイキサンカプセル」が承認されたが、細粒剤及びカプセル剤は現在販売されていない。

「ナイキサン錠 100mg」の効能・効果は、1978 年 1 月に「抜歯後の消炎・鎮痛、腰痛症の消炎・鎮痛」として承認されて以降、1979 年 5 月、1981 年 9 月、1995 年 1 月及び 2005

年 2 月に製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、「一変申請」という。）により変更され、現在に至っている（表 1）。なお、1995 年 1 月、再評価結果を踏まえ、「急性上気道炎の消炎、鎮痛、解熱」が削除された。

表 1 「ナイキサン錠 100mg」の効能・効果、用法・用量

時期	効能・効果	用法・用量
1978 年 1 月 24 日 (承認)	○ 抜歯後の消炎・鎮痛 ○ 腰痛症の消炎・鎮痛	通常成人には 1 日量として本剤 3～6 錠を 2～3 回に分け、なるべく空腹時をさけて経口投与する。頓用する場合には本剤 3 錠を経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。
1979 年 5 月 25 日	○ 下記疾患の消炎、鎮痛、解熱 慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、急性上気道炎 ○ 歯科・口腔外科領域における抜歯ならびに小手術後の消炎、鎮痛	同上
1981 年 9 月 29 日	○ 下記疾患の消炎、鎮痛、解熱 慢性関節リウマチ、変形性関節症、痛風発作、強直性脊椎炎、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎、急性上気道炎、月経困難症、帯状疱疹 ○ 外傷後ならびに手術後の消炎、鎮痛 ○ 歯科・口腔外科領域における抜歯ならびに小手術後の消炎、鎮痛	通常成人には 1 日量として本剤 3～6 錠を 2～3 回に分け、なるべく空腹時をさけて経口投与する。痛風発作には初回本剤 4～6 錠を経口投与する。頓用する場合及び外傷後ならびに術後初回には本剤 3 錠を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
1995 年 1 月 19 日	○ 下記疾患の消炎、鎮痛、解熱 慢性関節リウマチ、変形性関節症、痛風発作、強直性脊椎炎、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎、月経困難症、帯状疱疹 ○ 外傷後並びに手術後の消炎、鎮痛 ○ 歯科・口腔外科領域における抜歯並びに小手術後の消炎、鎮痛	通常、成人にはナブロキセンとして 1 日量 300～600 mg を 2～3 回に分け、なるべく空腹時をさけて経口投与する。痛風発作には初回 400～600 mg を経口投与する。頓用する場合及び外傷後並びに術後初回には 300 mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
2005 年 2 月 24 日 (現在に至る)	○ 下記疾患の消炎、鎮痛、解熱 関節リウマチ、変形性関節症、痛風発作、強直性脊椎炎、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎、月経困難症、帯状疱疹 ○ 外傷後並びに手術後の消炎、鎮痛 ○ 歯科・口腔外科領域における抜歯並びに小手術後の消炎、鎮痛	同上

申請者は、本剤を要指導・一般用医薬品として開発する意義について、以下のように述べている。

- ・ 本薬は 1978 年 3 月に医療用医薬品として発売されて以降、40 年以上にわたる使用実績がある。
- ・ 要指導・一般用医薬品の解熱鎮痛成分の選択肢を増やすことができる。
- ・ 日本人における血漿中濃度消失半減期は約 14 時間であり、既承認の一般用 NSAIDs に比べて長い場合、服用間隔を長くすることができる。

外国での使用状況について、本薬を含有する一般用医薬品は、2019 年 7 月時点で米国・英国・豪州を含む計 35 カ国において承認・販売されている。

本剤の要指導・一般用医薬品への転用に関しては、第 5 回（2018 年 8 月 1 日開催）及び第 6 回（2018 年 12 月 5 日開催）医療用から要指導・一般用への転用に関する評価検討会議（以下、「評価検討会議」という。）において、以下の留意事項と共に、要指導・一般用医薬品とすることは可能と判断されている。

- ・ 効能・効果は既に承認されている一般用医薬品の解熱鎮痛薬と同様とすること。
- ・ 骨折、捻挫等の重症外傷に用いると症状をマスクする危険性があること、また長期の服用は胃潰瘍や消化管出血を発生するリスクがあることから、長期に連続して服用されないよう添付文書等により適切に注意喚起すること。
- ・ 高齢者や腎機能に影響を与える疾患を有する者の服用は副作用を発現するリスクが高まることから、添付文書等により適切に注意喚起すること。

本剤の販売名は、適正使用の観点から、「モートリン NX」に変更された。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本剤は「ナイキサン錠 100mg」と同一の製剤であり、規格及び試験方法に関する資料としては、「ナイキサン錠 100mg」の一変申請時の試験成績が資料概要中にまとめられている。

純度試験及び定量法について、「ナイキサン錠 100mg」から試験方法が変更され、分析法バリデーション及び加速試験による新旧試験法の同等性評価結果が添付資料として提出された。

ハ. 安定性に関する資料

安定性に関する資料としては、「ナイキサン錠 100mg」の承認申請時の長期保存試験成績並びに処方変更に関する一変申請時（ 年 月 ）の加速試験成績及び光に対する苛酷試験成績が資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。なお、本剤は処方変更後の「ナイキサン錠 100mg」と同一の製剤である。

ニ. 薬理作用に関する資料

薬理作用に関する資料としては、「ナイキサン錠 100mg」の承認申請時の資料が参考資料として提出されており、新たな試験は行われていない。

ホ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

吸収・分布・代謝・排泄に関する資料としては、「ナイキサン錠 100mg」の一変申請時の

試験成績が資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。

へ. 毒性に関する資料

毒性に関する資料としては、「ナイキサン錠 100mg」の承認申請時の試験成績が資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。

ト. 臨床試験に関する資料

臨床試験に関する資料としては、「ナイキサン錠 100mg」の承認申請時及び一変申請時の試験成績並びに製造販売後調査成績の解析結果が資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。

(1) 有効性

有効性評価は、「ナイキサン錠 100mg」の承認申請時、一変申請時及び承認後に実施された二重盲検比較試験 28 試験のうち、対象者が本申請の効能・効果に類似する二重盲検比較試験 22 試験を対象に行われた（表 2）。なお、除外された二重盲検比較試験は、慢性関節リウマチが対象の 4 試験、痛風発作が対象の 1 試験、帯状疱疹が対象の 1 試験の計 6 試験である。

表 2 有効性評価対象試験一覧

資料番号	対象	投与期間	投与量 /day	投与回数 /day	有効性判定 ^(注)	有効性 (有効率)
添トー1	変形性関節症患者	2 週	600mg	3 回	5 段階*1 やや有効以上	34/43 (79.1%)
添トー2	変形性関節症患者	2 週	500mg	3 回	相対評価のため有効率は 算出していない	—
添トー3	変形性膝関節症又は変形 性股関節症患者	2 週	600mg	3 回	5 段階*1 有効以上	42/67 (62.7%)
添トー4	変形性関節症患者	2 週	600mg	3 回	5 段階*1 有効以上	25/55 (45.5%)
添トー5	変形性関節症患者	2 週	600mg	3 回	5 段階*1 有効以上	22/46 (47.8%)
添トー6	肩関節周囲炎患者	2 週	600mg	3 回	5 段階*2 軽度改善以上	24/27 (88.9%)
	頸肩腕症候群患者	2 週	600mg	3 回		15/24 (62.5%)
添トー7	慢性腰痛症患者	2 週	600mg	3 回	5 段階*1 有効以上	52/73 (71.2%)
添トー8	手術を要する腰痛症患者	7 日	600mg	3 回	4 段階*3 有効以上	9/26 (34.6%)
添トー9	腰痛症患者	3 日	600mg	3 回	4 段階*3 有効以上	16/25 (64.0%)
添トー10	慢性腰痛症患者	2 週	600mg	3 回	7 段階*4 有効以上	33/80 (41.3%)
添トー11	亜急性・慢性腰痛症患者	2 週	600mg	3 回	7 段階*4 有効以上	51/88 (58.0%)

資料番号	対象	投与期間	投与量/day	投与回数/day	有効性判定 ^{注)}	有効性(有効率)
添トー12	亜急性・慢性腰痛症患者	2週	600mg	3回	7段階 ^{*4} 有効以上	19/46 (41.3%)
添トー13	分娩時陰裂傷、会陰側切開術施行、乳房うっ積の入院褥婦	3日又は5日	600mg	3回	3段階 ^{*5} 有効以上	46/49 ^{*7} (93.9%)
添トー14	両側上顎洞篩骨洞開放術施行患者	2日	600mg	3回	測定値比較のため有効率は算出できない	—
添トー15	上肢手術施行入院患者	5日	600mg	2回	4段階 ^{*3} 有効以上	46/64 (71.9%)
添トー16	手の外科、関節の外科、外傷、その他の手術施行入院患者	頓用(手術当日)	300mg	1回	3段階 ^{*6} やや有効以上	34/57 ^{*8} (59.6%)
		術後1～3日	術後1日目700mg、以後600mg	3回		44/55 ^{*8} (80.0%)
添トー17	埋伏歯抜歯手術、歯根尖切除術、1/3顎以上にわたる多数歯抜歯及び難抜歯など外来小手術患者	5日	300mg	3回	4段階 ^{*3} 有効以上	49/96 (51.0%)
添トー18	抜歯後疼痛のある患者	頓用	400mg	1回	4段階 ^{*3} 有効以上	109/155 (70.3%)
添トー19	抜歯後疼痛のある患者	頓用	300mg	1回	4段階 ^{*3} 有効以上	37/49 (75.5%)
添トー20	月経困難症患者	1週	600mg	3回	5段階 ^{*1} 有効以上	26/46 (56.5%)
添トー21	急性上気道炎患者	4日	600mg	3回	5段階 ^{*2} 改善以上	60/112 ^{*9} (53.6%)
添トー22	急性上気道炎患者	3日	600mg (PL 顆粒3包併用)	2回 (3回)	5段階 ^{*1} 有効以上	17/20 (85.0%)

注)：有効率は原著に従って記載し、特別な記載がない限り判定が「不明」とされた症例は分母に含まれない。

*1：5段階：著効、有効、やや有効、不変（又は無効）、悪化

*2：5段階：著明改善、(中等度)改善、軽度改善、不変、悪化

*3：4段階：著効、有効、やや有効、無効

*4：7段階：著効、有効、やや有効、不変、やや悪化、悪化、重篤に悪化

*5：3段階：著効、有効、無効

*6：3段階：有効、やや有効、無効

*7：投与期間3日及び5日の結果を併合。ただし乳房うっ積を除く〔外傷後・手術後の疼痛、炎症（打撲痛、骨折痛、ねんざ痛、外傷痛）に該当しないため〕。

*8：手術当日の頓用（服薬可能で疼痛があった場合）と術後1～3日（朝、疼痛があった場合）の両方に重複した例数はナプロキセン群 29 例

*9：「不明」を含めて算出

（２）安全性

１）本剤の安全性

安全性評価は、「ナイキサン錠 100mg」の承認申請時の臨床試験、一変申請時の臨床試験、承認後臨床試験及び使用調査（1978 年 1 月 24 日承認日以降、1982 年 5 月 25 日までの頻度報告調査）を対象に再集計された。

安全性評価対象症例 26,271 例における副作用発現率は 3.48% (913/26,271 例) であった。

発現率が 0.30%以上であった副作用について、その内訳は、腹痛・胃痛・胃部不快感など 1.26% (331/26,271 例)、胃腸障害 0.61% (160/26,271 例)、悪心・嘔吐 0.41% (107/26,271 例)、発疹 0.30% (79/26,271 例)、食欲不振 0.30% (79/26,271 例) であった。

2) 本申請適応症における安全性

有効性評価に用いられた二重盲検比較試験 22 試験 (表 2) における副作用発現率は、6.7% (95/1,416 例) であった。発現率が 0.30%以上であった副作用について、その内訳は、腹痛・胃痛・胃部不快感など 1.77% (25/1,416 例)、胃腸障害 1.69% (24/1,416 例)、眠気・もうろう感 0.56% (8/1,416 例)、発疹、食欲不振各 0.49% (7/1,416 例)、悪心・嘔吐 0.42% (6/1,416 例)、浮腫 0.35% (5/1,416 例) であった。

3) 重篤な副作用

国内において報告された死亡は、23 例 28 件であった。その内訳は、重症薬疹 7 例 (中毒性表皮壊死融解症 5 例、スティーヴンス・ジョンソン症候群 2 例)、無顆粒球症 2 例 (顆粒球減少症 1 例を含む)、肝障害 2 例 (うち 1 例は中毒性表皮壊死融解症を併発)、ショック 2 例 (うち 1 例は無顆粒球症と多臓器機能不全症候群を併発)、癌 2 例 (胃癌、膵癌各 1 例)、疾患進行 2 例 (肺腺癌 2 例)、胃腸出血、腹部症状、脳梗塞、骨髄機能不全、腎不全、呼吸不全、肝周囲膿瘍 (肺炎を併発)、気管支肺炎アスペルギルス症 (喀血を併発) 各 1 例であった。

国内において報告された重篤な副作用は、150 例 225 件 (死亡例 23 例を含む) であった。主な副作用は、薬疹 22 例 (中毒性表皮壊死融解症 10 件、スティーヴンス・ジョンソン症候群 (皮膚粘膜眼症候群) 7 件、薬疹 3 件、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、急性汎発性発疹性膿疱症各 1 件)、腎機能異常 14 例 (15 件: 腎機能障害 7 件、急性腎障害 3 件、ネフローゼ症候群、腎障害各 2 件、腎不全 1 件)、消化性潰瘍 15 例 (胃潰瘍 8 件例、出血性胃潰瘍 5 件、消化性潰瘍、十二指腸潰瘍各 1 件)、発疹 8 例 (9 件: 発疹 5 件、蕁麻疹 2 件、皮膚剥脱、全身性皮疹各 1 件)、癌 7 例 (9 件: 乳癌、膵癌、腎癌、胃癌、膵腺癌、肺転移、肝転移、悪性胸水、ホジキン病各 1 件)、肝機能異常 8 例 (肝機能異常 5 件、肝障害 3 件)、間質性肺疾患 8 例 (間質性肺疾患 6 件、器質性肺炎 2 件)、ヘモグロビン減少 7 件、消化管出血 6 例 (7 件: 胃腸出血 2 件、胃出血、穿孔性消化性潰瘍、十二指腸穿孔、大腸穿孔、吐血各 1 件) であった。

○添付文書理解度調査について

「要指導医薬品の添付文書理解度調査ガイダンスについて」(平成 28 年 5 月 20 日付け薬生審査発 0520 第 1 号) に基づき実施された調査結果が参考資料として提出され、特に問題は認められなかった。

＜審査の概略＞

本剤は「ナイキサン錠 100mg」と同一の製剤であり、「ナイキサン錠 100mg」の製造販売承認申請時及び一変申請時の資料を基に申請資料が作成されている。本審査では、本剤を要指導・一般用医薬品として使用する際に留意すべき事項として以下の検討を行った。

○規格及び試験方法並びに安定性について

本剤は「ナイキサン錠 100mg」と同一の製剤であり、当該製剤より試験方法が変更された試験項目については、変更後の試験方法による 3 ロット 3 回の実測値が提出された。

機構は、提出された試験結果を踏まえ、規格及び試験方法並びに安定性に特段の問題はないと判断した。

○有効性について

機構は、表 2 のとおり、効能・効果の各症状に対する有効性が確認されていることを踏まえ、本剤を要指導・一般用医薬品として使用するにあたり有効性に特段の問題はないと判断した。

○安全性について

機構は、副作用として「腹痛・胃痛・胃部不快感など」や「胃腸障害」等の類似症状が異なる副作用として集計されていることから、その差異を説明するよう求めた。

申請者は、「腹痛・胃痛・胃部不快感など」は腹痛、上腹部痛、下部腹痛、腹部不快感、消化不良、腸炎、心窩部不快感及びびらん性十二指腸炎を指すが、「胃腸障害」については詳細情報が入手困難であったため、報告当時の用語により集計したものであると回答した。

機構は、国内で死亡例が 23 例認められていること、重篤な副作用として重篤な薬疹 22 例等が認められていることを踏まえ、OTC としての安全性について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。1980 年から 2015 年までの本薬の処方箋数は、延べ ■■■枚である。自社調査として、重篤な副作用発現率をロキソプロフェンナトリウム水和物等の NSAIDs と比較したが、本薬で特に高い傾向は認められなかった。死亡例は、併用薬や患者背景による影響を否定できない症例、又は、情報不足により評価は困難であった。

機構は、本薬の主な副作用は他の NSAIDs と大きく異なることから、他の NSAIDs と同様の注意喚起を行うことが適切であると判断した。しかし、スティーヴンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死融解症については国内での死亡例が認められたことを踏まえ、販売店向け情報提供資料でより十分な注意喚起を行う必要があると判断し、申請者に対応を求めた。

申請者は、スティーヴンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死融解症の早期発見のため

めの情報を記載すると回答された。

機構は、以上を踏まえ、本剤を要指導・一般用医薬品として使用するにあたり安全性に特段の問題はないと判断した。

◎効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

○効能・効果について

申請時の効能・効果は、「肩こり痛・関節痛・腰痛・神経痛・筋肉痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・外傷痛・頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・耳痛・月経痛（生理痛）の鎮痛」とされていた。

申請者は、申請後、評価検討会議で「既に承認されている一般用医薬品の解熱鎮痛薬と同様とすること」という留意事項が付されたことを踏まえ、既承認の一般用 NSAIDs と同一の効能・効果に変更した。

機構は、変更された効能・効果について、特段の問題はないと判断した。

○用法・用量について

申請時の用法・用量は、「症状があらわれた時、成人（15 歳以上）1 回 1 錠、但し初回のみ 2 錠を服用する。1 日 3 錠までとし、なるべく空腹時をさけ、服用間隔は 6 時間以上おくこと。」とされていた。

機構は、以下の点から、申請時の用法・用量は不適切と考え、変更を求めた。

- ・ 申請時の用法・用量における「初回」の記載について、本剤の用法は頓用であり初回の定義が困難であること、飲み忘れた場合の服用量が不明確であることから、適正使用を担保することは困難と考えること。
- ・ 「1 回 1 錠」（本薬として 1 回 100mg）について、十分な試験成績が示されておらず、有効性を担保することは困難と考えること。

申請者は、「成人（15 歳以上）症状があらわれた時、1 回 2 錠を、なるべく空腹時をさけて服用する。通常 1 日 2 回までとするが、再度症状があらわれた場合には 3 回目を服用できる。服用間隔は 6 時間以上おくこと。」に変更すると述べた。

機構は、服用間隔の「6 時間以上」は既承認の一般用 NSAIDs より長いことを踏まえ、服用間隔及び 1 回服用量について、設定根拠を説明するよう求めた。

申請者は、服用間隔について、以下のように説明した。

- ・ 本薬は、半減期が約 14 時間であり、既承認の一般用 NSAIDs（ロキソプロフェンナトリウム水和物：約 1.25 時間、イブプロフェン：約 1.8 時間）よりも長いため、OTC としての安全性の観点から、服用間隔を長く設定することは妥当と考える。

- ・ 「ナイキサン錠 100mg」の臨床試験の多くが「1 日 3 回食後」の用法であったことから、有効性及び安全性が確認された臨床試験の使用法に則した用法が望ましいと考える。6 時間と設定することにより、1 日 3 回服用する場合も、食後の投与が概ね可能と考える。
- ・ 英国における本薬の一般用医薬品である「Feminax Ultra」の服用間隔は「6～8 時間」と規定されている。

また、申請者は、「ナイキサン錠 100mg」の承認用法・用量の範囲内である「1 回 3 錠」（本薬として 1 回 300mg）を選択しなかった理由として、表 3 のとおり、頓用時の有効性は 200mg と 300mg で同程度であったことから、200mg の頓用で十分な有効性が期待できるためと説明した。なお、「ナイキサン錠 100mg」の頓用は 6 試験で検討されたが、うち 1 試験は整形外科領域の外科術後の入院症例であり、入院を要する外科的侵襲のある患者は本剤の適応症外であることから（添ト-16）、その他の歯科及び皮膚科領域の患者を対象とした参考資料を含めた 5 試験が表 3 にまとめられている。

表 3 頓用用法の有効性

資料番号	試験方法	対象	有効率				
			100mg	200mg	300mg	400mg	500mg
添ト-18	予備試験： open	抜歯後・小手術後患者	5/9 (55.6%)	5/6 (83.3%)	8/8 (100.0%)	8/8 (100.0%)	5/7 (71.4%)
	本試験： 二重盲検					109/155 (70.3%)	
添ト-19	二重盲検	抜歯(小手術)後患者			37/49 (75.5%)		
参ト-1	二重盲検	歯髄炎患者				13/20 (65.0%)	
参ト-2	open	雪状炭酸治療後患者		7/7*1 (100.0%)			
参ト-3	open	炎症症候群及び歯科手術患者		42/50 (84.0%)			
計			5/9 (55.6%)	54/63 (85.7%)	45/57 (78.9%)	130/183 (71.0%)	5/7 (71.4%)

*1：15 歳以上の症例のうち前回の治療時に比し疼痛の軽減と疼痛持続時間の短縮が認められた症例を有効例として集計

機構は、本剤の有効性評価に用いられた二重盲検比較試験 22 試験のうち 16 試験が、「1 日 3 回、1 回 200mg」で実施されていることを踏まえると、変更後の用法・用量（1 回 200mg、1 日最大 600mg）において、一定の有効性が期待できると考える。また、3～5 日間服用しても痛み等の症状が繰り返される場合又は 1～2 回服用しても症状がよくなりえない場合に、医師等に相談することが規定されており、十分な有効性が認められない場合は漫然と長期間にわたって連用されないように注意喚起がなされていることから、安全性にも特段の懸念はないと考える。これは、専門委員にも支持された。

以上から、機構は、用法・用量に特段の問題はないと判断した。

○使用上の注意について

本剤の使用上の注意は、「かぜ薬等の添付文書等に記載する使用上の注意について」（平成 23 年 10 月 14 日付、薬食安発 1014 第 4 号・薬食審査発 1014 第 5 号）並びに「ナイキサン錠 100mg」及び既承認の一般用 NSAIDs の使用上の注意を参考に設定された。

機構は、設定された使用上の注意について、特段の問題はないと判断した。

○適正使用、情報提供資料及び包装単位について

本剤の適正使用の方策として添付文書のほか、購入前に適正な使用者であることを確認するセルフチェックシート並びに使用者向け及び販売店向け情報提供資料が提出された。

評価検討会議の留意事項「骨折、捻挫等の重症外傷に用いると症状をマスクする危険性があること、また長期の服用は胃潰瘍や消化管出血を発生するリスクがあることから、長期に連続して服用されないよう添付文書等により適切に注意喚起すること。」「高齢者や腎機能に影響を与える疾患を有する者の服用は副作用を発現するリスクが高まることから、添付文書等により適切に注意喚起すること。」を踏まえて、以下の対策が講じられた。

- ・ 「3～5 日間服用しても痛み等の症状が繰り返される場合又は 1～2 回服用しても症状がよくなる場合には、服用を中止し、医師等に相談する」旨を添付文書並びに使用者向け及び販売店向け情報提供資料に記載する。
- ・ 「高齢者や腎臓病にかかったことのある人は、医師、歯科医師又は薬剤師に相談する」旨を添付文書、使用者向け及び販売店向け情報提供資料並びにセルフチェックシートに記載する。

評価検討会議の留意事項「骨折、捻挫等の重症外傷に用いると症状をマスクする危険性があること、また長期の服用は胃潰瘍や消化管出血を発生するリスクがあることから、長期に連続して服用されないよう添付文書等により適切に注意喚起すること。」を踏まえて、使用上の注意のほか、以下の対策が講じられた。

- ・ 骨折やねんざなどの外傷後の強い痛みがある場合には、医師の診療を受ける旨をセルフチェックシート及び使用者向け情報提供資料に記載する。
- ・ 外傷後の強い痛みがある場合はできるだけ早く医師に相談する旨を販売店向け情報提供資料に記載する。

機構は、評価検討会議において長期使用が懸念されたことから、包装単位を小包装とすることを求めた。

申請者は、「3～5 日間服用しても痛み等の症状が繰り返される場合には、服用を中止し、医師の診療を受けてください」と規定していることを踏まえ、1 箱 30 錠（1 日 3 回服用、5 日分）までとすることが回答され、機構はこれを了承した。

機構は、本剤の適正使用、情報提供資料及び包装単位について現段階で特段の問題はないと判断する。しかし、販売にあたっては、適正使用されるための対策が十分になされることが重要と考えるため、製造販売後調査において、適正使用状況も含めて十分に確認し、必要に応じて適切な措置を検討する必要があると考える。

○その他について

本薬は製造販売後調査終了後、他の NSAIDs との配合剤や解熱鎮痛薬製造販売承認基準収載成分との配合剤が申請されることが考えられる。本薬は半減期が長いこと等を踏まえ、その意義、有効性及び安全性について十分に説明できる必要があると考える。

3. 総合評価

以上の検討を行った結果、機構は提出された申請内容について、以下の効能・効果、用法・用量において本剤を承認して差し支えないと判断した。なお、本剤の有効性・安全性を担保するためには、適正使用が重要であり、本剤の購入前にチェックシートによる適正な使用者であることの確認及び使用者等への情報提供が必要であることから、まず要指導医薬品として適正に使用されることが確認されたことをもって一般用医薬品としての販売可否を検討する必要があると考え、以下の条件を付することが適当であると判断した。

- | | |
|---------|---|
| [効能・効果] | 頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・咽喉痛・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・月経痛（生理痛）・外傷痛の鎮痛
悪寒・発熱時の解熱 |
| [用法・用量] | 成人（15 歳以上）症状があらわれた時、1 回 2 錠を、なるべく空腹時をさけて服用する。通常 1 日 2 回までとするが、再度症状があらわれた場合には 3 回目を服用できる。服用間隔は 6 時間以上おくこと。 |
| [承認条件] | 承認後、少なくとも 3 年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。 |

【検討会議結果への対応状況】

一般名	イトプリド塩酸塩
販売名	イラクナ
検討会議①	平成30年12月 5 日
検討会議②	平成31年 3 月14日
申請日	令和元年11月22日
承認日	令和 3 年12月27日
承認された効能・効果	胃もたれ、胃部・腹部膨満感、食欲不振、胸やけ、はきけ、嘔吐

検討会議で挙げられた点	対応状況	資料
効能・効果の「胃痛」は胃潰瘍等の胃痛と誤解される懸念があることから、削除すること。	効能・効果には「胃痛」が含まれず、「胃もたれ、胃部・腹部膨満感、食欲不振、胸やけ、はきけ、嘔吐」と設定された。	資料4-2 資料4-4
長期に漫然と服用されることがないように、薬剤師が説明するとともに、2週間服用して症状がよくなりない場合は服用を中止し、受診勧奨する旨の情報提供を行うこと。	「2週間位服用しても症状の改善がみられない場合には、医師又は薬剤師に相談する」旨が添付文書、チェックシートに記載された。	資料4-2 資料4-3 資料4-4

服用に際して、この添付文書を必ずお読みください。また必要なときに読めるように大切に保管してください。使用期限（パッケージ底面に記載）を過ぎた製品は服用しないこと。

販売名：イラクナ 胃腸薬 要指導医薬品

⚠ 使用上の注意

❌ してはいけないこと

（守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなる）

1. 次の人は服用しないこと

（1）本剤又は本剤の成分によりアレルギー症状を起こしたことがある人

（2）次の症状がある人

原因不明の体重減少、繰り返す嘔吐、血便（黒いタール状の便）、発熱

（3）妊婦又は妊娠していると思われる人

（4）15才未満の小児

2. 本剤を服用している間は、次の医薬品を服用しないこと

消化管運動機能改善薬（モサプリドクエン酸塩水和物、アコチアミド塩酸塩水和物等）、

胃腸鎮痛鎮痙薬、ロートエキスを含有する胃腸薬、ベタネコール塩化物を含有する胃腸薬、
乗り物酔い薬、鼻炎用内服薬、かぜ薬

（本剤のコリン作用を増強、もしくは減弱させるおそれがある）

3. 授乳中の人は本剤を服用しないこと

（動物実験で乳汁中への移行が認められている）

4. 長期連用しないこと



相談すること

1. 次の人は服用前に医師又は薬剤師に相談すること

（1）医師の治療を受けている人

（2）高齢者

（3）薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人

（4）次の診断を受けた人

腎臓病、肝臓病

（5）次の病気にかかったことのある人

胃がん、胃・十二指腸潰瘍

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

関係部位	症 状
皮膚	発疹・発赤、かゆみ
消化器	下痢、便秘、腹痛、吐き気、だ液の増加
精神神経系	ふるえ、頭痛、イライラ感、睡眠障害、めまい
その他	胸や背中の痛み、疲労感、乳汁分泌、無月経、女性化乳房（男性に発症する女性のような乳房）

まれに下記の重篤な症状が起こることがある。その場合は直ちに医師の診療を受けること

（裏面につづく）

症状の名称	症 状
ショック (アナフィラキシー)	服用後すぐに、皮ふのかゆみ、じんましん、声のかすれ、くしゃみ、のどのかゆみ、息苦しさ、動悸、意識の混濁等があらわれる
肝機能障害	発熱、かゆみ、発疹、黄だん(皮ふや白目が黄色くなる)、褐色尿、全身のだるさ、食欲不振等があらわれる

3. 2週間服用しても症状がよくなりえない場合は、服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師に相談すること

効能・効果

胃もたれ、胃部・腹部膨満感、食欲不振、胸やけ、はきけ、嘔吐

用法・用量

次の量を食前に水又はお湯で服用してください

年 齢	1回量	服用回数
大人(15才以上)	1錠	1日3回
15才未満	× 服用しないこと	

＜用法・用量に関連する注意＞

- (1)定められた用法・用量を厳守すること
- (2)錠剤を割らずにそのまま服用すること

成分・分量

1日量(3錠)中

成 分	分量	はたらき
イトプリド塩酸塩	150mg	低下した胃の運動を活性化する

添加物として、乳糖、トウモロコシデンプン、CMC、無水ケイ酸、ステアリン酸Mg、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、カルナウバロウを含有する

保管及び取扱い上の注意

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

＜錠剤の取り出し方＞

右図のように錠剤の入っているPTPシートの凸部を指先で強く押して、裏面のアルミ箔を破り、取り出して服用すること(誤ってそのまま飲み込んだりすると食道粘膜に突き刺さるなど思わぬ事故につながる)



製品のお問合せは、お買い求めのお店又はお客様相談室にお願いいたします

発売元 **小林製薬株式会社**

〒541-0045 大阪市中央区道修町4-4-10

小林製薬 お客様相談室

0120-5884-01

9:00～17:00(土・日・祝日を除く)

製造販売元 **小林製薬株式会社**

〒567-0057 大阪府茨木市豊川1-30-3

イラクナ

要指導医薬品

適正使用のためのチェックシート（案）

イラクナは胃の動きを活発にし、胃もたれ、胸やけなどの症状を改善する胃腸薬です。
本剤を購入される前に必ず以下の項目を確認してください。ご不明な点は薬剤師にご相談ください。

1 次の項目がひとつでも「YES」に該当する場合は、本剤の服用はできませんのでご注意ください。

	YES	NO
● 本剤又は本剤の成分によりアレルギー症状を起こしたことがある人	☐	☐
● 次の症状がひとつでもある人 原因不明の体重減少、繰り返す嘔吐、血便（黒いタール状の便）、発熱	☐	☐
● 妊婦又は妊娠していると思われる人	☐	☐
● 15才未満の小児	☐	☐
● 次の医薬品を服用しており、中止できない人（本剤と併用できない薬です） 消化管運動機能改善薬（モサプリドクエン酸塩水和物、アコチアミド塩酸塩水和物等）、 胃腸鎮痛鎮痙薬、ロートエキスを含有する胃腸薬、ベタネコール塩化物を含有する胃腸薬、 乗り物酔い薬、鼻炎用内服薬、かぜ薬	☐	☐
● 授乳中の人	☐	☐

ひとつでも「YES」がある場合は、
服用しないでください。

すべて「NO」の場合は
②へお進みください。

2 (1)の項目がすべて「NO」の場合）
以下の場合に該当するか、更にご確認ください。ひとつでも「YES」に該当する場合は、
本剤が服用できない場合があるため、医師又は薬剤師に相談してください。

	YES	NO
● 医師の治療を受けている人	☐	☐
● 高齢者	☐	☐
● 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人	☐	☐
● 次の診断を受けた人 腎臓病、肝臓病	☐	☐
● 次の病気にかかったことのある人 胃がん、胃・十二指腸潰瘍	☐	☐

ひとつでも「YES」がある場合は、本剤が服用できない
場合があるため、医師又は薬剤師にご相談ください。

すべて「NO」の場合は、
本剤を服用いただけます。

前記の質問から服用可能な場合は、次のことを必ず守ってください。

- ・定められた用法・用量を厳守してください。
- ・本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も服用しないでください。
消化管運動機能改善薬（モサプリドクエン酸塩水和物、アコチアミド塩酸塩水和物等）、胃腸鎮痛鎮痙薬、
ロートエキスを含有する胃腸薬、ベタネコール塩化物を含有する胃腸薬、乗り物酔い薬、鼻炎用内服薬、かぜ薬
- ・2週間服用しても症状の改善がみられない場合には、医師又は薬剤師に相談してください。
- ・長期連用しないでください。
- ・服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに服用を中止し、添付文書を持って
医師又は薬剤師に相談してください。

関係部位	症状
皮膚	発疹・発赤、かゆみ
消化器	下痢、便秘、腹痛、吐き気、だ液の増加
精神神経系	ふるえ、頭痛、イライラ感、睡眠障害、めまい
その他	胸や背中痛み、疲労感、乳汁分泌、無月経、女性化乳房（男性に発症する女性のような乳房）

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

症状の名称	症状
ショック（アナフィラキシー）	服用後すぐに、皮膚のかゆみ、じんましん、声のかすれ、くしゃみ、のどのかゆみ、息苦しさ、動悸、意識の混濁等があらわれる
肝機能障害	発熱、かゆみ、発疹、黄だん（皮膚や白目が黄色くなる）、褐色尿、全身のだるさ、食欲不振等があらわれる

審議結果報告書

令和3年3月9日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] イラクナ
[一 般 名] イトプリド塩酸塩
[申 請 者] 小林製薬株式会社
[申請年月日] 令和元年11月22日

[審 議 結 果]

令和3年3月3日に開催された要指導・一般用医薬品部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は要指導医薬品に該当することとされた。

[承 認 条 件]

承認後、少なくとも3年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。

審査報告書

令和3年2月8日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	イラクナ
[一 般 名]	イトプリド塩酸塩
[申 請 者]	小林製薬株式会社
[申請年月日]	令和元年11月22日
[申 請 区 分]	要指導・一般用医薬品 区分（4）
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	一般薬等審査部

審査結果

令和3年2月8日作成

[販 売 名]	イラクナ
[一 般 名]	イトプリド塩酸塩
[申 請 者]	小林製薬株式会社
[申請年月日]	令和元年 11 月 22 日
[成分・分量]	1 日量（3 錠）中イトプリド塩酸塩 150 mg

[審 査 結 果]

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、以下の条件を付することが適当であると判断した。

[効能・効果]	胃もたれ、胃部・腹部膨満感、食欲不振、胸やけ、はきけ、嘔吐
[用法・用量]	大人（15 才以上）1 回 1 錠を 1 日 3 回、食前に服用する。
[承認条件]	承認後、少なくとも 3 年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。

審査報告

令和3年2月8日

1. 申請品目

[販 売 名] (申請時)
[一 般 名] イトプリド塩酸塩
[申 請 者] 小林製薬株式会社
[申請年月日] 令和元年11月22日
[成分・分量] 1日量(3錠)中イトプリド塩酸塩 150 mg
[申請時の効能・効果] 胃もたれ、胃部・腹部膨満感、食欲不振、胸やけ、はきけ、嘔吐
[申請時の用法・用量] 大人(15才以上)1回1錠を1日3回、食前に服用する。

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

イラクナ(以下、「本剤」という。)は、イトプリド塩酸塩(以下、「本薬」という。)を含有する医療用医薬品「ガナトン錠 50mg」を要指導医薬品又は一般用医薬品(以下、「要指導・一般用医薬品」という。)に転用するものである。本薬は要指導・一般用医薬品として初めての成分であるため、要指導(一般用)新有効成分含有医薬品として申請された。

本薬は、北陸製薬株式会社(現マイラン EPD 合同会社)で創製された消化管運動賦活薬であり、アセチルコリンの遊離を促進するとともに、アセチルコリンの分解を抑制することで、消化管運動を促進させ、消化器症状を改善する。本邦においては、「ガナトン錠 50mg」として、1995年6月に、成人の慢性胃炎における消化器症状(腹部膨満感、上腹部痛、食欲不振、胸やけ、悪心、嘔吐)を適応症として承認され、再審査期間6年が指定された。2005年3月に再審査結果が通知され、薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しないと判断された。

申請者は、次に示す点から、本剤を要指導・一般用医薬品として開発する意義があると述べている。

- ・ 「ガナトン錠50mg」申請時に実施された、軽症・中等症の自覚症状を有する被験者を対象とした臨床試験で、申請効能・効果を含む消化器症状に対し有効性が示されている

る。また、過去に実施した臨床試験及び使用成績調査の結果から副作用の発生頻度は低い。これらのことから、軽疾患に伴う症状の改善を目的とするセルフメディケーションに適している。

- ・ 本剤の効能・効果は、一般消費者の判断で容易に自覚できる症状であり、使用の際に特別な検査を伴わない。
- ・ 胃腸の不具合症状は生活の質に深く関わり、本剤を要指導・一般用医薬品として開発し健胃薬の選択肢を増やすことで、一般消費者の生活の質の改善や向上が期待できる。

外国での使用状況について、2021 年 1 月時点で本薬を含む一般用医薬品の承認・販売は確認されていない。

本剤の要指導・一般用医薬品への転用に関しては、第 6 回（2018 年 12 月 5 日開催）及び第 7 回（2019 年 3 月 14 日開催）医療用から要指導・一般用への転用に関する評価検討会議（以下、「評価検討会議」という。）において検討され、以下の留意事項と共に、要指導・一般用医薬品とすることは可能と判断されている。

- ・ 効能・効果の「胃痛」は胃潰瘍等の胃痛と誤解される懸念があることから、削除すること。
- ・ 長期に漫然と服用されることがないように、薬剤師が説明するとともに、2 週間服用して症状がよくなる場合は服用を中止し、受診勧奨する旨の情報提供を行うこと。

なお、本剤の販売名については、適正使用の観点から、イラクナに変更された。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本剤は「ガナトン錠 50mg」と同一の製剤であるため、規格及び試験方法に関する資料として、「ガナトン錠50mg」申請時及び一部変更承認申請時の資料が提出された。また、現在の科学水準に従い、新たに[]が設定され、3ロット3回の実測値が提出された。

ハ. 安定性に関する資料

本剤は「ガナトン錠50mg」と同一の製剤であるため、安定性に関する資料として、「ガナトン錠 50mg」申請時の資料が提出された。また、「ガナトン錠 50mg」の一部変更承認申請で規格が変更された製剤の溶出性試験及び、新たに設定された[]について、長期保存試験の結果が提出された。その結果、特に変化は認められなかったことから、通常保存される環境下において3年間の品質を保証し得ると推定された。

ニ. 薬理作用に関する資料

本剤は「ガナトン錠 50mg」と同一の製剤であるため、薬理作用に関する資料として、「ガナトン錠 50mg」申請時の資料が参考資料として提出された。新たな試験は行われていない。

ホ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

本剤は「ガナトン錠 50mg」と同一の製剤であるため、吸収・分布・代謝・排泄に関する資料として、「ガナトン錠 50mg」申請時の資料が参考資料として提出された。新たな試験は行われていない。

ヘ. 毒性に関する資料

本剤は「ガナトン錠 50mg」と同一の製剤であるため、毒性に関する資料として、「ガナトン錠 50mg」申請時の資料が参考資料として提出された。新たな試験は行われていない。

ト. 臨床試験に関する資料

本剤は「ガナトン錠 50mg」と同一の製剤であるため、臨床試験に関する資料として、「ガナトン錠 50mg」申請時の臨床試験成績及び使用成績調査の結果が提出された。新たな試験は行われていない。

(1) 有効性

「ガナトン錠 50mg」申請時の臨床試験成績のうち、申請用法・用量と同じ 150 mg/日群における改善率（最終全般改善度における「中等度改善」以上の割合）は 66.7～94.1%であった。（表 1）

表 1 臨床試験成績一覧

試験区分	試験の種類	対象	投与量	症例数 ^{a)}	投与期間	改善率 (%) ^{b)}
初期第 II 相試験	オープン	慢性胃炎など	150 mg/日	56	2 週間	69.6 (39/56)
			300 mg/日	54		63.0 (34/54)
後期第 II 相試験	二重盲検	慢性胃炎など	75 mg/日	60	2 週間	53.3 (32/60)
			150 mg/日	57		73.7 (42/57)
			300 mg/日	71		66.2 (47/71)
第 III 相比較試験	二重盲検	慢性胃炎	150 mg/日	111	2 週間	79.3 (88/111)
			シサブリド 7.5 mg/日	114		71.9 (82/114)
一般臨床試験	オープン	慢性胃炎	150 mg/日	16	2～4 週間	75.0 (12/16)
	オープン	慢性胃炎	150 mg/日	15	2～4 週間	66.7 (10/15)
	オープン	慢性胃炎	150 mg/日	17	4 週間	94.1 (16/17)
	オープン	慢性胃炎	150 mg/日	21	4 週間	76.2 (16/21)
	オープン	慢性胃炎	150 mg/日	18	2～4 週間	72.2 (13/18)
	オープン	慢性胃炎	150 mg/日	23	2～4 週間	87.0 (20/23)
	オープン	慢性胃炎	150 mg/日	35	2～4 週間	80.0 (28/35)

a) 有効性評価対象症例数として

b) 最終全般改善度を 5 段階（著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化）で評価した際の「中等度改善」以上の割合

また、第Ⅲ相比較試験において、イトプリド塩酸塩投与群の各症状別改善度（腹部膨満感、悪心、嘔吐、胸やけ、食欲不振）の改善率（「中等度改善」以上の割合）は64.8～78.6%であった。（表2）

表2 第Ⅲ相比較試験における症状別改善率^{a)} (%)

投与群	腹部膨満感	上腹部痛	悪心	嘔吐	胸やけ	食欲不振
イトプリド塩酸塩投与群	64.8 (57/88)	69.6 (48/69)	70.8 (34/48)	78.6 (11/14)	65.2 (30/46)	68.8 (33/48)
シサプリド投与群	63.1 (53/84)	66.7 (50/75)	75.0 (33/44)	81.3 (13/16)	64.0 (32/50)	57.8 (26/45)

a) 症状別改善度を5段階（著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化）で評価した際の「中等度改善」以上の割合

使用成績調査において、有効性は全般改善度が3段階（改善、不変、悪化）で評価された。使用成績調査5,256例における「改善」の割合は95.1%（5,001/5,256例）であり、そのうち、申請用法・用量と同じ150 mg/日の症例5,010例における「改善」の割合は95.2%（4,768/5,010例）であった。また、特別調査（高齢者220例、妊産婦27例、腎機能障害患者106例、肝機能障害患者221例）における「改善」の割合は93.4～100.0%であった。

(2) 安全性

表1に示す臨床試験において、臨床検査値異常を含む副作用発現率は4.02%（23/572例）であり、主な副作用は、下痢（4件）、白血球減少（4件）、頭痛（2件）、腹痛（2件）、高プロラクチン血症（2件）であった。副作用により投与が中止された症例は8例あったが、重篤なものはなかった。

使用成績調査において、臨床検査値異常を含む副作用発現率は1.25%（74/5,913例）であった。発現した主な副作用は、下痢（13件）、腹痛及び便秘（各8件）等の消化管障害（41例50件）、GOT上昇、GPT上昇（各8件）等の肝臓・胆管系障害（13例22件）であり、承認時まで認められていた副作用と大きく異なるものはみられなかった。

○添付文書理解度調査について

「要指導医薬品の添付文書理解度調査ガイダンスについて」（平成28年5月20日付け薬生審査発0520第1号）に基づき実施された調査結果が参考資料として提出され、特に問題は認められなかった。

<審査の概略>

本剤は「ガナトン錠50mg」と同一の製剤であり、「ガナトン錠50mg」の申請時及び再審査申請時の資料を基に申請資料が作成されている。「ガナトン錠50mg」の再審査結果も踏まえ、本審査では、本剤を要指導・一般用医薬品として使用する際に留意すべき事項として以下の検討を行った。

○規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、試験項目及び規格値は「ガナトン錠 50mg」に準じて設定されており、特段の問題はないと判断した。また機構は、現在の科学水準に合わせて設定された [REDACTED] の規格及び安定性についても、提出された試験結果を踏まえて特段の問題はないと判断した。

○有効性について

臨床試験の大半は慢性胃炎患者を対象として実施され、その自覚症状の重症度は主に軽症又は中等症であった。これらを踏まえ、機構は、本剤の有効性について、「ガナトン錠 50mg」申請時に提出された臨床試験成績に基づき評価することに特段の問題はないと判断した。機構は、申請用法・用量と同じ 150 mg/日群において改善率が 66.7～94.1%であること、申請効能・効果の症状に対する改善率が 64.8～78.6%であること、使用成績調査の改善率も 90%以上を示していることから、本剤の有効性は示されていると判断した。

以上より、機構は本剤を要指導・一般用医薬品として使用するにあたり、有効性に特段の問題はないと判断した。

○安全性について

「ガナトン錠 50mg」の申請時臨床試験及び使用成績調査において、発現頻度の高い副作用及び重篤な副作用は認められなかった。これを踏まえ、機構は、本剤を要指導・一般用医薬品として使用するにあたり、安全性に特段の問題はないと考えた。

◎効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

○効能・効果について

本剤の効能・効果は、「ガナトン錠 50mg」の効能・効果を基に、評価検討会議で付された留意事項を踏まえ「胃痛」を削除した上で、「胃もたれ、胃部・腹部膨満感、食欲不振、胸やけ、はきけ、嘔吐」と設定された。機構は、「ガナトン錠 50mg」の効能・効果である「腹部膨満感」について、「胃もたれ、胃部・腹部膨満感」と読み替えることの妥当性について、申請者に説明を求めた。申請者は、一般消費者が感じる「腹部膨満感」はもたれ感が続いた時に自覚する症状であり胃と腸の両方の膨満感を含むこと、「ガナトン錠 50mg」の初期Ⅱ相試験において「上腹部膨満感」及び「下腹部膨満感」への効果が確認されていること、類薬であるトリメブチンマレイン酸塩を含む一般用医薬品において、医療用医薬品の効能・効果にある「腹部膨満感」が「胃部・腹部膨満感」と読み替えられていたことから、読み替えは妥当であると説明した。

機構は、「胃もたれ、胃部・腹部膨満感」については胃腸薬製造販売承認基準の健胃剤の効能・効果に同様の記載があることも踏まえ、設定された効能・効果に特段の問題はないと判断した。

○用法・用量について

本剤の用法・用量は、「ガナトン錠 50mg」の用法・用量を基に、要指導・一般用医薬品の類薬を参考にして設定された。

機構は、設定された用法・用量について、特段の問題はないと判断した。

○使用上の注意について

本剤の使用上の注意は、「ガナトン錠50mg」及び類薬の添付文書、並びに「かぜ薬等の添付文書等に記載する使用上の注意の一部改正について」（平成27年4月1日付け薬食安発0401第2号・薬食審査発0401第9号）を参考に設定された。また、評価検討会議で付された留意事項を踏まえ、「相談すること」に、「2 週間位服用しても症状がよくなる場合、服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師に相談すること」が設定された。

機構は、「ガナトン錠50mg」の添付文書に記載されている「本剤はアセチルコリンの作用を増強するので、その点に留意して使用すること。」について、本剤における注意喚起の必要性について検討を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。「ガナトン錠50mg」の本記載は、特定成分との併用を注意喚起する意図ではないこと、医療現場からの問い合わせや関連する副作用報告もないことから、アセチルコリン作用を持つ医薬品との併用に関しては大きなリスクがあるものではないと考える。しかしながら、本剤が要指導・一般用医薬品であることを鑑み、本剤の効能・効果と同様の症状に使用されうるアセチルコリン作用を持つ医療用医薬品、一般用医薬品の胃腸薬製造販売承認基準に記載されているアセチルコリン作用を持つ成分（ベタネコール塩化物）との併用について、「してはいけないこと」に記載し、注意喚起を行うこととした。

機構は、設定された使用上の注意について、評価検討会議で付された留意事項も踏まえ、特段の問題はないと判断した。

○適正使用及び情報提供資料について

本剤の適正使用の方策として、添付文書のほか、購入前に適正な使用者であることを確認するチェックシート、薬局・販売店向け情報提供資料、使用者向け情報提供資料が提出された。

評価検討会議で付された留意事項のうち、長期の漫然とした使用を防ぐための対策については、添付文書のほか、チェックシート、薬局・販売店向け情報提供資料、使用者向け情報提供資料にも記載された。

機構は、本剤の用法・用量は食前服用であるが、一般には食後服用の医薬品が多いことから、誤って食後に服用した場合の有効性及び安全性に及ぼす影響について説明を求めた。

申請者は、「ガナトン錠 50mg」申請時までには実施された食事の影響を評価した臨床試験結

果を踏まえ、以下のとおり説明した。投与後初期（0.25、0.5 時間）においては空腹時投与と比較して食後投与の血清中濃度は低く食事の摂取により初期吸収速度が遅延する傾向が認められたが、C_{max}、T_{max}、T_{1/2}、AUC_{0→∞}の各パラメータ及び尿中排泄率には有意差は認められなかった。そのため、食事の影響はほとんどないと考える。誤って服用した消費者から相談を受けた薬剤師が本剤の血中動態について確認し適切な情報提供ができるよう、薬局・販売店向け情報提供資料に、当該臨床試験のデータを記載する予定である。

機構は、示された臨床試験は症例 6 例と限られたデータではあるものの、食事の有無による著しい変化は認められていないことから、申請者の考察について特段の問題は無いと考えた。また、機構は、本剤の用法は食前服用であり、その遵守が重要と考えるが、服薬指導を行う薬剤師に、食事の影響を評価した臨床試験のデータを情報提供することは、セルフメディケーションの仕組みの中で意義のあることと考えた。

以上より、機構は、評価検討会議で指摘された留意事項は対応されており、本剤の適正使用、情報提供資料について現段階で特段の問題はないと判断するが、本薬は今回初めて要指導・一般用医薬品として一般に使われるものであるもので、販売にあたっては、適正使用されるための対策が充分になされることが重要と考える。従って、製造販売後調査において、適正使用状況も含めて充分に確認し、必要に応じて適切な措置を検討する必要があると考える。

3. 総合評価

以上の検討を行った結果、機構は提出された申請内容について、以下の効能・効果、用法・用量において本剤を承認して差し支えないと判断した。なお、本剤の有効性・安全性を担保するためには、適正使用が重要であり、本剤の購入前にチェックシートによる適正な使用者であることの確認及び使用者等への情報提供が必要であることから、まず要指導医薬品として適正に使用されることが確認されたことをもって一般用医薬品としての販売可否を検討する必要があると考え、以下の条件を付すことが適当であると判断した。

- | | |
|---------|--|
| 〔効能・効果〕 | 胃もたれ、胃部・腹部膨満感、食欲不振、胸やけ、はきけ、嘔吐 |
| 〔用法・用量〕 | 大人（15 才以上）1 回 1 錠を 1 日 3 回、食前に服用する。 |
| 〔承認条件〕 | 承認後、少なくとも 3 年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。 |

スイッチ OTC 医薬品の候補成分の成分情報等

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	レボセチリジン塩酸塩
	スイッチ OTC とした場合の 効能・効果	鼻炎、皮膚炎
候補成分に 対する医療 用医薬品の 情報	販売名	ザイザル錠 5mg、ザイザルシロップ 0.05% (投与経路：経口) (剤形：錠剤、シロップ剤)
	効能・効果	〔成人〕 アレルギー性鼻炎 蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症 〔小児〕 アレルギー性鼻炎 蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴う そう痒
	用法・用量	〔成人〕 ＜錠剤＞ 通常、成人にはレボセチリジン塩酸塩として 1 回 5 mg を 1 日 1 回、就寝前に経口投与する、なお、年齢、症状により 適宜増減するが、最高投与量は 1 日 10 mg とする。 ＜シロップ剤＞ 通常、成人には 1 回 10 mL（レボセチリジン塩酸塩として 5 mg）を 1 日 1 回、就寝前に経口投与する。なお、年齢、症 状により適宜増減するが、最高投与量は 1 日 20 mL（レボ セチリジン塩酸塩として 10 mg）とする。 〔小児〕 ＜錠剤＞ 通常、7 歳以上 15 歳未満の小児にはレボセチリジン塩酸塩 として 1 回 2.5 mg を 1 日 2 回、朝食後及び就寝前に経口投 与する。 ＜シロップ剤＞ 通常、6 ヶ月以上 1 歳未満の小児には 1 回 2.5 mL（レボセ チリジン塩酸塩として 1.25 mg）を 1 日 1 回経口投与する。 通常、1 歳以上 7 歳未満の小児には 1 回 2.5 mL（レボセチ リジン塩酸塩として 1.25 mg）を 1 日 2 回、朝食後及び就寝 前に経口投与する。 通常、7 歳以上 15 歳未満の小児には 1 回 5 mL（レボセチリ ジン塩酸塩として 2.5 mg）を 1 日 2 回、朝食後及び就寝前に 経口投与する。
	会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社

2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

医療用医薬品 の特徴・概要	承認年月日	<錠剤>2010 年 10 月 27 日 <シロップ剤>2014 年 1 月 17 日
	再審査期間	<錠剤>2010 年 10 月 27 日～2018 年 10 月 26 日 <シロップ剤>錠剤の残余期間（2014 年 1 月 17 日～2018 年 10 月 26 日）
	再審査結果 通知日	2020 年 5 月 14 日
	再審査結果	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。
	開発の経緯 （インタビ ューフォー ム等より）	レボセチリジン塩酸塩（以下、レボセチリジン）はラセミ体であるセチリジン塩酸塩（以下、セチリジン）の <i>R</i>-エナンチオマーであり、第 2 世代の抗ヒスタミン薬としてのセチリジンの治療効果を単一で担う。レボセチリジンは、もう 1 つのエナンチオマーであるデキストロセチリジンと比べ、ヒトヒスタミン H_1 受容体に対する親和性が 30 倍高く、解離速度は緩徐である（解離半減時間はデキストロセチリジンの 7 分に対してレボセチリジンでは 115 分）。 欧州及び米国では、キラル構造を有する医薬品開発の指針を発行しており、UCB 社はこの指針に基づき、セチリジンを光学分割して単一のエナンチオマーとすることでヒスタミン H_1 受容体により選択性の高い製剤を開発することを目指して、レボセチリジンの臨床開発を開始した。レボセチリジンは 2001 年にドイツにて承認されて以来、2018 年 11 月時点で米国を含む世界 60 カ国以上でアレルギー性鼻炎及び蕁麻疹を適応症として承認されている。 グラクソ・スミスクライン株式会社（GSK 社）は、レボセチリジンがラセミ体であるセチリジンの治療上の活性本体であり、ラセミ体から単一のエナンチオマーへ光学分割することで用量がセチリジンの半量になることから、レボセチリジンが経口抗ヒスタミン薬として日本人に対するアレルギー疾患の治療に有用であると考え、UCB 本社との共同開発契約を締結し日本国内でレボセチリジンの開発を進めることを決定した。 レボセチリジンはセチリジンの半量で同様の臨床効果を有することが海外の薬物動態試験及び臨床試験により裏付けられている。日本でのレボセチリジンの開発にあたり、日本人健康成人を対象としたレボセチリジン 5mg 錠及びセチリジン 10mg 錠の薬物動態試験を実施し、両製剤間におけるレボセチリジンの薬物動態の同等性が示されたことにより、国内でのセチリジンの成人及び小児に対する臨床試験成績を国内のレボセチリジンの成績として外挿することが可能であると考えた。また、海外で実施された数多くのレボセチリジンの臨床試験における重要な知見を既承認セチリジンの国内臨床試験成績に加えることにより、国内でレボセチリジンの新医薬品としての製造承認申請を行い、2010 年 10 月にセチリジンと同様の適応症で承認を取得した。

		また、近年のアレルギー性疾患の低年齢化に伴い、7歳未満の小児でも服用しやすい剤形の開発が求められていることから、レボセチリジンの小児用製剤として海外で既に市販され、日本でもよく用いられているシロップ剤を、生後6ヵ月以上7歳未満の小児に対する新用法・用量並びに7歳以上の小児及び成人に対する剤形追加として開発し、2014年1月に承認を取得した。
治療学的・製剤学的特性 (インタビューフォーム等より)		(1) ヒスタミンH1受容体に高い親和性を示し、強力な抗ヒスタミン作用を示す。(in vitro、マウス、ラット、イヌ) (2) 生後6ヵ月からの使用が認められた第2世代抗ヒスタミン薬である。(レボセチリジン塩酸塩の剤形別の適応年齢は、シロップ剤が生後6ヵ月以上、錠剤が7歳以上) (3) 成人において1日1回、6ヵ月以上1歳未満の小児において1日1回、1歳以上15歳未満の小児において1日2回の経口投与で、アレルギー性鼻炎及びアレルギー性皮膚疾患に対して、優れた効果を示す。 (4) 投与早期より抗ヒスタミン作用を発揮し、24時間安定した効果が持続する。 (5) レボセチリジンは、ラセミ体であるセチリジンのR-エナンチオマーである。 (6) 生後6ヵ月以上の小児および嚥下に困難を持つ患者にも服用が可能で、用量調節が容易なシロップ剤
臨床での使用 われ方		要望された効能に関連した一部の疾患の治療法を示す。 (通年性アレルギー性鼻炎)³⁾ 治療法は病型と重症度の組み合わせで選択するが選択は画一的ではない。軽症例には病型によらず①第2世代抗ヒスタミン薬、②ケミカルメディエーター遊離抑制薬、③Th2サイトカイン阻害薬、④鼻噴霧用ステロイド薬のいずれかを選択する(副作用を考慮して速効性のある第1世代抗ヒスタミン薬も可)。中等症例では、くしゃみ・鼻漏型は①第2世代ヒスタミン薬、②ケミカルメディエーター遊離抑制薬、③鼻噴霧用ステロイド薬のいずれかを選択し、必要に応じて①または②に③を併用する。鼻閉型または充全型のうち鼻閉が強い症例は①LTRA、②抗PGD₂・TXA₂薬、③Th2サイトカイン阻害薬、④第2世代ヒスタミン薬・血管収縮薬配合剤、⑤鼻噴霧用ステロイド薬のいずれかを選択し、必要に応じて①、②、③に⑤を併用する。重症例で、くしゃみ、鼻漏が強い場合は鼻噴霧用ステロイド薬に第2世代抗ヒスタミン薬を併用する。鼻閉型または充全型のうち鼻閉が強い症例は鼻噴霧用ステロイド薬にLTRAまたは抗PGD₂・TXA₂薬を併用するか、第2世代抗ヒスタミン薬・血管収縮薬配合剤を投与する。また、点鼻用血管収縮薬を最少回数(1~2回/日)、1~2週間に限り使用する。継続治療が可能な症例ではアレルギー免疫療法も選択できる。鼻中隔湾曲症等の形態異常が明らかな症例や鼻閉に対する薬物療法の効果が不十分な症例には手術療法も選択できる。 (蕁麻疹)⁴⁾ 抗ヒスタミン薬はすべての蕁麻疹の基本的治療薬である。

	ただし、その意義と効果は病型毎に異なる。抗ヒスタミン薬には第1世代と第2世代があるが、効果と副作用の両面で中枢組織移行性が少なく、鎮静性の低い第2世代の経口抗ヒスタミン薬が推奨される。また、その効果には個人差があり、1種類の抗ヒスタミン薬で十分な効果が得られない場合でも他に1～2種類を追加、変更または通常量である程度効果の得られた薬剤を増量するとさらなる効果が期待できる。十分な効果が得られない場合に他の治療薬を追加すべきか否かは、症状の程度、追加する薬剤の効果、副作用、経済的負担などのバランスを踏まえて判断する。薬物の反応性は病型毎に異なり、特徴を踏まえて方針を立てる。 (アトピー性皮膚炎)⁵⁾ 1. 外用療法 外用療法は、保湿剤を中心としたスキンケアとステロイド外用薬、タクロリムス軟膏を中心とした炎症制御に分けられる。急性期の炎症の制御の基本はステロイド外用薬であるが、寛解維持期には、保湿剤外用と組み合わせて、週2～3回間歇的にタクロリムス軟膏やステロイド外用薬を使用する方法が有用である。これは皮疹の悪化時にのみ外用療法を行うリアクティブ療法に対してプロアクティブ療法と呼ばれ、皮膚症状の再燃を抑制できるだけでなく、医療経済的にも効果的であることが示されている。 2. 内服薬 抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬を中心とする内服療法は外用療法を補助する治療と位置づけられる。 (接触皮膚炎)⁶⁾ 全身性接触皮膚炎、接触皮膚炎症候群ではステロイド外用とともに抗ヒスタミン薬、ステロイド内服薬（プレドニゾン 20 mg/日）も選択の1つとなり得るが、限局性接触皮膚炎ではステロイド外用、保湿剤の外用とともに日用品、化粧品では代替品の推奨などが必要である。限局性の時は、ステロイド内服薬は重症のときに限られ、抗ヒスタミン薬は補助的療法となる。原因除去、排除とステロイド外用薬を主体とした治療法で2週間以内に軽快しないときは、まだ原因物質が不明で除去されていない可能性、もしくは原因物質が生活環境、職場にある可能性を考えてパッチテストなどの原因特定の検査が必要となる。検査により原因が特定できたときには原因を含む物質、交叉性のある物質をできる限り排除・回避する。 特定できないときには治療で使用しているステロイド外用薬による接触皮膚炎の可能性も疑う必要がある。石鹸、洗剤による手湿疹などでは原因に接触しないようにゴム手袋、ビニール手袋、予防クリームで予防する必要がある。原因物質の特定ができないとき、もしくは特定されても職業性皮膚炎など原因物質が職場にあり排除できないときは産業医に連絡し、場合によって職場の配置転換も考慮するが、改善が見られないときにはステロイド内服療法、免疫抑制薬、紫外線療法が必要となる。
--	--

		歯科金属などの金属が原因と考えられる全身性接触皮膚炎では金属ダイエット、歯科金属除去、クロモグリク酸ナトリウム内服が有効なことがある。	
	安全性に関する情報(添付文書より)	<副作用>	
		重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用
		ショック、アナフィラキシー 痙攣 肝機能障害、黄疸 血小板減少	該当なし
	禁忌・注意事項(添付文書より)	【警告】 該当なし 【禁忌】 (1) 本剤の成分又はピペラジン誘導体（セチリジン、ヒドロキシジンを含む）に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 重度の腎障害（クレアチニンクリアランス10 mL/min未満）のある患者 【使用上の注意】 1. 慎重投与 (1) 腎障害のある患者 (2) 肝障害のある患者 (3) 高齢者 (4) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者 【相互作用】 併用禁忌：なし 併用注意：テオフィリン、リトナビル、中枢神経抑制剤、アルコール、ピルシカイニド塩酸塩水和物	
	習慣性、依存性、耽溺性について	該当なし	
	毒薬、劇薬等への該当性について	該当なし	
推定使用者数等	患者数：鼻が詰まる・鼻水が出る：約 621.6 万人 ¹⁾ アレルギー性鼻炎有病率：39.4% ²⁾		
同種同効薬・類薬のスイッチ OTC 化の状況について	以下の成分について、記載の年に既にスイッチ OTC 化されている。 ケトチフェンフマル酸塩 2007 年（平成 19 年） フェキソフェナジン塩酸塩 2012 年（平成 24 年） セチリジン塩酸塩 2012 年（平成 24 年） エバスチン 2013 年（平成 25 年） エピナスチン塩酸塩 2015 年（平成 27 年） ロラタジン 2017 年（平成 29 年） ベポタスチンベシル酸塩 2017 年（平成 29 年）		

OTC 化された場合の使い方	花粉、ハウスダストによるアレルギーを対象とした内服剤においては、上述の同種同効薬が既にスイッチ化されている。本剤は、これらの OTC と同様に、アレルギー性鼻炎に対するセルフメディケーションの選択肢の一つとなると考える。 なお、上述の同種同効薬では、効能・効果をアレルギー性鼻炎に限ってスイッチ化されている。抗ヒスタミン薬の内服剤において、アレルギー性鼻炎に加え「蕁麻疹、湿疹・かぶれによる次の症状の緩和：皮膚のはれ、かゆみ」を効能・効果とする OTC は塩酸アゼラスチン及びエメダスチンフマル酸塩等が存在する。
関連するガイドライン等	鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版（改定第 8 版） アレルギー総合ガイドライン 2016
その他	

3. 候補成分の欧米等での承認状況

欧米等 6 か国での承認状況	一般用医薬品としての承認状況	
	☐ 英国 ☐ 仏国 ☐ 独国 ☒ 米国 ☐ 加国 ☒ 豪州	
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕	
		欧米各国での承認内容
	英国	販売名（企業名）
		効能・効果
		用法・用量
		備考
	仏国	販売名（企業名）
		効能・効果
		用法・用量
		備考
	独国	販売名（企業名）
		効能・効果
		用法・用量
		備考
	米国 ⁷⁾	販売名（企業名）
		効能・効果
		用法・用量

		adults and children 12-64 years of age: • take 1 tablet (5 mg) once daily in the evening • do not take more than 1 tablet (5 mg) in 24 hours • ½ tablet (2.5 mg) once daily in the evening may be appropriate for less severe symptoms children 6-11 years of age: • take ½ tablet (2.5 mg) once daily in the evening • do not take more than ½ tablet (2.5 mg) in 24 hours children under 6 years of age: do not use consumers with kidney disease: do not use 65 歳以上の成人：医師に相談すること。 12～64 歳の小児および成人：1 錠（5mg）を 1 日 1 回夜服用。24 時間に 1 錠（5mg）を超える量を服用しないこと。症状が軽度の場合は 1/2 錠（2.5mg）を 1 日 1 回投与してもよい。 6～11 歳の小児：1/2 錠（2.5mg）を 1 日 1 回夜服用。24 時間に 1/2 錠（2.5mg）を超える量を服用しないこと。 6 歳未満の小児：使用しないこと。 腎臓病のある人：使用しないこと。 <シロップ剤> adults 65 years of age and older: ask a doctor adults and children 12-64 years of age: • take 5 mL or 10 mL once daily in the evening depending upon severity of symptoms • do not take more than 10 mL in 24 hours children 6-11 years of age: • take 5 mL once daily in the evening • do not take more than 5 mL in 24 hours children 2-5 years of age: • take 2.5 mL once daily in the evening • do not take more than 2.5 mL in 24 hours children under 2 years of age: do not use consumers with kidney disease: do not use 65 歳以上の成人：医師に相談すること。 12～64 歳の小児および成人：症状の重症度に応じて 5mL または 10mL を 1 日 1 回夜服用。24 時間に 10mL をを超える量を服用しないこと。 6～11 歳の小児：5mL を 1 日 1 回夜服用。24 時間に 5mL をを超える量を服用しないこと。 2～5 歳の小児：2.5 mL を 1 日 1 回夜服用。24 時間に 2.5 mL をを超える量を服用しないこと。 2 歳未満の小児：使用しないこと。
--	--	---

			腎臓病のある人：使用しないこと。
		備考	2017 年 OTC 化
	加国	販売名（企業名）	－
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州 8)	販売名（企業名）	XYZAL tablets（UCB Pharma）
		効能・効果	Hay fever (seasonal allergic rhinitis), including associated eye complaints Year round allergies such as dust or pet allergies (perennial allergic rhinitis), and Hives (urticaria). 花粉症（季節性アレルギー性鼻炎）、眼の症状を含む ハウスダストやペットアレルギーのような通年性アレルギー（通年性アレルギー性鼻炎） 蕁麻疹
		用法・用量	The usual dose of Xyzal for adults and adolescents (12 years and older) is one tablet daily. Xyzal tablets should not be given to children under 12 years of age. Tell your doctor or pharmacist if you have impaired kidney function before taking Xyzal. 成人および青年（12 歳以上）の服用量は、1 日 1 錠です。 12 歳未満の小児にはザイザルを投与しないでください。 腎機能障害がある人は、ザイザル服用前に医師または薬剤師にお知らせください。
		備考	2010 年 OTC 化 (S2) Pharmacy Medicine
	医療用医薬品としての承認状況		
	☒ 英国 ☒ 仏国 ☒ 独国 ☒ 米国 ☐ 加国 ☐ 豪州		
	〔備考〕		
	レボセチリジンは2001年にドイツで承認されて以来、現在までに世界60ヵ国以上の国又は地域で承認されている（2018年11月時点）。（インタビューフォームより）		

--	--

参考資料一覧

- 1) “2019 年国民生活基礎調査の概況” p.35. 厚生労働省.
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa19/dl/14.pdf>, (参照 2018-08-18)
- 2) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. “疫学”. 鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—2016 年版 (改定第 8 版). 株式会社ライフサイエンス, 2017, p.11
- 3) 一般社団法人日本アレルギー学会. “治療法の選択”. アレルギー総合ガイドライン 2016. 株式会社共和企画, 2016, p.242-243
- 4) 一般社団法人日本アレルギー学会. “薬物療法”. アレルギー総合ガイドライン 2016. 株式会社共和企画, 2016, p.391
- 5) 一般社団法人日本アレルギー学会. “アトピー性皮膚炎の薬物療法”. アレルギー総合ガイドライン 2016. 株式会社共和企画, 2016, p.322-329
- 6) 一般社団法人日本アレルギー学会. “療法と今後”. アレルギー総合ガイドライン 2016. 株式会社共和企画, 2016, p.377-379
- 7) FDA. “Approval Date(s) and History, Letters, Labels, Reviews for NDA 209089”. Drugs@FDA: FDA-Approved Drug,
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209089Orig1s000,209090Orig1s000lbl.pdf, (参照 2018-08-18)
- 8) 豪州 OTC 添付文書 : Xyzal tablets (UCB pharma)

貯法：室温保存
有効期間：5年

ザイザル[®]錠5mg

Xyzal[®] Tablets 5mg



規制区分：

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋
により使用すること

承認番号	22200AMX00949
販売開始	2010年12月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分又はピペラジン誘導体（セチリジン、ヒドロキシジンを含む）に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重度の腎障害（クレアチニンクリアランス10mL/min未満）のある患者 [7.1、9.2.1、16.6.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ザイザル錠5mg
有効成分	1錠中 レボセチリジン塩酸塩5mg
添加剤	結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400

3.2 製剤の性状

販売名	ザイザル錠5mg
剤形・性状	白色の両面割線入りのフィルムコーティング錠
識別コード	XX
表 (長径×短径)	 8mm×4.5mm
裏	
側面 (厚さ)	 3.2mm
質量	103mg

4. 効能又は効果

[成人]

- アレルギー性鼻炎
- 蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症

[小児]

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

6. 用法及び用量

[成人]

通常、成人にはレボセチリジン塩酸塩として1回5mgを1日1回、就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日10mgとする。

[小児]

通常、7歳以上15歳未満の小児にはレボセチリジン塩酸塩として1回2.5mgを1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 腎障害患者では、血中濃度半減期の延長が認められ、血中濃度が増大するため、クレアチニンクリアランスに応じて、下表のとおり投与量の調節が必要である。[2.2、9.2.1、9.2.2、16.6.1参照]

成人患者の腎機能に対応する用法及び用量の目安

	クレアチニンクリアランス (mL/min)			
	≥80	50～79	30～49	10～29
推奨用量	5mgを1日に1回	2.5mgを1日に1回	2.5mgを2日に1回	2.5mgを週に2回（3～4日に1回）

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

- 7.2 高齢者では、低用量（例えば2.5mg）から投与を開始するなど慎重に投与すること。[9.8参照]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう十分注意すること。
- 8.2 効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

〈アレルギー性鼻炎〉

- 8.3 季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者
痙攣を発現するおそれがある。[11.1.2参照]

9.2 腎機能障害患者

- 9.2.1 重度の腎障害（クレアチニンクリアランス10mL/min未満）のある患者

投与しないこと。高い血中濃度が持続するおそれがある。[2.2、7.1、16.6.1参照]

- 9.2.2 腎障害のある患者（重度の腎障害のある患者を除く）

高い血中濃度が持続するおそれがある。[7.1、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝障害のある患者

高い血中濃度が持続するおそれがある。[16.6.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）で胎盤を通過することが報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。セチリジン^{注)}塩酸塩において、ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。

注) ラセミ体であるセチリジンのR-エナンチオマーがレボセチリジンである。

9.7 小児等

7歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

慎重に投与し、異常が認められた場合は減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。腎機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがある。[7.2、16.6.3参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン	セチリジン ^{注)} 塩酸塩との併用により、テオフィリンの薬物動態に変化はないが、セチリジン ^{注)} 塩酸塩のクリアランスが16%減少する。	機序は明らかではない。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビル	セチリジン ^{注)} 塩酸塩との併用により、セチリジン ^{注)} 塩酸塩の曝露量の増加（40%）及びリトナビルの曝露量のわずかな変化（-11%）が報告されている。	リトナビルによりセチリジン ^{注)} 塩酸塩の腎排泄が阻害される可能性が考えられる。
中枢神経抑制剤 アルコール	中枢神経系に影響を与える可能性がある。	中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。
ピルシカイニド塩酸塩水和物	セチリジン ^{注)} 塩酸塩との併用により、両剤の血中濃度が上昇し、ピルシカイニド塩酸塩水和物の副作用が発現したとの報告がある。	機序は明らかではない。

注) ラセミ体であるセチリジンのR-エナンチオマーがレボセチリジンである。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、血圧低下、蕁麻疹、発赤等）があらわれることがある。

11.1.2 痙攣（頻度不明）

[9.1.1参照]

11.1.3 肝機能障害（0.6%）、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTP、LDH、Al-Pの上昇等の肝機能障害（初期症状：全身倦怠感、食欲不振、発熱、嘔気等）、黄疸があらわれることがある。

11.1.4 血小板減少（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	眠気、倦怠感	頭痛、頭重感、ふらふら感、しびれ感、めまい、浮遊感	不眠、振戦、抑うつ、激越、攻撃性、傾眠、疲労、無力症、睡眠障害、錯感覚、幻覚、自殺念慮、失神、健忘 ^{注)} 、不随意運動 ^{注)} 、意識消失 ^{注)} 、悪夢
消化器	口渇、嘔気、食欲不振	胃不快感、下痢、消化不良、腹痛、腹部不快感、胃痛、口唇炎、便秘、口唇乾燥感、嘔吐、味覚異常、口内炎	腹部膨満感、食欲亢進
循環器		動悸、血圧上昇、不整脈（房室ブロック ^{注)} 、期外収縮、頻脈、発作性室性頻拍 ^{注)} 、心房細動	
血液	好酸球增多 ^{注)}	好中球減少、リンパ球增多 ^{注)} 、白血球增多、白血球減少、単球增多 ^{注)} 、血小板増加 ^{注)} 、血小板減少 ^{注)}	
* 過敏症		発疹、蕁麻疹、浮腫、かぶれ、そう痒感、血管性浮腫	多形紅斑、薬疹
眼		結膜充血、霧視	視覚障害、眼球回転発作

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
肝臓	ALT上昇、AST上昇、総ビリルビン上昇	Al-P上昇	
腎臓・泌尿器		尿蛋白 ^{注)} 、BUN上昇、尿糖 ^{注)} 、ウロビリノーゲンの異常 ^{注)} 、頻尿、血尿 ^{注)}	排尿困難、尿閉、遺尿 ^{注)}
その他		耳鳴、月経異常、胸痛、ほてり、息苦しさ	関節痛、手足のこわばり、嗅覚異常、鼻出血、脱毛、咳嗽、体重増加、筋肉痛、呼吸困難

注) セチリジン塩酸塩でのみ認められている副作用。

副作用発現頻度についてはセチリジン塩酸塩の発現状況に基づき記載した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

13. 過量投与

13.1 症状

傾眠傾向があらわれることがある。特に小児では激越、落ち着きのなさがあらわれることがある。

13.2 処置

本剤の特異的な解毒剤はなく、また本剤は透析で除去されない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性20例にレボセチリジン塩酸塩5mgを空腹時単回経口投与した時、血漿中レボセチリジン濃度は投与後1時間には最高血漿中濃度232.6ng/mLに到達した。血漿中濃度の消失半減期は約7.3時間であった。また、10mgを単回経口投与した時、投与量増量に伴うCmaxの上昇及びAUCの増加が認められた。セチリジン塩酸塩10mgを空腹時単回経口投与した時、血漿中レボセチリジン濃度は投与後1時間には最高血漿中濃度228.3ng/mLに達し、消失半減期は約7.3時間であった¹⁾。レボセチリジン塩酸塩はセチリジン塩酸塩の半量で同様の血漿中レボセチリジン濃度が得られ、血漿中レボセチリジンのCmax及びAUC₀₋₄₈は同等であった。

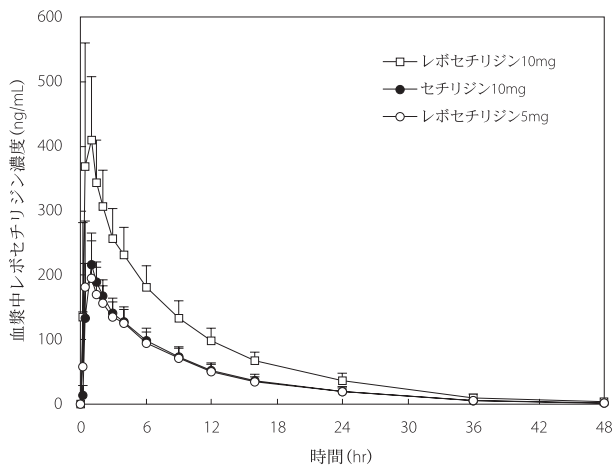


図1 血漿中レボセチリジン濃度推移（20例、平均値＋標準偏差）

表1 レボセチリジンの薬物動態パラメータ

投与薬剤	投与量	tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)
レボセチリジン	5mg	1.00 (0.25-4.00)	232.60± 64.49	7.33±0.98	1814.06±392.49
	10mg	0.75 (0.50-2.00)	480.00±104.01	7.57±0.89	3546.51±712.14
セチリジン	10mg	1.00 (0.50-2.00)	228.30± 40.67	7.32±0.78	1875.37±377.94

20例、平均値±標準偏差、tmax：中央値（範囲）

16.1.2 反復投与

健康成人20例にレボセチリジン塩酸塩5mgを1日1回8日間空腹時反復経口投与した時、血漿中レボセチリジン塩酸塩濃度は投与開始後2日までに定常状態に到達し、AUC₀₋₂₄について算出した累積係数は1.08であった（外国人データ）。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人20例にレボセチリジン塩酸塩5mgを食後（高脂肪食）又は空腹時に単回経口投与した時、空腹時投与と比べ、食後投与の血漿中レボセチリジン塩酸塩のtmaxは約1.3時間遅延し、Cmaxが約35%低下したが、AUCに顕著な差はみられなかった（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 分布容積

健康成人男性20例にレボセチリジン塩酸塩5mgを空腹時単回経口投与した時、レボセチリジンの見かけの分布容積は25.1Lであった。

16.3.2 血漿蛋白結合率

*In vitro*での [¹⁴C]-レボセチリジン（0.2～5μg/mL）のヒト血漿蛋白結合率は約92%であった。

16.4 代謝

16.4.1 代謝酵素

レボセチリジンの代謝経路はフェニル基の水酸化、*N*-及び*O*-脱アルキル化並びにタウリン抱合体の生成である。*In vitro*において、レボセチリジンは主にCYP3A4で脱アルキル体に、複数のCYP分子種（未同定）でフェニル基の水酸化体に代謝された。

16.4.2 代謝酵素阻害・誘導

*In vitro*において、レボセチリジンは臨床用量のCmax付近の濃度でCYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4を阻害せず、UGT1A並びにCYP1A2、2C9及び3A4を誘導しなかった。

16.5 排泄

16.5.1 健康成人男性20例にレボセチリジン塩酸塩5mg及び10mgを空腹時単回経口投与した時の見かけの全身クリアランスは、それぞれ2.435±0.567L/hr及び2.482±0.582L/hrであった。

16.5.2 健康成人20例にレボセチリジン塩酸塩5mgを空腹時単回経口投与した時の投与後48時間までのレボセチリジン塩酸塩の累積尿中排泄率は約73%であった（外国人データ）。

16.5.3 健康成人男性4例に [¹⁴C]-レボセチリジン塩酸塩溶液5mgを空腹時単回経口投与した時の投与後168時間までの尿及び糞中の放射能回収率はそれぞれ85.4%及び12.9%であった²⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能低下者

クレアチニンクリアランスが45～90mL/min（軽度）、10～45mL/min（中等度）の腎機能低下者、及び血液透析を必要とする重度の腎機能低下者にレボセチリジン塩酸塩5mgを単回経口投与した時、腎機能正常者に比べ、腎機能低下者では、レボセチリジン塩酸塩のAUC_{0-∞}は約1.8～5.7倍増加し、t_{1/2}は約1.4～3.9倍に延長した（外国人データ）。[2.2、7.1、9.2.1、9.2.2参照]

表2 腎機能低下者におけるレボセチリジン塩酸塩の薬物動態パラメータ

腎機能	正常 (6例)	軽度低下 (6例)	中等度低下 (6例)	重度低下 (5例)
CLcr (mL/min/1.73m ²)	98.7±7.2	62.4±9.8	26.4±10.3	0
Cmax (ng/mL)	220.5±68.78	295.2±60.76	320.0±67.06	358.0±90.64
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	2212.5±282.60	3884.4±769.85	8290.9±3653.54	12579±3518.4
t _{1/2} (hr)	10.4±2.76	14.9±3.12	25.2±9.73	41.0±15.54
CLr (mL/min/1.73m ²)	25.6±4.64	14.3±5.13	4.2±2.33	—
CL/f (L/hr)	2.29±0.27	1.33±0.25	0.68±0.22	0.43±0.15

平均値±標準偏差

CLcr：クレアチニンクリアランス

CLr：腎クリアランス

CL/f：全身クリアランス

16.6.2 肝障害のある患者

肝機能低下者におけるレボセチリジン塩酸塩の薬物動態の検討は行われていない。

なお、原発性胆汁性肝硬変患者にセチリジン塩酸塩10mgを単回経口投与した場合、肝機能正常者に比べ、血清中濃度消失半減期の延長、Cmaxの上昇、AUCの増大が認められた（外国人データ）。[9.3.1参照]

表3 肝障害のある患者におけるセチリジン塩酸塩の薬物動態パラメータ

被験者	tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC (mg・hr/L)
健康成人 (14例)	1.0±0.5	384±103	7.4±1.6	3.3±0.9
原発性胆汁性肝硬変患者 (6例)	1.0±0.4	498±118	13.8±1.8	6.4±1.6

平均値±標準偏差

16.6.3 高齢者

高齢者（年齢：平均68歳）9例にレボセチリジン塩酸塩30mg^{注1)}を1日1回6日間反復経口投与した時のレボセチリジン塩酸塩の全身クリアランスは、健康成人（年齢：平均40歳）と比較して約25%低かった（外国人データ）。[9.8参照]
注) 本剤の承認用量は、通常、成人にはレボセチリジン塩酸塩として1回5mgを1日1回、就寝前に経口投与、最高投与量は1日10mgである。

表4 高齢者におけるレボセチリジン塩酸塩の薬物動態パラメータ

被験者	tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)
健康成人 (27例)	0.58 (0.58-2.08)	1635±268	6.92±1.10	13855±2340
高齢者 (9例)	1.08 (0.58-2.08)	1596±287	8.92±1.71	20382±6025

平均値±標準偏差、tmax：中央値（範囲）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 セチリジン塩酸塩の臨床試験

（アレルギー性鼻炎）

(1) 国内後期第Ⅱ相試験（二重盲検比較試験、成人）

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象として、セチリジン塩酸塩錠10mgを1日1回2週間投与した時、最終全般改善度の中程度改善以上の割合は53.8%（21/39例）であった³⁾。
副作用発現頻度は13.0%（6/46例）であり、主な副作用は眠気4.3%（2/46例）であった。

(2) 国内第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験、成人）

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象として、セチリジン塩酸塩錠10mgを1日1回4週間投与した時、最終全般改善度の中程度改善以上の割合は47.9%（45/94例）であった⁴⁾。
副作用発現頻度は5.5%（6/110例）であり、主な副作用は眠気3.6%（4/110例）であった。

(3) 国内第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験、小児）

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象として、セチリジン塩酸塩ドライシロップ [2歳以上7歳未満：1回0.2g（セチリジン塩酸塩として2.5mg）を1日2回、7歳以上15歳未満：1回0.4g（セチリジン塩酸塩として5mg）を1日2回]あるいはプラセボを2週間投与した。総合鼻症状スコア（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）の変化量（解析対象122例）を表1に示した。その結果から、プラセボに対する本薬の優越性が検証された⁵⁾。

表1 全治療評価期間における総合鼻症状スコア^{注1)}の変化量

群	例数	ベースライン 評価期間	全治療 評価期間	変化量 ^{注2)}	
		平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	調整済み 平均値 ^{注3)} (標準誤差)
セチリジン 塩酸塩	122	6.66 (1.26)	4.79 (1.96)	1.87 (1.79)	1.85 (0.18)
プラセボ	117	6.84 (1.52)	5.51 (2.04)	1.33 (1.79)	1.25 (0.18)
セチリジン塩酸塩 vs プラセボ		点推定値 ^{注3)} 0.60	95%信頼区間 ^{注3)} [0.15～1.05]	p値 p=0.0087	

注1) 総合鼻症状スコアが10を超える患児は組入れから除外

注2) 変化量＝（ベースライン評価期間（治療薬投与開始日の前3日間）－全治療評価期間）

注3) ベースライン評価期間スコア及び年齢層を共変量とした共分散分析により算出

副作用発現頻度は9.8%（12/122例）であり、主な副作用はALT増加5.7%（7/122例）、AST増加1.6%（2/122例）であった。

(4) 国内第Ⅲ相試験（一般臨床試験、小児）

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象として、セチリジン塩酸塩ドライシロップ [2歳以上7歳未満：1回0.2g（セチリジン塩酸塩として2.5mg）を1日2回、7歳以上15歳未満：1回0.4g（セチリジン塩酸塩として5mg）を1日2回]を12週間投与した。総合鼻症状スコアのベースライン評価期間からの変化量の推移（平均値±標準偏差、解析対象36例）は、投与4週時：

2.81±2.62、投与8週時：3.66±2.75、投与12週時：3.40±3.01であり、効果は投与終了時まで減弱することなく、安定していた⁶⁾。
副作用発現頻度は2.8%（1/36例）であり、主な副作用は白血球数増加1例であった。

〈蕁麻疹〉

(5) 国内後期第Ⅱ相試験（二重盲検比較試験、成人）

セチリジン塩酸塩錠10mgを1日1回投与した時、投与3日後、投与1週後及び投与2週後における全般改善度の中等度改善以上の割合は、それぞれ、47.9%（34/71例）、64.9%（48/74例）及び71.6%（48/67例）であった⁷⁾。副作用発現頻度は10.8%（9/83例）であり、主な副作用は眠気4.8%（4/83例）であった。

(6) 国内第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験、成人）

セチリジン塩酸塩錠10mgを1日1回投与した時、投与3日後、投与1週後及び投与2週後における全般改善度の中等度改善以上の割合は、それぞれ、56.4%（53/94例）、71.3%（77/108例）及び82.2%（88/107例）であった⁸⁾。副作用発現頻度は15.9%（21/132例）であり、主な副作用は眠気10.6%（14/132例）であった。

(7) 国内第Ⅲ相試験（一般臨床試験、成人）

セチリジン塩酸塩錠10mgを1日1回投与した時、投与3日後、投与1週後及び投与2週後における全般改善度の中等度改善以上の割合は、それぞれ、46.7%（14/30例）、53.2%（33/62例）及び72.9%（43/59例）であった⁹⁾。副作用発現頻度は4.4%（3/68例）であり、主な副作用は眠気2.9%（2/68例）であった。

(8) 国内第Ⅲ相試験（一般臨床試験、成人）

セチリジン塩酸塩錠10mgを1日1回投与した時、投与3日後、投与1週後及び投与2週後における全般改善度の中等度改善以上の割合は、それぞれ、66.7%（24/36例）、70.8%（34/48例）及び80.0%（32/40例）であった¹⁰⁾。副作用発現頻度は7.8%（4/51例）であり、主な副作用は眠気3.9%（2/51例）であった。

〈湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症〉

(9) 国内第Ⅲ相試験（一般臨床試験、成人）

セチリジン塩酸塩錠10mgを1日1回2週間投与した時、最終全般改善度の中等度改善以上の割合は、湿疹・皮膚炎群で65.9%（81/123例）、痒疹群で57.7%（30/52例）、皮膚そう痒症で74.5%（41/55例）であった¹¹⁾。副作用発現頻度は全体で5.5%（13/236例）であり、主な副作用は眠気3.4%（8/236例）であった。

〈蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒〉

(10) 国内第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験、小児）

アトピー性皮膚炎を対象とした二重盲検比較試験において、セチリジン塩酸塩ドライシロップ [3歳以上7歳未満：1回0.2g（セチリジン塩酸塩として2.5mg）を1日2回、7歳以上15歳未満：1回0.4g（セチリジン塩酸塩として5mg）を1日2回]あるいはケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ [3歳以上7歳未満：1回0.6g（ケトチフェンとして0.6mg）を1日2回、7歳以上15歳未満：1回1g（ケトチフェンとして1mg）を1日2回]を2週間投与した。そう痒の重症度の変化量（解析対象134例）を表2に示した。その結果から、ケトチフェンフマル酸塩に対する本薬の非劣性が検証された¹²⁾。

表2 全治療評価期間におけるそう痒の重症度の変化量

群	例数 ^{注1)}	ベースライン 評価期間	全治療 評価期間	変化量 ^{注2)}	
		平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	調整済み 平均値 ^{注3)} (標準誤差)
セチリジン 塩酸塩	134	2.41 (0.52)	1.96 (0.64)	0.45 (0.67)	0.43 (0.05)
ケトチフェン フマル酸塩	126	2.40 (0.52)	1.88 (0.63)	0.52 (0.62)	0.51 (0.05)
セチリジン塩酸塩 vsケトチフェンフマル酸塩		点推定値 ^{注3)}		95%信頼区間 ^{注3)}	
		-0.08		[-0.22～0.06]	

注1) 変化量が算出可能な被験者数
注2) 変化量＝{ベースライン評価期間（治験薬投与開始日の前3日間）－全治療評価期間}
注3) ベースライン評価期間のそう痒の重症度及び年齢層を共変量とした共分散分析により算出

副作用発現頻度は2.7%（4/148例）であり、主な副作用は傾眠1.4%（2/148例）であった。

(11) 国内第Ⅲ相試験（一般臨床試験、小児）

蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症を対象とした試験において、セチリジン塩酸塩ドライシロップ [2歳以上7歳未満：1回0.2g（セチリジン塩酸塩として2.5mg）を1日2回、7歳以上15歳未満：1回0.4g（セチリジン塩酸塩として5mg）を1日2回]を12週間投与した。そう痒の重症度の治療期開始日からの変化量の推移（平均値±標準偏差）は、投与4週時：0.83±0.79、投与8週時：0.97±0.90、投与12週時：1.03±0.90であり、効果は投与終了時まで減弱することなく、安定していた¹³⁾。副作用発現頻度は1.4%（1/73例）であり、傾眠1例であった。

17.1.2 レボセチリジン塩酸塩の臨床試験

〈アレルギー性鼻炎〉

(1) 海外第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験、成人）

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象として、レボセチリジン塩酸塩錠5mg群とセチリジン塩酸塩錠10mg群の臨床的同等性を検討した。主要評価項目である4症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒及び眼のそう痒）の合計スコアの調整済み平均値の差は-0.12であり、レボセチリジン塩酸塩錠5mg群とセチリジン塩酸塩錠10mg群は臨床的に同等であることが示された。また、両剤はプラセボ群に比較して有意に4症状の合計スコアを改善した。

表3 4症状の合計スコアによる同等性分析（Per Protocol解析集団）

期間	投与群	症例数	平均値	調整済み 平均値	調整済み平均 値の差 ^{注)} (90%CI)
投与前	レボセチリジン5mg	281	7.91	－	－
	セチリジン10mg	278	7.81		
全治療 期間	レボセチリジン5mg	280	4.03	4.00	-0.12 (-0.41,0.17)
	セチリジン10mg	278	3.87	3.89	

4症状の合計スコアの調整済み平均値の差の90%CIがセチリジン10mgの4症状の合計スコアの平均値から算出した20%の範囲（-0.78,0.78）に含まれた。

注) セチリジン10mgの調整済み平均値からレボセチリジン5mgの調整済み平均値を減じた。

主な副作用は、レボセチリジン塩酸塩錠5mg群（解析対象319例）で傾眠26件、頭痛9件、口内乾燥8件であり、セチリジン塩酸塩錠10mg群（解析対象318例）で傾眠20件、頭痛11件、口内乾燥6件であった。

(2) 海外第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験、成人）

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象として、レボセチリジン塩酸塩錠5mgを1日1回、2週間投与した時、レボセチリジン塩酸塩錠5mg群はプラセボ群に比し主要評価項目とした4症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒及び眼のそう痒）の合計スコアを有意に改善した。

表4 4症状の合計スコアの平均値

投与群	症例数	投与前	全治療期間 調整済み平均値	p値 ^{注)}
プラセボ	117	8.50	6.09	0.003
レボセチリジン5mg	118	8.40	5.20	

注) 共分散分析（共変量：投与群、投与前値、施設）

主な副作用は、レボセチリジン塩酸塩錠5mg群（解析対象119例）で傾眠6件、頭痛5件であった。

(3) 海外第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験、成人）

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象として、レボセチリジン塩酸塩錠5mgを1日1回、6週間投与した時、レボセチリジン塩酸塩錠5mg群はプラセボ群に比し主要評価項目とした4症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒及び眼のそう痒）の合計スコアを有意に改善した¹⁴⁾。

表5 4症状の合計スコアの平均値

投与群	症例数	投与前	全治療期間 調整済み平均値	p値 ^{注)}
プラセボ	142	7.44	5.10	<0.001
レボセチリジン5mg	150	7.69	3.93	

注) 共分散分析（共変量：投与群、投与前値、施設）

主な副作用は、レボセチリジン塩酸塩錠5mg群（解析対象150例）で傾眠8件、頭痛6件、口内乾燥6件であった。

〈蕁麻疹〉

(4) 海外第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験、成人）

慢性特発性蕁麻疹患者を対象として、レボセチリジン塩酸塩錠5mgを1日1回、4週間投与した時、レボセチリジン塩酸塩錠5mg群はプラセボ群に比し主要評価項目としたそう痒重症度スコアを有意に改善した¹⁵⁾。

表6 そう痒重症度スコアの平均値

投与群	症例数	投与前	全治療期間 調整済み平均値	p値 ^{注)}
プラセボ	82	2.06	1.56	<0.001
レボセチリジン5mg	80	2.07	0.94	

注) 共分散分析（共変量：投与群、投与前値、施設）

副作用発現頻度は、レボセチリジン塩酸塩錠5mg群で18.5%（15/81例）であり、主な副作用は疲労9.9%（8/81例）、頭痛6.2%（5/81例）であった。

17.3 その他

17.3.1 眠気に対する影響（小児）

国内4つの小児臨床試験の併合解析の結果、セチリジン塩酸塩の眠気の発現率は1.0%（5/480例）と低かった^{6),12),13),16)}。小児通年性アレルギー性鼻炎に対するプラセボを対照とした二重盲検比較試験の結果、セチリジン塩酸塩の眠気の発現率は1.0%未満（1/122例）であり、プラセボ（0/117例）と同程度であった⁵⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レボセチリジンは、ラセミ体であるセチリジンの*R*-エナンチオマーであり、セチリジンと同様に、持続性選択ヒスタミンH₁受容体拮抗・アレルギー性疾患治療薬である。

18.2 ヒスタミンH₁受容体拮抗作用

ヒスタミンH₁受容体に選択的に結合することにより、ヒスタミンの作用を阻害する。ヒスタミンH₁受容体に対する親和性はセチリジンよりも約2倍高い。ヒスタミンH₂、ヒスタミンH₃、アドレナリン、ドパミン、アセチルコリン、セロトニンの各受容体に対する親和性は低い（ヒト、ラット、モルモット）¹⁷⁾。摘出臓器（モルモット気管）のヒスタミン反応を濃度依存的に抑制した¹⁸⁾。また、ヒスタミン誘発皮膚反応における膨疹及び発赤抑制作用は投与後1時間から認められ、投与後32時間まで持続した（ヒト）¹⁹⁾。

18.3 好酸球に対する作用

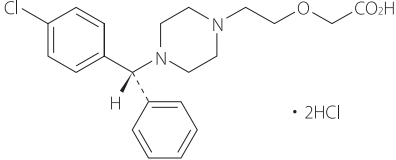
*In vitro*において、エオタキシン刺激による好酸球の血管内皮細胞間隙遊走を抑制した（ヒト）²⁰⁾。

18.4 細胞接着分子産生抑制作用

花粉抗原刺激による皮膚血管内皮細胞からのVCAM-1産生を抑制した（ヒト）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：レボセチリジン塩酸塩（Levocetirizine Hydrochloride）
化 学 名：2-(2-(4-[(*R*)-(4-Chlorophenyl)phenylmethyl]piperazin-1-yl)ethoxy)acetic acid dihydrochloride
分 子 式：C₂₁H₂₅ClN₂O₃・2HCl
分 子 量：461.81
化学構造式：



性 状：白色の粉末である。
分配係数（logP）：1.32（pH7.4、1-オクタノール／水系）

22. 包装

100錠 [10錠（PTP）×10]
500錠 [10錠（PTP）×50]

23. 主要文献

- 1) 井野比呂子ほか：臨床薬理. 2010；41：309-315
- 2) Benedetti MS, et al.：Eur J Clin Pharmacol. 2001；57：571-582
- 3) 奥田 稔ほか：耳鼻咽喉科展望. 1994；37：754-779
- 4) 奥田 稔ほか：耳鼻咽喉科展望. 1995；38：116-136
- 5) 斎藤博久：臨床医薬. 2010；26：141-154
- 6) 斎藤博久ほか：臨床医薬. 2010；26：127-139
- 7) 吉田彦太郎ほか：基礎と臨床. 1994；28：2107-2129
- 8) 吉田彦太郎ほか：基礎と臨床. 1994；28：2131-2145
- 9) 吉田彦太郎ほか：基礎と臨床. 1994；28：2163-2173
- 10) 社内資料：セチリジン円形錠（5mg錠）の慢性蕁麻疹に対する臨床試験
- 11) 吉田彦太郎ほか：基礎と臨床. 1994；28：2147-2162
- 12) 中川秀己ほか：臨床医薬. 2010；26：155-167
- 13) 中川秀己ほか：臨床医薬. 2010；26：169-181
- 14) Potter PC, et al.：Allergy. 2003；58：893-899
- 15) Kapp A, et al.：Int J Dermatol. 2006；45：469-474
- 16) 社内資料：小児アレルギー性鼻炎を対象とした二重盲検比較試験（2009年4月22日承認、セチリジン塩酸塩CTD 2.7.6.3）
- 17) Gillard M, et al.：Mol Pharmacol. 2002；61：391-399
- 18) Christophe B, et al.：Eur J Pharmacol. 2003；470：87-94
- 19) Devalia JL, et al.：Allergy. 2001；56：50-57
- 20) Thomson L, et al.：Clin Exp Allergy. 2002；32：1187-1192

24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007（9：00～17：45/土日祝日及び当社休業日を除く）
FAX：0120-561-047（24時間受付）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン 株式会社
東京都港区赤坂 1－8－1
<http://jp.gsk.com>

貯法：室温保存

有効期間：3年

ザイザル[®]シロップ0.05%

Xyzal[®] Syrup



規制区分：

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22600AMX00030
販売開始	2014年4月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分又はピペラジン誘導体（セチリジン、ヒドロキシジンを含む）に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重度の腎障害（クレアチニンクリアランス10mL/min未満）のある患者 [7.1、9.2.1、16.6.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ザイザルシロップ0.05%
有効成分	1mL中 レボセチリジン塩酸塩0.5mg
添加剤	酢酸ナトリウム水和物、氷酢酸、マルチトール液、グリセリン、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、サッカリンナトリウム水和物、香料、精製水

3.2 製剤の性状

販売名	ザイザルシロップ0.05%
剤形・性状	無色澄明のシロップ剤
pH	4.7～5.3

4. 効能又は効果

【成人】

- アレルギー性鼻炎
- 蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症

【小児】

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

6. 用法及び用量

【成人】

通常、成人には1回10mL（レボセチリジン塩酸塩として5mg）を1日1回、就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日20mL（レボセチリジン塩酸塩として10mg）とする。

【小児】

通常、6ヵ月以上1歳未満の小児には1回2.5mL（レボセチリジン塩酸塩として1.25mg）を1日1回経口投与する。

通常、1歳以上7歳未満の小児には1回2.5mL（レボセチリジン塩酸塩として1.25mg）を1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。

通常、7歳以上15歳未満の小児には1回5mL（レボセチリジン塩酸塩として2.5mg）を1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 腎障害患者では、血中濃度半減期の延長が認められ、血中濃度が増大するため、クレアチニンクリアランスに応じて、下表のとおり投与量の調節が必要である。[2.2、9.2.1、9.2.2、16.6.1参照]

成人患者の腎機能に対応する用法及び用量の目安

	クレアチニンクリアランス (mL/min)			
	≥80	50～79	30～49	10～29
推奨用量	5mgを1日に1回	2.5mgを1日に1回	2.5mgを2日に1回	2.5mgを週に2回（3～4日に1回）

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

- 7.2 高齢者では、低用量（例えば2.5mg）から投与を開始するなど慎重に投与すること。[9.8参照]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう十分注意すること。
- 8.2 効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

〈アレルギー性鼻炎〉

- 8.3 季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考慮して、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者
痙攣を発現するおそれがある。[11.1.2参照]

9.2 腎機能障害患者

- 9.2.1 重度の腎障害（クレアチニンクリアランス10mL/min未満）のある患者
投与しないこと。高い血中濃度が持続するおそれがある。[2.2、7.1、16.6.1参照]

- 9.2.2 腎障害のある患者（重度の腎障害のある患者を除く）
高い血中濃度が持続するおそれがある。[7.1、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝障害のある患者

高い血中濃度が持続するおそれがある。[16.6.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）で胎盤を通過することが報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。セチリジン^(注)塩酸塩において、ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。

注) ラセミ体であるセチリジンのR-エナンチオマーがレボセチリジンである。

9.7 小児等

6ヵ月未満の乳児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

慎重に投与し、異常が認められた場合は減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。腎機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがある。[7.2、16.6.3参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン	セチリジン ^(注) 塩酸塩との併用により、テオフィリンの薬物動態に変化はないが、セチリジン ^(注) 塩酸塩のクリアランスが16%減少する。	機序は明らかではない。
リトナビル	セチリジン ^(注) 塩酸塩との併用により、セチリジン ^(注) 塩酸塩の曝露量の増加（40%）及びリトナビルの曝露量のわずかな変化（-11%）が報告されている。	リトナビルによりセチリジン ^(注) 塩酸塩の腎排泄が阻害される可能性が考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 アルコール	中枢神経系に影響を与える可能性がある。	中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。
ピルシカイニド 塩酸塩水和物	セチリジン ^注 塩酸塩との併用により、両剤の血中濃度が上昇し、ピルシカイニド塩酸塩水和物の副作用が発現したとの報告がある。	機序は明らかではない。

注) ラセミ体であるセチリジンのR-エナンチオマーがレボセチリジンである。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、血圧低下、蕁麻疹、発赤等）があらわれることがある。

11.1.2 痙攣（頻度不明）

[9.1.1参照]

11.1.3 肝機能障害（0.6%）、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTP、LDH、ALPの上昇等の肝機能障害（初期症状：全身倦怠感、食欲不振、発熱、嘔気等）、黄疸があらわれることがある。

11.1.4 血小板減少（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	眠気、倦怠感	頭痛、頭重感、ふらふら感、しびれ感、めまい、浮遊感	不眠、振戦、抑うつ、激越、攻撃性、傾眠、疲労、無力症、睡眠障害、錯感覚、幻覚、自殺念慮、失神、健忘 ^注 、不随意運動 ^注 、意識消失 ^注 、悪夢
消化器	口渇、嘔気、食欲不振	胃不快感、下痢、消化不良、腹痛、腹部不快感、胃痛、口唇炎、便秘、口唇乾燥感、嘔吐、味覚異常、口内炎	腹部膨満感、食欲亢進
循環器		動悸、血圧上昇、不整脈（房室ブロック ^注 ）、期外収縮、頻脈、発作性上室性頻拍 ^注 、心房細動	
血液	好酸球增多 ^注	好中球減少、リンパ球增多 ^注 、白血球增多、白血球減少、単球增多 ^注 、血小板増加 ^注 、血小板減少 ^注	
* 過敏症		発疹、蕁麻疹、浮腫、かぶれ、そう痒感、血管性浮腫	多形紅斑、薬疹
眼		結膜充血、霧視	視覚障害、眼球回転発作
肝臓	ALT上昇、AST上昇、総ビリルビン上昇	ALP上昇	
腎臓・泌尿器		尿蛋白 ^注 、BUN上昇、尿糖 ^注 、ウロビリノーゲンの異常 ^注 、頻尿、血尿 ^注	排尿困難、尿閉、遺尿 ^注

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
その他		耳鳴、月経異常、胸痛、ほてり、息苦しさ	関節痛、手足のこわばり、嗅覚異常、鼻出血、脱毛、咳嗽、体重増加、筋肉痛、呼吸困難

注) セチリジン塩酸塩でのみ認められている副作用。

副作用発現頻度についてはセチリジン塩酸塩の発現状況に基づき記載した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

13. 過量投与

13.1 症状

傾眠傾向があらわれることがある。特に小児では激越、落ち着きのなさがあらわれることがある。

13.2 処置

本剤の特異的な解毒剤はなく、また本剤は透析で除去されない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性20例にレボセチリジン塩酸塩5mg（シロップ）を空腹時単回経口投与した時、血漿中レボセチリジン濃度は投与後0.75時間には最高血漿中濃度203.3ng/mLに到達した。血漿中濃度の消失半減期は約7.9時間であった。セチリジン塩酸塩10mg（ドライシロップ）を空腹時単回経口投与した時、血漿中レボセチリジン濃度は投与後1時間には最高血漿中濃度196.5ng/mLに到達し、血漿中濃度の消失半減期は約7.9時間であった¹⁾。レボセチリジン塩酸塩（シロップ）はセチリジン塩酸塩（ドライシロップ）の半量で同様の血漿中レボセチリジン濃度が得られ、血漿中レボセチリジンのCmax及びAUC₀₋₄₈は同等であった。

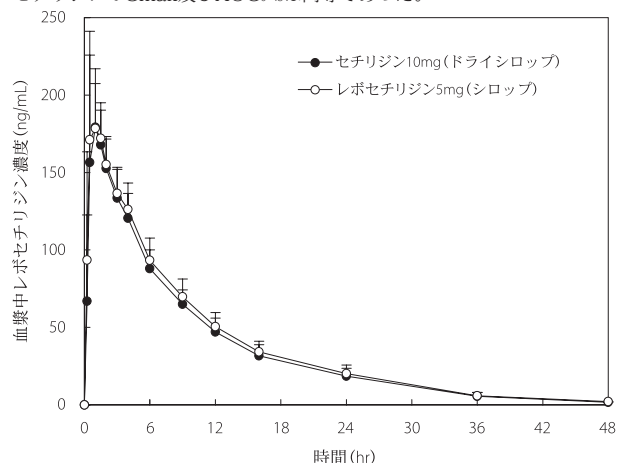


図1 血漿中レボセチリジン濃度推移（20例、平均値±標準偏差）

表1 レボセチリジンの薬物動態パラメータ

投与薬剤	投与量	tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	t1/2 (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
レボセチリジン（シロップ）	5mg	0.75 (0.50-1.50)	203.3±42.49	7.91±1.00	1844.7±317.56
セチリジン（ドライシロップ）	10mg	1.00 (0.50-1.50)	196.5±31.31	7.85±1.00	1737.1±278.99

20例、平均値±標準偏差、tmax：中央値（範囲）

健康成人男性20例にレボセチリジン塩酸塩5mg（錠剤）を空腹時単回経口投与した時、血漿中レボセチリジン濃度は投与後1時間には最高血漿中濃度232.6ng/mLに到達した。血漿中濃度の消失半減期は約7.3時間であった。また、10mgを単回経口投与した時、投与量増量に伴うCmaxの上昇及びAUCの増加が認められた。セチリジン塩酸塩10mg（錠剤）を空腹時単回経口投与した時、血漿中レボセチリジン濃度は投与後1時間には最高血漿中濃度228.3ng/mLに到達し、血漿中濃度の消失半減期は約7.3時間であった²⁾。レボセチリジン塩酸塩（錠剤）はセチリジン塩酸塩（錠剤）の半量で同様の血漿中レボセチリジン濃度が得られ、血漿中レボセチリジンのCmax及びAUC₀₋₄₈は同等であった。

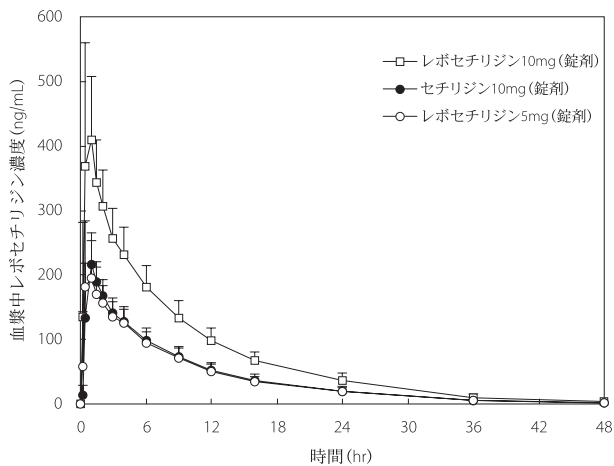


図2 血漿中レボセチリジン濃度推移（20例、平均値＋標準偏差）

表2 レボセチリジンの薬物動態パラメータ

投与薬剤	投与量	tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)
レボセチリジン (錠剤)	5mg	1.00 (0.25-4.00)	232.60±64.49	7.33±0.98	1814.06±392.49
	10mg	0.75 (0.50-2.00)	480.00±104.01	7.57±0.89	3546.51±712.14
セチリジン (錠剤)	10mg	1.00 (0.50-2.00)	228.30±40.67	7.32±0.78	1875.37±377.94

20例、平均値±標準偏差、tmax：中央値（範囲）

16.1.2 反復投与

健康成人20例にレボセチリジン塩酸塩5mgを1日1回8日間空腹時反復経口投与した時、血漿中レボセチリジン塩酸塩濃度は投与開始後2日までに定常状態に到達し、AUC₀₋₂₄について算出した累積係数は1.08であった（外国人データ）。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人20例にレボセチリジン塩酸塩5mgを食後（高脂肪食）又は空腹時に単回経口投与した時、空腹時投与と比べ、食後投与の血漿中レボセチリジン塩酸塩のtmaxは約1.3時間遅延し、Cmaxが約35%低下したが、AUCに顕著な差はみられなかった（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 分布容積

健康成人男性20例にレボセチリジン塩酸塩5mgを空腹時単回経口投与した時、レボセチリジンの見かけの分布容積は25.14Lであった。

16.3.2 血漿蛋白結合率

*In vitro*での [¹⁴C]-レボセチリジン（0.2～5μg/mL）のヒト血漿蛋白結合率は約92%であった。

16.4 代謝

16.4.1 代謝酵素

レボセチリジンの代謝経路はフェニル基の水酸化、*N*-及び*O*-脱アルキル化並びにタウリン抱合体の生成である。*In vitro*において、レボセチリジンは主にCYP3A4で脱アルキル体に、複数のCYP分子種（未同定）でフェニル基の水酸化体に代謝された。

16.4.2 代謝酵素阻害・誘導

*In vitro*において、レボセチリジンは臨床用量のCmax付近の濃度でCYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4を阻害せず、UGT1A並びにCYP1A2、2C9及び3A4を誘導しなかった。

16.5 排泄

16.5.1 健康成人男性20例にレボセチリジン塩酸塩5mg及び10mgを空腹時単回経口投与した時の見かけの全身クリアランスは、それぞれ2.435±0.567L/hr及び2.482±0.582L/hrであった。

16.5.2 健康成人20例にレボセチリジン塩酸塩5mgを空腹時単回経口投与した時の投与後48時間までのレボセチリジン塩酸塩の累積尿中排泄率は約73%であった（外国人データ）。

16.5.3 健康成人男性4例に [¹⁴C]-レボセチリジン塩酸塩溶液5mgを空腹時単回経口投与した時の投与後168時間までの尿及び糞中の放射能回収率はそれぞれ85.4%及び12.9%であった³⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能低下者

クレアチニンクリアランスが45～90mL/min（軽度）、10～45mL/min（中等度）の腎機能低下者、及び血液透析を必要とする重度の腎機能低下者にレボセチリジン塩酸塩5mgを単回経口投与した時、腎機能正常者に比べ、腎機能低下者では、レボセチリジン塩酸塩のAUC_{0-∞}は約1.8～5.7倍増加し、t_{1/2}は約1.4～3.9倍に延長した（外国人データ）。[2.2、7.1、9.2.1、9.2.2参照]

表3 腎機能低下者におけるレボセチリジン塩酸塩の薬物動態パラメータ

腎機能	正常 (6例)	軽度低下 (6例)	中等度低下 (6例)	重度低下 (5例)
CLcr (mL/min/1.73m ²)	98.7±7.2	62.4±9.8	26.4±10.3	0
Cmax (ng/mL)	220.5±68.78	295.2±60.76	320.0±67.06	358.0±90.64
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	2212.5±282.60	3884.4±769.85	8290.9±3653.54	12579±3518.4
t _{1/2} (hr)	10.4±2.76	14.9±3.12	25.2±9.73	41.0±15.54
CLr (mL/min/1.73m ²)	25.6±4.64	14.3±5.13	4.2±2.33	—
CL/f(L/hr)	2.29±0.27	1.33±0.25	0.68±0.22	0.43±0.15

平均値±標準偏差

CLcr：クレアチニンクリアランス

CLr：腎クリアランス

CL/f：全身クリアランス

16.6.2 肝障害のある患者

肝機能低下者におけるレボセチリジン塩酸塩の薬物動態の検討は行われていない。

なお、原発性胆汁性肝硬変患者にセチリジン塩酸塩10mgを単回経口投与した場合、肝機能正常者に比べ、血清中濃度消失半減期の延長、Cmaxの上昇、AUCの増大が認められた（外国人データ）。[9.3.1参照]

表4 肝障害のある患者におけるセチリジン塩酸塩の薬物動態パラメータ

被験者	tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC (mg・hr/L)
健康成人 (14例)	1.0±0.5	384±103	7.4±1.6	3.3±0.9
原発性胆汁性肝硬変患者 (6例)	1.0±0.4	498±118	13.8±1.8	6.4±1.6

平均値±標準偏差

16.6.3 高齢者

高齢者（年齢：平均68歳）9例にレボセチリジン塩酸塩30mg^(注)を1日1回6日間反復経口投与した時のレボセチリジン塩酸塩の全身クリアランスは、健康成人（年齢：平均40歳）と比較して約25%低かった（外国人データ）。[9.8参照]

注）本剤の承認用量は、通常、成人には1回10mL（レボセチリジン塩酸塩として5mg）を1日1回、就寝前に経口投与、最高投与量は1日20mL（レボセチリジン塩酸塩として10mg）である。

表5 高齢者におけるレボセチリジン塩酸塩の薬物動態パラメータ

被験者	tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)
健康成人 (27例)	0.58 (0.58-2.08)	1635±268	6.92±1.10	13855±2340
高齢者 (9例)	1.08 (0.58-2.08)	1596±287	8.92±1.71	20382±6025

平均値±標準偏差、tmax：中央値（範囲）

16.6.4 小児等

アレルギー性鼻炎もしくは皮膚疾患に伴うそう痒を有する小児（生後6ヵ月以上2歳未満）に、レボセチリジン塩酸塩1.25mgを生後6ヵ月以上1歳未満の小児には1日1回、1歳以上2歳未満の小児には1日2回投与した時、血漿中レボセチリジン濃度は下記の通りであった。

表6 小児におけるレボセチリジン濃度

被験者	Cmax(ng/mL)	Cmin(ng/mL)
生後6ヵ月以上1歳未満	216.1±81.7 (29)	21.6±19.2 (30)
1歳以上2歳未満	203.4±69.1 (29)	53.8±25.8 (29)

平均値±標準偏差（例数）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 セチリジン塩酸塩の臨床試験

〈アレルギー性鼻炎〉

(1) 国内後期第Ⅱ相試験（二重盲検比較試験、成人）

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象として、セチリジン塩酸塩錠10mgを1日1回2週間投与した時、最終全般改善度の中程度改善以上の割合は53.8%（21/39例）であった⁴⁾。

副作用発現頻度は13.0%（6/46例）であり、主な副作用は眠気4.3%（2/46例）であった。

(2) 国内第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験、成人）

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象として、セチリジン塩酸塩錠10mgを1日1回4週間投与した時、最終全般改善度の中程度改善以上の割合は47.9%（45/94例）であった⁵⁾。

副作用発現頻度は5.5%（6/110例）であり、主な副作用は眠気3.6%（4/110例）であった。

(3) 国内第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験、小児）

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象として、セチリジン塩酸塩ドライシロップ〔2歳以上7歳未満：1回0.2g（セチリジン塩酸塩として2.5mg）を1日2回、7歳以上15歳未満：1回0.4g（セチリジン塩酸塩として5mg）を1日2回〕あるいはプラセボを2週間投与した。総合鼻症状スコア（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）の変化量（解析対象122例）を表1に示した。その結果から、プラセボに対する本薬の優越性が検証された⁶⁾。

表1 全治療評価期間における総合鼻症状スコア^{注1)}の変化量

群	例数	ベースライン 評価期間	全治療 評価期間	変化量 ^{注2)}	
		平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	調整済み平均値 ^{注3)} (標準誤差)
セチリジン塩酸塩	122	6.66 (1.26)	4.79 (1.96)	1.87 (1.79)	1.85 (0.18)
プラセボ	117	6.84 (1.52)	5.51 (2.04)	1.33 (1.79)	1.25 (0.18)

セチリジン塩酸塩 vsプラセボ		点推定値 ^{注3)} 0.60	95%信頼区間 ^{注3)} [0.15～1.05]	p値 p=0.0087
--------------------	--	-----------------------------	---------------------------------------	----------------

注1) 総合鼻症状スコアが10を超える患児は組入れから除外
注2) 変化量＝〔ベースライン評価期間（治験薬投与開始日の前3日間）－全治療評価期間〕
注3) ベースライン評価期間スコア及び年齢層を共変量とした共分散分析により算出

副作用発現頻度は9.8%（12/122例）であり、主な副作用はALT増加5.7%（7/122例）、AST増加1.6%（2/122例）であった。

(4) 国内第Ⅲ相試験（一般臨床試験、小児）

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象として、セチリジン塩酸塩ドライシロップ〔2歳以上7歳未満：1回0.2g（セチリジン塩酸塩として2.5mg）を1日2回、7歳以上15歳未満：1回0.4g（セチリジン塩酸塩として5mg）を1日2回〕を12週間投与した。総合鼻症状スコアのベースライン評価期間からの変化量の推移（平均値±標準偏差、解析対象36例）は、投与4週時：2.81±2.62、投与8週時：3.66±2.75、投与12週時：3.40±3.01であり、効果は投与終了時まで減弱することなく、安定していた⁷⁾。
副作用発現頻度は2.8%（1/36例）であり、主な副作用は白血球数増加1例であった。

〈蕁麻疹〉

(5) 国内後期第Ⅱ相試験（二重盲検比較試験、成人）

セチリジン塩酸塩錠10mgを1日1回投与した時、投与3日後、投与1週後及び投与2週後における全般改善度の中等度改善以上の割合は、それぞれ、47.9%（34/71例）、64.9%（48/74例）及び71.6%（48/67例）であった⁸⁾。
副作用発現頻度は10.8%（9/83例）であり、主な副作用は眠気4.8%（4/83例）であった。

(6) 国内第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験、成人）

セチリジン塩酸塩錠10mgを1日1回投与した時、投与3日後、投与1週後及び投与2週後における全般改善度の中等度改善以上の割合は、それぞれ、56.4%（53/94例）、71.3%（77/108例）及び82.2%（88/107例）であった⁹⁾。
副作用発現頻度は15.9%（21/132例）であり、主な副作用は眠気10.6%（14/132例）であった。

(7) 国内第Ⅲ相試験（一般臨床試験、成人）

セチリジン塩酸塩錠10mgを1日1回投与した時、投与3日後、投与1週後及び投与2週後における全般改善度の中等度改善以上の割合は、それぞれ、46.7%（14/30例）、53.2%（33/62例）及び72.9%（43/59例）であった¹⁰⁾。
副作用発現頻度は4.4%（3/68例）であり、主な副作用は眠気2.9%（2/68例）であった。

(8) 国内第Ⅲ相試験（一般臨床試験、成人）

セチリジン塩酸塩錠10mgを1日1回投与した時、投与3日後、投与1週後及び投与2週後における全般改善度の中等度改善以上の割合は、それぞれ、66.7%（24/36例）、70.8%（34/48例）及び80.0%（32/40例）であった¹¹⁾。
副作用発現頻度は7.8%（4/51例）であり、主な副作用は眠気3.9%（2/51例）であった。

〈湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症〉

(9) 国内第Ⅲ相試験（一般臨床試験、成人）

セチリジン塩酸塩錠10mgを1日1回2週間投与した時、最終全般改善度の中等度改善以上の割合は、湿疹・皮膚炎群で65.9%（81/123例）、痒疹群で57.7%（30/52例）、皮膚そう痒症で74.5%（41/55例）であった¹²⁾。
副作用発現頻度は全体で5.5%（13/236例）であり、主な副作用は眠気3.4%（8/236例）であった。

〈蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒〉

(10) 国内第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験、小児）

アトピー性皮膚炎を対象とした二重盲検比較試験において、セチリジン塩酸塩ドライシロップ〔3歳以上7歳未満：1回0.2g（セチリジン塩酸塩として2.5mg）を1日2回、7歳以上15歳未満：1回0.4g（セチリジン塩酸塩として5mg）を1日2回〕あるいはケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ〔3歳以上7歳未満：1回0.6g（ケトチフェンとして0.6mg）を1日2回、7歳以上15歳未満：1回1g（ケトチフェンとして1mg）を1日2回〕を2週間投与した。そう痒の重症度の変化量（解析対象134例）を表2に示した。その結果から、ケトチフェンフマル酸塩に対する本薬の非劣性が検証された¹³⁾。

表2 全治療評価期間におけるそう痒の重症度の変化量

群	例数 ^{注1)}	ベースライン 評価期間	全治療 評価期間	変化量 ^{注2)}	
		平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	調整済み平均値 ^{注3)} (標準誤差)
セチリジン塩酸塩	134	2.41 (0.52)	1.96 (0.64)	0.45 (0.67)	0.43 (0.05)
ケトチフェンフマル酸塩	126	2.40 (0.52)	1.88 (0.63)	0.52 (0.62)	0.51 (0.05)

セチリジン塩酸塩 vsケトチフェンフマル酸塩		点推定値 ^{注3)} -0.08	95%信頼区間 ^{注3)} [-0.22～0.06]
---------------------------	--	------------------------------	--

注1) 変化量が算出可能な被験者数
注2) 変化量＝〔ベースライン評価期間（治験薬投与開始日の前3日間）－全治療評価期間〕
注3) ベースライン評価期間のそう痒の重症度及び年齢層を共変量とした共分散分析により算出

副作用発現頻度は2.7%（4/148例）であり、主な副作用は傾眠1.4%（2/148例）であった。

(11) 国内第Ⅲ相試験（一般臨床試験、小児）

蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症を対象とした試験において、セチリジン塩酸塩ドライシロップ〔2歳以上7歳未満：1回0.2g（セチリジン塩酸塩として2.5mg）を1日2回、7歳以上15歳未満：1回0.4g（セチリジン塩酸塩として5mg）を1日2回〕を12週間投与した。そう痒の重症度の治療期開始日からの変化量の推移（平均値±標準偏差）は、投与4週時：0.83±0.79、投与8週時：0.97±0.90、投与12週時：1.03±0.90であり、効果は投与終了時まで減弱することなく、安定していた¹⁴⁾。
副作用発現頻度は1.4%（1/73例）であり、傾眠1例であった。

17.1.2 レボセチリジン塩酸塩の臨床試験

〈アレルギー性鼻炎、皮膚疾患に伴うそう痒〉

(1) 国内第Ⅲ相試験（非対照非盲検試験、小児）

生後6ヵ月以上2歳未満のアレルギー性鼻炎もしくは皮膚疾患に伴うそう痒を有する小児を対象として、レボセチリジン塩酸塩シロップ1.25mgを6ヵ月以上1歳未満の小児では1日1回、1歳以上2歳未満の小児では1日2回、2週間投与した。
アレルギー性鼻炎の症状について医師が評価した全般改善度において、改善を示した被験者の割合（「中等度改善」以上の症例/総症例）は、75%（15/20例）であった。
皮膚疾患に伴うそう痒の症状について医師が評価した全般改善度において、改善を示した被験者の割合（「中等度改善」以上の症例/総症例）は、73%（29/40例）であった。また、そう痒の重症度の治療期開始日からの変化量（平均値±標準偏差）は、投与1週時：0.7±0.85、投与2週時：1.0±1.01であった。
副作用の発現は認められなかった（解析対象60例）。

〈アレルギー性鼻炎〉

(2) 海外第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験、成人）

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象として、レボセチリジン塩酸塩錠5mg群とセチリジン塩酸塩錠10mg群の臨床的同等性を検討した。主要評価項目である4症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒及び眼のそう痒）の合計スコアの調整済み平均値の差は-0.12であり、レボセチリジン塩酸塩錠5mg群とセチリジン塩酸塩錠10mg群は臨床的に同等であることが示された。また、両剤はプラセボ群に比較して有意に4症状の合計スコアを改善した。

表3 4症状の合計スコアによる同等性分析（Per Protocol解析集団）

期間	投与群	症例数	平均値	調整済み平均値	調整済み平均値の差 ^{注)} (90%CI)
投与前	レボセチリジン5mg	281	7.91	－	－
	セチリジン10mg	278	7.81		
全治療期間	レボセチリジン5mg	280	4.03	4.00	-0.12 (-0.41,0.17)
	セチリジン10mg	278	3.87	3.89	

4症状の合計スコアの調整済み平均値の差の90%CIがセチリジン10mgの4症状の合計スコアの平均値から算出した20%の範囲（-0.78,0.78）に含まれた。
注）セチリジン10mgの調整済み平均値からレボセチリジン5mgの調整済み平均値を減じた。

主な副作用は、レボセチリジン塩酸塩錠5mg群（解析対象319例）で傾眠26件、頭痛9件、口内乾燥8件であり、セチリジン塩酸塩錠10mg群（解析対象318例）で傾眠20件、頭痛11件、口内乾燥6件であった。

(3) 海外第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験、成人）

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象として、レボセチリジン塩酸塩錠5mgを1日1回、2週間投与した時、季節性アレルギー性鼻炎患者に対し、レボセチリジン塩酸塩錠5mg群はプラセボ群に比し主要評価項目とした4症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒及び眼のそう痒）の合計スコアを有意に改善した。

表4 4症状の合計スコアの平均値

投与群	症例数	投与前	全治療期間 調整済み平均値	p値 ^(注)
プラセボ	117	8.50	6.09	0.003
レボセチリジン5mg	118	8.40	5.20	

注) 共分散分析 (共変量: 投与群、投与前値、施設)

主な副作用は、レボセチリジン塩酸塩錠5mg群 (解析対象119例) で傾眠6件、頭痛5件であった。

(4) 海外第Ⅲ相試験 (二重盲検比較試験、成人)

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象として、レボセチリジン塩酸塩錠5mgを1日1回、6週間投与した時、レボセチリジン塩酸塩錠5mg群はプラセボ群に比し主要評価項目とした4症状 (くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒及び眼のそう痒) の合計スコアを有意に改善した¹⁵⁾。

表5 4症状の合計スコアの平均値

投与群	症例数	投与前	全治療期間 調整済み平均値	p値 ^(注)
プラセボ	142	7.44	5.10	<0.001
レボセチリジン5mg	150	7.69	3.93	

注) 共分散分析 (共変量: 投与群、投与前値、施設)

主な副作用は、レボセチリジン塩酸塩錠5mg群 (解析対象150例) で傾眠8件、頭痛6件、口内乾燥6件であった。

《蕁麻疹》

(5) 海外第Ⅲ相試験 (二重盲検比較試験、成人)

慢性特発性蕁麻疹患者を対象として、レボセチリジン塩酸塩錠5mgを1日1回、4週間投与した時、レボセチリジン塩酸塩錠5mg群はプラセボ群に比し主要評価項目としたそう痒重症度スコアを有意に改善した¹⁶⁾。

表6 そう痒重症度スコアの平均値

投与群	症例数	投与前	全治療期間 調整済み平均値	p値 ^(注)
プラセボ	82	2.06	1.56	<0.001
レボセチリジン5mg	80	2.07	0.94	

注) 共分散分析 (共変量: 投与群、投与前値、施設)

副作用発現頻度はレボセチリジン塩酸塩錠5mg群で18.5% (15/81例) であり、主な副作用は疲労9.9% (8/81例)、頭痛6.2% (5/81例) であった。

17.3 その他

17.3.1 眠気に対する影響 (小児)

国内4つの小児臨床試験の併合解析の結果、セチリジン塩酸塩の眠気の発現率は1.0% (5/480例) と低かった^{7), 13), 14), 17)}。小児通年性アレルギー性鼻炎に対するプラセボを対照とした二重盲検比較試験の結果、セチリジン塩酸塩の眠気の発現率は1.0%未満 (1/122例) であり、プラセボ (0/117例) と同程度であった⁶⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レボセチリジンは、ラセミ体であるセチリジンの*R*-エナンチオマーであり、セチリジンと同様に、持続性選択ヒスタミンH₁受容体拮抗・アレルギー性疾患治療薬である。

18.2 ヒスタミンH₁受容体拮抗作用

ヒスタミンH₁受容体に選択的に結合することにより、ヒスタミンの作用を阻害する。ヒスタミンH₁受容体に対する親和性はセチリジンよりも約2倍高い。ヒスタミンH₂、ヒスタミンH₃、アドレナリン、ドパミン、アセチルコリン、セロトニンの各受容体に対する親和性は低い (ヒト、ラット、モルモット)¹⁸⁾。摘出臓器 (モルモット気管) のヒスタミン反応を濃度依存的に抑制した¹⁹⁾。また、ヒスタミン誘発皮膚反応における膨疹及び発赤抑制作用は投与後1時間から認められ、投与後32時間まで持続した (ヒト)²⁰⁾。

18.3 好酸球に対する作用

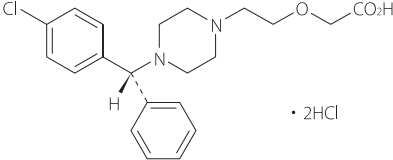
*In vitro*において、エオタキシン刺激による好酸球の血管内皮細胞間隙遊走を抑制した (ヒト)²¹⁾。

18.4 細胞接着分子産生抑制作用

花粉抗原刺激による皮膚血管内皮細胞からのVCAM-1産生を抑制した (ヒト)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: レボセチリジン塩酸塩 (Levocetirizine Hydrochloride)
化 学 名: 2-(2-{4-[(*R*)-(4-Chlorophenyl)phenylmethyl]piperazin-1-yl}ethoxy)acetic acid dihydrochloride
分 子 式: C₂₁H₂₅ClN₂O₃・2HCl
分 子 量: 461.81
化学構造式:



性 状: 白色の粉末である。

分配係数 (logP): 1.32 (pH7.4、1-オクタノール/水系)

20. 取扱い上の注意

ガラス容器開栓後は、遮光して保存すること。

22. 包装

200mL [瓶]、500mL [瓶]

23. 主要文献

- 1) Ino H, et al. : J Drug Assess. 2014 ; 3 : 38-42
- 2) 井野比呂子ほか: 臨床薬理. 2010 ; 41 : 309-315
- 3) Benedetti MS, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2001 ; 57 : 571-582
- 4) 奥田 稔ほか: 耳鼻咽喉科展望. 1994 ; 37 : 754-779
- 5) 奥田 稔ほか: 耳鼻咽喉科展望. 1995 ; 38 : 116-136
- 6) 斎藤博久: 臨床医薬. 2010 ; 26 : 141-154
- 7) 斎藤博久ほか: 臨床医薬. 2010 ; 26 : 127-139
- 8) 吉田彦太郎ほか: 基礎と臨床. 1994 ; 28 : 2107-2129
- 9) 吉田彦太郎ほか: 基礎と臨床. 1994 ; 28 : 2131-2145
- 10) 吉田彦太郎ほか: 基礎と臨床. 1994 ; 28 : 2163-2173
- 11) 社内資料: セチリジン円形錠 (5mg錠) の慢性蕁麻疹に対する臨床試験
- 12) 吉田彦太郎ほか: 基礎と臨床. 1994 ; 28 : 2147-2162
- 13) 中川秀己ほか: 臨床医薬. 2010 ; 26 : 155-167
- 14) 中川秀己ほか: 臨床医薬. 2010 ; 26 : 169-181
- 15) Potter PC, et al. : Allergy. 2003 ; 58 : 893-899
- 16) Kapp A, et al. : Int J Dermatol. 2006 ; 45 : 469-474
- 17) 社内資料: 小児アレルギー性鼻炎を対象とした二重盲検比較試験 (2009年4月22日承認、セチリジン塩酸塩CTD 2.7.6.3)
- 18) Gillard M, et al. : Mol Pharmacol. 2002 ; 61 : 391-399
- 19) Christophe B, et al. : Eur J Pharmacol. 2003 ; 470 : 87-94
- 20) Devalia JL, et al. : Allergy. 2001 ; 56 : 50-57
- 21) Thomson L, et al. : Clin Exp Allergy. 2002 ; 32 : 1187-1192

24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
カスタマー・ケア・センター
TEL : 0120-561-007 (9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く)
FAX : 0120-561-047 (24時間受付)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂 1-8-1
http://jp.gsk.com

< 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会 見解 >

< 日本臨床耳鼻咽喉科医会 見解 >

スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	レボセチリジン塩 5mg 錠、0.5mg/mL (シロップ)
	効能・効果	花粉、ハウスダスト (室内塵) などによる次のような症状の緩和：鼻づまり、鼻みず、くしゃみ、

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	1. OTC とすることの妥当性について 【薬剤特性の観点から】 医療用の効能・効果は「アレルギー性鼻炎」となっているが、これは耳鼻咽喉科医が鼻内所見等を総合して判断している。一般の方はアレルギー性鼻炎、副鼻腔炎等と自己判断されると混乱するため上記効能・効果とした。 [成人] 〈錠剤〉既承認のセチリジンの半量で効果が得られるため、成人にはレボセチリジン塩酸塩として1回 5mg を1日1回、就寝前に経口投与する。10mg はOTC としては過剰なため削除していただきたい。 〈シロップ剤〉 通常、成人には1回 10ml (レボセチリジン塩酸塩として 5mg) を1日1回、就寝前に経口投与する。 [小児] 小児に関しては7歳以上が適当である (フェキソフェナジンは使用者が自身の症状を説明できる範囲となっている) 〈錠剤〉 通常、7歳以上 15歳未満の小児にはレボセチリジン塩酸塩として1回 2.5mg を1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。 〈シロップ剤〉 通常、7歳以上 15歳未満の小児はレボセチリジン塩酸塩として1回 5ml (レボセチリジン塩酸塩として 2.5mg) を1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。 【対象疾患の観点から】 花粉、ハウスダスト (室内塵) などによる次のような鼻症状の緩和：鼻づまり、鼻みず、くしゃみ、として副鼻腔炎は除外していただきたい。 【適正販売、スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 〔上記と判断した根拠〕 既承認されているセチリジン、フェキソフェナジン、アレグラ FX

	ジュニアを参照 2. OTC とする際の留意事項、課題点について 小児に販売する場合は、小児及び保護者の両方が薬局に行く必要がある。 〔上記と判断した根拠〕 耳鼻咽喉科医は鼻内所見等を参考に総合的に判断しており、OTC 化には若干の制限が必要である。 3. その他 内服を1週間継続しても症状の改善がみられない場合には服用を中止し、医師又は薬剤師に相談すること。
備考	

< 日本皮膚科学会 見解 >

スイッチ OTC 医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	レボセチリジン
	効能・効果	鼻炎、皮膚炎

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	1. OTC とすることの妥当性について 条件付可 【薬剤特性の観点から】 医療用レボセチリジンの効能・効果は、成人ではアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症に、小児ではアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒に認められている。重大な副作用としてショック、アナフィラキシー、痙攣、肝機能障害、黄疸、血小板減少が記載されているが、その頻度は極めて低く、発売され 10 年以上経過する中、臨床現場では大きな問題なく使用されている。 【対象疾患の観点から】 以前レボセチリジンと同様の作用を有する抗ヒスタミン薬（エピナスチン、フェキソフェナジンなど）が OTC 化されるにあたり、皮膚疾患は効能効果から除外された。その理由として以下の 2 点が挙げられた。まず、蕁麻疹は初期には薬疹との鑑別が困難であり、発症早期の不適切な一般用医薬品の使用により適切な治療開始が遅れ症状を重篤化させる懸念がある。また、湿疹皮膚炎群の治療の主体はステロイド外用薬を中心とした外用療法であり、一般用医薬品の抗ヒスタミン薬で湿疹皮膚炎群を効能効果に入れることには大きな問題がある。 欧米では非鎮静性抗ヒスタミン薬のアトピー性皮膚炎に対する有用性を認めておらず、本剤をスイッチ OTC 化する場合、湿疹・皮膚炎を対象とすることは適切な治療を遅らせる可能性があり、好ましくないと考える。 【適正販売、スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 レボセチリジンスイッチ化することに問題は無いと考えるが、前述した理由により皮膚炎を効能効果に入れることは不可と考える。 〔上記と判断した根拠〕 上述した通り
-----------------------	--

	2. OTC とする際の留意事項、課題点について 適応の遵守と受診勧奨を対面販売でしっかり行っていただきたい。 〔上記と判断した根拠〕 3. その他
備考	

< 日本臨床皮膚科医会 見解 >

スイッチ OTC 医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	レボセチリジン
	効能・効果	鼻炎、皮膚炎

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	1. OTC とすることの妥当性について 【薬剤特性の観点から】 医療用レボセチリジンの皮膚疾患関連の適応は、成人においては蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚掻痒症、小児においては蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒である。重大な副作用にショック・アナフィラキシー、痙攣、肝機能障害・黄疸、血小板減少が記載されているものの、その頻度は極めて少なく、眠気、倦怠感が 0.1～5%未満、頭重感、ふらふら感、めまいは 0.1%未満とかなり安全に使用できる薬剤である。 【対象疾患の観点から】 皮膚炎（湿疹を含む）に関しては多くの場合、薬局薬剤師又は患者本人による判断は難しく、皮膚科専門医の診断が必須である。さらに皮膚科専門医の診察・診断によらない自己判断は、症状を遷延化又は重症化させる原因ともなる。もとより皮膚炎（湿疹を含む）にはステロイド外用剤を中心に、抗アレルギー剤の内服を併用することが治療の原則となるため、本剤をスイッチ OTC 化した場合、「皮膚炎に対し本剤の内服により治癒する」との安易な考えを助長することにもつながり、適切な治療に至らないことを危惧する。 【適正販売、スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 レボセチリジンを OTC 化することに問題は無いと考えるが、前述した理由により効能・効果から皮膚炎の削除を強く要望する。 〔上記と判断した根拠〕 前述参照
	2. OTC とする際の留意事項、課題点について

	〔上記と判断した根拠〕 3. その他
備考	

< 日本小児科学会 見解 >

スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	レボセチリジン塩酸塩
	効能・効果	鼻炎、皮膚炎

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	1. OTC とすることの妥当性について 【薬剤特性の観点から】 問題なし。 【対象疾患の観点から】 問題なし。 【適正販売、スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 問題なし。 〔上記と判断した根拠〕 2. OTC とする際の留意事項、課題点について 添付文章の事項を留意するような注意喚起があれば良いと思われる。 〔上記と判断した根拠〕 3. その他
備考	

スイッチ OTC 医薬品の候補成分の成分情報等

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	フルチカゾンフランカルボン酸エステル
	スイッチ OTC とした場合の 効能・効果	花粉による季節性アレルギーの次のような症状の緩和：鼻 づまり、鼻みず（鼻汁過多）、くしゃみ、鼻のかゆみ、目の かゆみ、なみだ目、目の充血
候補成分に 対する医療 用医薬品の 情報	販売名	アラミスト点鼻液 27.5μg 56 噴霧用 アラミスト点鼻液 27.5μg 120 噴霧用 (投与経路：点鼻) (剤形：定量噴霧式点鼻液)
	効能・効果	アレルギー性鼻炎
	用法・用量	成人には、通常 1 回各鼻腔に 2 噴霧（1 噴霧あたりフルチ カゾンフランカルボン酸エステルとして 27.5μg を含有）を 1 日 1 回投与する。 小児には、通常 1 回各鼻腔に 1 噴霧（1 噴霧あたりフルチ カゾンフランカルボン酸エステルとして 27.5μg を含有）を 1 日 1 回投与する。
	会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社

2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

医療用医薬品 の特徴・概要	承認年月日	2009 年 4 月 22 日（成人：56 噴霧用） 2014 年 3 月 17 日（小児用法・用量の追加） 2019 年 2 月 13 日（120 噴霧用）
	再審査期間	2009 年 4 月 22 日～2017 年 4 月 21 日（成人） 2014 年 3 月 17 日～2018 年 3 月 16 日（小児）
	再審査結果 通知日	2018 年 12 月 5 日（成人） 2019 年 9 月 11 日（小児）
	再審査結果	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等 に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれに も該当しない。
	開発の経緯 (インタビュー フォーム等より)	アラミストは、英国グラクソ・スミスクライン社で開発さ れたグルココルチコイド受容体 (GR) アゴニストである フルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF) を有効成 分とする鼻噴霧用ステロイド薬である。 これまで、臨床で広く使用されていた鼻噴霧用ステロイド

	薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻液（フルナーゼ）は、その高い有効性と良好な忍容性により、1994年に本邦で承認された、1日2回投与（200μg/日）のアレルギー性鼻炎治療薬である。アラミストは、フルナーゼと同等以上の有効性および安全性を有し、かつフルナーゼと比較してより長時間持続する点鼻液を得ることを企図して、1日1回投与の鼻噴霧用ステロイド薬として開発された。海外では2007年4月に米国で、2008年1月に欧州でアレルギー性鼻炎の治療薬として承認されており、2013年12月現在100ヵ国以上で臨床使用されている。 本邦では2003年より日本人における忍容性を確認（第Ⅰ相試験）し、その後、推奨用法・用量を設定するための用量反応試験、鼻噴霧用ステロイド薬として本邦で最も汎用されているフルナーゼを対照とした比較試験（非劣性試験）、長期投与試験が実施され、2009年4月にアレルギー性鼻炎の治療薬「アラミスト点鼻液27.5μg 56噴霧用」（以下、56噴霧用）として承認された。さらに、小児アレルギー性鼻炎に対する有効性および安全性が確認され、2014年3月に小児への適応が承認された。2018年12月に最新結果が公表され、成人のアレルギー性鼻炎における用法・用量が、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないとされた。 「アラミスト点鼻液 27.5μg 120 噴霧用」は、既存の 56 噴霧用に対して充てん量を増やし、1 ボトルあたりの噴霧可能回数を増やすことで患者の利便性を向上させることを目的に開発がすすめられ、2019 年 2 月に剤形追加が承認された。
治療学的・製剤学的特性（インタビューフォーム等より）	ステロイドは、ケミカルメディエーターの遊離抑制作用、鼻腺からの分泌抑制作用、鼻粘膜血管での血管透過性亢進抑制作用、鼻粘膜組織の浮腫抑制作用、および炎症性サイトカインの産生抑制作用などの一般的な抗炎症作用を有しており、アレルギー性鼻炎の治療に有効であると考えられている。 本剤の特性は以下の通り。 1. 成人および小児において1日1回投与でアレルギー性鼻炎に対し改善効果を示す。 2. 季節性アレルギー性鼻炎に対し、投与1日目から症状改善効果が認められ効果が24時間持続する（成人）。

	3. 人間工学に基づき設計された横押し型のデバイスである。 4. グルココルチコイド受容体に対する親和性はフルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）の約1.7倍で、核移行促進作用はFPよりも早く、長時間持続する。 5. 臨床試験における副作用発現率は5.4%（16/294例）であった（成人）。 成人：通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験（2週間投与）において、80例中6例（7.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その主なものは血中コルチゾール減少2例（2.5%）であった。また、12週間投与した長期試験において、65例中1例（1.5%）に臨床検査値異常を含む副作用として白血球数増加1例（1.5%）が報告された（承認時）。 季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験（2週間投与）において、149例中9例（6.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その主なものは白血球数増加2例（1.3%）であった（承認時）。 アレルギー性鼻炎患者を対象とした使用成績調査1,592例中9例（0.6%）に副作用が報告された。 その主なものは鼻出血 3 例（0.2%）であった（第 6 回安全性定期報告時）。 小児：通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験（2週間投与）において、131例中1例（0.7%）に鼻部不快感が報告された。また、12週間投与した長期試験において、61例中1例（1.6%）に発声障害が報告された（承認時）。 重大な副作用としては、アナフィラキシー反応が報告されている。 6. 海外において季節性アレルギー性鼻炎を対象として、用量反応試験を実施した。全ての用量でプラセボと比較して4鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）合計スコアの有意な減少が認められた。なお、110μg（承認用量）以上の用量で眼の症状（眼のかゆみ、流涙、眼の赤み）合計スコアの有意な減少が認められた²⁾。 使用成績調査において、本剤での治療経過観察期間後（4週間後又は投与中止時）にアレルギー性鼻炎の鼻 3 主徴症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）、眼症状、日常生活の支障度及び QOL 評価で有意な改善がみられた。有効性解析対象
--	--

		1,468 例での総合的な有効率は 93%であり、患者背景（季節性・通年性、病型、重症度、併用薬）による差は認めなかった。患者アンケート 502 例での満足度は 81%であった³⁾。
	臨床での使用 われ方	本剤はアレルギー性鼻炎の治療に使用されている。 鼻アレルギー診療ガイドライン⁴⁾によると、鼻噴霧用ステロイド薬は、現在のアレルギー性鼻炎治療薬の中では症状改善効果の強い薬剤であるとされている。花粉症に対しては、初期療法から軽症、中等症、重症・最重症まで広く治療の選択肢とされている。 微量で局所効果が強く、吸収されにくく、吸収されてもすぐに分解されるため、1 年以上の連用でも全身的副作用は少なく、効果は確実である。 同種同効薬を含めて、本剤は効果発現が早く、約 1~2 日で効果がみられる。長期連用により改善率は上がる。重症例にも効果があり著効例も多い。抗ヒスタミン薬に抵抗する鼻閉にも有効で、点鼻用血管収縮薬の離脱にも有効である。また、血管運動性鼻炎にも効果がある。効果発現が早いので、これまで初期療法には必要ないと考えられていたが、minimum persistent inflammation の考え方から初期の炎症から使用することで飛散ピーク時の症状増悪を抑制することが明らかとなり、初期療法にも用いられる。
	安全性に関する情報（添付文書 ⁵⁾ より）	重要な基本的注意 1. 重症な肥厚性鼻炎や鼻茸の患者では、本剤の鼻腔内での作用を確実にするため、これらの症状がある程度減少するよう他の療法を併用するとよい。 2. 本剤の投与期間中に鼻症状の悪化が見られた場合には、抗ヒスタミン剤あるいは、全身性ステロイド剤を短期間併用し、症状の軽減にあわせて併用薬剤を徐々に減量すること。 3. 通年性アレルギー性鼻炎患者において長期に使用する場合、症状の改善状態持続時には、減量につとめること。 <u>※医療用の添付文書から抜粋した。上記以外の全身性ステロイド剤との併用療法に伴う注意は添付文書を参照。</u> <相互作用> 併用禁忌：該当なし 併用注意：CYP3A4 阻害作用を有する薬剤（リトナビル等）

		<副作用>	
		重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用
		アナフィラキシー反応 （頻度不明）	該当なし
禁忌・注意事項 （添付文書 ⁵⁾ より）		<警告・禁忌> 警告内容：該当なし 禁忌内容： 1. 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者 〔症状を増悪するおそれがある〕 2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 注意事項： 1. 本剤の十分な臨床効果を得るためには継続的に使用すること。 2. 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た場合のみ投与すること。 3. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験がない）。 4. その他の注意 レセルピン系製剤、 α -メチルドパ製剤等の降圧剤には、副作用として鼻閉がみられることがある。このような降圧剤服用中のアレルギー性鼻炎の患者に、本剤を投与すると、鼻閉症状に対する本剤の効果が隠蔽されるおそれがあるので、臨床的観察を十分に行いながら投与すること。 ※医療用の添付文書から抜粋した。	
	習慣性、依存性、耽溺性について	該当なし	
	毒薬、劇薬等への該当性について	該当なし	

推定使用者数等	鼻が詰まる・鼻水がでる：628.7 万人^{5),6)} 有病率：49.2%（2019 年）⁷⁾ 【参考：一般用医薬品市場 販売金額・販売個数】 鼻炎用点鼻薬 一般用医薬品市場⁸⁾： 販売金額：105.8 億円、販売個数（年間）：1,416.2 万個
同種同効薬・類薬のスイッチ OTC 化の状況について	鼻噴霧用ステロイド薬として、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル（製品名：ナザール α AR0.1%＜季節性アレルギー専用＞2016 年 9 月承認、他）、フルチカゾンプロピオン酸エステル（製品名：フルナーゼ点鼻薬＜季節性アレルギー専用＞2019 年 4 月承認）が OTC 化されている。
OTC 化された場合の使われ方	アレルギー性鼻炎の有病率はこの 10 年間で増加している。本剤のスイッチ化により、アレルギー性鼻炎に対するセルフメディケーションの選択肢の一つとして、国民の QOL 向上に資することが期待される。 ・季節性アレルギー性鼻炎対応の鼻噴霧用ステロイド薬としては 2010 年 11 月ベクロメタゾンプロピオン酸エステルがスイッチされ、現在では指定第 2 類一般用医薬品として販売されている。また、フルチカゾンプロピオン酸エステルも 2019 年 4 月に承認され、要指導医薬品として製造販売が開始されており、鼻噴霧用ステロイド薬は OTC 医薬品として実績がある。 ・本剤は、既承認の OTC 鼻噴霧用ステロイド薬と同等の有効性・安全性を有し、かつ 1 日 1 回の使用を可能にした薬剤であり、使用方法においても既存の鼻噴霧用ステロイド薬と大きく変わらないことから、使用に際して患者が誤用する可能性は低く、有効性、安全性を十分に期待できる。
関連するガイドライン等	鼻アレルギー診療ガイドライン 2020 年版（鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会）
その他	要望した効能・効果は、既承認の OTC の同種同効薬にはない、「鼻のかゆみ、眼の症状」が追加されているが、これは医療用の臨床成績、使用成績調査の結果や米国の OTC の効能・効果を参考にしている。 一方、医療用アラミストの国内初回承認時の審査報告によると、申請効能・効果の「アレルギー性鼻炎における諸症状の改善」に対して、臨床試験での有効性を示す結果を提出しているものの『アレルギー性鼻炎に伴う眼症状に対する効果は本剤に特徴的なものとは判断できず、本剤の効能・効果は類薬と同様とするべきとの機構の考えは、専門委員から支持された。機構は、効能・効果を「アレルギー性鼻炎」に変更するよう申請者に対応を求め、申請者はこれを了承した。』と記載されている。 しかしながら、眼の症状はアレルギー性鼻炎に伴って生じることが罹患経験者には広く認知されており、また、本剤の臨床試験の観察項目に含まれていることから、スイッチ OTC 化した際の効能・効果に眼の症状

	を含めた。										
	スイッチ OTC とした際の用法・用量は要望内容に含まれていないが、小児用法の妥当性についても議論されることを希望する。										
	【既承認品目の効能・効果の比較】										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>米国 OTC</th> <th>国内 OTC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アラミスト (本剤)</td> <td>花粉症やその他の上気道アレルギーの症状を一時的に軽減する。鼻づまり、鼻水、くしゃみ、<u>鼻のかゆみ、目のかゆみ、なみだ目</u> (目のかゆみ、なみだ目は 12 歳以上)</td> <td>未承認 (スイッチ化要望中)</td> </tr> <tr> <td>フルナーゼ ※成人用法の製剤</td> <td>花粉症やその他の上気道アレルギーの症状を一時的に軽減する。鼻づまり、鼻水、くしゃみ、<u>鼻のかゆみ、目のかゆみ、なみだ目</u></td> <td>花粉による季節性アレルギーの次のような症状の緩和：鼻づまり、鼻みず（鼻汁過多）、くしゃみ</td> </tr> </tbody> </table>			販売名	米国 OTC	国内 OTC	アラミスト (本剤)	花粉症やその他の上気道アレルギーの症状を一時的に軽減する。鼻づまり、鼻水、くしゃみ、 <u>鼻のかゆみ、目のかゆみ、なみだ目</u> (目のかゆみ、なみだ目は 12 歳以上)	未承認 (スイッチ化要望中)	フルナーゼ ※成人用法の製剤	花粉症やその他の上気道アレルギーの症状を一時的に軽減する。鼻づまり、鼻水、くしゃみ、 <u>鼻のかゆみ、目のかゆみ、なみだ目</u>
販売名	米国 OTC	国内 OTC									
アラミスト (本剤)	花粉症やその他の上気道アレルギーの症状を一時的に軽減する。鼻づまり、鼻水、くしゃみ、 <u>鼻のかゆみ、目のかゆみ、なみだ目</u> (目のかゆみ、なみだ目は 12 歳以上)	未承認 (スイッチ化要望中)									
フルナーゼ ※成人用法の製剤	花粉症やその他の上気道アレルギーの症状を一時的に軽減する。鼻づまり、鼻水、くしゃみ、 <u>鼻のかゆみ、目のかゆみ、なみだ目</u>	花粉による季節性アレルギーの次のような症状の緩和：鼻づまり、鼻みず（鼻汁過多）、くしゃみ									

3. 候補成分の欧米等での承認状況

欧米等 6 か国 での承認状 況	一般用医薬品としての承認状況		
	☐ 英国 ☐ 仏国 ☐ 独国 ☒ 米国 ☐ 加国 ☐ 豪州		
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕		
		欧米各国での承認内容（関連する箇所に下線）	
	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
用法・用量			
備考			
独国	販売名（企業名）	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		

		備考	
	米国	販売名（企業名）	FLONASE SENSIMIST ALLERGY RELIEF（GSK Consumer Healthcare）
		効能・効果	〔成人および12歳以上の若年者〕 花粉症やその他の上気道アレルギーの症状を一時的に軽減する。鼻づまり、鼻水、くしゃみ、鼻のかゆみ、目のかゆみ、なみだ目 〔2～11歳の小児〕 花粉症やその他の上気道アレルギーの症状を一時的に軽減する。鼻づまり、鼻水、くしゃみ、鼻のかゆみ
		用法・用量	〔成人および12歳以上の若年者〕 使用開始1週間は1鼻腔に2噴霧を1日1回 使用開始2週間から6ヶ月は症状に応じて1鼻腔に1もしくは2噴霧を1日1回、6ヶ月以上使用する場合は医師に相談 〔2～11歳の小児〕 1 鼻腔に 1 噴霧を 1 日 1 回、年間 2 ヶ月以上使用する場合は小児科医に相談
		備考	0.0275MG/SPRAY, 2016/8/2 OTC 承認 【参考：同種同効薬】 米国 OTC フルナーゼ（FLONASE Allergy Relief）の効能・効果：花粉症やその他の上気道アレルギーの症状を一時的に軽減する。鼻づまり、鼻水、くしゃみ、鼻のかゆみ、目のかゆみ、なみだ目
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	医療用医薬品としての承認状況		
	☒ 英国 ☒ 仏国 ☒ 独国 ☒ 米国 ☒ 加国 ☒ 豪州		

	〔備考〕 英国 Avamys（インタビューフォーム¹⁾より） 効能・効果： アレルギー性鼻炎における諸症状の治療 用法・用量： 成人および青年（12歳以上） 110μg（1鼻腔に2噴霧）を1日1回投与する。症状に応じて55μg（1鼻腔に1噴霧）に減量可。 小児（6～11歳） 55μg（1鼻腔に1噴霧）を1日1回投与する。症状に応じて110μg（1鼻腔に2噴霧）に増量可。 6歳未満の小児 使用経験は限られており、安全性・有効性は十分に確立されていない。 高齢者：用量調節は必要ない。 腎機能障害患者：用量調節は必要ない。 肝機能障害患者：用量調節は必要ない。 食品、サプリメント等としての販売状況 ☐英国 ☐仏国 ☐独国 ☐米国 ☐加国 ☐豪州 〔備考〕 該当なし
--	--

参考資料一覧

- 1) アラミスト点鼻液 27.5μg56噴霧用、アラミスト点鼻液 27.5μg120噴霧用
医薬品インタビューフォーム 2019年6月改訂（第10版）
- 2) Martin BG et al, Allergy Asthma Proc 2007; 28(2), 216-225
- 3) 増山敬祐, アレルギー・免疫 2012; 19(12), 1944-1957)
- 4) 鼻アレルギー診療ガイドライン 2020年版
(鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会)
- 5) アラミスト点鼻液 27.5μg56噴霧用、アラミスト点鼻液 27.5μg120噴霧用
添付文書 2019年2月改訂（第9版）
- 6) 厚生労働省 2019（令和元）年 国民生活基礎調査
- 7) 総務省統計局 2021（令和3）年8月1日現在人口推計
- 8) ㈱インテージヘルスケア 2020.9～2021.8

<海外添付文書>

- 1) 英国 Rx：Avamys (GlaxoSmithKline)
- 2) 仏国 同上

- | | |
|-------|---|
| 3) 独国 | 同上 |
| 4) 米国 | OTC : FLONASE SENSIMIST ALLERGY RELIEF
(GSK Consumer Healthcare) |
| 5) 加国 | Rx : Avamys (GlaxoSmithKline) |
| 6) 豪州 | Rx : AVAMYS (GlaxoSmithKline) |

規制区分:
処方箋医薬品
(注意－医師等の
処方箋により使
用すること)

※※**アラミスト点鼻液27.5 μ g 56噴霧用**
アラミスト点鼻液27.5 μ g 120噴霧用

※※**Allermist 27.5 μ g metered Nasal Spray** ※※
フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液

貯法: 室温保存
使用期限: 包装に表示
注意: 「取扱い上の注意」の項参照

	56噴霧用	120噴霧用
承認番号	22100AMX00662	23100AMX00129
薬価収載	2009年 6 月	2019年 6 月
販売開始	2009年 6 月	2019年 6 月
再審査結果	2018年12月 (成人)	－
国際誕生	2007年 4 月	

gsk

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)
(1) 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者[症状を増悪するおそれがある]
(2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

※※【組成・性状】

販売名	アラミスト点鼻液 27.5 μ g 56噴霧用	アラミスト点鼻液 27.5 μ g 120噴霧用
フルチカゾンフランカルボン酸エステル含量	1 g中 1 回噴霧中	0.5mg 27.5 μ g
1 容器の噴霧回数	56回	120回
添加物	結晶セルロース、カルメロースナトリウム、ブドウ糖、ポリソルベート80、ベンザルコニウム塩化物液、エデト酸ナトリウム水和物	
性状	定量噴霧式の点鼻液で、内容物は白色の均一な懸濁液である。	
pH	5.0～7.0	

【効能・効果】
アレルギー性鼻炎

【用法・用量】
成人には、通常 1 回各鼻腔に 2 噴霧 (1 噴霧あたりフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 27.5 μ g を含有) を 1 日 1 回投与する。
小児には、通常 1 回各鼻腔に 1 噴霧 (1 噴霧あたりフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 27.5 μ g を含有) を 1 日 1 回投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意
1. 本剤の十分な臨床効果を得るためには継続的に使用すること。
2. 新しい噴霧器を使用する際には空噴霧を行い (6 回程度)、液が完全に霧状になることを確認した後に使用するよう患者に指導すること。なお、同じ噴霧器を 2 回目以降使用する場合には空噴霧は不要であるが、5 日以上噴霧器の蓋が外れていた場合又は 30 日以上噴霧器を使用しなかった場合には空噴霧が必要となる場合がある。

【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) 鼻咽頭感染症の患者 [症状を増悪するおそれがある]
(2) 反復性鼻出血の患者 [出血を増悪するおそれがある]

※※ 2. 重要な基本的注意
(1) 重症な肥厚性鼻炎や鼻茸の患者では、本剤の鼻腔内での作用を確実にするため、これらの症状がある程度減少するよう他の療法を併用するとよい。
(2) 本剤の投与期間中に鼻症状の悪化がみられた場合には、抗ヒスタミン剤あるいは、全身性ステロイド剤を短期間併用し、症状の軽減にあわせて併用薬剤を徐々に減量すること。
(3) 全身性ステロイド剤の減量は本剤の吸入開始後症状の安定をみて徐々に行う。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。

(4) 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。
(5) 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、点鼻ステロイド剤を特に長期間、大量に投与する場合に小児の成長遅延をきたすおそれがある。本剤を小児に長期間投与する場合には、定期的に身長等の経過の観察を行うこと。また、使用にあたっては、使用法を正しく指導すること。
(6) 全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、気管支喘息、ときに湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、けん怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがある (このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと)。
(7) 通年性アレルギー性鼻炎患者において長期に使用する場合、症状の改善状態持続時には、減量につとめること。
(8) 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、点鼻ステロイド剤の投与により全身性の作用 (クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障、中心性漿液性網脈絡膜症を含む) が発現する可能性がある。特に長期間、大量投与の場合には定期的に検査を行い、全身性の作用が認められた場合には適切な処置を行うこと。

3. 相互作用
本剤は、主として肝チトクローム P-450 3A4 (CYP3A4) で代謝される。
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
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。なお、類薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤とリトナビルを併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の上昇、また血中コルチゾール値の低下が認められ、全身性のステロイド作用が発現したとの報告がある。	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。〔薬物動態〕の項参照)

4. 副作用
成人: 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験 (2 週間投与) において、80 例中 6 例 (7.5%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その主なものは血中コルチゾール減少 2 例 (2.5%) であった。また、12 週間投与した長期試験において、65 例中 1 例 (1.5%) に臨床検査値異常を含む副作用として白血球数増加 1 例 (1.5%) が報告された (承認時)。
季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験 (2 週間投与) において、149 例中 9 例 (6.0%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その主なものは白血球数増加 2 例 (1.3%) であった (承認時)。
アレルギー性鼻炎患者を対象とした使用成績調査 1592 例中 9 例 (0.6%) に副作用が報告された。その主なものは鼻出血 3 例 (0.2%) であった (第 6 回安全性定期報告時)。
小児: 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験 (2 週間投与) において、131 例中 1 例 (0.7%) に鼻部不快感が報告された。また、12 週間投与した長期試験において、61 例中 1 例 (1.6%) に発声障害が報告された (承認時)。

-1-

101 / 188

- (1) **重大な副作用**
アナフィラキシー反応：アナフィラキシー反応があらわれることがある(頻度不明^{注1)})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し、適切な処置を行うこと。
- (2) **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。

	0.3%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症	発疹	血管浮腫、蕁麻疹
鼻腔	鼻出血、鼻症状(刺激感、疼痛、乾燥感)	鼻潰瘍、鼻中隔穿孔
精神神経系		頭痛、睡眠障害
その他	血中コルチゾール減少、白血球数増加	眼圧上昇

発現頻度は承認時までの臨床試験及び現在進行中の製造販売後調査の中間結果を合わせて算出した。

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

5. **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、患者の状態を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**
 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔グルココルチコイドは実験動物で催奇形性を示すとされているが、本薬を吸入投与したラット(91 μ g/kg/日まで)及びウサギ(8 μ g/kg/日まで)において催奇形作用はみられず、ラットの出生前後の発生に影響は認められていない。なお、高用量の吸入曝露により、ラットの胎児において低体重に関連した胸骨の不完全骨化の発現率増加がみられ、ウサギでは流産が認められている。〕
7. **小児等への投与**
 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(国内における使用経験がない)。
8. **適用上の注意**
 鼻腔内噴霧用にのみ使用すること。
9. **その他の注意**
 レセルピン系製剤、 α -メチルドパ製剤等の降圧剤には、副作用として鼻閉がみられることがある。このような降圧剤服用中のアレルギー性鼻炎の患者に、本剤を投与すると、鼻閉症状に対する本剤の効果が隠蔽されるおそれがあるので、臨床的観察を十分に行いながら投与すること。

【薬物動態】

1. **血中濃度**
 健康成人に本剤110、220、440 μ gの単回及び1日1回(440 μ g/日)7日間反復鼻腔内投与した時の血中濃度は、220 μ gまでの単回投与では定量下限(10pg/mL)未満であった。440 μ gでは単回投与で8例中1例、反復投与で8例中3例に定量下限値をわずかに超える値がみられた。定量下限値を超えた単回投与の1例と反復投与の3例の最高血漿中濃度は、10.7～14.6pg/mLであった。
 小児通年性アレルギー性鼻炎患者に本剤55 μ gを1日1回12週間鼻腔内投与した時の最終投与日の投与0.5～2.0時間後の血中濃度は、大部分の被験者において定量下限(10pg/mL)未満であった。定量下限値を超えた2歳以上6歳未満の2例の血漿中濃度は10.9及び13.1pg/mL、6歳以上15歳未満の3例は14.9～23.7pg/mLであった。
2. **分布・代謝・排泄(外国人データ)**
 血漿蛋白結合率は99%以上であった。本剤は主に肝臓でCYP3A4により代謝を受け、健康成人における経口投与時の血中主要代謝物は17 β -カルボン酸体であった。主な排泄経路は糞中であり、尿中排泄率は経口投与で約1%、静脈内投与で約2%であった。
3. **肝障害患者における薬物動態データ(外国人データ)**
 本剤の肝障害患者への鼻腔内投与は検討していない。
 なお、中等度肝機能障害患者に本剤400 μ gを単回吸入投与した結果、C_{max}及びAUCの増加が認められている。
4. **相互作用(外国人データ)**
 強力なCYP3A4阻害薬であるケトコナゾール(200mgを1日1回経口投与、国内未発売)との7日間併用投与により、本剤110 μ gを反復鼻腔内投与した時の血中濃度は20例中6例で定量可能であり、プラセボとの併用投与時の20例中1例より増加した。併用投与7日後の24時間血清コルチゾール値の加重平均値の比(90%信頼区間)は、プラセボ投与時と比較して0.95(0.86-1.04)であった。

【臨床成績】

1. 成人

- (1) **用量反応試験**
 国内において通年性アレルギー性鼻炎を対象として、本剤110 μ g/日、220 μ g/日又はプラセボを1日1回2週間投与する用量反応試験を実施した¹⁾。くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉の3鼻症状の程度をスコア化(各症状0～3点、合計0～9点)し、ベースラインと全投与期間(2週間)における、3鼻症状合計スコア平均の差を変化量として評価した。その結果、3鼻症状合計スコア平均の変化量(調整済み平均値)は、本剤110 μ g群で-1.95、220 μ g群で-2.14、プラセボ群で-1.16であり、本剤群はプラセボ群に比し有意なスコアの減少が認められた(表-1)。

表-1 3鼻症状合計スコア平均の変化量(国内用量反応試験)

投与群	症例数	ベースライン (平均値±SD)	全投与期間 (平均値±SD)	変化量 (調整済み 平均値 ^{注1)} ±SE)	プラセボ群との差 (調整済み 平均値の差)
本剤 110 μ g群	80	6.3±1.17	4.3±1.48	-1.95±0.163	-0.791*
本剤 220 μ g群	81	5.8±0.96	3.9±1.47	-2.14±0.160	-0.985*
プラセボ 群	79	6.5±1.07	5.2±1.50	-1.16±0.165	—

注1) 共変量にて調整

*p<0.001(共分散分析, Dunnettの多重比較)

海外において季節性アレルギー性鼻炎を対象として、本剤55、110、220、440 μ g又はプラセボを1日1回、2週間投与する用量反応試験を実施した²⁾。全ての用量でプラセボと比較して4鼻症状(くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感)合計スコアの有意な減少が認められた。なお、110 μ g以上の用量で眼症状(眼のかゆみ、流涙、眼の赤み)合計スコアの有意な減少が認められた。

- (2) **比較試験**
 国内において季節性アレルギー性鼻炎を対象として、本剤(110 μ g/日、1日1回)、フルチカゾンプロピオン酸エステル(FP、200 μ g/日、1日2回)又はプラセボを2週間投与する比較試験を実施した³⁾。その結果、3鼻症状合計スコア平均の変化量(調整済み平均値)は、本剤110 μ g群で-1.23、FP 200 μ g群で-1.06であり、本剤のFPに対する非劣性が検証された(表-2)。本剤110 μ g群の効果発現までの日数(プラセボと比較し、有意差が認められた最初の日までの日数)は1日であり、FP 200 μ g群の効果発現までの日数は2日であったことから、本剤ではFPより早い効果の発現が確認された。さらに、本剤110 μ g群と本剤プラセボ群の3鼻症状合計スコア平均の変化量を比較した結果、調整済み平均値の差は-1.689であり、本剤プラセボ群に比し有意なスコアの減少が認められた(表-3)。

表-2 3鼻症状合計スコア平均の変化量(本剤110 μ g群とFP 200 μ g群との比較)

投与群	症例数	ベースライン (平均値±SD)	全投与期間 (平均値±SD)	変化量 (調整済み 平均値 ^{注1)} ±SE)	調整済み 平均値の差 (両側95%信頼区間)
本剤 110 μ g群	147	5.8±1.33	4.4±1.73	-1.23±0.140	-0.173 (-0.51、0.17 ^{注2)})
FP 200 μ g群	144	5.9±1.43	4.6±1.55	-1.06±0.142	

注1) 共変量にて調整

注2) 非劣性の同等限界値(Δ)=0.75、両側95%信頼区間の上限が0.75未満の場合に非劣性が検証されたと判断する。

表-3 3鼻症状合計スコア平均の変化量(本剤110 μ g群と本剤プラセボ群との比較)

投与群	症例数	ベースライン (平均値±SD)	全投与期間 (平均値±SD)	変化量 (調整済み 平均値±SE)	調整済み 平均値の差
本剤 110 μ g群	147	5.8±1.33	4.4±1.73	-1.27±0.151	-1.689*
本剤 プラセボ 群	70	5.9±1.28	6.1±1.62	0.42±0.201	

*p<0.001(共分散分析)

- (3) **視床下部-下垂体-副腎皮質系機能に対する影響**
 海外の通年性アレルギー性鼻炎を対象とした臨床試験において、本剤110 μ gを1日1回6週間投与した場合、視床下部-下垂体-副腎皮質系機能への影響は認められなかった⁴⁾。
2. **小児**
 (1) **比較試験**
 国内において6歳以上15歳未満の小児の通年性アレルギー性鼻炎を対象として、本剤(55 μ g/日、1日1回)又はプラセボを2週間投与する二重盲検比較試験を実施した。その結果、全投与期間における3鼻症状合計スコア平均の変化量(調整済み平均値)は、本剤55 μ g群で-1.98、プラセボ群で-0.89、変化量の差は-1.089であり、本剤のプラセボに対する優越性が検証された(表-4)。

表-4 3 鼻症状合計スコア平均の変化量

投与群	症例数	ベースライン (平均値±SD)	全投与期間 (平均値±SD)	変化量 (調整済み 平均値 ^{注1)} ±SE)	調整済み 平均値の差 (両側95%信頼区間)
本剤 55 μ g群	131	5.0±0.94	3.1±1.53	-1.98±0.12	-1.089* (-1.41, -0.76)
プラセボ 群	130	5.2±1.06	4.2±1.55	-0.89±0.12	

注1) 共変量にて調整

*p<0.001 (共分散分析)

(2) 成長への影響

海外において思春期前の小児の通年性アレルギー性鼻炎を対象として、本剤(110 μ g/日^{注1)}、1日1回)の成長に対する影響を検討することを目的とした二重盲検比較試験を実施した(投与期間:52週間)。投与52週後における成長速度(cm/年)のベースラインからの変化量は、本剤110 μ g群で-0.534、プラセボ群で-0.287、群間差[95%信頼区間]は-0.270[-0.48,-0.06]であり、群間差の95%信頼区間は、事前に規定した値(0.5cm)の範囲内であった。

注1) 国内で承認されている小児の用量は55 μ g/日(1日1回)である。

【薬効薬理】

フルチカゾンフランカルボン酸エステルは強力かつ選択的なグルココルチコイド受容体アゴニストであり、フルチカゾンプロピオン酸エステル及びモメタゾンフランカルボン酸エステルと同程度の薬理活性を示す。

1. アレルギー性鼻炎抑制作用^{①)}

ラットのアレルギー性鼻炎モデルにおいて、鼻腔内投与により鼻症状(くしゃみ、鼻掻き行動)を抑制し、その効力はフルチカゾンプロピオン酸エステルと同程度である。また、作用の持続時間は、鼻掻き行動に対してはフルチカゾンプロピオン酸エステルと同程度であり、くしゃみに対してはフルチカゾンプロピオン酸エステルよりも長い。

2. 好酸球浸潤抑制作用

能動感作ラットにおいて、気管内投与により気管内への抗原誘発好酸球浸潤を抑制し、その効力はフルチカゾンプロピオン酸エステルと同程度である。

3. 抗炎症作用

ラット及びマウスの遅延型過敏症モデルにおいて、耳介塗布により抗原誘発耳介浮腫を抑制し、その効力はフルチカゾンプロピオン酸エステルと同程度である。

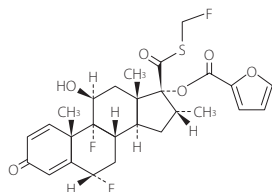
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フルチカゾンフランカルボン酸エステル(Fluticasone Furoate)

化学名：6 α , 9-Difluoro-17 β -[(fluoromethylsulfanyl) carbonyl]-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxoandrosta-1, 4-dien-17 α -yl furan-2-carboxylate分子式：C₂₇H₂₈F₅O₆S

分子量：538.58

構造式：



性 状：白色の粉末である。

【取扱い上の注意】

1. 定められた用法・用量を守り、患者に指示すること。
2. 患者には添付の鼻用定量噴霧器の使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
3. 本剤の使用前に容器を上下によく振ること。

※【包装】

アラミスト点鼻液27.5 μ g 56噴霧用：6g×1アラミスト点鼻液27.5 μ g 120噴霧用：10g×1

【主要文献】

- 1) Okubo K, et al. : Curr Med Res Opin, **24**, 3393-3403(2008)
- 2) Martin BG, et al. : Allergy Asthma Proc, **28**, 216-225(2007)
- 3) Okubo K, et al. : Allergy Asthma Proc, **30**, 84-94(2009)
- 4) Patel D, et al. : Ann Allergy Asthma Immunol, **100**, 490-496(2008)
- 5) 中野祥行ほか：薬理と治療, **36**, 1119-1122(2008)

※【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

カスタマー・ケア・センター

TEL：0120-561-007(9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX：0120-561-047(24時間受付)

※製造販売元(輸入)

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

http://jp.gsk.com

< 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会 見解 >

< 日本臨床耳鼻咽喉科医会 見解 >

スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	フルチカゾンフランカルボン酸エステル
	効能・効果	花粉による季節性アレルギーの次のような鼻症状の緩和：鼻づまり、鼻みず、くしゃみ、鼻のかゆみ

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	1. OTC とすることの妥当性について 【薬剤特性の観点から】 目のかゆみ、なみだ目、目の充血は削除していただきたい。 PMDA 見解でも否定されている。 【対象疾患の観点から】 アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎は耳鼻咽喉科医が鼻内所見等を総合して判断しており、一般の人が混同すると困るため、効能・効果として花粉による季節性アレルギーの次のような鼻症状の緩和：鼻づまり、鼻みず、くしゃみ、鼻のかゆみとしていただきたい。 【適正販売、スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 成人には、通常 1 回各鼻腔に 2 噴霧を 1 日 1 回投与する。 小児は長期間使用すると粘膜の薄層化することにより鼻中隔に穴があくことがある。小児は発達段階により粘膜肥厚度が異なることから、医師の管理下で確認しながら使うべきと考える。15 歳以上であれば安全に使用してもらえらるが、それより下の年齢の OTC 化は望ましくない。 〔上記と判断した根拠〕 2. OTC とする際の留意事項、課題点について 噴霧を 1 週間使用しても症状の改善がみられない場合には噴霧を中止し、医師又は薬剤師に相談すること。 〔上記と判断した根拠〕 3. その他 症状が改善すれば使用回数を減らすこと。 1 年間に 3 ヶ月を超えて使用しないこと。
	備考

< 日本小児学会 見解 >

スイッチ OTC 医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	フルチカゾンフランカルボン酸エステル
	効能・効果	花粉による季節性アレルギーの次のような症状の緩和：鼻 づまり、鼻みず（鼻汁過多）、くしゃみ、鼻のかゆみ

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	1. OTC とすることの妥当性について 【薬剤特性の観点から】 問題なし。 【対象疾患の観点から】 目のかゆみ、なみだ目、目の充血は効能・効果から外して頂いた方が良いと考える。 【適正販売、スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 問題なし。 〔上記と判断した根拠〕 「110μg（承認用量）以上の用量で、眼の症状（眼のかゆみ、流涙、眼の赤み）合計スコアの有意な減少が認められた」とあり、目の症状への効果は限定的と思われるため。 2. OTC とする際の留意事項、課題点について 『低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験がない）。』を明確に記載すること 〔上記と判断した根拠〕 3. その他
	備考

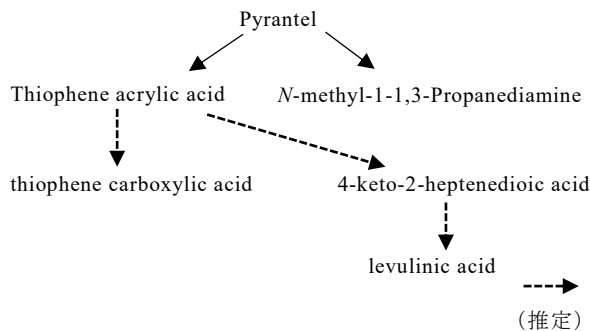
スイッチ OTC 医薬品の候補成分の成分情報等

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	ピランテルパモ酸塩																										
	スイッチ OTC とした場合の 効能・効果	蟯虫の駆除																										
候補成分に 対する医療 用医薬品の 情報	販売名	(1) コンバントリン錠 100mg (2) コンバントリンドライシロップ 100mg																										
	効能・効果	回虫、鉤虫、蟯虫、東洋毛様線虫の駆除																										
	用法・用量	(1) コンバントリン錠 100mg 通常体重 1 kg 当りピランテルとして 10 mg 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。 <table><tr><td>体重</td><td>20 kg</td><td>30 kg</td><td>40 kg</td><td>50 kg 以上</td></tr><tr><td>服用量</td><td>2 錠</td><td>3 錠</td><td>4 錠</td><td>5 錠</td></tr></table> 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。 (2) コンバントリンドライシロップ 100mg 通常小児に対し体重 1 kg 当りピランテルとして 10 mg 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。 <table><tr><td>体重</td><td>10 kg</td><td>20 kg</td><td>30 kg</td><td>40 kg</td><td>50 kg 以上</td></tr><tr><td>服用量</td><td>1 包</td><td>2 包</td><td>3 包</td><td>4 包</td><td>5 包</td></tr></table> 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。 本剤は、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、投与は 1 回のみである。					体重	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg 以上	服用量	2 錠	3 錠	4 錠	5 錠	体重	10 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg 以上	服用量	1 包	2 包	3 包	4 包	5 包
	体重	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg 以上																							
服用量	2 錠	3 錠	4 錠	5 錠																								
体重	10 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg 以上																							
服用量	1 包	2 包	3 包	4 包	5 包																							
会社名	佐藤製薬株式会社																											

2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

医療用医薬品 の特徴・概要	承認年月日	(1) コンバントリン錠 100mg ・ 昭和 48 年 4 月 20 日（承認） ・ 平成 21 年 4 月 7 日（販売名変更の代替承認） (2) コンバントリンドライシロップ 100mg ・ 昭和 52 年 12 月 28 日（承認） ・ 平成 21 年 4 月 7 日（販売名変更の代替承認）
	再審査期間	該当しない
	再審査結果 通知日	該当しない ＜参考＞医薬品再評価通知年月日 (1) コンバントリン錠 100mg：平成 18 年 3 月 9 日 (2) コンバントリンドライシロップ 100mg：平成 18 年 3 月 9 日
	再審査結果	該当しない ＜参考＞再評価結果 (1) コンバントリン錠 100mg：薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない。 (2) コンバントリンドライシロップ 100mg：薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない。
	開発の経緯 （インタビュー フォーム等より）	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 ら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 年に承認された。第 11 改正日本薬局方より収載されている。

	治療学的・製剤学的特性 (インタビュフォーム等より)	<薬効薬理>¹⁾ 1. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序 虫体の神経接合部位に作用し、脱分極神経遮断を起こし、痙攣性の麻痺を生じる。また、コリンエステラーゼ抑制作用を有し、本薬の共存下では 1/100 量のアセチルコリンにより回虫は拘縮を示す。本案は、鉤虫、回虫、蟯虫、東洋毛様線虫に有用であるが、鞭虫には無効である。 <薬物動態>¹⁾ 1. 血中濃度の推移・測定法 (1) 治療上有効な血中濃度 血中には検出されない。 (2) 最高血中濃度到達時間 血中には検出されない。 (3) 臨床試験で確認された血中濃度 血中には検出されない。 (4) 中毒域 血中には検出されない。 2. 吸収 ほとんど吸収されない。 3. 分布 (1) 血液-脳関門通過性 通過しない。 (2) 血液-胎盤関門通過性 通過しない。 (3) その他の組織への移行性 殆ど吸収されないので、各組織において検出されないか、或いは痕跡程度である。 4. 代謝 (1) 代謝部位及び代謝経路  <pre> graph TD Pyrantel --> Thiophene_acrylic_acid[Thiophene acrylic acid] Pyrantel --> N_methyl_1_1_3_Propanediamine[N-methyl-1,1,3-Propanediamine] Thiophene_acrylic_acid -.-> thiophene_carboxylic_acid[thiophene carboxylic acid] Thiophene_acrylic_acid -.-> 4_keto_2_heptenedioic_acid[4-keto-2-heptenedioic acid] N_methyl_1_1_3_Propanediamine -.-> 4_keto_2_heptenedioic_acid 4_keto_2_heptenedioic_acid -.-> levulinic_acid[levulinic acid] levulinic_acid -.-> Product[推定] </pre>
--	---------------------------------------	--

	5. 排泄 (1) 排泄速度 健常成人 5 例にピランテルパモ酸塩 500 mg（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。 <参考>外国人データ 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 0.2～1.1 μg/mL が検出されたが、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。 <臨床効果>¹⁾ 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コンバントリン錠 100mg の成績は次表の通りである。 <table><tr><th colspan="2">臨床成績</th><th>陰転率</th></tr><tr><th colspan="2">寄生虫疾患名</th><th></th></tr><tr><td colspan="2">蟯虫症</td><td>90.8%（177/195）</td></tr><tr><td colspan="2">回虫症</td><td>93.7%（252/269）</td></tr><tr><td rowspan="2">鉤虫症</td><td>ズビニ鉤虫</td><td>97.4%（37/38）</td></tr><tr><td>アメリカ鉤虫</td><td>78.7%（207/263）</td></tr><tr><td colspan="2">東洋毛様線虫症</td><td>93.3%（83/89）</td></tr></table>	臨床成績		陰転率	寄生虫疾患名			蟯虫症		90.8%（177/195）	回虫症		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）	東洋毛様線虫症		93.3%（83/89）
臨床成績		陰転率																			
寄生虫疾患名																					
蟯虫症		90.8%（177/195）																			
回虫症		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）																			
東洋毛様線虫症		93.3%（83/89）																			
臨床での使われ方	蟯虫症に対する第一選択薬はピランテルパモ酸塩であり、10 mg/kg を単回服用し、2 週間後に再度服用する ²⁾。 （初回投与時に幼虫であった蟯虫が 2 週間後には成虫に発育しており、それを駆虫する目的で 2 週間後に同量を投与：ピランテルは幼虫に対し効果が劣ると考えられている ³²⁾） 虫卵が一時的に陰性化しても再発を繰り返し、ピランテルパモ酸塩での治療が困難な症例では、アルベンダゾール 400 mg、或いはメベンダゾール 100 mg を単回服用し、2 週間後に再度服用する ³⁾。																				
安全性に関する情報(添付文書より)	1. 副作用 ⁴⁾⁵⁾ 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。 <table><tr><th> 頻度 種類 </th><th>1%以上又は 頻度不明</th><th>0.1%~1% 未満</th><th>0.1%未満</th></tr><tr><td>精神・神経系</td><td>頭痛、嗜眠^{*1}、 不眠^{*1}</td><td>めまい</td><td>-</td></tr><tr><td>消化器</td><td>腹痛、悪心・ 嘔吐</td><td>下痢、食欲 不振</td><td>-</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>AST(GOT)の上 昇^{*2}</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>過敏症^{*3}</td><td>掻痒^{*1}、蕁麻 疹^{*1}</td><td>-</td><td>発疹</td></tr><tr><td>その他</td><td>冷汗^{*1}、多汗^{*1}</td><td>倦怠感</td><td>-</td></tr></table> ^{*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。 2. 高齢者への投与 ⁴⁾⁵⁾ 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。 3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ⁴⁾⁵⁾ 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。 4. 小児等への投与 ⁴⁾⁵⁾ 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。	頻度 種類	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}	-	-	過敏症 ^{*3}	掻痒 ^{*1} 、蕁麻 疹 ^{*1}	-	発疹	その他	冷汗 ^{*1} 、多汗 ^{*1}	倦怠感	-
頻度 種類	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}	-	-																						
過敏症 ^{*3}	掻痒 ^{*1} 、蕁麻 疹 ^{*1}	-	発疹																						
その他	冷汗 ^{*1} 、多汗 ^{*1}	倦怠感	-																						
禁忌・注意事項 (添付文書 より)	<禁忌> ⁴⁾⁵⁾ (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） <相互作用> ⁴⁾⁵⁾ 併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ピペラジン系 駆虫薬</td><td>両剤の駆虫作用が 減弱するおそれがある。</td><td>両剤の駆虫作用が 拮抗したとの報告がある。</td></tr></table>	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。																		
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。																							

	習慣性、依存性、耽溺性について	該当なし
	毒薬、劇薬等への該当性について	該当なし
推定使用者数等	年間推定患者数 28,000 人²⁾ <参考> 東京都における蟯虫検査は、1959 年度には実施件数 21,247 件、寄生率は 25.6%であったが、その後、実施件数は急激に増加し、1971 年度には最も多い 759,557 件に上った。一方で、寄生率は開始翌年より低下し、1971 年度には 4.96%、2015 年度には 0.10%と激減している⁶⁾。	
同種同効薬・類薬のスイッチ OTC 化の状況について	同種同効薬・類薬のスイッチ OTC はない。 なお、駆虫薬は一般用医薬品製造販売承認基準に収載されている。一般用医薬品としてパモ酸ピルベニウムを有効成分とする駆虫薬（パモキサン錠：佐藤製薬株式会社）が販売されている。	
OTC 化された場合の使い方	<スイッチ OTC 化する必要性について> 衛生状態が良い現代において、医学的・疫学的には、学校で寄生虫卵の検査をする意義はかなり乏しく、学校現場からも検査が不要ではないかとの意見も多かったことから、「学校保健安全法施行規則の一部を改正する省令（平成 26 年文部科学省令第 21 号）」が公布され、2015 年度を最後に蟯虫検査は廃止された。 しかしながら、寄生率には地域性があり、一定数の感染者が存在する地域もあるため、引き続き対応に取り組む必要があると言われている。現在も、沖縄県や大分県では定期健康診断において蟯虫卵検査が行われ、一部の自治体（大阪府、東京都目黒区等）ではホームページで蟯虫卵検査を実施していることを公表している。さらに、希望者に対する有料の蟯虫卵顕微鏡検査を行う検査機関もある。 蟯虫卵検査で陽性となった場合は、医療用医薬品又は一般用医薬品による駆虫が行われる。 蟯虫を駆除する場合には、患者及びその家族が集団で駆虫薬を服用する必要があるが、医療用医薬品であるピランテルパモ酸塩製剤は、患者及びその家族が医師の診察を受けて処方箋を発行してもらう必要があるため、利便性の面で課題がある。 一方、一般用医薬品の駆虫薬は、利便性は良いが、パモ酸ピルベニウム製剤 1 製品（錠剤）のみが販売され、対象者は 5 歳からとなっている。 また、世界的に衛生面の向上もあり、パモ酸ピルベニウムの原薬供給会社も外国の 1 社である。一方、ピランテルパモ酸塩の原薬供給会社は、世	

	界的に広く使用されているため数社が存在する。 医療用医薬品のピランテルパモ酸塩製剤をスイッチ OTC 化することで、以下のメリットが得られると考えられる。 ① 駆虫薬の安定供給が継続できる ② 2 成分の駆虫薬が選択可能である ③ 錠剤とドライシロップの駆虫薬が選択可能である（ドライシロップは 2 歳から服用でき、錠剤の苦手な小児に対しても服用しやすくなる） ④ 処方箋を必要としないため、服用するまでの利便性が向上する < 蟯虫症の自己判断について > 蟯虫の駆除を目的とする一般用医薬品の駆虫薬は、一般用医薬品製造販売承認基準が制定されており、現在も使用者の自己判断で使用されている。また、ピランテルパモ酸塩製剤は、薬事法の改正で処方箋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、処方箋無しでも特段の支障は見当たらなかった⁷⁾。 現在の一般用医薬品の駆虫薬は、使用者の自己判断により以下のように使用されていると推測される。 一部の自治体による蟯虫卵検査の実施や、蟯虫による症状が現れ、個人で自治体の相談窓口や検査機関等へ申し込むことによる蟯虫卵検査が行われる。その結果、蟯虫卵陽性と判定された場合、使用者は薬局・薬店を訪問して一般用医薬品の駆虫薬を自己判断で購入するか、あるいはインターネット販売により一般用医薬品の駆虫薬を購入し使用する。 このように、一般用医薬品の駆虫薬は、使用者の自己判断により使用されており、ピランテルパモ酸塩については、販売時に薬剤師による情報提供やセルフチェックシート等を活用することで、適正販売と適正使用を図ることが可能と考えられる。
関連するガイドライン等	寄生虫症薬物治療の手引き 2020, 改訂第 10.2 版²⁾ JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015 ー腸管感染症ー³⁾
その他	

3. 候補成分の欧米等での承認状況

欧米等 6 か国での承認状況	一般用医薬品としての承認状況	
	☐ 英国 ☒ 仏国 ☐ 独国 ☒ 米国 ☒ 加国 ☒ 豪州	
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕	
	欧米各国での承認内容	
	英国	販売名（企業名）
		承認なし
		効能・効果
		—
	仏国	用法・用量
		—
		備考
		—
	仏国	販売名（企業名）
		Combantrin 125mg tablet Combantrin 125mg/2.5ml suspension (TEOFARMA)
		効能・効果
		回虫症、蟯虫症、鉤虫症の治療
	仏国	用法・用量
		1 錠/2.5 ml 中 Pyrantel embonate 360.2 mg (Pyrantel base 125 mg) 含有 単回投与 子供：体重 10 kg 当り 1 錠/2.5ml 体重 75 kg 以下の成人：6 錠/15ml 体重 75 kg 以上の成人：8 錠/20ml 蟯虫症の場合、再発防止のため、初回投与 2～3 週間後に再度服用する。
		備考
		HP に製品情報あり ⁸⁾
	独国	販売名（企業名）
		承認なし
		効能・効果
		—
	独国	用法・用量
		—
		備考
		—
	米国	販売名（企業名）
		Walgreens Pinworm Medicine - pyrantel pamoate suspension (Walgreens)
		効能・効果
		蟯虫の治療
	米国	用法・用量
		1 mL 中 Pyrantel pamoate 144 mg (Pyrantel base 50 mg) 含有 医者の指示がない限り再度服用しない 25 ポンド未満または 2 歳以下： 医者の指示がない限り服用しない 25-37 ポンド：1/2 teaspoonful 38-62 ポンド：1 teaspoonful 63-87 ポンド：1 1/2 teaspoonfuls 88-112 ポンド：2 teaspoonfuls

			113-137 ポンド : 2 1/2 teaspoonfuls 138-162 ポンド : 3 teaspoonfuls 163-187 ポンド : 3 1/2 teaspoonfuls 188 ポンド以上 : 4 teaspoonfuls
		備考	パッケージ情報あり ⁹⁾
加国	販売名 (企業名)	Combantrin Tab 125mg (McNeil Consumer Healthcare Divison of Johnson & Johnson Inc)	
	効能・効果	蟯虫・回虫の治療	
	用法・用量	1錠中 Pyrantel pamoate 360 mg (Pyrantel base 125 mg) 含有 単回投与 体重 25 ポンド (11 kg) 当り 1錠	
	備考	製品情報あり ¹⁰⁾ HP にパッケージ画像あり ¹¹⁾	
豪州	販売名 (企業名)	COMBANTRIN Chocolate Squares (Johnson & Johnson)	
	効能・効果	蟯虫・回虫・鉤虫の治療	
	用法・用量	1錠中 Pyrantel embonate (Pyrantel base 100 mg) 含有 食後、単回投与 体重 10 kg 当り 1錠 1歳未満 : 医師に相談 1-5歳 (10-25 kg) : 1-2錠 6-10歳 (26-45 kg) : 3-4錠 11-13歳 (46-56 kg) : 5錠 14-18歳 (57-70 kg) : 6錠 成人 (70 kg 超) : 7錠	
	備考	HP に製品情報あり ¹²⁾	
外国では OTC として、上記以外にスペイン、ポルトガル、スイス、ポーランド、リトアニア、メキシコ、コロンビア、ニュージーランド、韓国、中国、フィリピン、シンガポールで販売されている。			
医療用医薬品としての承認状況			
☐ 英国 ☒ 仏国 ☒ 独国 ☐ 米国 ☐ 加国 ☐ 豪州			
〔備考〕			
独国	販売名 (企業名)	Helmex 250mg/5ml suspension (InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH)	
	効能・効果	蟯虫、回虫、鉤虫の駆除	

	用法・用量	5 ml 中 Pyrantel embonate 720 mg (Pyrantel base 250 mg) 含有 6 ヶ月以上の子供、青年、成人：体重 1 kg 当り Pyrantel base 10 mg を単回投与（最大用量 1 g） 添付文書情報あり ¹³⁾
	食品、サプリメント等としての販売状況 ☐ 英国 ☐ 仏国 ☐ 独国 ☐ 米国 ☐ 加国 ☐ 豪州 〔備考〕 なし	

参考資料一覧

- 1) コンバントリン錠 100mg、コンバントリンドライシロップ 100mg 医薬品インタビューフォーム 2014 年 8 月改訂（第 3 版）
- 2) 寄生虫薬物治療の手引き 2020, 改訂第 10.2 版, 日本医療研究開発機構.
- 3) JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015 - 腸管感染症 -, 日本化学療法学会雑誌. 2016, 64(1), 31-65.
- 4) コンバントリン錠 100mg 添付文書 2009 年 9 月改訂（第 2 版）
- 5) コンバントリンドライシロップ 100mg 添付文書 2009 年 9 月改訂（第 2 版）
- 6) 東京都予防医学協会年報 2017 年版 第 46 号
- 7) 平成 23 年薬学会「医療用医薬品の有効成分のうち一般用医薬品としての利用も可能と考えられる候補成分検討調査報告書」
- 8) Combantrin 125mg, comprimé (仏国, OTC) (製品ホームページ情報)
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69990800&typedoc=N>
- 9) Walgreens Pinworm Medicine - pyrantel pamoate suspension (米国, OTC) (パッケージ情報)
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=7fd58448-6846-4d8e-994c-d0ca2fd38e68>
- 10) COMBANTRIN TAB 125MG (加国, OTC) (製品ホームページ情報)
<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info.do?lang=en&code=12926>
- 11) COMBANTRIN TAB 125MG (加国, OTC) (パッケージ情報)
<https://canoutlet.com/products/combantrin-125mg-pyrantel-pamoate-12-tablets>
- 12) COMBANTRIN Chocolate Squares (豪州, OTC) (製品ホームページ情報)
<https://www.combantrin.com.au/products/chocolate-squares/original>
- 13) Helmex 250mg/5ml Suspension (独国, Rx) (添付文書)

広域駆虫剤

処方箋医薬品：
注意—医師等の処方箋
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

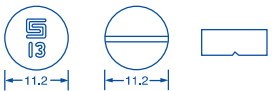
貯 法	しゃ光・室温保存
使用期限	外箱に記載

* 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／S13
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】

健康成人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、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)

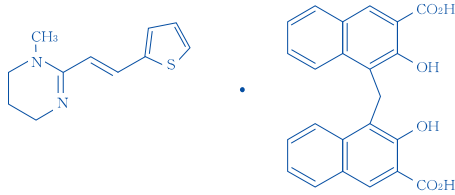
化学名：1-Methyl-2-[1 (*E*)-2-(thien-2-yl) vinyl]-1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidine mono[4,4'-methylenebis(3-hydroxy-2-naphthoate)]

分子式：C₁₁H₁₄N₂S · C₂₃H₁₆O₆

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蛭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】

主要文献（社内資料含む）は下記にご請求ください。

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

*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

処方箋医薬品：
注意－医師等の処方箋
により使用すること

*コンバントリン®ドライシロップ100mg

COMBANTRIN® DRY SYRUP 100mg

ピランテルパモ酸塩ドライシロップ製剤

貯 法：しゃ光・室温保存
使用期限：外箱に記載

* 承認番号	22100AMX00534000
* 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	コンバントリンドライシロップ100mg
成分・分量 [1g中]	日局 ピランテルパモ酸塩をピランテルとして100mg
色／剤形／風味	橙色／細粒／ヨーグルト様風味
添 加 物	D-マンニトール、白糖、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、サッカリンナトリウム水和物、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸プロピル、香料、黄色5号

【効能・効果】

回虫、鉤虫、蟯虫、東洋毛様線虫の駆除

【用法・用量】

通常小児に対し体重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	10kg	20kg	30kg	40kg	50kg以上
服 用 量	1包	2包	3包	4包	5包

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。

本剤は、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、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⁾

コンバントリン錠100mgを投与した、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。

頻度 種類	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。

【薬物動態】

健康成人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、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】

コンバントリン錠100mg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)

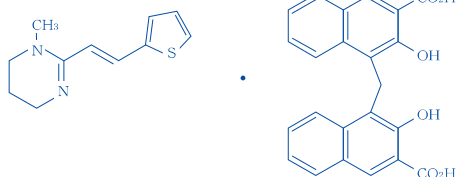
化学名：1-Methyl-2-[(1*E*)-2-(thien-2-yl) vinyl]-1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidine mono[4,4'-methylenebis(3-hydroxy-2-naphthoate)]

分子式：C₁₁H₁₁N₂S・C₂₃H₁₆O₆

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】

コンバントリンドライシロップ100mg：1 g×60包

*【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

< 日本寄生虫学会 見解 >

スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	ピランテルパモ酸塩
	効能・効果	蟯虫の駆除

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	1. OTC とすることの妥当性について 【薬剤特性の観点から】 妥当と考える。 【対象疾患の観点から】 妥当と考える。 【適正販売、スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 妥当と考える。 〔上記と判断した根拠〕 別紙①、②参照。
	2. OTC とする際の留意事項、課題点について ● 服用適用者の選定に際し混乱する可能性がある（本来、服用不必要者の服薬発生が危惧される）。 ● 服薬回数について混乱する可能性がある。 〔上記と判断した根拠〕 別紙③、④参照。 3. その他 なし。
備考	

別紙

- ① 腸管から吸収される本剤の量は少ないことから、血流を介して体内各組織に分布する本剤とその代謝物の量は極めて少ないと考えられる。このことから、本剤は安全性が高い薬剤と判断される。
- ② 現在の日本では、蟯虫症は罹患者数が少ない疾患であることから、本剤の服用者数は少ないと考えられる。そのため、本剤の流通量は少ないと推測される。
- ③ 蟯虫症に対し、本剤は医療機関や保健所等において検査を行った結果、蟯虫症と判断された感染者が服薬するべきと考える。しかし、服薬を自己あるいは保護者判断のみで可能とすれば、蟯虫非感染者が蟯虫の感染を疑い、本剤を服用する事態が発生すると推測される。その結果、蟯虫非感染者による服薬増加が危惧される。このことは本人のみならず、本来は服用の必要がない同居者の服薬にも直結することとなる。
- ④ 蟯虫症の治療現場において、本剤は初回とその2週間後の2回投与が行われるが、OTC化した場合も初回と2週間後の投与が行われると考えられる。その際に誰がいつ2回投与の必要性について説明するのかで混乱する可能性がある。

< 日本臨床内科医会 見解 >

スイッチ OTC 医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	ピランテルパモ酸塩
	効能・効果	蟯虫の駆除

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	1. OTC とすることの妥当性について 【薬剤特性の観点から】 1 回投与での有効性が確立されている。副作用はほとんどなく安全に服薬できる。 【対象疾患の観点から】 現在蟯虫感染は減少しているが、完全に無くなったわけではなく、局地的に感染が広がる可能性もある。 【適正販売、スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 現在、OTC 化されているパモサンピルビニウムは原薬入手困難な状況にある。 〔上記と判断した根拠〕 蟯虫感染は、現在でも時に保育園や幼稚園で発生することがあり、家族内にも感染が拡大しやすい。現在の OTC 薬の原薬が入手困難な状況に陥っており、代替品としてのメリットは大きいと思われる。また候補成分は、有効性、安全性とも大きな問題はない。
	2. OTC とする際の留意事項、課題点について 添付文書上は 1 回投与であるが、日本寄生虫学会は、本薬が幼虫に無効であるという観点から、幼虫が成虫になる 2-3 週後を目処に合計 3 回の接種を勧めている。用法・用量の設定に課題がある。また OTC 薬は本人のみに適用され、家族に対する予防投与が認められていない点も課題である。安全な薬ではあるが妊婦に対する安全性は確立していない点は注意を要する。 〔上記と判断した根拠〕 現在、学校検診での蟯虫検査は行われていない。蟯虫駆除薬は医療機関での処方を中心であり、OTC 化によるセルフメディケーション

	ョンへの貢献度は明確でない。 3. その他
備考	

< 日本小児科学会 見解 >

スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	ピランテルパモ酸塩 (コンバントリン錠®、コンバントリンドライシロップ®)
	効能・効果	回虫、鉤虫、蟯虫、東洋毛様線虫の駆除

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	1. OTC とすることの妥当性について OTC 化は妥当である。 〔上記と判断した根拠〕 【薬剤特性の観点から】 本薬剤は寄生虫感染症の治療薬である。単回投与で蟯虫、回虫には90%以上の駆除率を誇る。消化管からほとんど吸収されず、安全な薬剤であるため OTC に変更可能と考える。 【対象疾患の観点から】 本薬剤は寄生虫感染症の治療薬である。寄生虫感染症は衛生状態の改善に伴い発生率が激減している。寄生虫症の診断は通常、医師が行い、保険診療で投薬開始となる。OTC 化により患者のみならず家族内感染の予防服用においても医療機関受診なく取得できる利便性を考慮すると OTC に変更可能と考える。 【適正販売、スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 医師の診断がなくとも薬剤師・登録販売者の担保により適正販売を遂行することが出来る。さらに、ピランテルパモ酸塩は2歳から服用可能であり、ドライシロップ製剤があるため低年齢の小児においても服用が可能であり、OTC 化することにより安定供給が確保できると考える。 2. OTC とする際の留意事項、課題点について 特になし 〔上記と判断した根拠〕 3. その他
	備考

スイッチ OTC 医薬品の候補成分の成分情報等

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	ラメルテオン
	スイッチ OTC とした場合の 効能・効果	一時的な不眠の次の症状の緩和： 寝つきが悪い、眠りが浅い
候補成分に 対する医療 用医薬品の 情報	販売名	ロゼレム錠 8mg (投与経路：経口) (剤形：フィルムコーティング錠)
	効能・効果	不眠症における入眠困難の改善
	用法・用量	通常、成人にはラメルテオンとして 1 回 8mg を就寝前に経口投与する。
	会社名	武田薬品工業株式会社

2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

医療用医薬品 の特徴・概要	承認年月日	2010 年 4 月 16 日
	再審査期間	2010 年 4 月 16 日～2018 年 4 月 15 日
	再審査結果 通知日	2019 年 6 月 20 日
	再審査結果	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハのいずれにも該当しない。
	開発の経緯 ¹⁾	メラトニンは睡眠覚醒リズムに関与するメラトニン受容体 1 型 (MT ₁ 受容体) 及びメラトニン受容体 2 型 (MT ₂ 受容体) に作用し、睡眠中枢を優位に導くことで睡眠を誘発し、副交感神経を優位に保つことにより自律神経を抑制する。このように、メラトニンによる催眠作用は覚醒中枢の抑制によるものではなく、視交叉上核を介して間接的に睡眠中枢を賦活、すなわち、覚醒中枢と睡眠中枢の優位性を変化させることによるものであると考えられている。

		武田薬品工業株式会社では、メラトニン受容体作動薬の開発に着手し、動物試験において、MT₁及びMT₂受容体に選択的に作用し、睡眠誘発作用を示す新規メラトニン受容体作動薬ラメルテオンを見出した。以後、国内外で二重盲検比較試験を含む臨床試験を実施し、米国で 2005 年 7 月に ROZEREM tablets として「入眠困難の特徴を有する不眠症」の効能・効果で承認を得た。国内において、「向精神薬」「注意-習慣性あり」に該当しない医薬品として「不眠症における入眠困難の改善」の効能・効果で 2010 年 4 月に製造販売承認を得た。 2019 年 6 月に再審査結果が公表され、有用性が再確認された。
	治療学的・製剤学的特性 1-2)	1. 新しいメカニズムの不眠症における入眠困難の改善薬。メラトニン受容体アゴニストである。(in vitro) 2. 睡眠-覚醒リズムに働きかけ、鎮静作用や抗不安作用によらない睡眠をもたらす。 3. 優れた睡眠導入効果が認められ、全睡眠時間の改善が認められている。 4. 本剤単剤で実施された国内の長期投与試験で、反跳性不眠の指標となる投与終了後の自覚的睡眠潜時は延長せず、退薬症候の指標となるベンゾジアゼピン退薬症候質問票 (BWSQ) のスコアの悪化はみられなかった。 5. 承認時までのわが国での臨床試験では 1 日 1 回ラメルテオンとして 4mg、8mg、16mg 又は 32mg が投与された 1,864 例中の 194 例 (10.4%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた (承認用量は 8mg である)。主な副作用は傾眠 (3.4%)、頭痛 (1.0%)、倦怠感 (0.5%)、浮動性めまい (0.5%) であった。製造販売後の調査では 1 日 1 回ラメルテオンとして 8mg が投与された 3,223 例中の 109 例 (3.4%) に副作用が認められた。主な副作用は傾眠 (1.2%)、浮動性めまい (0.7%)、倦怠感 (0.3%) であった。うち、精神疾患の既往又は合併のある患者では 727 例中の 40 例 (5.5%) に、精神疾患の既往及び合併のない患者では 2,361 例中の 64 例 (2.7%) に副作用が認められた。精神疾患の既往又は合併のある患者での主な副作用は傾眠 (2.2%)、浮動性めまい (1.1%) であり、精神疾患の既往及び合併のない患者での主な副作用は傾眠 (0.9%)、浮動性めまい (0.4%) であった。なお、重大

		な副作用としてアナフィラキシー（蕁麻疹、血管浮腫等）があらわれることがある。															
現在の臨床的位置付け	ラメルテオンは、体内時計の機能を担う視床下部視交叉上核のメラトニン受容体に選択的に作用し、自然に近い生理的睡眠を誘導する。不眠症患者の就寝前に投与すると入眠潜時の短縮、総睡眠時間の増加が認められる。本剤は、医療用睡眠薬のうち唯一、向精神薬及び習慣性医薬品の指定を受けない成分である。 睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン³⁾では、長期使用時の安全性を重視して選択薬剤を推奨している。その主たる治療薬として、本剤に加え、ベンゾジアゼピン系・非ベンゾジアゼピン系睡眠薬及びオレキシン受容体拮抗薬があり、不眠症のタイプに対して下表のように選択される⁴⁾。 本剤は GABA 神経系に作用せず、ベンゾジアゼピン系・非ベンゾジアゼピン系睡眠薬で問題となる副作用がみられないなど、その特性から軽症例、アルコール連用者、認知症患者、高齢者や基礎疾患がある患者など副作用・有害事象のハイリスク患者でも用いることができ、特に初期治療に適しているとされている^{3,4,5)}。 不眠症のタイプと睡眠薬 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>入眠困難～ 中途覚醒</th><th>中途覚醒～ 早朝覚醒</th></tr> <tr> <th></th><th>超短時間型 短時間型 など</th><th>中間型 長時間型 など</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>神経症的傾向が弱い場合・脱力・ふらつきが出やすい場合 (抗不安作用、筋弛緩作用が弱い薬剤)</td><td>ゾルピデム ラメルテオン スボレキサント等</td><td>クアゼパム</td></tr> <tr> <td>神経症的傾向が強い場合 肩こりなどを伴う場合 (抗不安作用、筋弛緩作用を持つ薬剤)</td><td>トリアゾラム プロチゾラム エチゾラム等</td><td>フルニトラゼパム ニトラゼパム エスタゾラム等</td></tr> <tr> <td>腎・肝機能障害がある場合 (代謝産物が活性を持たない薬剤)</td><td>ロルメタゼパム</td><td>ロラゼパム</td></tr> </tbody> </table>		入眠困難～ 中途覚醒	中途覚醒～ 早朝覚醒		超短時間型 短時間型 など	中間型 長時間型 など	神経症的傾向が弱い場合・脱力・ふらつきが出やすい場合 (抗不安作用、筋弛緩作用が弱い薬剤)	ゾルピデム ラメルテオン スボレキサント等	クアゼパム	神経症的傾向が強い場合 肩こりなどを伴う場合 (抗不安作用、筋弛緩作用を持つ薬剤)	トリアゾラム プロチゾラム エチゾラム等	フルニトラゼパム ニトラゼパム エスタゾラム等	腎・肝機能障害がある場合 (代謝産物が活性を持たない薬剤)	ロルメタゼパム	ロラゼパム	
	入眠困難～ 中途覚醒	中途覚醒～ 早朝覚醒															
	超短時間型 短時間型 など	中間型 長時間型 など															
神経症的傾向が弱い場合・脱力・ふらつきが出やすい場合 (抗不安作用、筋弛緩作用が弱い薬剤)	ゾルピデム ラメルテオン スボレキサント等	クアゼパム															
神経症的傾向が強い場合 肩こりなどを伴う場合 (抗不安作用、筋弛緩作用を持つ薬剤)	トリアゾラム プロチゾラム エチゾラム等	フルニトラゼパム ニトラゼパム エスタゾラム等															
腎・肝機能障害がある場合 (代謝産物が活性を持たない薬剤)	ロルメタゼパム	ロラゼパム															
安全性に関する情報(添付文書より)	<効能・効果に関連する使用上の注意> ベンゾジアゼピン系薬剤等他の不眠症治療薬による前治療歴がある患者における本剤の有効性、並びに精神疾患（統合失調症、うつ病等）の既往又は合併のある患者における本剤の有効性及び安全性は確立していないので、これらの患者に本剤を投与する際には治療上の有益性と																

		危険性を考慮し、必要性を十分に勘案した上で慎重に行うこと。 <用法・用量に関連する使用上の注意> (1) 本剤の投与開始2週間後を目処に入眠困難に対する有効性及び安全性を評価し、有用性が認められない場合には、投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。 (2) 本剤は、就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中において一時的に起床して仕事等をする可能性があるときには服用させないこと。 (3) 本剤は食事と同時又は食直後の服用は避けること。 [食後投与では、空腹時投与に比べ本剤の血中濃度が低下することがある。] <重要な基本的注意> (1) 本剤の影響が翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。 (2) 本剤の投与にあたっては、患者に対して生活習慣の改善を指導するとともに、投与開始2週間後を目処に入眠困難に対する有効性及び安全性を評価し、有用性が認められない場合には、投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。またその後も定期的に本剤の有効性及び安全性を評価した上で投与継続の要否を検討すること。 (3) 本剤の投与により、プロラクチン上昇があらわれることがあるので、月経異常、乳汁漏出又は性欲減退等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。 <副作用> (1) 重大な副作用 アナフィラキシー（蕁麻疹、血管浮腫等）（頻度不明） <table border="1"> <tr> <th></th><th>0.1～5%未満</th><th>頻度不明</th></tr> <tr> <td>精神神経系</td><td>めまい、頭痛、眠気</td><td>悪夢</td></tr> <tr> <td>皮膚</td><td>発疹</td><td></td></tr> <tr> <td>消化器</td><td>便秘、悪心</td><td></td></tr> <tr> <td>内分泌</td><td></td><td>プロラクチン上昇</td></tr> <tr> <td>その他</td><td>倦怠感</td><td>自殺企図</td></tr> </table> (2) その他の副作用		0.1～5%未満	頻度不明	精神神経系	めまい、頭痛、眠気	悪夢	皮膚	発疹		消化器	便秘、悪心		内分泌		プロラクチン上昇	その他	倦怠感	自殺企図
	0.1～5%未満	頻度不明																		
精神神経系	めまい、頭痛、眠気	悪夢																		
皮膚	発疹																			
消化器	便秘、悪心																			
内分泌		プロラクチン上昇																		
その他	倦怠感	自殺企図																		

	禁忌・注意事項（添付文書より）	<警告> 該当しない <禁忌>（次の患者には投与しないこと） (1) 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者 (2) 高度な肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度が上昇し、作用が強くあらわれるおそれがある。〕 (3) フルボキサミンマレイン酸塩を投与中の患者 <慎重投与>（次の患者には慎重に投与すること） (1) 軽度から中等度の肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。〕 (2) 高齢者 (3) 高度の睡眠時無呼吸症候群患者〔これらの患者に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。〕 (4) 脳に器質的障害のある患者〔これらの患者に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。〕 <相互作用> CYP1A2が本剤の代謝に関与する主な代謝酵素であり、CYP2Cサブファミリー及びCYP3A4もわずかに関与している。 〔併用禁忌〕（併用しないこと） フルボキサミンマレイン酸塩（ルボックス、デプロメール） 〔併用注意〕（併用に注意すること） CYP1A2阻害剤（キノロン系抗菌薬等）、CYP2C9阻害剤〔フルコナゾール（アゾール系抗真菌薬）等〕、CYP3A4阻害剤〔マクロライド系抗菌薬等、ケトコナゾール（アゾール系抗真菌薬）等〕、CYP誘導剤〔リファンピシン（結核治療薬）等〕、アルコール（飲酒）
	習慣性、依存性、耽溺性について	該当なし
	毒薬、劇薬等への該当性について	該当なし

推定使用者数等	【参考：一般用医薬品市場 販売金額・販売個数】 催眠鎮静剤トータル（2020.4～2021.3）：約 64 億円 約 478 万個 （出典：株式会社インテージヘルスケア SRI+データ 2020.4～2021.3） 【参考：日本人の睡眠の質の状況】 ・睡眠全体の質に満足できなかった人（20 歳以上の男女）の割合：21.8%（1,243/5,702） ・寝付き（布団に入ってから眠るまでに要する時間）に、いつもより時間がかかった人（同上）の割合：13.9%（792/5,702） ・夜間、睡眠途中に目が覚めて困った人（同上）の割合：25.7%（1,463/5,702） （出典：令和元年国民健康・栄養調査報告 第 3 部 生活習慣調査の結果（p.186））
同種同効薬・類薬のスイッチ OTC 化の状況について	睡眠改善薬として、ジフェンヒドラミン塩酸塩（製品名：ドリエル他）が OTC 化されている。
OTC 化された場合の使われ方	○社会的背景 睡眠に悩みを持つ生活者は多く、令和元年の「国民健康・栄養調査」によると、国民の約 5 人に 1 人が睡眠の質に満足しておらず、約 7 人に 1 人は寝付きに時間がかかったと感じている。睡眠を妨げる要因としては、スマートフォン等の夜間使用⁶⁾や、昼夜の活動の不規則化が指摘されている⁷⁾。不規則な生活は体内時計を乱し、睡眠の悪化を引き起こすといわれている⁴⁾。 ○ラメルテオンの効果 ラメルテオンは、体内時計の機能を担う視床下部視交叉上核のメラトニン受容体に作用して睡眠中枢を優位に導くため、覚醒中枢の抑制による薬剤と異なり、自然に近い生理的睡眠を誘導する薬剤である。不眠症患者が就寝前に服用すると、入眠潜時の短縮及び総睡眠時間の増加といった睡眠改善効果を示す。 ○ラメルテオンの安全性 医療用睡眠薬において、唯一向精神薬や習慣性医薬品に指定されておらず、投与制限も設けられていない。 本剤は、ベンゾジアゼピン受容体には作用しないため、反跳性不眠及び退薬症候、認知機能への影響、奇異反応、筋弛緩作用及び記憶障害等の副作用が認められず、また、耐性、乱用や依存が起こらないことが明らかにされている。 ○ラメルテオンの OTC 化

	現在、OTC 医薬品の睡眠改善薬はジフェンヒドラミン及び漢方製剤が承認されている。ジフェンヒドラミンはヒスタミン H₁ 受容体作動薬であり、脳内のヒスタミン神経系に作用して催眠効果を生じさせるが、その作用に固体差が大きく、早期の耐性発現で安定した睡眠形成が難しいことが知られている。また、半減期が長く、持ち越し効果や体重増加、抗コリン作用による排尿困難など副作用にも注意が必要である。一方、漢方製剤においても一般的な不眠に対する効果は限定的であり、慎重に用いる必要があるとされている。 従って、異なる作用機序を持つ本剤の OTC 化は、新たな選択肢として睡眠課題で悩む生活者の QOL を改善する上で有用と考える。 ○ラメルテオンの OTC 化における効能又は効果 本剤の効能・効果は、医療用ラメルテオンの効能又は効果の読み替えによる「寝つきが悪い」に加え、承認申請時の臨床試験及び製造販売後調査（使用成績調査）より「眠りが浅い」症状を緩和する効果も認められている。 これらより、OTC における効能・効果は、既承認の OTC 睡眠改善薬での範囲内である「一時的な不眠の次の症状の緩和：寝つきが悪い、眠りが浅い」とすることが妥当と考える。 なお、これらの症状は販売時のセルフチェックシート等により自分の症状を生活者自身が判断できるものである。
関連するガイドライン等	○睡眠障害の対応と治療ガイドライン（第 3 版） ○睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン（2013 年 10 月 22 日改訂）
その他	○OTC 化に際した適正使用の確保 下記のとおり、ラメルテオンの OTC 化に際して課題となる過量投与及び依存性・乱用の問題はないと考えられる。しかしながら、生活者が安全かつ適正に使用いただくために、以下のような対応が考えられる。 ・情報提供資料及びセルフチェックシートにより、生活者自身が症状を確認することで、薬剤師の指導のもと本成分の適正使用の確保ならびに受診勧奨を行う。 ・漫然とした使用を防止するため、医療用ラメルテオンで規定されている用法及び用量に関連する使用上の注意を踏まえ、服用期間を 2 週間までとし、製品の最大容量を 14 日分までとする。 1) 過量投与について^{1,8)}

	臨床試験において、承認用量8mgの20倍量（160mg）を投与した際にも大幅な安全性プロファイルの変化は認められていない。 非臨床試験では、概略の致死量が2,000mg/kg以上であり、体重60kgのヒトに換算すると約120,000mg以上、錠数にして15,000錠以上となり、これを一度に服用することは困難である。また、無毒性量における血中濃度は、承認用量をヒトに投与した際の血中濃度を130倍以上上回っている。 2) 依存性・乱用について¹⁾ 非臨床試験において、ラメルテオンに精神・身体依存形成能はないことが示唆されている。鎮静剤の薬物乱用の既往者14例（年齢：19～50 歳）を対象に薬物嗜好性試験を行った結果、ラメルテオンは臨床用量の20倍である160mg においてもプラセボ投与群と比較して有意な差（嗜好性）は認められなかった。また、本剤は鎮静作用を持たないため、乱用等の不適正使用の可能性は低いと考えられる。
--	--

3. 候補成分の欧米等での承認状況

欧米等6か国での承認状況	一般用医薬品としての承認状況		
	☐ 英国 ☐ 仏国 ☐ 独国 ☐ 米国 ☐ 加国 ☐ 豪州		
	〔欧米等6か国での承認内容〕		
		欧米各国での承認内容（関連する箇所に下線）	
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
用法・用量			
備考			
独国	販売名（企業名）		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
米国	販売名（企業名）		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	医療用医薬品としての承認状況 ¹⁾		
	☐ 英国 ☐ 仏国 ☐ 独国 ☒ 米国 ☐ 加国 ☐ 豪州		
	〔備考〕		
	米国での承認は 2005 年 7 月 22 日である。また、その他の国では、台湾（承認年月日：2012 年 11 月 12 日）、ブラジル（承認年月日：2017 年 6 月 12 日）にて承認されている。 なお、米国における「効能又は効果」及び「用法及び用量」は日本の承認事項と異なり、以下の通り。 【効能・効果】 入眠困難の特徴を有する不眠症 【用法・用量】 ロゼレム8mg を就寝前30 分以内に投与する。		
食品、サプリメント等としての販売状況			
☐ 英国 ☐ 仏国 ☐ 独国 ☒ 米国 ☐ 加国 ☐ 豪州			
〔備考〕			
本剤の類似成分であるメラトニンは、米国等で睡眠改善を目的としたサプリメントとして販売されている。			

参考資料一覧

- 1) ロゼレム錠 8mg 医薬品インタビューフォーム 2020 年 7 月改訂（第 9 版）
- 2) ロゼレム錠 8mg 再審査報告書
- 3) 睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン（2013 年 10 月 22 日改訂）
- 4) 睡眠障害の対応と治療ガイドライン（第 3 版）
- 5) 標準的神経治療：不眠・過眠と概日リズム障害（日本神経治療学会治療指針作成委員会編）
- 6) Lighting Res. Technol. 2016; 48: 966–975.

- 7) 睡眠薬の適正使用・休薬ガイドライン
- 8) ロゼレム 申請資料概要（武田薬品工業株式会社）

<海外添付文書>

- 1) 英国
- 2) 仏国
- 3) 独国
- 4) 米国
- 5) 加国
- 6) 豪州



※2020年5月改訂(第10版)
※2019年10月改訂

メラトニン受容体アゴニスト

日本標準商品分類番号 87119

処方箋医薬品^(注1)

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。
(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

ロゼレム錠 8mg

「タケダ」

Rozerem® Tablets 8mg.

ラメルテオン錠

承認番号	薬価収載	販売開始
22200AMX00295	2010年6月	2010年7月
* 再審査結果		2019年6月

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者
- (2) 高度な肝機能障害のある患者[本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度が上昇し、作用が強くあらわれるおそれがある。【薬物動態】の項参照]
- (3) フルボキサミンマレイン酸塩を投与中の患者(「相互作用」の項参照)

【組成・性状】

1 錠中の有効成分	ラメルテオン 8 mg		
剤 形	うすいだいみの黄色のフィルムコーティング錠		
識別コード	△ 157		
形 状	上面 	下面 	側面 
直 径(mm)	7.1		
厚 さ(mm)	3.6		

添加物：乳糖水和物、トウモロコシデンプン、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、コポリビドン、酸化チタン、黄色三酸化鉄

【効能・効果】

不眠症における入眠困難の改善

<効能・効果に関連する使用上の注意>

ベンゾジアゼピン系薬剤等他の不眠症治療薬による前治療歴がある患者における本剤の有効性、並びに精神疾患(統合失調症、うつ病等)の既往又は合併のある患者における本剤の有効性及び安全性は確立していないので、これらの患者に本剤を投与する際には治療上の有益性と危険性を考慮し、必要性を十分に勘案した上で慎重に行うこと。【臨床成績】の項参照)

【用法・用量】

通常、成人にはラメルテオンとして1回8mgを就寝前に経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤の投与開始2週間後を目処に入眠困難に対する有効性及び安全性を評価し、有用性が認められない場合には、投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。(「重要な基本的注意」及び【臨床成績】の項参照)
- (2) 本剤は、就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中において一時的に起床して仕事等をする可能性があるときには服用させないこと。
- (3) 本剤は食事と同時に又は食直後の服用は避けること。[食後投与では、空腹時投与に比べ本剤の血中濃度が低下することがある。【薬物動態】の項参照]

【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) 軽度から中等度の肝機能障害のある患者[本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。【禁忌】及び【薬物動態】の項参照]
- (2) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

- (3) 高度の睡眠時無呼吸症候群患者[これらの患者に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。【臨床成績】の項参照]
- (4) 脳に器質的障害のある患者[これらの患者に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の影響が翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- (2) 本剤の投与にあたっては、患者に対して生活習慣の改善を指導するとともに、投与開始2週間後を目処に入眠困難に対する有効性及び安全性を評価し、有用性が認められない場合には、投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。またその後も定期的に本剤の有効性及び安全性を評価した上で投与継続の可否を検討すること。(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び【臨床成績】の項参照)
- (3) 本剤の投与により、プロラクチン上昇があらわれることがあるので、月経異常、乳汁漏出又は性欲減退等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. 相互作用(【薬物動態】の項参照)

CYP1A2が本剤の代謝に関与する主な代謝酵素であり、CYP2Cサブファミリー及びCYP3A4もわずかに関与している。

(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
フルボキサミンマレイン酸塩(ルボックス、デプロメール)	本剤の最高血中濃度、AUCが顕著に上昇すると報告があり、併用により本剤の作用が強くなるおそれがある。	本剤の主な肝薬物代謝酵素であるCYP1A2を強く阻害する。また、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4に対する阻害作用の影響も考えられる。

(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
CYP1A2阻害剤 キノロン系抗菌薬等	本剤の作用が強くなる可能性がある。	フルボキサミンマレイン酸塩との併用で顕著な本剤の血中濃度上昇が報告されており、その他のCYP1A2阻害剤との併用においても、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP2C9阻害剤 フルコナゾール(アゾール系抗真菌薬)等	本剤の作用が強くなる可能性がある。 フルコナゾールとの併用により本剤の最高血中濃度、AUCが上昇したとの報告がある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素阻害作用により、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
CYP3A4阻害剤 マクロライド系抗菌薬等 ケトコナゾール(アゾール系抗真菌薬)等	本剤の作用が強くなる可能性がある。 ケトコナゾール(経口：国内未発売)との併用により本剤の最高血中濃度、AUCが上昇したとの報告がある。	

注1) 処方箋医薬品：注意一医師等の処方箋により使用すること

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP誘導剤 リファンピシン (結核治療薬) 等	本剤の作用が減弱する可能性がある。 リファンピシンとの併用により本剤の最高血中濃度、AUCが低下したとの報告がある。	CYP3A4等の肝薬物代謝酵素を誘導することにより、本剤の代謝を促進し、血中濃度を減少させる可能性がある。
アルコール (飲酒)	注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	アルコールが中枢神経抑制作用を示すため、本剤との相加作用が考えられる。

4. 副作用

※承認時までのわが国での臨床試験では1日1回ラメルテオンとして4mg、8mg、16mg又は32mgが投与された1,864例中の194例(10.4%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた(承認用量は8mgである)。主な副作用は傾眠(3.4%)、頭痛(1.0%)、倦怠感(0.5%)、浮動性めまい(0.5%)であった。
製造販売後の調査では1日1回ラメルテオンとして8mgが投与された3,223例中の109例(3.4%)に副作用が認められた。主な副作用は傾眠(1.2%)、浮動性めまい(0.7%)、倦怠感(0.3%)であった。うち、精神疾患の既往又は合併のある患者では727例中の40例(5.5%)に、精神疾患の既往及び合併のない患者では2,361例中の64例(2.7%)に副作用が認められた。精神疾患の既往又は合併のある患者での主な副作用は傾眠(2.2%)、浮動性めまい(1.1%)であり、精神疾患の既往及び合併のない患者での主な副作用は傾眠(0.9%)、浮動性めまい(0.4%)であった。
以下の本剤での副作用は上記の臨床試験あるいは外国での製造販売後データ等に基づくものである。

(1) 重大な副作用

アナフィラキシー(蕁麻疹、血管浮腫等)(頻度不明^{注2)})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。

注2) 外国での製造販売後の報告による

(2) その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
1) 精神神経系	めまい、頭痛、眠気	悪夢
2) 皮膚	発疹	
3) 消化器	便秘、悪心	
4) 内分泌		プロラクチン上昇 ^{注3)}
※5) その他	倦怠感	自殺企図

注3) 一部の外国臨床試験(慢性不眠症患者、プラセボ対照6ヵ月長期投与試験)では、本剤群でプラセボ群と比べて有意なプロラクチン値の上昇が認められ、副作用としての血中プロラクチン上昇も本剤群で多かった。一方、国内臨床試験では、内分泌機能検査を実施した一部の症例(慢性不眠症患者、6ヵ月間長期投与試験)でプロラクチン値の上昇が認められたものの、副作用としての血中プロラクチン上昇は認められず、国内での発現頻度は不明である。

5. 高齢者への投与

高齢者においては血中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。【薬物動態】の項参照)

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まわると判断される場合にのみ投与すること。
[ラットによる生殖試験(150mg/kg/日以上)において、胎児の横隔膜ヘルニア、骨格変異等の催奇形性がみられている。]
- 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[ラットでは乳汁中への移行が報告されている。]

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. 過量投与

(1) 徴候・症状

薬物依存の既往がある健康成人を対象として、本剤を160mgまで単回投与した外国臨床試験において、眠気、倦怠感、めまい、腹痛、頭痛等の症状が認められている。

(2) 処置

呼吸、脈拍、血圧を十分監視するとともに、全身症状があらわれた場合には、一般的な処置や対症療法を行うこと。また、必要に応じ、胃洗浄、輸液など適切な処置を行うこと。なお、血液透析は本剤の除去に有用ではないと考えられる。【薬物動態】の項参照)

9. 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。]

10. その他の注意

マウスに2年間強制経口投与した試験で、雄マウスの100mg/kg/日以上及び雌マウスの300mg/kg/日以上に群において肝腫瘍の発現増加がみられた。また、ラットに2年間強制経口投与した試験では、雄ラットにおいて250mg/kg/日以上に群で肝腫瘍及び良性の精巣間細胞腫の発現増加がみられ、雌ラットでは60mg/kg/日以上に群において肝腫瘍の発現増加がみられた。

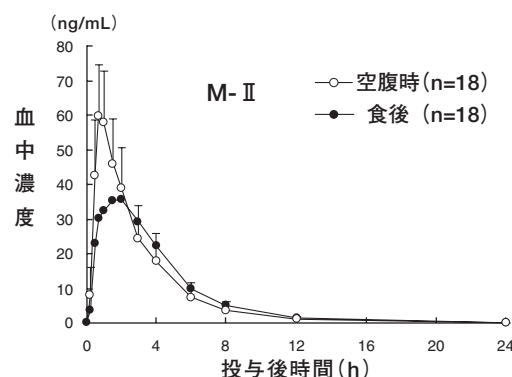
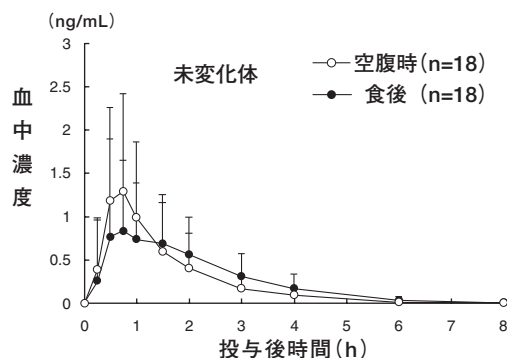
【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

健康成人(18例)に1回8mgを空腹時又は食後に単回経口投与した時の未変化体及び主代謝物M-IIの血中濃度の推移は図のとおりである。食後投与では空腹時投与に比べ未変化体のC_{max}は16%低下した。また、M-IIのC_{max}は26%低下、T_{max}は1時間の延長がみられた。

		AUC ₀₋₄₈ (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} [*] (h)	t _{1/2} (h)
未変化体	空腹時	2.04±1.80	1.41±1.21	0.75	0.94±0.18
	食後	2.16±1.65	1.19±1.11	0.88	1.14±0.39
M-II	空腹時	184.97±69.01	63.04±14.63	0.75	1.94±0.53
	食後	179.18±56.38	46.96±13.05	1.75	2.02±0.45

平均値±標準偏差、*中央値



2. 尿中排泄

健康成人に1回8mgを朝絶食下に単回経口投与した時、尿中には未変化体及びM-IIはほとんど検出されなかった。¹⁾なお、外国健康成人男子に1回16mg^{*}(標識体)を単回経口投与した時、グルクロン酸抱合体として84%が尿中に排泄された。²⁾

3. 反復投与時の薬物動態³⁾

健康成人(8例)に1回8mgを夕食3時間後に1日1回7日間経口投与した時、投与7日目の未変化体のC_{max}及びAUC₀₋₂₄は、投与1日目と比較してそれぞれ31及び16%増加し、投与7日目の

M-IIのC_{max}及びAUC₀₋₂₄は、投与1日目と比較してそれぞれ9%増加及び3%減少したが、未変化体及びM-IIともに血中濃度トラフ値は定量下限未満であった。

		AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
未変化体	1日目	2.34±1.01	1.39±1.05	1.31±0.84	1.08±0.23
	7日目	2.64±1.40	1.47±1.03	1.09±0.38	0.92±0.31
M-II	1日目	234.79±62.20	54.18±21.20	1.53±0.80	2.26±0.42
	7日目	229.07±66.03	54.15±10.53	1.53±0.54	2.05±0.54

平均値±標準偏差

4. 代謝⁴⁾

ラメルテオンは体内で酸化によりM-I、M-II、M-III、M-IV、M-VII及びM-IXに代謝され、M-VII及びM-IXはさらにグルクロン酸抱合を受ける。未変化体からM-IIへの代謝には主にCYP1A2が寄与し、M-IIの消失にはCYP3A4が寄与していると考えられる。M-IIのヒトMT₁及びMT₂受容体に対する親和性は未変化体の約1/10及び約1/5であり、アゴニスト活性は約1/17及び約1/28である。

5. 高齢者における薬物動態(16mg*投与時のデータ)⁵⁾

高齢者における未変化体のC_{max}、AUC_{0-inf}及びt_{1/2}は、非高齢者と比べそれぞれ1.3倍、1.9倍及び1.7倍であった。M-IIのAUC_{0-inf}及びt_{1/2}は、非高齢者と比べそれぞれ1.3倍、1.4倍、C_{max}はほぼ同様であった。

6. 肝機能障害患者における薬物動態(外国人16mg*投与時のデータ)⁶⁾

軽度、中等度の肝障害患者における未変化体のC_{max}、AUC_{0-τ}及びt_{1/2}は、健康成人と比べそれぞれ2.5倍、3.6倍及び1.4倍並びに8.4倍、10.7倍及び2.5倍であった。M-IIのC_{max}、AUC_{0-τ}及びt_{1/2}は、健康成人と比べそれぞれ0.9倍、1.3倍及び1.2倍並びに0.8倍、1.0倍及び1.7倍であった。なお、高度の肝障害患者における薬物動態は検討されていない。

7. 腎機能障害患者における薬物動態(外国人16mg*投与時のデータ)⁷⁾

軽度、中等度及び高度の腎障害患者、慢性的な血液透析患者における未変化体及びM-IIのC_{max}、AUC_{0-τ}は、健康成人と比べ差はみられていない。t_{1/2}は高度の腎障害患者において未変化体、M-IIいずれも健康成人と比べ1.5倍、慢性的な血液透析患者においてM-IIで1.4倍であった。

8. 薬物相互作用(外国人データ)

(1)フルボキサミン

健康成人(23例)を対象に、ラメルテオン8mgをフルボキサミン(CYP1A2阻害剤)1日1回200mgの7日間反復経口投与の7日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約2,700及び8,200%増加し、M-IIでそれぞれ約66%減少、31%増加した。一方、フルボキサミンの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(2)フルコナゾール

健康成人(24例)を対象に、ラメルテオン16mg*をフルコナゾール(CYP2C9阻害剤)4日間反復経口投与(1日目は400mg、その後1日1回200mg)の4日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約144及び152%、M-IIでそれぞれ約55及び199%増加した。t_{1/2}は未変化体及びM-IIでそれぞれ33及び94%延長した。

(3)ケトコナゾール

健康成人(26例)を対象に、ラメルテオン16mg*をケトコナゾール(CYP3A4 阻害剤)1日2回200mgの4日間反復経口投与の4日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約36及び84%、M-IIでそれぞれ約23及び93%増加した。t_{1/2}は未変化体及びM-IIでそれぞれ31及び52%延長した。

(4)リファンピシン

健康成人(27例)を対象に、ラメルテオン32mg*をリファンピシン(CYP誘導剤)1日1回600mgの11日間反復経口投与の11日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約82及び81%、M-IIでそれぞれ約81及び89%減少した。

(5)エタノール

健康成人(21例)を対象に、ラメルテオン32mg*と同時にエタノール(ADH基質)0.6g/kgを経口投与し、その後10分毎にエタノール0.6g/kgを2回経口投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約43及び47%増加したが、M-IIの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

た。一方、エタノールの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(6)ドネペジル

健康成人(22例)を対象に、ラメルテオン8mgをドネペジル(CYP2D6基質、CYP3A4基質)1日1回5mgの7日間反復経口投与後、1日1回10mgの16日間反復経口投与の計23日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約87及び100%増加したが、M-IIの薬物動態には併用による影響は認められなかった。一方、ドネペジルの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(7)フルオキセチン

健康成人(27例)を対象に、ラメルテオン16mg*をフルオキセチン(CYP2D6基質及び阻害剤)1日1回40mgの11日間反復経口投与の11日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約40及び50%、M-IIでそれぞれ約17及び52%増加した。

(8)テオフィリン

健康成人(18例)を対象に、ラメルテオン32mg*とテオフィリン(CYP1A2基質)1日1回300mgを10日間反復経口投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-τ}は未変化体でそれぞれ約35及び40%、M-IIでそれぞれ約1及び12%増加した。一方、テオフィリンの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(9)ガバペンチン

健康成人(24例)を対象に、ラメルテオン8mgをガバペンチン1回400mgを1日3回7日間反復経口投与の7日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約27及び14%増加し、M-IIでそれぞれ約22%減少、1%増加した。一方、ガバペンチンの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(10)ゾルピデム

健康成人(24例)を対象に、ラメルテオン8mgをゾルピデム1日1回10mgの7日間反復経口投与の7日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約3及び9%増加し、M-IIでそれぞれ約14%減少、0%増加した。一方、ゾルピデム1日1回10mgをラメルテオン8mgの7日間反復経口投与の7日目に併用投与したとき、ゾルピデムのC_{max}及びAUC_{0-inf}はそれぞれ約16及び2%減少した。

(11)デキストロメトルフファン

健康成人(34例)を対象に、ラメルテオン32mg*とデキストロメトルフファン(CYP2D6基質)30mgを単回経口投与したとき、ラメルテオン及びデキストロメトルフファンの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(12)セルトラリン

健康成人(24例)を対象に、ラメルテオン8mgをセルトラリン(CYP2D6阻害剤)1日1回50mgの13日間反復経口投与の13日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約43及び23%、M-IIでそれぞれ約18及び2%減少した。一方、セルトラリン1日1回50mgをラメルテオン16mg*の13日間反復経口投与の13日目に併用投与したとき、セルトラリンのC_{max}及びAUC_{0-inf}はそれぞれ約15及び11%増加した。

(13)オメプラゾール

健康成人(29例)を対象に、ラメルテオン16mg*とオメプラゾール(CYP1A誘導剤、CYP2C19基質)1日1回40mgを7日間反復経口投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-τ}は未変化体でそれぞれ約27及び33%減少し、M-IIでそれぞれ16及び29%増加した。一方、オメプラゾールの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(14)ジゴキシン

健康成人(20例)を対象に、ラメルテオン16mg*をジゴキシン1日1回0.2mgと11日間反復経口投与したとき、単独投与時と比較してジゴキシンのC_{max}及びAUC_{0-τ}はそれぞれ約9及び3%減少した。

(15)ワルファリン

健康成人(22例)を対象に、ラメルテオン16mg*をワルファリン(CYP1A2基質、CYP2C9基質)1日1回1~15mg(至適用量)と7日間反復経口投与したとき、単独投与時と比較してワルファリンの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(16)ミダゾラム

健康成人(28例)を対象に、ミダゾラム(CYP3A4基質) 1日1回10mgをラメルテオン32mg^{*}の10日間反復経口投与の10日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してミダゾラムの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(※承認用量は1回8mgである。)

【臨床成績】

1. 第Ⅱ相試験⁸⁾

慢性不眠症患者65例(年齢：20～64歳、中央値42歳)を対象(ただし、精神疾患(統合失調症、うつ病等)、薬物依存等の既往がある患者は除外)とし、1日1回プラセボ、4mg、8mg、16mg、32mgを2日間投与した5剤5期クロスオーバー二重盲検比較試験の結果、「睡眠ポリグラフ検査による睡眠潜時」において、8mg群ではプラセボ群に比べ13.5分の短縮が認められている(p<0.05)。なお、8mg群において睡眠薬の前治療歴のある患者では18.0分の短縮、前治療歴のない患者では12.7分の短縮が認められている。

2. 第Ⅱ/Ⅲ相試験⁹⁾

慢性不眠症患者1,130例(年齢：20～84歳、中央値50歳)を対象(ただし、過去12ヵ月に精神疾患(統合失調症、うつ病等)、薬物依存等の既往がある患者は除外)とした二重盲検比較試験において、投与1週後の睡眠後調査票による自覚的睡眠潜時において、8mg群ではプラセボ群に比べ3.1分の短縮が認められたが、統計学的な有意差は認められなかった(p=0.0905)。なお、8mg群において睡眠薬の前治療歴のある患者では0.4分の延長、前治療歴のない患者では5.5分の短縮が認められている。

3. 第Ⅲ相試験¹⁰⁾

慢性不眠症患者971例(年齢：20～80歳、中央値36歳)を対象(ただし、過去12ヵ月に精神疾患(統合失調症、うつ病等)、薬物依存等の既往がある患者は除外)とした二重盲検比較試験において、投与1週後の睡眠日誌による自覚的睡眠潜時は本剤(8mg)群においてプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少したが、投与2週後では有意差は認められなかった。

		プラセボ群	本剤群	プラセボ群との差 ^{a)}	p値 ^{a)}
観察期	評価例数	482	489	—	—
	睡眠潜時(分)	77.42±30.22	77.13±30.81		
投与1週目	評価例数	481	489	-4.54 [-7.23, -1.85]	0.0010
	睡眠潜時(分)	65.77±30.36	61.07±30.65		
投与2週目	評価例数	478	478	-2.36 [-5.25, 0.53]	0.1093
	睡眠潜時(分)	59.62±29.13	56.95±31.37		

平均値±標準偏差

a) ベースライン値を共変量、薬剤群を要因とした共分散分析

4. 長期投与試験¹¹⁾

慢性不眠症患者190例(年齢：21～81歳、中央値47歳)を対象(ただし、過去12ヵ月に精神疾患(統合失調症、うつ病等)、薬物依存等の既往がある患者は除外)とした長期投与試験において、本剤8mgの投与により睡眠潜時の短縮は長期にわたり維持された。

評価時期	観察期	第1週	第4週	第12週	第24週
評価例数	74	74	70	66	60
睡眠潜時(分)	70.51±47.58	54.35±37.32	43.04±27.64	37.42±27.34	38.83±29.11

平均値±標準偏差

5. 臨床薬理試験(呼吸抑制に及ぼす影響)¹²⁾

軽度又は中等度の閉塞性睡眠時無呼吸患者(外国人)に対する16mg^{*}単回投与において、睡眠中の無呼吸低呼吸指数への影響は認められていない。

(※承認用量は1回8mgである。)

【薬効薬理】

1. 作用機序

ラメルテオンは、メラトニンMT₁及びMT₂受容体に対する高い親和性を有するメラトニン受容体アゴニストであり、ヒトメラトニンMT₁及びMT₂受容体に対する親和性(K_i値)はそれぞれ14.0pmol/L及び112pmol/L、フォルスコリン誘発cAMP生成反応を指標にしたアゴニスト活性のIC₅₀値はそれぞれ21.2pmol/L及び

53.4pmol/Lである。¹³⁾ ラメルテオンはGABA_A受容体をはじめとするGABA、セロトニン、ドパミン、ノルアドレナリン及びアセチルコリンなどの神経伝達物質受容体に対して、10μmol/Lの濃度で検出可能な親和性を示さない。¹³⁾

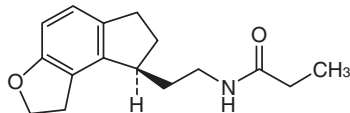
2. 睡眠に対する作用

カニクイザルの夜間睡眠に対する作用ではラメルテオン0.03mg/kg経口投与で浅いNREM睡眠及び徐波睡眠の潜時を有意に短縮し、総睡眠量を有意に増加させる。¹⁴⁾

ネコの睡眠覚醒に対する作用ではラメルテオン0.001mg/kg経口投与で覚醒時間を短縮し、徐波睡眠時間を有意に増加させる。¹⁵⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：ラメルテオン(Ramelteon) [JAN]

化学名：N-[2-[(8S)-1,6,7,8-Tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]-furan-8-yl]ethyl] propanamide

分子式：C₁₆H₂₁NO₂

分子量：259.34

融点：115.9℃

性状：ラメルテオンは白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。エタノール(99.5)及びベンジルアルコールに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

【包装】

100錠(10錠×10)、500錠(バラ)

【主要文献】

- 1) 国内における薬物動態試験成績①(社内資料)
- 2) 外国における薬物動態試験成績①(社内資料)
- 3) 国内における薬物動態試験成績②(社内資料)
- 4) ラメルテオンの代謝に関する検討(社内資料)
- 5) 国内における薬物動態試験成績③(社内資料)
- 6) 外国における薬物動態試験成績②(社内資料)
- 7) 外国における薬物動態試験成績③(社内資料)
- 8) 国内における臨床試験成績①(社内資料)
- 9) 国内における臨床試験成績②(社内資料)
- 10) 国内における臨床試験成績③(社内資料)
- 11) 国内における臨床試験成績④(社内資料)
- 12) Kryger, M. et al. : Sleep Breathing, **11** : 159, 2007.
- 13) Kato, K. et al. : Neuropharmacology, **48** : 301, 2005.
- 14) Yukuhiro, N. et al. : Brain Res., **1027** : 59, 2004.
- 15) Miyamoto, M. et al. : Sleep, **27** : 1319, 2004.

【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。

武田薬品工業株式会社 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00～17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

000-K

D2

< 日本神経学会 見解 >

スイッチ OTC 医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	ラメルテオン
	効能・効果	一時的な不眠の次の症状の緩和：寝つきが悪い、眠りが浅い

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	1. OTC とすることの妥当性について 臨床的な使用経験から比較的安全な薬剤ではあるが、医師の管理下で使用するべき薬剤であり、スイッチ OTC 化は妥当ではない。 〔上記と判断した根拠〕 【薬剤特性の観点から】 ラメルテオンは、CYP1A2 阻害作用のある薬剤（フルボキサミンマレイン酸塩：ルボックス/デプロメール）との併用は禁忌であり、肝機能障害のある患者では血中濃度上昇が生じ得るため、その使用は医学的管理を要する。特に不眠は高齢者において有病率が高く、多剤服用下の高齢者では CYP1A2 に関連する併用注意薬服用者もあり得る。SSRI との併用で血中濃度の上昇がみられる場合がある。 【対象疾患の観点から】 「不眠、寝つきが悪い」が主訴であっても、うつ病、統合失調、神経症、睡眠時無呼吸症候群、ムズムズ足症候群、ストレス、PTSD など様々な疾患を背景とすることが多く、まず十分な問診と必要な検査による正確な診断が必要で、本剤による漫然とした対応では基礎疾患の増悪が懸念される。投与する場合でも肝機能を適宜評価し、睡眠衛生指導等も行いながら治療することが求められ、OTC 化による self medication の推進は適切ではない。 【適正販売、スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 自然物質のメラトニンと混同され安全な薬剤との誤解から、効果が得られない患者の過剰内服、漫然とした服用につながる可能性が懸念され、過剰服用による性腺抑制作用等副作用についても注意を要する。 2. OTC とする際の留意事項、課題点について 〔上記と判断した根拠〕 上記の通り。 3. その他 なし
	備考

< 日本精神神経学会 見解 >

スイッチ O T C 医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	ラメルテオン
	効能・効果	不眠症における入眠困難の改善

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	1. OTC とすることの妥当性について 否 下記の理由より、ラメルテオンのスイッチ OTC 化は不適切であり、今後も医師の診察・処方が必須と考える。 【薬剤特性の観点から】 ・各種ガイドラインにも明示されているように、不眠の改善には睡眠衛生指導がまず重要であり、更に補助が必要な場合にのみ薬剤を使用することが推奨されている。衛生指導無しでの服薬は想定通りの効果を得られない可能性が高い。添付文書でも、「本剤の投与にあたっては、患者に対して生活習慣の改善を指導するとともに、投与開始2週間後を目処に入眠困難に対する有効性及び安全性を評価し、有用性が認められない場合には、投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。またその後も定期的に本剤の有効性及び安全性を評価した上で投与継続の要否を検討すること」とされている。 ・フルボキサミンとの併用が禁忌になっており、消費者がそれを知らずに併用してしまう恐れがある。 【対象疾患の観点から】 ・成人の約 30% が不眠症状を有し、約 7% が慢性不眠症に罹患している。このように不眠の頻度は高く、いわゆる二次性不眠が多くかつその原因は多様で、鑑別には医師の診察を要する。 ・特に留意すべきは、不眠症は精神疾患に併存する頻度が高い点である。添付文書でも指摘されているように、ラメルテオンは精神疾患に随伴する睡眠障害に対する有効性は確認されていない。医師の診察なしに本剤によりセルフメディケーションを行っても不眠の改善が得られないばかりか精神症状の悪化が危惧される。 ・慢性不眠症状は睡眠関連呼吸障害やレストレスレッグス症候群などの症状として出現することが多く、その場合、本剤によりセルフメディケーションを行っても改善は期待できない。

	【適正販売、スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 ・乱用や過量服薬、レイドラッグとしての使用など、不適切使用される恐れがある。 ・不眠に適用のある複数の薬剤の中から、症状と原因により適切な選択をしなければ十分な効果は得られない。市販の睡眠導入薬（ジフェンヒドラミンなど）によって不眠が悪化してしまった患者、すでに医療機関で睡眠薬を処方されている患者が市販の睡眠導入薬を購入して追加服用するなど不適切な使用をしている患者に出会う経験が少なくない。 〔上記と判断した根拠〕 1. ロゼレムインタビューフォーム（改訂第4版）．2020年7月改訂（第9版） 2. 「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」平成24年度厚生労働科学研究・障害者対策総合研究事業「睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究班」および「日本睡眠学会・睡眠薬使用ガイドライン作成ワーキンググループ」が作成 3. 日本うつ病学会治療ガイドライン II. うつ病（DSM-5） / 大うつ病性障害 2016. 4. Ohayon MM, Roth T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. J Psychiatr Res. 2003;37:9-15. 5. Qaseem A, Kansagara D, Forciea MA, Cooke M, Denberg TD. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2016;165:125-133. 6. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med. 2017;13:307-349. doi: 310.5664/jcsm.6470. 2. OTC とする際の留意事項、課題点について 〔上記と判断した根拠〕 3. その他
--	--

備考	
----	--

< 日本臨床内科医会 見解 >

スイッチ O T C 医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	ラメルテオン
	効能・効果	一時的な不眠の緩和

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	1. OTC とすることの妥当性について 【薬剤特性の観点から】 安全性は比較的高く OTC 化は可能な薬剤と考える。 【対象疾患の観点から】 不眠はうつ病など疾患の早期症状の場合もあり OTC 化により発見が遅れてしまう可能性は否定できない。 【適正販売、スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 問題点としてはオーバユースと薬剤師によるチェック機能の必要性が挙げられる。 〔上記と判断した根拠〕 OTC 化することにより過剰に服用した際に比較的安全性が高い薬剤とはいえ副作用が生じる可能性があり、また実地において薬剤師によるお薬手帳でのチェックも必ず必要となると考える。 2. OTC とする際の留意事項、課題点について 患者によっては眠剤をすでに処方されている方も多く、オーバユースに繋がる可能性がある。 〔上記と判断した根拠〕 医療現場ではお薬手帳は普及されているが OTC についてもその情報が共有できるようにしていく必要性を考える。 3. その他
	備考

スイッチ OTC 医薬品の候補成分の成分情報等

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	トレチノイン トコフェリル
	スイッチ OTC とした場合の 効能・効果	床ずれ
候補成分に 対する医療 用医薬品の 情報	販売名	オルセノン軟膏 0.25%
	効能・効果	褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍）
	用法・用量	病状及び病巣の大きさに応じて適量を使用する。 潰瘍面を清拭後、1日1～2回ガーゼなどにのばして貼付する か、又は患部に直接塗布する。
	会社名	サンファーマ株式会社

2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

医療用医薬品 の特徴・概要	承認年月日	1992年10月2日 2008年3月14日（販売名変更による）
	再審査期間	1992年10月2日～1998年10月1日
	再審査結果 通知日	2002年9月25日
	再審査結果	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。
	開発の経緯 (インタビュー フォーム等より)	オルセノン軟膏0.25%は、ワイス株式会社が製剤化した、 トレチノイン トコフェリルを0.25%含有する皮膚潰瘍治療 剤である。 トレチノイン トコフェリルは、日清製粉が合成した新規 化合物であり、線維芽細胞の遊走及び増殖促進作用、肉芽 形成及び結合組織成分の生成促進作用を示し、損傷組織の 修復を促す。 オルセノン軟膏0.25%は、局所性作用により、褥瘡及び各 種皮膚潰瘍の治癒を促進する。 なお、医療事故防止対策（平成12年9月19日付医薬発第935 号）に基づき、2008年6月に販売名を「オルセノン軟膏」 から「オルセノン軟膏0.25%」に変更された。

	治療学的・製剤学的特性 (インタビューフォーム等より)	(1) トレチノイン トコフェリルは、線維芽細胞の遊走及び増殖促進作用、肉芽形成及び結合組織成分の生成促進作用を示し、損傷組織の修復を促す。 (2) オルセノン軟膏0.25%は、なめらかで使いやすい乳剤性基剤 (O/W型) である。 (3) トレチノイン トコフェリルはほとんど経皮吸収されることなく、創局所に作用して優れた肉芽形成・創治癒促進作用を示す。 (4) 褥瘡、熱傷潰瘍、下腿潰瘍、糖尿病性潰瘍などに対する改善率は74.7% (260/348) を示した。 (5) 副作用は総症例5,688例中、59例 (1.04%) に認められた。その主なものは、発赤17例 (0.30%) 等の皮膚症状及び感染14例 (0.25%)、疼痛・刺激感11例 (0.19%) 等であった。
	臨床での使われ方	要望された効能に関連した疾患の治療法を示す。 (褥瘡) ¹⁾ 褥瘡に対する予防・ケアの基本コンセプトとして、他の創傷の場合と同様に創に不要な圧迫、ずれなどの外力を加えないこと、すなわち、創面保護の維持を基本方針とした。また、不幸にして褥瘡が生じた時には、深い褥瘡の治療前半 (黒色期、黄色期) ではTIMEコンセプトによるwound bed preparationを、一方、浅い褥瘡と深い褥瘡の治療後半 (赤色期、白色期) ではmoist wound healingを治療コンセプトとした。なお、TIMEコンセプトとはT (tissue non viable or deficientの改善、すなわち壊死・不活性組織の管理)、I (infection or Inflammationの改善、すなわち感染・炎症の管理)、M (moisture imbalanceの改善、すなわち滲出液の管理)、E (edge of wound : nonadvancing or underminedの改善、すなわち創辺縁の管理) の頭文字をとったものである。 治療においては、皮膚創傷、すなわち、びらん・潰瘍に対して保険適用のある外用薬、ドレッシング材のすべてと、通常行われている外科的治療、物理療法を対象とした。外用薬のうち、油脂性基剤の抗生物質 (抗菌薬) 含有軟膏などはびらん・潰瘍の適応を持っているものの、長期使用による耐性菌の出現の危険性もあるので、慢性期の深い褥瘡の治療には用いない方がよい。しかしながら、急性期や慢性期の浅い褥瘡に対して油脂性基剤の創面保護作用を期待して用いるのであればその限りでない。また、開放性湿潤療法などをはじめとする、いわゆるラップ療法は保険適用とはなっていないが、医師の使用者責任として在宅などでは広く普及している現状を鑑み、診療ガイドラインに含めた。 Clinical Question 29 : 赤色期～白色期褥瘡の局所処置にはどのような外用薬を用いればよいのか？ 滲出液が適正～少ない創面にはトラフェルミン (1A)、トレチノイントコフェリル (1A)、プロスタグランジン E1 (1A)、塩化リゾチーム (1B)、幼牛血液抽出物、白色ワセリン、酸化亜鉛、ジメチルイソプロピルアズレンな

		どの油脂性軟膏（1D）の使用を推奨する。 滲出液が過剰または浮腫が強い創面にはブクラデシンナトリウム（1A），アルミニウムクロロヒドロキシアラントイネート（アルクロキサ）（1B），ポビドンヨード・シュガー（1B）の使用を推奨する。 ※1A，1B，1C，1Dはエビデンスの強さを表す。（例）患者Pに対して治療Iを行うことを推奨する（1A）＝（強い推奨，強い根拠に基づく）	
	安全性に関する情報（添付文書より）	<副作用>	
		重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用
		該当なし	該当なし
	禁忌・注意事項（添付文書より）	【警告】 該当なし 【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 【使用上の注意】（慎重投与） 該当なし 【相互作用】 該当なし	
	習慣性、依存性、耽溺性について	該当なし	
	毒薬、劇薬等への該当性について	該当なし	
推定使用者数等	不明 （参考） ・褥瘡発症頻度 ²⁾ ：在宅療養者の約 7% ・療養場所別の褥瘡有病率 ³⁾ ：一般病院 2.46%、介護老人福祉施設 0.77%、介護老人保健施設 1.16%、訪問介護ステーション 1.93%		
同種同効薬・類薬のスイッチ OTC 化の状況について	同種同効薬のスイッチ化の実績なし		
OTC 化された場合の使い方	基本方針制定以降「床ずれ」の効能を持つ OTC は承認されていない。本剤は、床ずれに対する初めての OTC となる。		
関連するガイドライン等	褥瘡予防・管理ガイドライン（第 4 版）：日本褥瘡学会 褥瘡診療ガイドライン：日本皮膚科学会		
その他			

3. 候補成分の欧米等での承認状況

欧米等 6 か国 での承認状 況	一般用医薬品としての承認状況		
	☐ 英国 ☐ 仏国 ☐ 独国 ☐ 米国 ☐ 加国 ☐ 豪州		
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕		
		欧米各国での承認内容（関連する箇所に下線）	
	英国	販売名（企業名）	—
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	—
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	—
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	米国 ⁷⁾	販売名（企業名）	—
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	—
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
豪州 ⁸⁾	販売名（企業名）	—	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
医療用医薬品としての承認状況			
☐ 英国 ☐ 仏国 ☐ 独国 ☐ 米国 ☐ 加国 ☐ 豪州			
〔備考〕			
主な外国での発売状況：不明（インタビューフォームより）			

参考資料一覧

- 1) 創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン—2：褥瘡診療ガイドライン, p1937/1943. 日本皮膚科学会. https://www.dermatol.or.jp/uploads/uploads/files/bedsore_guideline.pdf, 予防・ケア・治療のコンセプトと診療アルゴリズム, 日皮会誌：127（9）, 1933-1988, 2017, （参照 2021-10-27）
- 2) 斎田俊明他. “褥瘡”. 今日の皮膚疾患治療指針第3版. 医学書院, 2002, 832 p
- 3) “第4回（平成28年度）日本褥瘡学会実態調査委員会報告1” p428. 日本褥瘡学会 実態調査委員会. <http://www.jspu.org/jpn/info/pdf/survey4-1.pdf>, 調査施設における褥瘡有病率, 褥瘡会誌, 20（4）:425～445, 2018, （参照 2021-10-15）

貯 法	遮光保存、室温保存
使用期限	表示の使用期限内に使用すること。 (使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。)
注 意	使用のつど必ず蓋をきちんと閉めて保存すること。

褥瘡・皮膚潰瘍治療剤

オルセノン®軟膏0.25%

Olcenon® ointment

〈トレチノイン トコフェリル軟膏〉

承認番号	22000AMX01081000
薬価収載	2008年6月
販売開始	1992年12月
再審査結果	2002年9月

【禁忌(次の患者には使用しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販 売 名	オルセノン軟膏0.25%
成 分・含 量 (1g中)	トレチノイン トコフェリル2.5mg
添 加 物	ジブチルヒドロキシトルエン、軽質流動パラフィン、セタノール、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、ミリスチン酸イソプロピル、濃グリセリン、D-ソルビトール液、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、乳酸、水酸化ナトリウム
色 ・ 性 状	淡黄色の乳剤性軟膏剤
識 別 コード	KY・OL

【効能・効果】

褥瘡、皮膚潰瘍(熱傷潰瘍、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍)

【効能・効果に関連する使用上の注意】

熱傷潰瘍に本剤を使用する場合、本剤の対象は熱傷後の二次損傷により生じた熱傷潰瘍であるので、新鮮熱傷に対しては他の適切な療法を考慮すること。

【用法・用量】

症状及び病巣の大きさに応じて適量を使用する。
潰瘍面を清拭後、1日1～2回ガーゼなどにのばして貼布するか、又は患部に直接塗布する。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

本剤による治療は保存的治療であることに留意し、約2カ月間使用しても症状の改善が認められない場合には外科的療法等を考慮すること。

2. 副作用

本剤の副作用集計対象となった5,688例中、59例(1.04%)に副作用が認められた。その主なものは、発赤17例(0.30%)等の皮膚症状及び感染14例(0.25%)、疼痛・刺激感11例(0.19%)等であった。 [再審査終了時の集計¹⁾]

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。

	副作用の頻度	
	0.1～1%未満	0.1%未満
皮 膚 ^{注1)}	発赤・紅斑・痒痒等の皮膚症状	
使用部位 ^{注2)}	疼痛・刺激感	出血
そ の 他 ^{注3)}	感染	

注1) 症状が強い場合には使用を中止すること。

注2) 経過を観察しながら使用すること。

注3) 抗生物質を投与するなどの適切な処置を行い、経過を観察すること。

3. 適用上の注意

使用部位

- 潰瘍面を清拭消毒後、貼布又は塗布すること。
- 眼科用に使用しないこと。

【薬物動態】

経皮吸収性²⁾(参考)

0.5%トレチノイン トコフェリル軟膏(本剤の2倍濃度の軟膏剤)10gを健康人3例の背部に単回密封塗布、あるいは0.5%トレチノイン トコフェリル軟膏10gを健康人3例の背部に1日12時間、3日間連続密封塗布した時、いずれの使用方法においても、血中にトレチノイン トコフェリルは検出されず、レチノイン酸及び α -トコフェロールの血中濃度も使用前後で有意な変動はみられていない。一方、尿中にはいずれも検出されていない。

また、0.5%トレチノイン トコフェリル軟膏(本剤の2倍濃度の軟膏剤)を1日1回平均5.8g、皮膚潰瘍患者4例に7ないし15日間連続貼布した時、15日間連続貼布例においても血清中にトレチノイン トコフェリル及びレチノイン酸はまったく検出されず、また、 α -トコフェロールも使用前後で変動がみられていない。

【臨床成績】

国内109施設で実施された348例の二重盲検比較試験を含む臨床試験の概要は以下のとおりである。^{3)～9)}

疾 患	最終全般改善率(「改善」以上の改善率%)		
	一般臨床試験	比較臨床試験	計
褥 瘡	21/ 30(70.0)	99/129(76.7)	120/159(75.5)
熱 傷 潰 瘍	21/ 23(91.3)	51/ 55(92.7)	72/ 78(92.3)
糖尿病性潰瘍	43/ 54(79.6)	8/ 13(61.5)	51/ 67(76.1)
下 腿 潰 瘍	8/ 25(32.0)	9/ 19(47.4)	17/ 44(38.6)
計	93/132(70.5)	167/216(77.3)	260/348(74.7)

【薬効薬理】

トレチノイン トコフェリルは、創傷自然治癒の増殖過程や組織修復過程において創傷部に出現するマクロファージ、線維芽細胞及び血管内皮細胞に創傷部位で直接作用し、血管新生を伴った肉芽形成を促す。

1. 創傷治癒促進作用

(1) 綿球肉芽形成促進作用

ラットの綿球肉芽形成試験において、良好な肉芽形成促進作用を示す。¹⁰⁾

(2) 皮膚欠損傷治癒促進作用

ラットの皮膚欠損傷治療試験において、ベンダザック又はリゾチーム塩酸塩の軟膏と同等、又は、より強い創傷面積縮小効果を示す。¹¹⁾

(3) 切傷治癒促進作用

ラットの皮膚切傷治療試験において、創耐張力増強作用を示す。¹¹⁾

(4) 熱傷治癒促進作用

ラットの熱傷治療試験において、ベンダザック又はリゾチーム塩酸塩の軟膏に比較し良好な治癒促進作用を示し、完全治癒日数を短縮する。¹¹⁾

(5) 血管新生促進作用

ラットの綿球肉芽形成試験において、肉芽形成と共に著明な血管新生作用を示す。¹⁰⁾

2. 作用機序

(1) 細胞遊走促進作用

モルモット腹腔マクロファージ及びヒト皮膚線維芽細胞に対して遊走活性増強作用を示す。
ヒト血管内皮細胞に対しては、単独では活性を示さないものの、フィブロネクチン存在下では有意に細胞遊走を促進する。¹²⁾

(2) 細胞増殖促進作用

ヒト皮膚線維芽細胞の増殖を促進する。¹³⁾

(3) 肉芽中の結合組織成分への影響

in situにおいて、コラーゲンやグリコサミノグリカンなどの結合組織成分を増加させる。¹⁰⁾

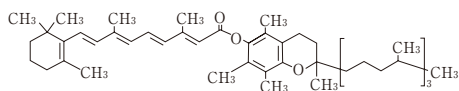
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：トレチノイン トコフェリル

(Tretinoin Tocoferil)〔JAN〕

化学名：(±)-3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-2H-1-benzopyran-6-yl (2E,4E,6E,8E)-3,7-dimethyl-9-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-2,4,6,8-nonatetraenoate

構造式：



分子式：C₄₉H₇₆O₃

分子量：713.13

性 状：本品は黄色澄明の松ヤニ状物質で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがあり、味はない。

本品は、酢酸エチル、クロロホルム、ジエチルエーテル又はヘキサンに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

本品は光により、影響を受けやすい。

【包 装】

〔チューブ〕30g×10

〔 瓶 〕100g

＊ ＊【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) サンファーマ株式会社 社内集計：副作用集計
- 2) サンファーマ株式会社 社内資料：経皮吸収性の検討
- 3) L-300臨床試験研究班：臨床医薬,6(10)：2067(1990)
- 4) L-300臨床試験研究班：臨床医薬,7(3)：645(1991)
- 5) L-300臨床試験研究班：臨床医薬,7(2)：437(1991)
- 6) 田上 八朗, 他：臨床医薬,6(11)：2469(1990)
- 7) 安野 洋一, 他：臨床医薬,6(11)：2481(1990)
- 8) 新城 孝道, 他：臨床医薬,7(3)：667(1991)
- 9) 山本 昇壯, 他：西日皮膚,52(6)：1222(1990)
- 10) 佐京 かつふみ, 他：応用薬理, 43(2)：87(1992)
- 11) 佐京 かつふみ, 他：応用薬理, 43(2)：121(1992)
- 12) 浜 田 浩 之, 他：応用薬理, 43(2)：97(1992)
- 13) 佐京 かつふみ, 他：応用薬理, 43(2)：103(1992)

〈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。

サンファーマ株式会社 くすり相談センター
〒141-0031 東京都品川区西五反田8-9-5
TEL 0120-22-6880

＊販売元

杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

発売元

キョーリンフリメディオ株式会社

富山県南砺市井波885番地

＊ ＊製造販売元

サンファーマ株式会社

東京都港区芝公園1-7-6

< 日本皮膚科学会 見解 >

スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	トレチノイントコフェリル
	効能・効果	床ずれ

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	1. OTC とすることの妥当性について 【薬剤特性の観点から】 本剤はトレチノイントコフェリル 0.25% を含有する外用剤であり、褥瘡および熱傷潰瘍、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍といった皮膚潰瘍に対する効能・効果を持つ薬剤である。本剤の最大の特性としては、基剤が水分を 70% 含む乳剤性基剤であることであり、この点が OTC 化する場合の最大の懸念点である。褥瘡を含む皮膚潰瘍の治療において重要な点は感染制御とともに滲出液制御である。当然この 2 者は、密接に関連し、感染兆候の存在により滲出液は増大し、滲出液の存在により創面が湿潤傾向になることで感染リスクは高まるものである。事実、近年 OTC において創傷治療薬として市販されている創傷被覆材は、滲出傾向にある創面に漫然と長期に使用することで感染を起こす患者が少なくなく、臨床現場においては困惑する場合も多い。さらに、床ずれは圧倒的に高齢者に多いことから、局所感染の問題だけでなく、進行した場合など敗血症に至り患者生命予後に関わる可能性も十分に考慮する必要がある。少なくとも皮膚潰瘍治療剤において、吸水性基剤に比較し乳剤性基剤については、その扱いは慎重であるべきであり、創傷治癒および治療を熟知した医療従事者の管理の下使用されることが望ましいと考える。 【対象疾患の観点から】 褥瘡および熱傷潰瘍、糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍において、感染兆候がみられず、滲出液の少ない、すなわち創面が乾燥傾向にある潰瘍に用いられるべきである。本剤の使用が適切か否かの判断は、創傷治癒および治療に精通していない場合、かなり難しいと考える。 【適正販売、スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 創傷治癒および治療に精通した医療従事者の判断の下、OTC として使用されるのであれば、感染リスクも軽減されることが期待さ
-----------------------	---

	れる。しかし、一般消費者が特に専門家の助言もなく購入使用できるようになった場合、一定の割合で不適切な創傷治療により、創傷治癒が遷延化したり、感染により患者自身が不利益を被る可能性が十分に想定される。 〔上記と判断した根拠〕 日本褥瘡学会 褥瘡予防・管理ガイドライン（第4版） 17：487-557：2015 日本皮膚科学会ガイドライン 創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン—2：褥瘡診療ガイドライン：日皮会誌：127：1689-1744：2017 2. OTC とする際の留意事項について 〔上記と判断した根拠〕 3. その他
備考	

< 日本臨床皮膚科医会 見解 >

スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	トレチノイントコフェリル
	効能・効果	床ずれ

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	1. OTC とすることの妥当性について 【薬剤特性の観点から】 トレチノイントコフェリルは、線維芽細胞の遊走及び増殖促進作用、肉芽形成及び結合組織成分の生成促進作用を示し、損傷組織の修復を促し、創局所に作用して優れた肉芽形成・創治癒促進作用を示す、なめらかで使いやすい乳剤性基剤（O/W 型）である。褥瘡、熱傷潰瘍、下腿潰瘍、糖尿病性潰瘍などに対する有効性は周知である。 日本皮膚科学会が作成した「創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン—2：褥瘡診療ガイドライン」によれば、赤色期から白色期（赤色期は傷が治る過程で肉芽組織と呼ばれる血管に富む組織が成長してくる時期）の褥瘡で、浸出液が適正から少ないものに対し、「強い根拠に基づき強く推奨」されているが、ポケットを有する褥瘡に対しては、「とても弱い根拠に基づき推奨」する、一方で黒色期から黄色期（黒色期は壊死組織が付着した状態。黄色期は壊死組織が取り除かれ、黄土色の深部壊死組織や不良肉芽が露出した状態）に対する適応はない。一方で、本外用剤の色が淡黄色であるため、創部が軽快しているにもかかわらず、「茶色い浸出液が出てきて汚い、または感染している」と勘違いされやすいという問題点がある。 【対象疾患の観点から】 前述した観点から、赤色期から白色期の褥瘡で、浸出液が適正から少ないものに対し対象となる。 【適正販売、スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 医師の定期的な診察のもと、現在の期別分類や浸出液の程度を確認したうえで、医師の指示のもと購入し用いるのであれば、OTC とすることに大きな問題はないと思われる。しかし患者家族は、褥瘡患部の臨床写真やオンラインによる診察で、処方を希望するのではないかと考えられる。

	〔上記と判断した根拠〕 日本皮膚科学会が作成した「創傷・褥瘡・熱傷ガイドラインー2：褥瘡診療ガイドライン」 https://www.dermatol.or.jp/uploads/uploads/files/bedsore_guideline.pdf 2. OTC とする際の留意事項、課題点について 前述したように、医師の定期的な診察のもと、現在の期別分類や浸出液の程度を確認したうえで、医師の指示のもと購入し用いることが留意点としてあげられよう。 〔上記と判断した根拠〕 前述した「OTC とする際の留意事項、課題点について」をご参照頂きたい。 3. その他
備考	

スイッチ OTC 医薬品の候補成分の成分情報等

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	ジメトチアジンメシル酸塩	
	スイッチ OTC とした場合の 効能・効果	成分及び分量	1錠中ジメトチアジンメシル酸塩 24.9mg (ジメトチアジンとして 20mg)
		効能又は効果	片頭痛および緊張型頭痛の予防および 緩和（以前に医師の診断・治療を受けた 人に限る）
		用法及び用量	成人 1 回 1 錠、1 日 3 回服用
候補成分に 対する医療 用医薬品の 情報 ¹⁾	販売名	ミグリステン錠 20 (投与経路：経口) (剤形：錠剤（糖衣錠）)	
	効能・効果	片頭痛、緊張性頭痛	
	用法・用量	通常、成人にはジメトチアジンとして 1 日 60mg を 3 回に分 けて経口投与する。 重症には必要に応じジメトチアジンとして 1 日 120mg まで 増量することができる。 年齢、症状により適宜増減する。	
	会社名	共和薬品工業株式会社	

2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

医療用医薬品 の特徴・概要	承認年月日	1972 年 6 月 29 日
	再審査期間	再審査は実施されていない
	再評価結果 公表日	1989 年 9 月 5 日
	再評価結果	効能・効果について、片頭痛、緊張性頭痛、外傷性頭痛から 外傷性頭痛が削除され、片頭痛、緊張性頭痛に変更された ²⁾ 。
	開発の経緯 (インタビュー フォーム等より) ³⁾	ミグリステンはローヌ・プーラン社研究所（現サノフィ） で開発されたジメトチアジンメシル酸塩の経口用製剤であ る。フランスでは 1965 年に発売され、日本では塩野義製薬 が 1972 年 6 月に製造承認を得た。

		2016 年 12 月、塩野義製薬株式会社から共和薬品工業株式会社に販売を移管した。 2021 年 4 月、塩野義製薬株式会社から共和薬品工業株式会社に製造販売承認が承継された。 1972 年に片頭痛、緊張性頭痛、外傷性頭痛の治療薬としてミグリステンの製造承認を取得し、1989 年の再評価により、外傷性頭痛が除外され、効能・効果は片頭痛、緊張性頭痛へ改められ、現在、ミグリステンは片頭痛及び緊張性頭痛（現在の疾患名は緊張型頭痛）の予防薬として用いられている。									
治療学的・製剤学的特性 （インタビューフォーム等より）		薬理作用 薬効を裏付ける試験成績： 1) 抗セロトニン作用（モルモット、ラット） セロトニンによるモルモット気管支痙攣、ラット後肢足底部浮腫及びラット毛細血管透過性増大に対し、プロメタジンと同等ないしは 3 倍の拮抗作用を示す。 2) 抗ヒスタミン作用（モルモット） ヒスタミンによるモルモット気管支痙攣及びヒスタミン静脈内投与致死作用に対する保護作用は、プロメタジンの 1.2～1.5 倍である。 作用機序： 片頭痛のメカニズムは不明な点も多く、確定的なメカニズムは示されていないが、病態を説明する仮説としては、血管説、神経説、三叉神経血管説の 3 つが提唱されている。 片頭痛患者では血小板の異常があり、血小板がセロトニンを異常放出して頭蓋血管が収縮し、前駆症状があらわれる。次いでセロトニンが代謝されて血中セロトニンは減少し、血管が反跳性に拡張し片頭痛発作が起こる（血管説）。 本剤等の抗セロトニン作用を有する薬剤は、血小板から過剰に放出されたセロトニンによる血管収縮を抑制することにより、反跳性の血管拡張を抑制し、片頭痛発作を抑制すると考えられている。 有効性： 再評価結果における疾患別有効率は以下のとおりである。 <table border="1" data-bbox="616 1912 1372 2009"> <thead> <tr> <th>疾患名</th><th>有効例数/有効性評価対象例数</th><th>有効率（%）</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>片頭痛</td><td>153/250</td><td>61.2</td></tr> <tr> <td>緊張型頭痛</td><td>26/68</td><td>38.2</td></tr> </tbody> </table>	疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率（%）	片頭痛	153/250	61.2	緊張型頭痛	26/68	38.2
疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率（%）									
片頭痛	153/250	61.2									
緊張型頭痛	26/68	38.2									

臨床試験成績⁴⁾：

片頭痛患者（無作為化二重盲検陽性対照並行群間比較試験）を対象とした全般改善度による有効性の評価によれば、本剤（ジメトチアジンとして1日60mg（スイッチOTCとした際の想定用量））及びロメリジン塩酸塩は共に片頭痛を改善し、両群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

また、医師による有用度の評価においても本剤及びロメリジン塩酸塩は共に片頭痛に対し有用と評価され、両群間に有意な差は認められなかった。

本剤及びロメリジン塩酸塩の片頭痛に対する全般改善度*による有効性評価

薬剤	判定時期	改善以上 (%)	軽度改善以上 (%)
本剤	4 週	27.0	61.7
	8 週	43.5	73.9
	12 週	42.6	73.0
ロメリジン	4 週	32.7	64.4
	8 週	44.6	66.3
	12 週	46.5	68.3

*:全般改善度：前駆症状、随伴症状及び頭痛発作状況の改善度

本剤及びロメリジン塩酸塩の片頭痛患者に対する有用度（医師による評価）

薬剤	有用以上 (%)	やや有用以上 (%)
本剤	44.3	75.7
ロメリジン	46.5	70.3

本剤の服用量をジメトチアジンとして1日60mg（スイッチOTCとした際の想定用量）とした本試験では、眠気の副作用の発現率は2.6%であり、両剤共に重篤な副作用は認められなかった。なお、本試験における本剤の眠気の副作用の発現率（2.6%）は、OTC医薬品の有効成分として服用されているクロルフェニラミンマレイン酸塩（6.2%）⁵⁾、ケトチフェンフマル酸塩（4.3%）⁶⁾、エメダスチンフマル酸塩（6.3%）⁷⁾、メキタジン（2.2%）⁸⁾と比較して同程度であった。

作用発現期間：

1) 片頭痛発作の頻度、程度、持続時間の軽減は、通常4週間以内に認められる。

	2) 緊張型頭痛の頭痛軽減は、通常 4 週間以内に認められる。 投薬期間制限医薬品に関する情報 本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。 (参考) 片頭痛の予防療は効果判定には少なくとも 2 ヶ月、有効性を確認したうえで、有害事象がなければ少なくとも 3 ヶ月、忍容性が良好であれば 6～12 ヶ月継続する。片頭痛のコントロールが良好となれば、予防薬を緩徐に減量し、可能であれば中止する⁹⁾。 また、緊張型頭痛の予防療は、薬物療法と非薬物療法があり、薬物療法は抗うつ薬を主体とし、3 ヶ月（最大 6 ヶ月）を目安に判断し、投薬の続行あるいは中止を考慮する¹⁰⁾。								
臨床での使われ方	頭痛は、機能性である一次性頭痛（片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛等）と器質的な原因を有する二次性頭痛（くも膜下出血等今までに経験したことがない激しい頭痛、薬剤の使用過多による頭痛）に分類される。 頭痛の診療ガイドライン 2021 では、本剤は頭痛頓挫薬ではなく、予防薬に分類される薬剤であり、抗セロトニン作用と抗ヒスタミン作用をもち、片頭痛及び緊張型頭痛の予防及び緩和に効能があると位置付けられている¹¹⁾。 慢性頭痛の特徴¹²⁾ <table><tr><td>片頭痛</td><td>一般人口の 8.4%が患っていると報告されている。20～40 代の女性に多い頭痛である。一般的には片側性、拍動性（脈打つような性状）の頭痛とされているが、そうではないこともある。一部の患者では閃輝暗点といった視野の症状が頭痛に先行する。光に対して敏感になったり、吐き気を伴ったりすることもある。日常生活に支障をきたすことが多い頭痛である。</td></tr><tr><td>緊張型頭痛</td><td>一般人口の 22%が患っていると報告されている。頭痛は圧迫されるような、あるいは締めつけられるような非拍動性で、多くは両側性である。通常では、動作による頭痛の増悪、吐き気の症状はみられないとされている。</td></tr><tr><td>群発頭痛</td><td>稀な頭痛である。男性に多いが、近年では女性も増えてきている。痛みは片側の目周囲に出現し、激しい痛み（片眼の奥がえぐられるような激しい痛み）を特徴とする。涙が出たり、目が充血したりする（頭痛と同側）。</td></tr><tr><td>薬剤の使用過多による</td><td>頭痛もちの方が、解熱鎮痛薬（薬局で購入できる市販薬を含む）の内服量が多くなることで生じる頭痛</td></tr></table>	片頭痛	一般人口の 8.4%が患っていると報告されている。20～40 代の女性に多い頭痛である。一般的には片側性、拍動性（脈打つような性状）の頭痛とされているが、そうではないこともある。一部の患者では閃輝暗点といった視野の症状が頭痛に先行する。光に対して敏感になったり、吐き気を伴ったりすることもある。日常生活に支障をきたすことが多い頭痛である。	緊張型頭痛	一般人口の 22%が患っていると報告されている。頭痛は圧迫されるような、あるいは締めつけられるような非拍動性で、多くは両側性である。通常では、動作による頭痛の増悪、吐き気の症状はみられないとされている。	群発頭痛	稀な頭痛である。男性に多いが、近年では女性も増えてきている。痛みは片側の目周囲に出現し、激しい痛み（片眼の奥がえぐられるような激しい痛み）を特徴とする。涙が出たり、目が充血したりする（頭痛と同側）。	薬剤の使用過多による	頭痛もちの方が、解熱鎮痛薬（薬局で購入できる市販薬を含む）の内服量が多くなることで生じる頭痛
片頭痛	一般人口の 8.4%が患っていると報告されている。20～40 代の女性に多い頭痛である。一般的には片側性、拍動性（脈打つような性状）の頭痛とされているが、そうではないこともある。一部の患者では閃輝暗点といった視野の症状が頭痛に先行する。光に対して敏感になったり、吐き気を伴ったりすることもある。日常生活に支障をきたすことが多い頭痛である。								
緊張型頭痛	一般人口の 22%が患っていると報告されている。頭痛は圧迫されるような、あるいは締めつけられるような非拍動性で、多くは両側性である。通常では、動作による頭痛の増悪、吐き気の症状はみられないとされている。								
群発頭痛	稀な頭痛である。男性に多いが、近年では女性も増えてきている。痛みは片側の目周囲に出現し、激しい痛み（片眼の奥がえぐられるような激しい痛み）を特徴とする。涙が出たり、目が充血したりする（頭痛と同側）。								
薬剤の使用過多による	頭痛もちの方が、解熱鎮痛薬（薬局で購入できる市販薬を含む）の内服量が多くなることで生じる頭痛								

		<table><tr><td>頭痛（薬物乱用頭痛）</td><td>である。3 ヶ月を超えて 1 ヶ月に 15 日以上頭痛が起こる。複合鎮痛薬等を月に 10 日以上服用している。</td></tr></table>	頭痛（薬物乱用頭痛）	である。3 ヶ月を超えて 1 ヶ月に 15 日以上頭痛が起こる。複合鎮痛薬等を月に 10 日以上服用している。
頭痛（薬物乱用頭痛）	である。3 ヶ月を超えて 1 ヶ月に 15 日以上頭痛が起こる。複合鎮痛薬等を月に 10 日以上服用している。			
		日常生活に支障をきたすことが多い片頭痛の治療薬には、トリプタン系薬剤、解熱鎮痛薬（非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs））等の急性期治療薬（頭痛発作時に行う治療）とロメリジン塩酸塩等の予防療法薬がある。予防療法の目的は、片頭痛発作の頻度、重症度、持続時間の軽減を図り、日常生活を改善することと、薬剤の使用過多による頭痛を予防することとされている。本剤は、片頭痛の予防薬に位置付けられている¹³⁾。 ガイドラインで推奨されている片頭痛の予防療法薬のうち、本邦で保険が適用される医薬品としてロメリジン塩酸塩（カルシウム拮抗薬）、バルプロ酸ナトリウム（抗てんかん薬）、プロプラノロール塩酸塩（β遮断薬）等がある。予防療法薬は保険適用の有無のほか、安全性の高い薬剤より開始される。第一選択薬の一つとして推奨されるロメリジン塩酸塩は、日本頭痛学会の頭痛専門医が片頭痛予防療法に対して第一選択薬として最も使用する頻度の高い薬剤（8割、2010 年調査時点）¹⁴⁾である。本剤は、ロメリジン塩酸塩と有効性は同程度であり、副作用は本剤のほうが多かったものの重篤な副作用はない¹¹⁾。また前述の予防療法薬（バルプロ酸ナトリウム、プロプラノロール塩酸塩）と比較しても、添付文書に記載すべき重大な副作用は報告されていない。 本剤は再評価を受ける 1989 年頃まで、ジヒドロエルゴタミン製剤と共に片頭痛の適応症を有する予防療法薬として本邦の医療現場で使用されてきた。その後、ロメリジン塩酸塩の比較臨床試験により、本剤とロメリジン塩酸塩の片頭痛予防効果がほぼ同等と評価され、日本神経学会発行の「慢性頭痛治療ガイドライン 2002」¹⁵⁾では、本剤及びロメリジン塩酸塩は片頭痛の保険適用を有する薬剤として挙げられていた。また、頭痛の診療ガイドライン 2021 では予防療法薬のロメリジン塩酸塩とほぼ同等の効果と記載されており¹⁶⁾、スイッチ OTC 化された場合、片頭痛の予防薬として考慮してもよいとされている¹³⁾。 なお、現在の最新の予防療法薬にはカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）関連新規片頭痛治療薬として、2021		

		年4月にガルカネズマブ、8月にエレヌマブ、フレマネズマブが承認され、使用可能となっている¹⁷⁾。 頭痛の診療ガイドライン 2021 CQII-3-13 片頭痛のその他の予防療法は有効か¹³⁾ 推奨 抗セロトニン薬であるジメトチアジンにはRCTの報告例はないが、二重盲検試験で有効性が報告されている。ジメトチアジンがスイッチOTC医薬品として認可される可能性があり(2021年9月現在)、片頭痛予防薬として考慮してもよい。 解説・エビデンス ジメトチアジンは強力な抗セロトニン作用、抗ヒスタミン作用、抗アナフィラキシー作用、抗潰瘍作用、軽度の交感神経遮断作用を有し、血小板から放出されたセロトニンによる血管収縮を抑制することで片頭痛発作を抑制すると考えられている^{18,19)}。また緊張型頭痛に対する予防効果も認められている¹⁹⁻²¹⁾。ジメトチアジンの臨床試験はいずれも古いものであり、RCTによる検討はなされていないが片頭痛の改善率は49～54%であり、ロメリジン、ジヒドロエルゴタミンと同程度の効果を有すると報告されている^{18,19,4,22,23)}。副作用は少ないが、眠気・口渇が認められることがある⁴⁾。スイッチOTC医薬品として認可されるにあたり、自己診断により受診機会を逃す可能性に対応するため、使用は「再発例に限る(以前に医師の診断・治療を受けた人に限る)」ことを原則とする適正使用が推奨される²⁴⁾。 ※上記ガイドラインの文献番号は本資料の引用順に合わせて修正 緊張型頭痛は、稀発反復性緊張型頭痛、頻発反復性緊張型頭痛、慢性緊張型頭痛等に分類される。日常生活に支障をきたす頻発反復性緊張型頭痛、慢性緊張型頭痛には治療が必要である。治療には、急性期治療薬と予防療法薬があり、薬物治療と非薬物治療がある。頭痛の頻度が少ない場合、急性期治療薬である解熱鎮痛薬が用いられるが、薬剤の使用過多による頭痛に注意が必要である。予防療法薬である本剤は、頻発反復性緊張型頭痛や急性期治療で改善が乏しい場合に考慮する¹¹⁾。 緊張型頭痛²⁵⁾
--	--	---

		<table><tr><td>稀発反復性緊張型頭痛</td><td>3 ヶ月を超えて、平均して 1 ヶ月に 1 日未満（年間 12 日未満）の頻度で生じる頭痛</td></tr><tr><td>頻発反復性緊張型頭痛</td><td>3 ヶ月を超えて、平均して 1 ヶ月に 1 日以上、15 日未満（年間 12 日以上 180 日未満）の頻度で生じる頭痛</td></tr><tr><td>慢性緊張型頭痛</td><td>1 ヶ月に 15 日以上（年間 180 日以上）の頻度で生じる頭痛</td></tr></table>	稀発反復性緊張型頭痛	3 ヶ月を超えて、平均して 1 ヶ月に 1 日未満（年間 12 日未満）の頻度で生じる頭痛	頻発反復性緊張型頭痛	3 ヶ月を超えて、平均して 1 ヶ月に 1 日以上、15 日未満（年間 12 日以上 180 日未満）の頻度で生じる頭痛	慢性緊張型頭痛	1 ヶ月に 15 日以上（年間 180 日以上）の頻度で生じる頭痛
稀発反復性緊張型頭痛	3 ヶ月を超えて、平均して 1 ヶ月に 1 日未満（年間 12 日未満）の頻度で生じる頭痛							
頻発反復性緊張型頭痛	3 ヶ月を超えて、平均して 1 ヶ月に 1 日以上、15 日未満（年間 12 日以上 180 日未満）の頻度で生じる頭痛							
慢性緊張型頭痛	1 ヶ月に 15 日以上（年間 180 日以上）の頻度で生じる頭痛							
		なお、群発頭痛は重症で、通常 OTC 医薬品での治療では改善しないため、医療機関での治療が必要である ¹¹⁾。						
安全性に関する情報(添付文書より)		副作用の概要： 再評価結果における安全性評価対象例 1325 例中、副作用は 441 例（33.3％）に認められた。主なものは、眠気 175 例（13.2％）等であった。また、6 ヶ月以上の長期投与の 16 例について、臨床検査値の異常変動が検討され、末梢血、肝・腎機能のいずれも問題となる検査所見は認められなかった。 重大な副作用： 該当しない その他の副作用（5％以上の副作用）： 眠気 175 件（13.2％）、口渇 90 件（6.8％）						
	禁忌・注意事項(添付文書より)	警告： 該当しない 禁忌： 1. フェノチアジン系化合物及びその類似化合物に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 昏睡状態にある患者〔昏睡状態が悪化するおそれがある。〕 3. バルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制剤の作用を延長し増強させる。〕 併用禁忌： 該当しない 併用注意： 中枢神経抑制剤、アルコール、降圧剤、アトロピン様作用						

		を有する薬剤 重要な基本的注意： 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように十分注意すること。
	習慣性、依存性、耽溺性について	該当しない
	毒薬、劇薬等への該当性について	該当しない
推定使用者数等	本邦における片頭痛及び緊張型頭痛の有病率は、それぞれ人口の8.4%（約840万人）²⁶⁾及び22%（約2200万人）²⁷⁾と推定されている。	
同種同効薬・類薬のスイッチOTC化の状況について	スイッチOTC化された同種同効薬・類薬はない。なお、本剤は、シクロオキシゲナーゼ阻害作用を有する解熱鎮痛薬（非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs））とも作用機序が異なる。 医療用から要指導・一般用への転用に関する評価検討会議において、片頭痛を効能・効果とするトリプタン系薬剤のOTC化に対して、否との見解が示されている。 その理由として、以下の報告がなされた。 1) 患者自身が自身の症状が片頭痛によるものと判断することが容易ではないこと。 2) 頭痛診療の場において、薬剤の使用過多による頭痛（薬物乱用頭痛）患者が多く、その原因に市販の解熱鎮痛薬とトリプタンがある。薬剤の使用過多による頭痛の発症を避けるためにも、適切な服薬指導と規制が必要であり、OTC化は現状ではリスクが高いこと。 なお、日本神経学会からは、適切な頭痛治療の観点からは、安易な解熱鎮痛薬、トリプタンの使用ではなく、片頭痛予防薬の内服調整により頭痛発作回数、重症度の軽減をはかることが先決との見解が示されている²⁸⁾。 本剤は、予防薬のロメリジン塩酸塩と同等の効果が確認され、トリプタン系薬剤で見られる虚血性心疾患様症状等の重大な副作用も報告されていない。 トリプタン系薬剤は「片頭痛」及び「群発頭痛」以外の頭痛には効果を発揮しない特異的治療薬であるが、本剤は、片頭痛、緊張性頭痛（緊張型頭痛）の効能・効果を有しており、OTC化された場合、解熱鎮痛薬（NSAIDs）	

	以外に新たな選択枠が広がると考えられる。																									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>本剤</th><th>トリプタン系薬剤 (スマトリプタン)²⁹⁾</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>要望された効能・効果</td><td>片頭痛の発作発現の予防、緊張型頭痛の発作発現の予防及び緩和（以前に医師の診断・治療を受けた人に限る）</td><td>片頭痛</td></tr> <tr> <td>医療用医薬品製剤の規制区分</td><td>該当しない</td><td>劇薬 処方箋医薬品</td></tr> <tr> <td>医療用医薬品の効能・効果</td><td>片頭痛、緊張性頭痛</td><td>片頭痛 (皮下注射剤：群発頭痛)</td></tr> <tr> <td>禁忌</td><td>1 フェノチアジン系化合物及びその類似化合物に対し過敏症の既往歴のある患者 2 昏睡状態にある患者 3 バルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者</td><td>脚注で記載</td></tr> <tr> <td>併用禁忌</td><td>該当しない</td><td>1 エルゴタミン 2 エルゴタミン誘導体含有製剤 3 5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬 4 MAO 阻害剤</td></tr> <tr> <td>重大な副作用</td><td>該当しない</td><td>1 アナフィラキシーショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明） 2 虚血性心疾患様症状（1%未満） 3 てんかん様発作（頻度不明） 4 薬剤の使用過多による頭痛（頻度不明）</td></tr> <tr> <td>薬剤の使用過多による頭痛</td><td>懸念されない</td><td>増えることが懸念される</td></tr> </tbody> </table>		本剤	トリプタン系薬剤 (スマトリプタン) ²⁹⁾	要望された効能・効果	片頭痛の発作発現の予防、緊張型頭痛の発作発現の予防及び緩和（以前に医師の診断・治療を受けた人に限る）	片頭痛	医療用医薬品製剤の規制区分	該当しない	劇薬 処方箋医薬品	医療用医薬品の効能・効果	片頭痛、緊張性頭痛	片頭痛 (皮下注射剤：群発頭痛)	禁忌	1 フェノチアジン系化合物及びその類似化合物に対し過敏症の既往歴のある患者 2 昏睡状態にある患者 3 バルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者	脚注で記載	併用禁忌	該当しない	1 エルゴタミン 2 エルゴタミン誘導体含有製剤 3 5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬 4 MAO 阻害剤	重大な副作用	該当しない	1 アナフィラキシーショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明） 2 虚血性心疾患様症状（1%未満） 3 てんかん様発作（頻度不明） 4 薬剤の使用過多による頭痛（頻度不明）	薬剤の使用過多による頭痛	懸念されない	増えることが懸念される	
	本剤	トリプタン系薬剤 (スマトリプタン) ²⁹⁾																								
要望された効能・効果	片頭痛の発作発現の予防、緊張型頭痛の発作発現の予防及び緩和（以前に医師の診断・治療を受けた人に限る）	片頭痛																								
医療用医薬品製剤の規制区分	該当しない	劇薬 処方箋医薬品																								
医療用医薬品の効能・効果	片頭痛、緊張性頭痛	片頭痛 (皮下注射剤：群発頭痛)																								
禁忌	1 フェノチアジン系化合物及びその類似化合物に対し過敏症の既往歴のある患者 2 昏睡状態にある患者 3 バルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者	脚注で記載																								
併用禁忌	該当しない	1 エルゴタミン 2 エルゴタミン誘導体含有製剤 3 5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬 4 MAO 阻害剤																								
重大な副作用	該当しない	1 アナフィラキシーショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明） 2 虚血性心疾患様症状（1%未満） 3 てんかん様発作（頻度不明） 4 薬剤の使用過多による頭痛（頻度不明）																								
薬剤の使用過多による頭痛	懸念されない	増えることが懸念される																								
	トリプタン系薬剤の禁忌 1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2 心筋梗塞の既往歴のある患者、虚血性心疾患又はその症状・兆候のある患者、異型狭心症（冠動脈攣縮）のある患者 3 脳血管障害や一過性脳虚血性発作の既往のある患者 4 末梢血管障害を有する患者 5 コントロールされていない高血圧症の患者 6 重篤な肝機能障害を有する患者 7 エルゴタミン、エルゴタミン誘導体含有製剤、あるいは他の 5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬を投与中の患者 8 モノアミンオキシダーゼ阻害剤（MAO 阻害剤）を投与中、あるいは投与中止 2 週間以内の患者																									
OTC 化された場合の使われ方	「苦しみからの解放」を宣言した京都頭痛宣言によれば、頭痛による生産性の低下により、毎年 2,880 億円の経済的損失を、日本経済にもたらしているとの報告がなされている³⁰⁾。 本邦における片頭痛の有病率は、人口の 8.4%（約 840 万人）と推定されており、そのうちの 74%の片頭痛有病者は日常生活に支障をきたしているにもかかわらず、定期的に医療機関を受診している者は少ない。片頭痛の有病率は 20～40 歳代の年齢層に多く、女性の有病率は男性の 3.6 倍																									

	とされている²⁶⁾。 世界保健機関（WHO）によれば、片頭痛は「仕事や日常生活に支障を来たす疾患」の第 19 位に位置づけられており、女性に限定すれば、さらに上位の第 12 位となっている³¹⁾。また、本邦の 2019 年国民生活基礎調査（令和 2 年 7 月 17 日、厚生労働省）³²⁾によれば、「頭痛」は女性の有訴者率が高い症状である。さらに、片頭痛の病態には女性ホルモンが関与していると考えられており、月経前から月経中に起こる片頭痛発作は持続時間が長く、痛みが強く、女性の QOL は大幅に低下するために、片頭痛発作の症状の改善は女性の QOL の向上に大きく貢献するものと考えられる。 一方、一般の生活者を対象とした、従来の OTC 医薬品にはない新たな薬効領域の OTC 医薬品の使用希望に関する調査によれば、片頭痛薬が OTC 医薬品として販売されることを生活者が強く希望していることが明らかとなった³³⁾。 片頭痛に有効な OTC 医薬品がない現在は、多くの片頭痛有訴者が頭痛の効能・効果を有する NSAIDs を使用している。NSAIDs は片頭痛の軽症例や初期例に対して有効ではあるが、その効果は限定的であり、予防的な連用や過剰使用による「薬剤の使用過多による頭痛」が問題となっている。 以上より、本剤をスイッチ OTC 化することは、OTC 医薬品を求める生活者の高いニーズに応えるとともに、特に有病率の高い女性の QOL 改善・向上に寄与すると考えられる。
関連するガイドライン等	頭痛の診療ガイドライン 2021
その他	一次性頭痛患者は、①どこを受診したらよいかわからない、②薬局・薬店で薬を買ったほうが病院受診より便利で楽、等の理由から病院を受診しないことが多い。一次性頭痛患者に対し専門医への受診を推進する方策として、①医療連携の推進（かかりつけ医からの紹介）、②頭痛に関する市民公開講座、マスコミによる啓発活動、③薬局・薬店の薬剤師の頭痛に関する知識の習得等があり、特に薬剤師が薬剤の使用過多による頭痛を理解することは重要である。薬局・薬店で OTC の解熱鎮痛薬を購入する際に、患者が相談する相手は薬剤師であり、薬剤師は一次性頭痛診療で重要な役割を担っていると報告されている³⁴⁾。 また、薬剤師は頭痛患者の判別、OTC 薬で対応可能な頭痛患者に対してはセルフケアをサポート、医療機関への受診勧奨を適切に行うことが必要である。その中でも、二次性頭痛や薬剤の使用過多による頭痛等の治療困難な頭痛が疑われる場合は、脳神経内科（神経内科）、脳神経外科、専門医への受診が推奨され、この頭痛医療における医療連携パス（受診勧奨）が必要であると回答した医師は 90%であったとの結果が報告されている³⁵⁾。

	以上から、頭痛患者がまず訪れる薬局・薬店の薬剤師が、頭痛に関する知識を持った上で頭痛患者に接し、受診勧奨の対象となる頭痛（薬剤の使用過多による頭痛、くも膜下出血等今までに経験したことがない激しい頭痛）が疑われた場合、医療機関への受診を勧奨することは、頭痛治療において重要である。 これらも踏まえ、適正使用の対応として、以下の対策が考えられる。 1) 自己判断により受診機会を逃す可能性に対応するため、対象者は「再発例に限る（以前に医師の診断・治療を受けた人に限る）」とし、「添付文書」、「チェックシート」を活用することにより、適正使用を図り、適切な注意喚起を行う。 2) 薬剤師が本剤の適正使用及び安全性確保のための勉強会を行うとともに、製造販売元が薬局・販売店向けの資料を提供する。また、製造販売元はホームページや各種情報提供により、生活者が頭痛に関する的確な知識を得られるように啓発を行う。 3) 頭痛ダイアリーは、セルフケアにおいても患者が自己の頭痛をよりよく把握することに寄与すると考えられるので、頭痛ダイアリーを本剤とともに提供する。
--	---

3. 候補成分の欧米等での承認状況

欧米等6か国での承認状況

一般用医薬品としての承認状況：
承認状況はない。

☐ 英国 ☐ 仏国 ☐ 独国 ☐ 米国 ☐ 加国 ☐ 豪州

〔欧米等6か国での承認内容〕

	欧米各国での承認内容（関連する箇所に下線）	
英国	販売名（企業名）	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名（企業名）	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
独国	販売名（企業名）	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	

	米国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	医療用医薬品としての承認状況		
	☒ 英国 ☒ 仏国 ☐ 独国 ☐ 米国 ☒ 加国 ☐ 豪州		
	〔備考〕		
	英国（販売名 Banistyl、発売年 1967 年）、仏国（販売名 Migristene、発売年 1965 年）、加国（販売名 Promaquid、発売年 1970 年）		

参考資料一覧

- 1) ミグリステン錠 20 添付文書 2021 年 4 月改訂（第 12 版，承継に伴う改訂）
- 2) 平成元年 9 月 5 日付薬発第 772 号厚生省薬務局長通知「医薬品再評価結果平成元年度（その 1）について」
- 3) ミグリステン錠 20 医薬品インタビューフォーム 2021 年 4 月改訂（第 14 版）
- 4) 後藤文男，ほか．臨床評価．1995；23：183-214．
- 5) ポララミン散 1% 錠 2mg シロップ 0.04% ドライシロップ 0.2% 医薬品インタビューフォーム 2020 年 3 月改訂（第 10 版）
- 6) ザジテンカプセル 1mg 医薬品インタビューフォーム 2021 年 10 月改訂（第 5 版）
- 7) レミカットカプセル 1mg 2mg 医薬品インタビューフォーム 2020 年 4 月改訂（第 9 版）
- 8) ゼスラン錠 3mg 小児用シロップ 0.03% 小児用細粒 0.6% 医薬品インタビューフォーム 2019 年 7 月改訂（改訂第 16 版）
- 9) In: 日本神経学会・日本頭痛学会・日本神経治療学会，editors. 頭痛の診療ガイドライン 2021 CQII-3-5 予防療法はいつまで続ける必要があるか．東京：医学書院；p. 210-212.

- 10) In: 日本神経学会・日本頭痛学会・日本神経治療学会, editors. 頭痛の診療ガイドライン 2021 CQIII-6 緊張型頭痛の予防療法はどのように行うか. 東京: 医学書院;p. 280-282.
- 11) In: 日本神経学会・日本頭痛学会・日本神経治療学会, editors. 頭痛の診療ガイドライン 2021 CQI-13 OTC 医薬品による頭痛治療をどのように指導するか. 東京: 医学書院;p. 38-40.
- 12) 慶応義塾大学医学部神経内科: 頭痛. [homepage on the Internet]. c 慶応義塾大学医学部[cited 2021/10/15]. Available from:
https://www.neurology.med.keio.ac.jp/information/info_headache.html
- 13) In: 日本神経学会・日本頭痛学会・日本神経治療学会, editors. 頭痛の診療ガイドライン 2021 CQII-3-13 片頭痛のその他の予防療法は有効か. 東京: 医学書院;p. 235-238.
- 14) 一般社団法人日本頭痛学会 片頭痛予防療法に関するアンケート集計結果. [homepage on the Internet]. c The Japanese Headache Society All rights Reserved. [cited 2021/10/15]. Available from:
http://www.jhsnet.org/dr_medical_enquete.html
- 15) 日本神経学会治療ガイドライン 慢性頭痛治療ガイドライン 2002. [homepage on the Internet]. c 一般社団法人日本神経学会. [cited 2021/10/15]. Available from: https://neurology-jp.org/guidelinem/pdf/zutuu_02.pdf
- 16) In: 日本神経学会・日本頭痛学会・日本神経治療学会, editors. 頭痛の診療ガイドライン 2021 CQII-3-7 Ca 拮抗薬（ロメリジン）は片頭痛の予防に有効か. 東京: 医学書院;p. 217-219.
- 17) 日本頭痛学会ニュースレダリー 第 42 号（2021 年 10 月）. [homepage on the Internet]. c 一般社団法人日本頭痛学会. [cited 2021/10/15]. Available from: https://www.jhsnet.net/pdf/newsletter_042.pdf
- 18) 筒井末春, ほか. 最新医学. 1973;28(2):344-348.
- 19) 岩根弘明, ほか. 最新医学. 1968;23(6):1238-1256.
- 20) 工藤義雄. 総合臨林. 1969;18(1):185-192.
- 21) 新城之介, ほか. 最新医学. 1967;22(12):2745-2748.
- 22) 梅崎博敏. 臨林と研究. 1979;56(8):2740-2748.
- 23) 喜多村孝一, ほか. 医学のあゆみ. 1977;102(13):904-919.
- 24) スイッチ OTC 医薬品とした場合の情報等（セルフメディケーションとしての位置づけ） 頭痛学会内部資料.
- 25) In: 日本神経学会・日本頭痛学会・日本神経治療学会, editors. 頭痛の診療ガイドライン 2021 CQIII-1 緊張型頭痛はどのように分類・診断するか. 東京: 医学書院; 2021. p. 266-268.
- 26) 坂井文彦. 神経進歩. 2002;46:343-349.
- 27) In: 鈴木則宏, editors. 頭痛診療ハンドブック. 東京: 中外医学社; 2009. p. 2-6.

- 28) スイッチ OTC 医薬品の候補となる成分の要望募集で提出された要望について. [homepage on the Internet]. c 厚生労働省 [cited 2021/11/10]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000185009.pdf>
- 29) イミグラン錠 50 添付文書 2021 年 4 月改定 (第 1 版)
- 30) 頭痛からの解放世界キャンペーン「苦しみからの解放」京都頭痛宣言. 2005 年 10 月 9 日.
- 31) The WORLD HEALTH REPORT 2001 -Mental Health: New Understanding, New Hope-. [homepage on the Internet]. c World Health Organization. [cited 2021/10/15]. Available from: http://www.who.int/whr/2001/en/whr01_en.pdf?ua=1
- 32) 2019 年国民生活基礎調査の概要. [homepage on the Internet]. c 厚生労働省 [cited 2021/10/15]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa19/dl/14.pdf>
- 33) 生活習慣病領域のスイッチ OTC に高い関心 - 購買意欲調査で判明. [homepage on the Internet]. c 薬事日報 [cited 2021/10/15]. Available from: <https://www.yakuji.co.jp/entry20319.html>
- 34) 橋本洋一郎, ほか. 医学のあゆみ. 2012;243(13):1038-1043.
- 35) 内藤結花, ほか. 昭和大学薬学雑誌. 2011;2(1):31-38.

＊ ＊ 2021 年 4 月改訂（第 12 版，承継に伴う改訂）
＊ 2018 年 10 月改訂

貯 法：室温保存
使用期限：外箱等に表示（使用期間 5 年）

日本標準商品分類番号
871149

片頭痛・緊張性頭痛治療剤

ミグリステン錠 20

ジメトチアジンメシル酸塩錠
Migristene®

承認番号	14700AMZ01054
薬価収載	1972年11月
販売開始	1972年11月
再評価結果	1989年9月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- フェノチアジン系化合物及びその類似化合物に対し過敏症の既往歴のある患者
- 昏睡状態にある患者〔昏睡状態が悪化するおそれがある。〕
- バルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制剤の作用を延長し増強させる。〕

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ミグリステン錠 20
有効成分 (1 錠中)	ジメトチアジンメシル酸塩 24.9mg (ジメトチアジンとして 20mg に相当)
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、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、白糖、ゼラチン、アラビアゴム末、安息香酸ナトリウム、沈降炭酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルナウバロウ

2. 性状

販売名	ミグリステン錠 20
性状・剤形	白色円形の糖衣錠である。
外形	
大きさ	直径 約 6.1mm 厚さ 約 3.7mm
重量	約 0.12g
識別コード	KW MS 20

【効能・効果】

片頭痛，緊張性頭痛

【用法・用量】

通常，成人にはジメトチアジンとして 1 日 60mg を 3 回に分けて経口投与する。

重症には必要に応じジメトチアジンとして 1 日 120mg まで増量することができる。

年齢，症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- 眠気を催すことがあるので，本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように十分注意すること。
- 制吐作用を有するため，他の薬剤に基づく中毒，腸閉塞，脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化することがあるので注意すること。

2. 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
中枢神経抑制剤 アルコール	相互に中枢神経抑制作用を増強することがあるので，減量するなど慎重に投与すること。	共に中枢神経抑制作用を有する。
降圧剤	相互に降圧作用を増強することがあるので，減量するなど慎重に投与すること。	共に降圧作用を有する。
アトロピン様作用を有する薬剤	相互に抗コリン作用を増強することがあるので，減量するなど慎重に投与すること。	共に抗コリン作用を有する。

3. 副作用

再評価結果における安全性評価対象例 1325 例中，副作用は 441 例（33.28％）に認められた。主なものは，眠気 175 例（13.21％）等であった¹⁾。

また，6 ヶ月以上の長期投与の 16 例について，臨床検査値の異常変動が検討され，末梢血，肝・腎機能のいずれも問題となる検査所見は認められなかった²⁾。

種類\頻度	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注1}	発疹等		
皮膚	光線過敏症		色素沈着
精神神経系	眠気	ふらつき，めまい，倦怠感，不眠	振戦，神経過敏等
消化器	口渇	胃不快感，悪心，胃痛，便秘，下痢	食欲不振，腹痛，軟便等
内分泌系			乳房痛，月経異常等
その他			熱感

注 1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。

4. 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。

5. 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及び授乳中の婦人には，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。〔妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

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，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

【薬物動態】

1. 吸収

（参考）

ラットにジメトチアジン 100mg/kg 単回経口投与後の血漿中ジメトチアジン濃度は，投与 2 時間後に最高値 0.4 μg/mL となり，24 時間後には消失した³⁾。

2. 分布

（参考）

ラットにジメトチアジン単回経口投与 2 時間後の体内分布は，

肝臓、肺に血漿の約 80～100 倍分布し、次いで腎臓、脾臓、脂肪組織、心臓、脳、腓腸筋の順であった。脳内濃度は血漿中濃度の約 5 倍であった。24 時間後の各組織内濃度は、いずれもゼロに近かった³⁾。

3. 代謝

健康成人 4 例にジメトチアジンカプセル 1mg/kg を単回経口投与したとき、ジメトチアジンは肝臓で代謝され、側鎖の脱メチル化、フェノチアジン核の S の酸化及び水酸化を受けた⁴⁾。(外国人によるデータ)

(承認用量：通常、1 日 60mg を 3 回に分けて経口投与する。)

4. 排泄

(参考)
ラットにジメトチアジン 100mg/kg を単回経口投与したとき、24 時間の未変化体の尿中排泄量は投与量の 0.03%，また胆汁中排泄量は 0.04%であった³⁾。

【臨床成績】

再評価結果における疾患別有効率は以下のとおりであった¹⁾。

表 1 臨床成績

疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率 (%)
片頭痛	153/250	61.2
緊張性頭痛	26/68	38.2

【薬効薬理】

薬理作用

1. 抗セロトニン作用
セロトニンによるモルモット気管支痙攣、ラット後肢足底部浮腫及びラット毛細血管透過性増大に対し、プロメタジンと同等ないしは 3 倍の拮抗作用を示した^{5), 6)}。
2. 抗ヒスタミン作用
ヒスタミンによるモルモット気管支痙攣に対し、プロメタジンよりやや強い抗ヒスタミン作用を示した^{5), 6)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：ジメトチアジンメシル酸塩 (JAN) [局外規]

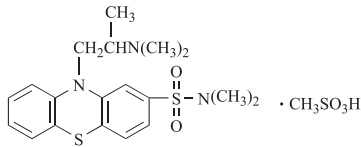
Dimetotiazine Mesilate

化学名：10-[2-(Dimethylamino)propyl]-N, N-dimethylphenothiazine-2-sulfonamide monomethanesulfonate

分子式：C₁₉H₂₅N₃O₂S₂・CH₄O₃S

分子量：487.66

化学構造式：



性状：淡黄色の粉末で、においはなく、味は極めて苦い。

水に極めて溶けやすく、メタノール、エタノール (95)、アセトン又はクロロホルムに溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点：約 170℃ (分解)

分配係数：3.09 [pH4.3, 1-オクタノール/緩衝液]

【包装】

ミグリステン錠 20：PTP100 錠 (10 錠×10)

【主要文献】

- 1) 岩根弘明ほか：最新医学，1968, 23(6), 1238 ほか
- 2) 筒井末春ほか：最新医学，1977, 32(6), 1182
- 3) 峰下鋈雄ほか：社内資料 (吸収、分布、排泄について，1970)
- 4) Jolles, G. et al. : Arch. int. Pharmacodyn. , 1968, 171(2), 449
- 5) Julou, L. et al. : Arch. int. Pharmacodyn. , 1966, 159(1), 70

6) 城戸良之助ほか：応用薬理，1968, 2(2), 173

*【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。

共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口

〒530-0005 大阪市北区中之島 3-2-4

☎ 0120-041-189

FAX 06-6121-2858



< 日本神経学会 見解 >

スイッチ OTC 医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	ジメトチアジンメシル酸塩
	効能・効果	片頭痛および緊張型頭痛の予防および緩和 (以前に医師の診断・治療を受けた人に限る)

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	1. OTC とすることの妥当性について 【薬剤特性の観点から】 妥当である 【対象疾患の観点から】 妥当である 【適正販売、スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 妥当である 〔上記と判断した根拠〕 ジメトチアジンメシル酸塩はわが国で1972年に承認されて以来、多くの片頭痛患者、緊張型頭痛患者に使用され、有効性と安全性が確認されている。片頭痛、緊張型頭痛の診断が適切になされていれば、国民のセルフメディケーションの選択肢として加えることにより、治療機会の拡大と健康の増進が期待でき、スイッチ OTC 薬とすることが妥当である。 2. OTC とする際の留意事項、課題点について すでに医師の診断および治療を受け、片頭痛あるいは緊張型頭痛であることが確認されている患者においてのみ使用すること。 〔上記と判断した根拠〕 片頭痛、緊張型頭痛以外の頭痛性疾患ならびに二次性頭痛に対する効果や安全性は確認されていない。 3. その他： 該当なし
	備考

< 日本脳神経外科学会 見解 >

スイッチ OTC 医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	ジメトチアジンメシル酸塩
	効能・効果	片頭痛および緊張型頭痛の予防および緩和（以前に 医師の診断・治療を受けた人に限る）

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	1. OTC とすることの妥当性について 【薬剤特性の観点から】 予防薬のロメリジン塩酸塩と同等の効果が確認され、トリプタン製剤のような重篤な副作用もなく、安全性が高いと考えられている。 【対象疾患の観点から】 片頭痛発作が、月に 2 回以上ある場合、急性期治療のみでは十分に治療ができない場合、急性期治療薬が使用できない場合、急性期治療薬の過剰な使用の場合を想定している。緊張型頭痛患者では、日常生活に支障がある場合に治療が必要である。予防療法としては鎮痛薬等の急性期治療では十分な効果が得られない場合、頭痛頻度が高く鎮痛薬の服用頻度が高い場合（概ね 5 日/月以上）が想定される。 【適正販売、スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 本剤は、片頭痛、緊張型頭痛の効能・効果を有しており、多くの患者の頭痛に有効性を示し、OTC 化された場合、解熱鎮痛薬以外に新たな選択枠が広がると考えられる。 〔上記と判断した根拠〕 トリプタン製剤は、「片頭痛」および「群発頭痛」以外の頭痛には効果を発揮しない特異的な治療薬であるが、前述したように本剤は、片頭痛、緊張型頭痛の効能・効果を有しており、多くの患者の頭痛に有効性を示し、OTC 化された場合、解熱鎮痛薬以外に新たな選択枠が広がると考えられるため。 2. OTC とする際の留意事項、課題点について 自己診断により受診機会を逃す可能性に対応するため、「再発例に限る〔以前に医師、可能であれば頭痛専門医、の診断・治療を受けた人に限るとし、「添付文書」「チェックシート」を活用することにより、適正使用を図り、適切な注意喚起を行う必要がある。
-----------------------	--

	薬剤師に対しては、本剤の適正使用法及び安全性確保のための講習会（Web 方式も可）を開催するとともに、薬局・販売店向けに資料を提供する。 頭痛ダイアリーの提供も予定する必要がある。 〔上記と判断した根拠〕 本剤の間違った使用法を限りなく減らすため。 3. その他 要指導医薬品から一般用医薬品へ移行されても、薬剤師のみが販売可能な第一類医薬品にとどめることを要望する。
備考	

< 日本臨床内科医会 見解 >

スイッチ OTC 医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	ジメトチアジンメシル酸塩
	効能・効果	片頭痛、緊張性頭痛

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	1. OTC とすることの妥当性について 【薬剤特性の観点から】 薬理作用として、抗セロトニン作用と抗ヒスタミン作用が挙げられ、診療ガイドライン上も片頭痛予防薬としてのポジションを占めている。また他の予防薬に比して緊張型頭痛にも効用があり、幅広い頭痛をカバーしているという特性から、OTC 化に求められるタイプの薬剤と言える。 一方で臨床試験としては、前世紀にロメリジンとの比較試験で有効性・安全性に有意差がないことを証明されているが、最近の臨床試験や RCT が存在しないことは、一定の注意が必要と思われる。 また、一般に片頭痛予防薬の判定には少なくとも 2 ヶ月の内服が必要であり、継続期間や減量についての指導も必要であり、これらの点では片頭痛予防薬としての OTC 化に際する大きな危険性と言える。 最後に副作用として、頻度が低いものの、眠気やふらつき、消化器症状についても OTC 化に際しては的確な指導が前提になる。
	【対象疾患の観点から】 片頭痛、緊張型頭痛については、周囲に相談ができず医療機関にも受診していない患者がたいへん多いという知見は周知の事実である。この点において、患者側から考慮すると片頭痛予防薬・緊張型頭痛の治療薬としての OTC 化の意義は大きいと考えられる。また、片頭痛予防薬としては他の選択薬も多く、本剤適正使用で有効でない場合は薬剤師や医療機関への相談を促し、受診前の「頭痛難民」を減らすための一助になるとと思われる。 【適正販売、スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 本剤の適正販売・スイッチ化に際し、的確な指導の下で患者側の理解が得られていれば社会的にも医療側にも問題はないと思われる。特に時間的に医療機関に受診しづらい労働世代にとっては、1 つの治療選択肢として大きなメリットになると思われ、働き方改革

	の流れの中で社会的な労働時間確保につながる可能性が挙げられる。さらに予防薬が効かないから医療機関に相談してみようという社会の流れができることも考えられる。反面、適正使用ができず使用過多やその副作用による重大事故発生などに関してもわずかながら危険性をはらんでいることは重要である。 〔上記と判断した根拠〕 「頭痛のため勤務ができないまたは阻害される」、「日常生活の負担になっている」など、いわゆる疾患による burden の大きさはすでに数多く報告されている。一方で頭痛診療を行う医療機関では、予防薬としての本剤使用はさほど多くないと推定される。このような事実を基に、あくまで適正使用・指導下での OTC 化を議論するメリットがあると考えられる。 2. OTC とする際の留意事項、課題点について 1. 適正な使用の指導や監視をだれが行うか。 適正使用を患者に委ねるリスクは大きいと考えられる。 医師・薬剤師の的確な指導が大前提になる。 特に、薬剤師の存在が大きくなることが予想される。 「おくすり手帳」の十分な活用が必要で、ここに OTC 化薬品の記載も必要性がクローズアップされる。 「頭痛診療ネットワーク」を地域で構築し、キーとなる薬剤師が医療機関に相談しやすい体制を、最寄りの地域ごとに構築しておくべき。 2. 効果判定に要する時間の説明や、継続の忍容性、減量に関する適切な指導は薬剤師に委ねられることが必然的に多くなる。 〔上記と判断した根拠〕 初回頭痛診断時の医師の指導の重要性はもちろんであるが、患者を指導する機会が最も多くなるのが薬剤師であり、その重要性が増すと考えられる。患者側からは、医療機関受診という時間を節減する handy さから OTC 化薬品を選択する可能性が高くなることは当然予想される。これに対するリスク管理として、単に最前線での患者指導のみならず、指導ツールなどのソフト面の充実や、地域での頭痛診療に関するハード的なインフラシステムを構築しておく必要がある。 3. その他 効能に片頭痛、緊張型頭痛、と記載する場合、片頭痛予防薬と急性期薬を患者が混同する危惧がある。記載法としては問題ないかもしれないが、指導に際しては十分な補足説明が必要と思われる。
備考	医療現場ではこの種の薬の OTC 化に関して、over-use などの不適正使用の危険性を危惧する声は多々ありますが、学会の診療ガイドラインで先行する形で本剤の OTC 化の可能性が記載されており、ア

	カデミアの容認姿勢がうかがえる。また、片頭痛予防薬として、抗てんかん薬、β遮断薬、抗うつ薬やCa拮抗薬と同列のグループB（ある程度有効）に分類されている事実もOTC化容認へ向けて重要な判断基準になると考えられる。
--	--

要望の取下げについて

スイッチ OTC 化の要望が提出されていた酒石酸トルテロジン（平成 29 年度要望）及び栄養成分 31 成分（平成 30 年度要望）について、今般、要望者より、当該成分のスイッチ OTC 化の要望を取り下げる旨の連絡があり、受理したので報告します。

要望の概要

成分名	要望する効能・効果	要望のあった成分に対応する医療用医薬品
酒石酸トルテロジン	女性の突然起こる我慢できない強い尿意およびそれに伴う尿失禁、頻尿	デトルシトールカプセル
栄養成分 31 成分	虚弱体質・病中病後・食欲不振・発熱性消耗疾患・低栄養などの栄養障害の場合の栄養補給	エンシュア・リキッド

