

品 目 一 覧

成 分 名	投与経路	備 考	ページ
フルルビプロフェン (貼付)	経 皮	抗炎症薬	2
ナジフロキサシン (外用)	経 皮	抗菌薬含有製剤	7
レバミピド (経口)	内 服	胃粘膜保護薬	11
コレスチミド (経口)	内 服	コレステロール吸収阻害薬	16
ベンダザック (外用)	経 皮	抗炎症薬	22
クロベタゾン酪酸エステル (外用)	経 皮	副腎皮質ステロイド	26
トラニラスト (点眼)	点 眼	抗アレルギー性点眼薬	33
アンレキサノクス (点鼻)	点 鼻	抗アレルギー性点鼻薬	38
オフロキサシン (点眼)	点 眼	抗菌薬含有製剤	43
ノルフロキサシン (点眼)			48
オメプラゾール (経口)	内 服	プロトンポンプ阻害薬	52
ラベプラゾールナトリウム (経口)			59
ランソプラゾール (経口)			66
デキサメタゾン (口腔内用)	粘 膜	副腎皮質ステロイド	73
アルファカルシドール (経口)	内 服	ビタミンD ₃ 製剤	78
カルシトリオール (経口)			85
ドンペリドン (経口)	内 服	消化管運動調整薬	92
フドステイン (経口)	内 服	去痰薬	98

成分名フルルビプロフェン（医療用販売名 アドフィードポップ）

はじめに：本仕様書には、一般用医薬品への転用の合理性について、医療用医薬品の情報および諸外国での転用状況などを踏まえて記載した。さらに、一般用医薬品が安全に効果的に使用されるために、対象薬の販売にあたって薬剤師の関与が必須であるかどうか、対応する薬剤師について研修が必要かどうかについて、薬ごとに評価し提案した。また、使用者の安全を確保するために必要な対応策や販売実践ガイドランスの作成の要否についても記載した。

一般用医薬品としての効能効果、用法用量は、医療用医薬品のものを参考に、セルフメディケーションに適した効能効果、用法用量に置き換えた。疾病によって医師の初回診断が必要と考えられる場合にはその旨も記載した。また、長期連用が適当でないと考えられるものについては、最大包装量制限を設けた。

なお、平成 18 年の薬事法改正を受け、平成 21 年 6 月より一般用医薬品の販売制度は大幅に変わる。リスクが高いものから第一類医薬品、第二類医薬品、第三類医薬品の 3 つに分類され、その分類に応じて、販売方法が異なる。第一類は薬剤師による情報提供が義務、第二類は薬剤師または登録販売者による情報提供が努力義務となっている。なお、どの分類であっても相談対応は義務である。

当然のことながら、本仕様書に掲載された医薬品成分が医療用から一般用医薬品へ転用された当初は第一類医薬品に分類される。

1. 一般用医薬品への転用の合理性とその条件

(1) 一般用医薬品への転用の合理性

本剤は、医療用医薬品として特段の問題なく使用されてきている。対象となる症状は急性症状であり、早期に対応することが治療効果を高めることから、セルフメディケーションの中で本剤を使用できることは消費者にとって大きな利点となる。また、貼付剤の使用感や基剤による副作用などを考慮すると、選択肢が多いことは消費者にとってプラスになると考えられる。

すでに貼付剤として転用されているケトプロフェンには、光線過敏症発現の可能性が指摘されているが、モルモットを用いた光アレルギー感作試験および健常人でのパッチテストにおいて、本剤にはそのような有害作用がないことが確認されている。一方、医療用医薬品としては、アスピリン喘息が禁忌となっているが、この点はすでに一般用医薬品に転用されているインドメタシンおよびフェルビナクの貼付剤と同じであり、販売時の薬剤師の関与により問題を未然に防ぐことができると考えられる。

以上の点を総合的に判断すると、消費者のベネフィットの方がリスクを上回るので、転用は有用であると考えられる。

(2) 転用の条件

本剤の転用に当たっては、すでに同効薬について転用の実績があるので、薬剤師に対する研修や販売実践ガイドランスは必要ではないが、新発売時には製品の効果、安全性、使用上の注意について資料説明を受けることが望まれる。また、販売時には、骨折の可能性についての判断、およびアスピリン喘息、気管支喘息などの既往についての確認に関して薬剤師が関与することが望まれる。

2. 一般用医薬品としての有効性について

(1) 対象疾患の病態、症状

一般用医薬品としては、骨関節や筋肉の急性の炎症に伴う痛みなどが対象となる。

(2) 一般用医薬品としての効能に対する有効性

効能：肩こりに伴う肩の痛み、腰痛、筋肉痛、肘の痛み（テニス肘など）、腱鞘炎（手・手首の痛み）、関節痛、打撲、捻挫

有効性：医療用医薬品としての実績から、1日1～2回貼付によって有効性は確保されるものと考えられる。（すでに一般用医薬品に転用されている他の NSAIDs 貼付剤と同様）

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

①薬剤間相互作用：特に大きな問題となる相互作用はないと考えられる。

②留意すべき副作用とその対処方法：使用成績調査から、喘息発作の誘発が報告されている。喘息発作は貼付後数時間で発現するとされているが、頻度は不明である。薬剤師は販売時に、アスピリン喘息、気管支喘息などの既往について確認をするとともに、既往歴がない場合でも、初期症状（乾性ラ音、喘鳴、呼吸困難など）が発現した場合には中止するように指導する。

また、そのほかの副作用として、瘙痒、発赤、発疹、かぶれ、ヒリヒリ感が報告されており、症状がひどい場合には中止する。高齢者では、貼付部の皮膚の状態に注意しながら慎重に使用する。これらのことは、すでに一般用医薬品として販売されている他の NSAIDs 貼付剤と同様の注意を記載することで対応可能と考えられる。

③消費者による的確な症状・疾患把握の可否：本剤の対象となる症状は、肩こりに伴う肩の痛み、腰痛、筋肉痛、肘の痛み（テニス肘など）、腱鞘炎（手・手首の痛み）、関節痛、打撲、捻挫であり、消費者は的確に判断できると考えられる。

④重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響：本剤は原因療法薬ではなく、対症療法薬であるため、骨折などによる痛みに対しては医師の治療を受けることが必要となる。捻挫も骨折がある場合が考えられるため、症状が重い場合には、いったん医師の診察を受けることが勧められる。骨折については、薬剤師の関与により受診勧奨を行うことができる。また、一般的な本剤の対象となる運動・外傷などによる痛み・炎症は3～4日程度で症状が改善するが、症状が長期にわたる場合や全身性の場合には他の疾患による可能性もある。皮膚に感染症のある場合は、感染を不顕性化するおそれがある。

⑤医師の初回診察の必要性：必要ないと考えられる。

⑥同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性：腰痛、肩こりによる痛みなどに繰り返し使用される可能性はあるが、本剤の副作用としては軽度の皮膚症状が主なものであり、大きな危険性はないと考えられる。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

・1) 本剤または他のフルルビプロフェン製剤に過敏症の既往歴、2) アスピリン喘息またはその既往には、医療用医薬品としての扱いと同様に禁忌とする。

・貼付部位について、眼の周囲、粘膜、病変を伴う患部（感染、傷口、湿疹、かぶれなど）への使用は禁忌とする。

・汗をかいたり、患部がぬれているときは、よく拭き取ってから貼付する。

・連続2週間以上の使用は避ける。（従来的一般用医薬品のNSAIDs貼付剤に準じる）

(2) 有効性

医療用医薬品としての適応から判断して、肩こりに伴う肩の痛み、腰痛、筋肉痛、肘の痛み（テニス肘など）、腱鞘炎（手・手首の痛み）、関節痛、打撲、捻挫などに有効であると考えられる。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

①用法・用量

1日1〜2回患部に貼付する。（すでに一般用医薬品に転用されている他のNSAIDs貼付剤に準ずる）

②効能・効果

肩こりに伴う肩の痛み、腰痛、筋肉痛、肘の痛み（テニス肘など）、腱鞘炎（手・手首の痛み）、関節痛、打撲、捻挫

(4) 最大包装量制限

1包装14枚まで（ただし、1枚40mg：10cm×14cmまたは1枚80mg：14cm×20cm）

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

骨折の可能性についての判断、およびアスピリン喘息、気管支喘息などの既往についての確認に関して薬剤師が関与することが望まれる。

(6) 薬剤師の研修

必要なし。

(7) 販売実践ガイドランスの要否

ガイドランスは必要ではないが、新発売時には製品の効果、安全性、使用上の注意について資料説明を受けることが望まれる。

5. 付帯資料

(1) 医療用医薬品としての開発の経緯

フルルビプロフェンは、強力なプロスタグランジン生合成阻害作用を有する非ステロイド性消炎鎮痛剤であり、既に経口剤として各種炎症性疼痛疾患に幅広く使用されており、その有効性および安全性は確立されている。炎症局所への直接効果、非ステロイド性消炎鎮痛剤特有の副作用の軽減化を意図して貼付剤化が検討され、1988年3月にフルルビプロフェンの貼付剤が製造承認された。その後、2007年4月にアドフィードからアドフィードパップ40mgへの名称変更の承認がされた。また、2008年3月には、大判サイズであるアドフィードパップ80mgの承認もされた。

本剤は6年の再審査期間を受け、再審査結果は1998年3月12日に公示された。

(2) 医療用医薬品としての位置付け

本剤は、非ステロイド性消炎鎮痛剤貼付剤であり、経口剤に比べ(1)標的組織に対する効果(2)効果の持続化(3)胃腸障害などの全身性副作用の軽減化(4)投薬管理の簡便化等の利点が考えられる。変形性膝関節症を対象としたフルルビプロフェン経口錠との二重盲検比較試験、外傷後の腫脹・疼痛、および筋肉痛に対するイブプロフェン経口錠との二重盲検比較試験などにおいて、臨床効果は同等であるにもかかわらず、副作用においては経口錠でみられた胃腸障害は全く認められなかった。副作用として発赤、かぶれ等の軽度な皮膚症状が発現したに過ぎず、貼付剤の臨床的有用性が確認されている。

(3) 医療用医薬品の有効性

①用量反応試験

貼付剤中のフルルビプロフェンの至適濃度が検討された。変形性膝関節症患者80例を対象に、1枚(13.6cm×10cm 膏体12g)あたりフルルビプロフェンを0、40、80、160mg含有した貼付剤を、1回1枚、1日2回、投与期間を2週間とし、膝の痛み貼付した。その結果、最終全般改善度の改善率(中等度改善以上)は、フルルビプロフェンを0、40、80、160mg含有した各群で、それぞれ31.6%、57.1%、45.5%、64.7%であり、各群間には差が認められなかったことから、40mg/1枚が至適濃度とされた。

持続性疼痛疾患(変形性関節症、肩関節周囲炎、腱鞘炎、頸肩腕症候群)221例を対象にフルルビプロフェンの有効性等が検討された。基剤及びフルルビプロフェン40mg含有貼付剤を、同一患者内に交差して、1日2回、1回1枚、6日間貼付した結果、フルルビプロフェン含有貼付剤群が基剤群より有意に優れ、また、患者自身の評価における優劣判定についても、同様の結果であった。

②比較試験

変形性膝関節症173例を対象に、フルルビプロフェン40mg含有貼付剤及びフルルビプロフェン内服剤(40mg/錠)について、貼付剤は1日2回、1回1枚、内服錠は1日3回、1回1錠を4週間投与した結果、最終全般改善度は貼付剤と内服剤に有意な差は認められなかった。しかし、貼付剤に起因すると考えられる全身性副作用の発現はなく、かぶれ、発赤等の皮膚症状3例が認められるのみであったのに対して、内服剤に起因すると考えられる全身性副作用として消化管障害、浮腫、口内炎等9例が発現し、概括安全度ではフルルビプロフェン貼付剤が内服剤より優る傾向が認められた。

(4) 医療用医薬品としての安全性

①副作用：アドフィード再審査結果時において、総症例18,764例中、副作用が認められたのは326例(1.74%)556件で、その主なものは痒痒218件(1.16%)、発赤210件(1.12%)、発疹102件(0.54%)等であった。

②重大な副作用：喘息発作の誘発(アスピリン喘息)

喘息発作を誘発することがあるので、乾性ラ音、喘鳴、呼吸困難感等の初期症状が発現した場合は使用を中止すること。なお、本剤による喘息発作の誘発は、貼付後数時間で発現している。自発報告により認められている副作用のため頻度不明。

- ③高齢者への投与：高齢者では貼付部の皮膚の状態に注意しながら慎重に使用すること。
- ④妊婦、産婦、授乳婦等への投与：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。妊婦に対する安全性は確立していない。
- ⑤小児に対する投与：小児等に対する安全性は確立していない。使用経験が少ない。
- ⑥禁忌：
- 1) 本剤又は他のフルルビプロフェン製剤に対して過敏症の既往歴のある患者
 - 2) アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者（喘息発作を誘発することがある）
- ⑦慎重投与：気管支喘息のある患者
- 気管支喘息患者の中にはアスピリン喘息の患者も含まれており、それらの患者では喘息発作を誘発することがある
- ⑧相互作用（併用禁忌のみ）：併用禁忌はない。

（5）本剤の安定性等

有効成分の安定性については、シャーレ（開封）での試験（室温・2年3ヵ月、20℃・70%・R.H.・2年3ヵ月、40℃・80%R.H.・3ヵ月、40℃・90%R.H.・1ヵ月、50℃・50%R.H.・1ヵ月、紫外線照射3ヵ月）および透明ガラス瓶（気密容器）での試験（60℃・1ヵ月）において、性状・乾燥重量・含量の変化はなく、分解物は検出されていない。

参考文献

- 1) インタビューフォーム（2008年9月改訂第4版）
- 2) 製品情報概要（科研製薬株式会社）

成分名ナジフロキサシン（医療用販売名 アクアチムクリーム・ローション）

はじめに：本仕様書には、一般用医薬品への転用の合理性について、医療用医薬品の情報および諸外国での転用状況などを踏まえて記載した。さらに、一般用医薬品が安全に効果的に使用されるために、対象薬の販売にあたって薬剤師の関与が必須であるかどうか、対応する薬剤師について研修が必要かどうかについて、薬ごとに評価し提案した。また、使用者の安全を確保するために必要な対応策や販売実践ガイドの作成の要否についても記載した。

一般用医薬品としての効能効果、用法用量は、医療用医薬品のものを参考に、セルフメディケーションに適した効能効果、用法用量に置き換えた。疾病によって医師の初回診断が必要と考えられる場合にはその旨も記載した。また、長期連用が適当でないと考えられるものについては、最大包装量制限を設けた。

なお、平成 18 年の薬事法改正を受け、平成 21 年 6 月より一般用医薬品の販売制度は大幅に変わる。リスクが高いものから第一類医薬品、第二類医薬品、第三類医薬品の 3 つに分類され、その分類に応じて、販売方法が異なる。第一類は薬剤師による情報提供が義務、第二類は薬剤師または登録販売者による情報提供が努力義務となっている。なお、どの分類であっても相談対応は義務である。

当然のことながら、本仕様書に掲載された医薬品成分が医療用から一般用医薬品へ転用された当初は第一類医薬品に分類される。

1. 一般用医薬品への転用の合理性とその条件

(1) 一般用医薬品への転用の合理性

ナジフロキサシンはニューキノロン系抗菌薬であり、*Propionibacterium* spp. (*P. acnes*) 及び *Staphylococcus* spp. に対する抗菌作用を有することから外用剤として尋常性ざ瘡（多発性炎症性皮疹を有するもの）に対する臨床的有用性が確認され、1993 年 4 月に製造承認を得て同年 9 月発売に至った。

その後、毛包炎、尋常性毛瘡に対する適応症が追加され、1999 年 6 月には、尋常性ざ瘡（多発性炎症性皮疹を有するもの）を適応症としたローション剤が発売された。

アクアチムクリームが 1993 年 9 月 1 日より販売開始され、15 年が経過したが、その間、市販後の尋常性ざ瘡使用成績調査との計 4,174 例における副作用発現率は 1.44%で経過した。また、ニューキノロン系抗菌薬の経口剤と違い、光線過敏症の報告例がないのも特徴である。これらのことから一般用医薬品として使用しても安全性が確保できるものと考えられる。

また尋常性ざ瘡（多発性炎症性皮疹を有するもの）、いわゆるにきびは、思春期のみならず成人してからも悩むことの多い皮膚疾患であるが、現在の一般用医薬品外用薬はサルファ剤あるいはイブプロフェンピコノールまたはイオウ製剤などであり、より効力の強い薬剤の登場が待たれている。したがって、本成分を一般用医薬品として転用することで、より有効性、利便性が増すものと考えられる。

(2) 転用の条件

すでにサルファ剤含有外用剤が「にきび」等を適応として、一般用医薬品として販売されていることから、とくに研修等は要しないと考えるが、本剤の販売に当たる薬剤師は本

剤の特性と適用について十分な知識を得たうえで、適切に販売することが必要である。

2. 一般用医薬品としての有効性について

(1) 対象疾患の病態、症状

一般用医薬品としては、にきび、おできが対象となる。

(2) 一般用医薬品としての効能に対する有効性

尋常性ざ瘡〔ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）〕患者 519 例における有効率（有効以上）は、67.1%（348/519）であった。また、多発性炎症性皮膚疹を有する尋常性ざ瘡〔ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）〕における有効率（有効以上）は、81.3%（39/48）であった。毛包炎（表在性皮膚感染症）、尋常性毛瘡（深在性皮膚感染症）患者 63 例における有効率（有効以上）は 81.0%（51/63）であった。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

①薬剤間相互作用：特になし

②留意すべき副作用とその対処方法：本剤は長年医療用としての使用実績があり、重篤な副作用の発現報告はないが、皮膚刺激作用が発現することがあり、そのような症状が発現したら使用を中止するよう指導する。

③消費者による的確な症状・疾患把握の可否：にきび、おできの場合、外観や皮膚の腫脹、痛みがあることから消費者による的確な症状の把握は容易である。

④重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響：5～6 日使用後、無効の場合、薬剤師が受診勧奨を含め適切な指導を行う必要がある。

⑤医師の初回診察の必要性：特になし

⑥同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性：不適切な繰り返し使用による危険性に関するエビデンスは現在存在しない。長期連用による耐性菌の発現の可能性がある。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

- ・患者への禁忌は定められていない。
- ・低出生体重児、新生児、乳児、幼児への使用は原則として行わない。

(2) 有効性

医療用医薬品としての適用から、にきび、おできに対して有効であると考えられる。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

①用法・用量

適量を 1 日 2 回、患部に塗布する。なお、にきびに対しては洗顔後、患部に塗布する。

②効能・効果

にきび、おでき

(4) 最大包装量制限

クリーム・軟膏 1 本 5g（1%）

ローション 1本 10mL (1%)

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

薬剤師は、本剤の使用にあたっては、重症な化膿性疾患には使用しないことを指導する。また、5~6日症状の改善が認められない場合は本剤を中止するよう指導し、医療機関等へ受診勧奨する。耐性菌の発現を防ぐため、治療上必要な最小限の期間(2週間以内)の使用にとどめることについても指導する。

(6) 薬剤師の研修

特に必要としない

(7) 販売実践ガイドンスの要否

耐性菌の発現防止と、副作用の早期発見と対処に関するガイドンスが必要である。

5. 付帯資料

(1) 医療用医薬品としての開発の経緯

ナジフロキサシンは1980年8月に大塚製薬株式会社で合成された三環性のベンゾキノリン骨格を有する新規キノロン系合成抗菌剤であり、世界で初めての新キノロン系外用剤である。1987年よりアクアチムクリーム[®]の臨床試験を開始し、*Propionibacterium* spp. (*P. acnes*)及び*Staphylococcus* spp.に対する抗菌作用及び尋常性ざ瘡(多発性炎症性皮膚疹を有するもの)に対する臨床的有用性が確認され、1993年4月に製造承認を得て同年9月発売に至った。1998年8月に、毛包炎、尋常性毛瘡に対する適応症が追加された。1999年6月には、尋常性ざ瘡(多発性炎症性皮膚疹を有するもの)を適応症としたローション剤が発売された。2000年12月に、クリーム、ローションとも「効能・効果」及び「用法・用量」に変更なしとの内容の再審査結果が公表された。また、2003年8月には毛包炎、尋常性毛瘡を適応としたアクアチム軟膏1%が発売された。

2007年2月に医療事故防止対策の一環として「アクアチムクリーム」から「アクアチムクリーム1%」、「アクアチムローション」から「アクアチムローション1%」への販売名変更が承認され、2007年6月に薬価収載された。

(2) 医療用医薬品の位置付け

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、ざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)には、1)主に皮膚分泌抑制作用(プレグナンジオール)、2)主にニューキノロン系抗菌薬(ナジフロキサシン)、3)リンコマイシン系抗生物質(ダラシン)その他などが報告されている。

本剤は、ニューキノロン系抗菌薬に分類され、細菌のDNAの高次構造を変換するDNAジャイレースに作用し、DNA複製を阻害することにより殺菌的に作用する。各種耐性菌(適応菌種)に対して抗菌力を示し(in vitro)、耐性が獲得されにくい(in vitro)。

(3) 医療用医薬品の有効性

①用量反応試験：該当資料なし

②比較試験：該当資料なし

③尋常性ざ瘡〔ざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)〕患者519例を対象に1日2回朝・夕、洗顔後、患部に4週間塗擦した一般臨床試験及び二重盲検試験における有効率(有効以上)は、

67.1% (348/519) であった。

更に、多発性炎症性皮疹を有する尋常性ざ瘡〔ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）〕を対象とした二重盲検試験における有効率（有効以上）は、81.3% (39/48) であり、炎症性皮疹の減少及び炎症程度の改善が認められた。

毛包炎（表在性皮膚感染症）、尋常性毛瘡（深在性皮膚感染症）患者 63 例を対象に 1 日 2 回 1 週間塗布した一般臨床試験における有効率（有効以上）は 81.0% (51/63) であった。

（４）医療用医薬品としての安全性

①副作用：クリーム剤…総症例 4,174 例中副作用は 60 例(1.44%)に認められた。主な副作用として以下の皮膚症状(そう痒感、刺激感、発赤、潮紅、丘疹、顔面の熱感、接触皮膚炎、皮膚乾燥、ほてり感)が 1%未満であった。

ローション剤…総症例 170 例中、塗布時の刺激感が 18 例(10.6%)に認められた。

②重大な副作用：特に認められない。

③高齢者への投与：該当資料なし。

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(使用経験が少ない)。

⑤小児に対する投与：低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

⑥禁忌：記載なし。

⑦慎重投与：低出生体重児、新生児、乳児、幼児

⑧相互作用（併用禁忌のみ）：併用禁忌の記載なし。

（５）本剤の安定性等

有効成分の安定性については、長期保存試験において、室温・36 カ月・ガラス容器密閉遮光において水分がわずかに増加した以外に変化は認められなかった。また苛酷試験において、50±2℃6 カ月、40±1℃・75±5%RH・12 カ月・ガラス容器密閉遮光の条件では、水分がわずかに増加した以外に変化は認められなかった。また苛酷試験において、白色蛍光灯 1,000Lux・6 カ月・ガラスシャーレ開放の条件化では、微黄色に変化し、溶状は黄色に変化した。分解物をわずかに認めた。

参考文献

- 1) 今日の治療薬 2009 (南江堂)
- 2) 添付文書 (2008 年 3 月改訂)
- 3) インタビューフォーム (2008 年 7 月改訂)
- 4) インタビューフォーム吉田博他：脂質異常症ナビゲーター (メディカルレビュー社) 56-57 (2003)
- 5) インタビューフォーム (2007 年 3 月改訂)
- 6) 桜井健司 他：脈管学 28(9), 597-604(1988)
- 7) 秦 葭哉 他：老年医学 30(5), 819-852(1992)

成分名レバミピド（医療用販売名 ムコスタ錠）

はじめに：本仕様書には、一般用医薬品への転用の合理性について、医療用医薬品の情報および諸外国での転用状況などを踏まえて記載した。さらに、一般用医薬品が安全に効果的に使用されるために、対象薬の販売にあたって薬剤師の関与が必須であるかどうか、対応する薬剤師について研修が必要かどうかについて、薬ごとに評価し提案した。また、使用者の安全を確保するために必要な対応策や販売実践ガイドの作成の要否についても記載した。

一般用医薬品としての効能効果、用法用量は、医療用医薬品のものを参考に、セルフメディケーションに適した効能効果、用法用量に置き換えた。疾病によって医師の初回診断が必要と考えられる場合にはその旨も記載した。また、長期連用が適当でないと考えられるものについては、最大包装量制限を設けた。

なお、平成 18 年の薬事法改正を受け、平成 21 年 6 月より一般用医薬品の販売制度は大幅に変わる。リスクが高いものから第一類医薬品、第二類医薬品、第三類医薬品の 3 つに分類され、その分類に応じて、販売方法が異なる。第一類は薬剤師による情報提供が義務、第二類は薬剤師または登録販売者による情報提供が努力義務となっている。なお、どの分類であっても相談対応は義務である。

当然のことながら、本仕様書に掲載された医薬品成分が医療用から一般用医薬品へ転用された当初は第一類医薬品に分類される。

1. 一般用医薬品への転用の合理性とその条件

(1) 一般用医薬品への転用の合理性

何らかの誘因による胃酸分泌の亢進、胃粘膜防御機構の脆弱化により生じる胃潰瘍、急性胃炎、慢性胃炎の有病率は高い。近年、この最大の原因はヘリコバクター・ピロリの感染であることが示され、除菌治療が根本的な治療として有用とされている。一方、近年、精神的ストレス、暴飲暴食、感染症などによる胃粘膜の障害による胃炎症状も少なくなく、治療にはこれら病因、誘因の除去が基本であるが、症状緩和、治癒促進のために薬物療法が追加される。

本剤は、胃粘膜に胃内腔から直接浸潤し薬理効果を示すことから、肝機能障害や腎機能障害を合併している際にも投与量の変更なく安全に使用できる。さらに、併用薬剤との相互作用の報告もないため、他の治療の妨げになる可能性も低いなど有用性の高い製剤である。しかし、胃酸分泌が亢進している場合には、プロトンポンプ阻害薬や H₂ 受容体拮抗薬といった強力な酸分泌抑制薬の使用が優先されるため、適応の可否や使用の継続については薬剤師等が積極的に関与することが望まれる。

(2) 転用の条件

すでに類薬としてテプレノンやセトラキサートが、一般用医薬品として販売されていることから、とくに研修等は要しないと考えるが、本剤の販売に当たる薬剤師等は本剤の特性と適用について十分な知識を得たうえで、適切に販売することが必要である。

2. 一般用医薬品としての有効性について

(1) 対象疾患の病態、症状

胃粘膜の障害に伴う諸症状（胃部不快感、上腹部痛、悪心・嘔吐、胸やけ等）に対し短期的な使用を対象とする。

（２）一般用医薬品としての効能に対する有効性

急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期を対象とした試験での全般改善率は80%と高い。また、胃炎患者50名を対象に、1日量300mgと600mgの有用性比較において差が認められなかったことならびに、胃炎患者81名を対象に、1回100mgを朝、昼及び夕食後に服用する用法と1回100mgを朝、夕及び就寝前に服用する用法とについて治療期間を4週間として二重盲検比較試験にて検討した結果、有用度に差は認められなかったことから、1回100mg、1日3回の服用で治療効果が期待される。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

- ①薬剤間相互作用：相互作用に関する注意事項はない
- ②留意すべき副作用とその対処方法：重大な副作用としてショック、アナフィラキシー様症状があるため、「本人及び家族がアレルギー体質の人」「薬でアレルギーを起こしたことのある人」は「薬剤師に相談すること」とする必要がある。白血球減少（0.1%未満）、血小板減少（頻度不明）：白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し医師または薬剤師に相談するよう指導する。肝機能障害（0.1%未満）、黄疸（頻度不明*）：AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、ALPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、医師または薬剤師に相談するよう指導する。
- ③消費者による的確な症状・疾患把握の可否：短期的な使用の対象となる軽度の胃部不快感、上腹部痛、悪心・嘔吐、胸やけ等については自覚できる症状であり、把握は可能である。
- ④重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響：自覚症状のみで他の重篤な疾患（消化性潰瘍、胃癌等）と区別することは困難であり、見落とす危険性があるので、2週間の継続使用によっても症状が改善しない場合には、専門の医療機関への受診勧奨を行う。
- ⑤医師の初回診察の必要性：必要なし。
- ⑥同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性：不適切に繰り返し使用した場合の危険性に関するエビデンスはないが、他の重篤な消化器疾患を見落とす危険性がある。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

（１）安全性

- ・ショック、アナフィラキシー様症状が現れることがあるので、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は禁忌とする。
- ・ヘリコバクター・ピロリ陽性例においては、除菌治療が基本であり、専門の医療機関における治療を優先する。
- ・治療にあたっては経過を十分に観察し、本剤で効果がみられない場合には、受診勧奨する。特に、黒色便が続くような場合には他の疾患の可能性も考慮し、早急に医療機関を受

診するよう指導する。

(2) 有効性

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

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

① 用法・用量

レバミピドとして、通常、成人 1 回 100mg を 1 日 3 回経口投与する。

② 効能・効果

胃粘膜の障害に伴う諸症状（部不快感、上腹部痛、悪心・嘔吐、胸やけ等）

(4) 最大包装量制限

100mg /錠（最大 4 日分 12 錠/箱）

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

本剤の適用症状は、暴飲暴食やストレスなどが誘因になるため、食事やストレスケアなどの生活習慣の改善に対する助言を行ったり、症状が持続する場合には他の疾患の可能性が否定できないため、定期的な検診を受けることの必要性について指導したりすることが望まれる。

(6) 薬剤師の研修

特に必要としない。

(7) 販売実践ガイドランスの要否

特に必要としない。

5. 付帯資料

(1) 医療用医薬品としての開発の経緯

レバミピドは、大塚製薬で合成・開発された新しい胃炎・胃潰瘍治療剤である。本剤は、慢性胃潰瘍モデルであるラット酢酸潰瘍をスクリーニング系として用い、その治癒を促進させる薬剤として選択され、1990 年 12 月胃潰瘍治療剤として発売された。また、本剤は胃粘膜の内因性プロスタグランジン (PG) 増加作用及び胃粘膜障害の発症因子の 1 つであるフリーラジカル抑制作用を有することから、胃炎への適応拡大が引き続き検討され、その結果、1994 年 6 月に胃炎の効能・効果が追加された。また、1998 年には「効能・効果」及び「用法・用量」に変更なしとの再審査結果が通知された。さらに 2003 年 3 月には顆粒 20% 製剤が承認された。

(2) 医療用医薬品の位置付け

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

胃粘膜は常に強力な胃酸にさらされており、わずか 0.5~2.5mm の粘液層が胃酸による侵襲を防いでいるが、何らかの要因により、この攻撃因子と防御因子のバランスが崩れたとき、胃粘膜障害として症状が現れる。攻撃因子として胃酸分泌とともに重要な役割を果た

しているのがヘリコバクター・ピロリであり、消化性潰瘍のみならず胃がんの要因として注目されており、陽性である場合には除菌治療が基本とされる。

本剤は、粘液産生・分泌促進薬に分類される防御因子強化薬であり、胃内腔から直接浸潤・拡散し、胃粘膜内でプロスタグランジン増加作用・フリーラジカル抑制作用を發揮することにより、胃炎・胃潰瘍等の粘膜障害を改善すると推測されている。

(3) 医療用医薬品の有効性

① 用量反応試験

胃潰瘍患者 138 名を対象に、1 回 100mg、200mg 又は 300mg を 1 日 3 回経口投与し、治療期間を 12 週間として検討した結果、有用性には差がなく、本剤の胃潰瘍に対する最大投与量は、1 回 300mg を 1 日 3 回 (900mg/日) と推定された。

胃炎患者 50 名を対象に、1 日量 300mg と 600mg との有用性を比較検討した結果、両群には差がなかった。

また、胃炎患者 81 名を対象に、1 回 100mg を朝、昼及び夕食後に服用する用法と 1 回 100mg を朝、夕及び就寝前に服用する用法とについて治療期間を 4 週間として二重盲検比較試験にて検討した結果、有用度に差は認められず、本剤の胃炎に対する用法・用量は、「1 回 100mg、1 日 3 回」が妥当であると判断された。

② 比較試験

胃潰瘍患者 266 名を対象に、本剤 1 日用量として 300mg、900mg 及び対照薬を、治療期間を 12 週間として行われた二重盲検比較試験、ならびに、胃潰瘍患者 337 名を対象に本剤 1 日用量として 300mg 及び対照薬を、治療期間を 12 週間として実施された二重盲検比較試験において、本剤の有用性が確認されている。

胃炎患者 372 名を対象に、本剤 1 日用量として 300mg 及び対照薬を、治療期間を 4 週間として行われた二重盲検比較試験、ならびに、胃炎患者 114 名を対象に、本剤 1 日用量として 300mg 及び対照薬を、治療期間を 2 週間 (最長 4 週間) として実施された二重盲検比較試験において、本剤の有用性が確認された。

(4) 医療用医薬品としての安全性

①副作用：調査症例 10,047 例中 54 例 (0.54%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。このうち 65 歳以上の高齢者 3,035 例では 18 例 (0.59%) に副作用がみられた。副作用発現率、副作用の種類において高齢者と非高齢者で差は認められなかった。主な副作用は便秘 9 件 (0.09%)、ALT (GPT) 上昇 5 件 (0.05%) 等が認められたが、いずれの発症頻度も 0.1%未満であった。

②重大な副作用：

1) ショック、アナフィラキシー様症状 (頻度不明)。ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

2) 白血球減少 (0.1%未満)、血小板減少 (頻度不明)。白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

3) 肝機能障害 (0.1%未満)、黄疸 (頻度不明)。ASL (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

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、消化器症状等の副作用に注意する。

④妊婦・産婦・授乳婦等への投与：

1) 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回ると判断される場合にのみ投与する。

2) 授乳中の婦人には投与を避ける。[動物実験 (ラット) で乳汁中に移行することが報告されている。]

⑤小児に対する投与：低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)。

⑥禁忌：本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。

⑦慎重投与：該当なし。

⑧相互作用 (併用禁忌のみ)：併用禁忌はない。

(5) 本剤の安定性等

有効成分の安定性については、25℃ 60%RH (PTP 包装)・36 カ月、また、40℃ 75%RH、50℃、室内散光 600~830 ルクス (PTP 包装) のいずれの試験条件においても 6 カ月間変化が認められていない。開放条件では 25℃ 75%RH において 3 カ月間変化のないことが確認されており、安定性に関して、特に問題となることはない。

参考文献

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

成分名 コレスチミド（医療用販売名 コレバインミニ 83%）

はじめに：本仕様書には、一般用医薬品への転用の合理性について、医療用医薬品の情報および諸外国での転用状況などを踏まえて記載した。さらに、一般用医薬品が安全に効果的に使用されるために、対象薬の販売にあたって薬剤師の関与が必須であるかどうか、対応する薬剤師について研修が必要かどうかについて、薬ごとに評価し提案した。また、使用者の安全を確保するために必要な対応策や販売実践ガイドランスの作成の要否についても記載した。

一般用医薬品としての効能効果、用法用量は、医療用医薬品のものを参考に、セルフメディケーションに適した効能効果、用法用量に置き換えた。疾病によって医師の初回診断が必要と考えられる場合にはその旨も記載した。また、長期連用が適当でないと考えられるものについては、最大包装量制限を設けた。

なお、平成 18 年の薬事法改正を受け、平成 21 年 6 月より一般用医薬品の販売制度は大幅に変わる。リスクが高いものから第一類医薬品、第二類医薬品、第三類医薬品の 3 つに分類され、その分類に応じて、販売方法が異なる。第一類は薬剤師による情報提供が義務、第二類は薬剤師または登録販売者による情報提供が努力義務となっている。なお、どの分類であっても相談対応は義務である。

当然のことながら、本仕様書に掲載された医薬品成分が医療用から一般用医薬品へ転用された当初は第一類医薬品に分類される。

1. 一般用医薬品への転用の合理性とその条件

(1) 一般用医薬品への転用の合理性

日本人のライフスタイルの変化（食生活の変化と運動不足など）により、メタボリックシンドローム（肥満、脂質異常症、糖尿病、高血圧症）が激増し、本症候群は血管合併症（虚血性心疾患や脳梗塞など）を誘発し生涯にわたる生活の質(QOL)を著しく損なうことから、消費者の関心も高い。民間療法、サプリメントなども普及しているのが現状である。一方、一般用医薬品として脂質異常症に対して明確な効果を有する製品がない。

米国の National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III, ATP III) において本剤を含む陰イオン交換樹脂製剤は高コレステロール血症の第 1 選択薬の一つと位置付けられている。本剤は血中に吸収されない性質を有するため、薬剤師が本剤の性質等の特徴を明確に説明することによって消費者の安心感を得られるなど多くのベネフィットがある。しかし、他の薬剤との併用において、テトラサイクリンその他の薬剤が本剤に吸着する可能性があるため、これら薬剤の作用が減弱することがあり、この点に関しては薬剤師が薬歴管理を把握して積極的に関与する必要がある。

(2) 転用の条件

本剤の転用に当たっては、販売に当たる薬剤師の研修を必須とし、また、販売実践ガイドランスを作成し、薬剤師はこれに基づいて販売されることを条件とする（具体的には第 4 項：総合評価と承認にあたっての条件を参照）

2. 一般用医薬品としての有効性について

(1) 対象疾患の病態、症状

一般用医薬品としては、境界領域の高 LDL コレステロール血症が対象となる。

食事などの生活習慣の改善に努めてもなお境界領域の高コレステロール血症が改善されない場合に対象とする。

(2) 一般用医薬品としての効能に対する有効性

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

高コレステロール血症に関しては医療用コレバイン錠 500mg とコレバインミニ 83% (フィルムコーティング粒) が用いられている。コレバインミニ 83%のデータによると、臨床試験において、高コレステロール血症に対する改善度は、71.4%であり、コレステロールは 13.3%低下し、コレバインミニ 83%の服用感が良好であることが確認されている。^{2~3)} これらの結果から、一般用医薬品とした場合、1 包中にコレステミド 1.5g 含有するコレバインミニ 83%を 1 回 1.5g、1 日 2 回、朝・夕食前投与で境界領域の高 LDL コレステロール血症に効果が期待できると考えられる。長期に使用する場合は、4 週間程度の服用を目安にする。継続使用の可否について、薬剤師は医療機関における受診を勧めるなどの適切なアドバイスが必要となる。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

- ① 薬剤間相互作用：併用禁忌は記載されていない。酸性薬物（ワルファリン、クロロチアジド等）、テトラサイクリン、フェノバルビタール、甲状腺及びチロキシン製剤、ジギタリス、ケノデオキシコール酸等の薬剤は、本剤との併用により作用が減弱するおそれがある。したがって、これらの薬剤を服用している患者には本剤を同時に服用しないよう薬剤師が指導する必要がある。
- ② 留意すべき副作用とその対処方法：便秘、腹部膨満感、嘔気、腹痛などである。これらの副作用が出た場合は、使用を中止する。
- ③ 消費者による的確な症状・疾患把握の可否：本来、高コレステロール血症の場合、消費者による的確な症状の把握は困難である。医療機関における受診あるいは健康診断などにおいてコレステロールが基準値よりもやや高めで境界領域と判断された人を対象に使用されるのが適切である。併せて、食事や運動などの生活習慣の改善について薬剤師の適切な助言が必要となる。
- ④ 重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響（推定）：医療機関における受診あるいは健康診断などにおいてコレステロールが基準値よりもやや高めで境界領域と判断された人が対象であり、一定程度服用しても健康診断等で高 LDL コレステロール血症が改善されないと判明した場合は、薬剤師が適切な指導を行う必要がある。
- ⑤ 医師への初回診察が必要かどうか：医療機関における受診あるいは健康診断などにおいてコレステロールが基準値よりもやや高めであると確認される必要がある。
- ⑥ 同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性：不適切な繰り返し使用による

危険性に関するエビデンスは現在存在しない。販売段階における薬剤師によるモニタリングと定期的検診の勧奨が重要である。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

次の患者には、本剤を禁忌とする。1) 胆道の完全閉塞した患者、2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者、3) 腸閉塞の患者、4) 便秘の患者又は便秘を起こしやすい患者、5) 高齢者又は嚥下困難がある患者、6) 痔疾患を有する患者、7) 消化管潰瘍を有する患者、8) 出血傾向を有する患者、9) 肝疾患・肝機能障害を有する患者。

本剤を高コレステロール血症に用いる場合には、健康診断等で境界領域のコレステロール値異常が確認された場合に適用を考慮すること。併せて、食事、運動や喫煙などの生活習慣の改善について適切な助言をすること。本剤使用中は定期的な健診を受けることを指導する。

脂溶性ビタミン (A, D, E, K) あるいは葉酸塩の吸収障害が起こる可能性があるため、長期間投与の際にはこれらの補給を考慮するよう、薬剤師が適宜指導する必要がある。

本剤は十分量の水 (200 ml 程度) で服用させ、温水にて服用させると膨らんで服用できない場合があるので、薬剤師はこの点を指導する必要がある。

口中に長く留めていると膨らんで服用ができない場合があるので、薬剤師はこの点を指導する必要がある。

(2) 有効性

医療用医薬品の適用から、境界領域の高 LDL コレステロール血症に対して有効である。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

① 用法・用量

コレスチミドとして、成人 1 回 1.5 g を 1 日 2 回、朝夕食前に水とともに経口投与する。

② 効能・効果

健康診断等で指摘された境界領域の高 LDL コレステロール血症

(4) 最大包装量制限

コレバインミニ 83% (4 週間分 56 包/箱)

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

上記した禁忌対応の消費者に対しては販売を禁止する。また、他剤との併用による効果の減少が考えられることから、薬剤師は薬歴を把握し適切な服薬指導を行う必要がある。食事や運動などの生活習慣の改善に対する助言、定期的な健診を受けることの必要性について指導する。

(6) 薬剤師の研修

薬剤師は、生涯学習、公開講座、各種シンポジウムや学会参加等を通じて次のことを研修する必要がある。1) 高コレステロール血症および脂質異常症の病態生理に関する

る情報、2) 治療効果のモニタリングに関する情報、3) 禁忌症、薬物間相互作用、副作用に関する注意を消費者に促すための情報、4) 対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報、5) 繰り返し購入する人への対処方法や助言に関する情報など。

(7) 販売実践ガイドンスの要否

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

5. 付帯資料

(1) 医療用医薬品としての開発の経緯

コレスチミドは、三菱油化(株) (現：田辺三菱製薬(株)) により1979年に合成された新規胆汁酸排泄促進剤である。本剤は、2-メチルイミダゾールとエピクロロヒドリンの共重合体で、胆汁酸の吸着活性に優れ、経口投与により血清総コレステロール低下作用を有する。また、飲みやすい製剤の検討を行い、セルロース系基剤にてコーティングした錠剤にすることにより、水に懸濁することなく直接服用することが可能となった。三菱化学(株) (現：田辺三菱製薬(株)) は1983年に本剤の非臨床試験に着手、1999年3月12日、高コレステロール血症及び家族性高コレステロール血症を適応症として錠剤の承認を取得し、発売に至った。更に患者の服用感を改善しコンプライアンス向上を図る観点からミニ(粒剤)を開発、2002年1月承認を取得し、発売に至った。

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

コレバインミニ83%：2002年1月22日～2005年3月11日

*コレバイン顆粒70%は2004年11月発売中止

上記、再審査され、再評価された。

(2) 医療用医薬品としての位置付け

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

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

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

(3) 医療用医薬品としての有効性

① 用量反応試験⁵⁾

高コレステロール血症患者 148 例を対象として、本剤の用量相関関係を検討した。コレステチミド 1 回 1.5 g 含有と 1 回 2.0 g 含有（それぞれ、1 日 2 回、朝・夕食前投与）の 2 用量を用いて検討した。本剤の全般改善度（中等度改善以上）、総コレステロール低下率並び有用度は 2 用量でほぼ同等であった。

② 比較試験⁶⁾

高コレステロール血症患者 241 例を対象として、比較試験を検討した。対象薬としてはコレステラミンを使用した。コレステチミド 1 回 1.5 g を 1 日 2 回朝・夕食前投与群とコレステラミン 1 回 4.0 g を 1 日 3 回朝・昼・夕食後投与群において、全般改善度（中等度改善以上）は、前者が 71.4%、後者が 64.3%であった。また、副作用発現率は、前者が 25.5%、後者が 32.0%であり、本剤は高コレステロール血症に対してコレステラミン以上に有用な薬剤であることが報告されている。

(4) 医療用医薬品としての安全性

① 副作用の概要：総症例数 676 例中 153 例（22.6%）の副作用が報告されている。主な副作用は便秘 82 件（12.1%）、腹部膨満感 42 件（6.2%）、嘔気 9 件（1.3%）、腹痛 8 件（1.2%）等であった。（錠 500mg、顆粒 70%の承認時及びミニ 83%の剤形追加承認時）

② 重大な副作用：1) 腸管穿孔、腸閉塞（いずれも頻度不明）：腸管穿孔、腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行う。2) 横紋筋融解症（頻度不明）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

③ 高齢者への投与：高齢者では、便秘、腹部膨満感等の消化器症状が発現しやすいので注意が必要である。

④ 妊婦、産婦、授乳婦等への投与：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

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

⑥ 禁忌：(1) 胆道の完全閉塞した患者〔本剤の血清コレステロール低下作用は、主に腸管内で胆汁酸と結合してその糞中排泄量を増大させることにより発現するため効果が期待できない。〕、(2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者、(3) 腸閉塞の患者〔本剤が腸管内で膨潤し、腸管穿孔を起こすおそれがある。〕。

⑦ 慎重投与：(1) 便秘の患者又は便秘を起こしやすい患者〔症状を悪化させ、腹痛、嘔吐等があらわれるおそれがある。なお、症状が悪化した場合、腸閉塞に至るおそれがある。〕、(2) 腸管狭窄のある患者〔本剤が腸管内で膨潤し、腸閉塞、腸管穿孔を起こすおそれがある。〕、(3) 腸管憩室のある患者〔腸管穿孔を起こした例が報告されている。〕、(4) 高齢者又は嚥下困難がある患者〔誤って気道に入った本剤が膨潤し、呼吸困難を起こした症例が報告さ

れている。〕、(5) 痔疾患を有する患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕、(6) 消化管潰瘍又はその既往歴のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕、(7) 出血傾向を有する患者〔出血傾向を増強するおそれがある。〕、(8) 肝疾患・肝機能障害又はその既往歴のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕。

⑧ 相互作用（併用禁忌のみ）：併用禁忌は認められていない。酸性薬物（フェニルブタゾン、ワルファリン、クロロチアジド等）、テトラサイクリン、フェノバルビタール、甲状腺及びチロキシン製剤、ジギタリス、ケノデオキシコール酸等の薬剤との併用は、作用減弱を起こすおそれがある。

（5）本剤の安定性等

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

参考文献

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

成分名ベンダザック（医療用販売名 ジルダザック軟膏）

はじめに：本仕様書には、一般用医薬品への転用の合理性について、医療用医薬品の情報および諸外国での転用状況などを踏まえて記載した。さらに、一般用医薬品が安全に効果的に使用されるために、対象薬の販売にあたって薬剤師の関与が必須であるかどうか、対応する薬剤師について研修が必要かどうかについて、薬ごとに評価し提案した。また、使用者の安全を確保するために必要な対応策や販売実践ガイドの作成の要否についても記載した。

一般用医薬品としての効能効果、用法用量は、医療用医薬品のものを参考に、セルフメディケーションに適した効能効果、用法用量に置き換えた。疾病によって医師の初回診断が必要と考えられる場合にはその旨も記載した。また、長期連用が適当でないと考えられるものについては、最大包装量制限を設けた。

なお、平成 18 年の薬事法改正を受け、平成 21 年 6 月より一般用医薬品の販売制度は大幅に変わる。リスクが高いものから第一類医薬品、第二類医薬品、第三類医薬品の 3 つに分類され、その分類に応じて、販売方法が異なる。第一類は薬剤師による情報提供が義務、第二類は薬剤師または登録販売者による情報提供が努力義務となっている。なお、どの分類であっても相談対応は義務である。

当然のことながら、本仕様書に掲載された医薬品成分が医療用から一般用医薬品へ転用された当初は第一類医薬品に分類される。

1. 一般用医薬品への転用の合理性とその条件

(1) 一般用医薬品への転用の合理性

皮膚炎に使用できる一般用医薬品の非ステロイド系抗炎症外用薬は、現在、ブフェキサマクとウフェナマートのみである。ベンダザックはステロイド外用薬が禁忌の皮膚炎にも適用でき、なおかつステロイドに比較して副作用も少ない成分として、漫然な長期使用をしなければ比較的安全に使用できる薬剤である。転用により消費者の選択肢が増えるものと考えられる。

(2) 転用の条件

本剤の転用にあたっては、全身性の副作用もほとんどなく、漫然に長期使用しなければ比較的安全に使用できる薬剤であることから、薬剤師の研修等は特に必要としない。

2. 一般用医薬品としての有効性について

(1) 対象疾患の病態、症状

一般用医薬品としては、湿疹・皮膚炎、あせも、ただれ、かぶれ、かゆみ、虫さされ、しもやけ、じんましんが対象となる。

(2) 一般用医薬品としての効能に対する有効性

本剤は、湿疹皮膚炎に対する臨床試験（二重盲検法：試験前まではステロイド外用剤で治療し試験前 1 週間休薬）において、1 日 2 回 1 週間単純塗布において V 群 weak（弱い）の 1% ハイドロコチゾン軟膏とほぼ同等の成績を示したことにより、1 日 1 回～数回患部に塗布する。顔面、頸部、腋窩、外陰部、肛門等の湿疹・皮膚炎に対する塗布にも有用性が高い。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

① 薬剤間相互作用

該当なし

② 留意すべき副作用とその対処方法

潮紅・発赤・掻痒症状の悪化、刺激感等の症状があらわれた場合には使用を中止して経過を観察する。

③ 消費者による的確な症状・疾患把握の可否

自覚症状が比較的明確なので症状把握は可能である。

④ 重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響（推定）

重篤な他の疾患を見逃したとしてもステロイド外用薬に比べ、使用による影響は少ないと考えられる。

⑤ 医師への初回診察が必要かどうか

必要なし

⑥ 同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性

長期使用により過敏症状が現れることがあるため注意喚起が必要である。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

1) 本剤の長期投与により過敏症症状があらわれる可能性があるため、改善後はすみやかに使用を中止し、改善がない場合には安易に継続しないよう指導すること。

2) 眼科用として使用しないよう指導すること。

(2) 有効性

医療用医薬品としての適用から、湿疹・皮膚炎、あせも、ただれ、かぶれ、かゆみ、虫さされ、しもやけ、じんましんに対して有効であると考ええる。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

① 用法・用量

1日1から数回、適量を患部に塗布する。

② 効能・効果

皮膚炎、かゆみ、湿疹、かぶれ、ただれ、おむつかぶれ、あせも

(4) 最大包装量制限

最大包装量を10g(3%)とする。

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

転用後は第一類医薬品として薬剤師による販売時における情報提供等を必要とするが、市販後調査を行い問題がなければ第二類医薬品に再分類して差し支えない。

(6) 薬剤師の研修

必要なし

(7) 販売実践ガイダンスの要否

必要なし

5. 付帯資料

(1) 医療用医薬品としての開発の経緯

本剤は各種イミダゾール誘導体研究の中から、特に抗蛋白変性作用を指標として発見・開発された外用非ステロイド系の抗炎症・抗皮膚潰瘍用剤である。

(2) 医療用医薬品としての位置付け

全身的投与による作用がほとんどみられず、皮膚塗布により抗壊死・抗浮腫・蛋白変性阻止作用を示し、ステロイド療法が禁忌とされる皮膚潰瘍類の外用治療剤としてその有用性が評価されている。

一方、ステロイド剤にみられる抗体産生抑制作用等はみられず、炎症性皮膚疾患に対する外用療法の一つとしてその有用性が示唆されている。

(3) 医療用医薬品としての有効性

① 用量反応試験

該当資料なし。

② 比較試験

・ 苔癬化型湿疹皮膚炎 65 例（アトピー皮膚炎 39 例、慢性湿疹 23 例、ビダール苔癬 3 例）、尋常性乾癬 72 例を対象とした臨床効果、皮疹の再発抑制効果について 0.12% 吉草酸ベタメタゾン外用剤との併用のもとで白色ワセリン基剤及び親水性基剤との二重盲検法にて検討した結果、苔癬化型湿疹皮膚炎で本剤＋吉草酸ベタメタゾン併用群が白色ワセリン基剤＋吉草酸ベタメタゾン併用群より有意にすぐれ、有用性の比較では苔癬化型湿疹皮膚炎、尋常性乾癬をあわせた全症例においては有意差を認めなかったが、有用性の判定、有用性の比較の両者いずれにおいても優れる傾向を示した。以上より、広く評価されている吉草酸ベタメタゾン外用剤との併用下で臨床効果が有意に優れ、局所効果がもっとも高く認められた。

・ 慢性湿疹など炎症性皮膚疾患（試験までステロイド外用剤で治療を受け、試験 1 週間休薬した）で、左右対称性に皮疹を有する 64 組を対象に、基剤あるいは 1% ハイドロコチゾン軟膏との二重盲検比較試験において、基剤より有意に優れ、ハイドロコチゾンとほぼ同等の成績であった。

(4) 医療用医薬品としての安全性

① 副作用の概要（使用成績調査の報告がなされている場合にはここに記載）

軟膏・クリームの総症例 1,898 例中、49 例（2.6%）54 件に副作用が認められた。

主副作用は、刺激感 32 件(1.7%)、皮疹増悪 7 件(0.4%)、発赤 5 件(0.3%)等であった。

（軟膏：添加物一変承認時 1982.12 月、クリーム：副作用頻度報告時 1982 年 1 月）

② 重大な副作用

該当なし。

③ 高齢者への投与

特に定められていない。

④ 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
特に定められていない。

⑤ 小児に対する投与
特に定められていない。

⑥ 禁忌
特に定められていない。

⑦ 慎重投与
該当なし。

⑧ 相互作用（併用禁忌のみ）
該当なし。

（5）本剤の安定性等

データなし。

参考文献

- 1) 添付文書
- 2) 今日の治療薬 2008 （南江堂）
- 3) インタビューフォーム （2007年7月改定）

成分名クロベタゾン酪酸エステル（医療用販売名 キンダベート軟膏）

はじめに：本仕様書には、一般用医薬品への転用の合理性について、医療用医薬品の情報および諸外国での転用状況などを踏まえて記載した。さらに、一般用医薬品が安全に効果的に使用されるために、対象薬の販売にあたって薬剤師の関与が必須であるかどうか、対応する薬剤師について研修が必要かどうかについて、薬ごとに評価し提案した。また、使用者の安全を確保するために必要な対応策や販売実践ガイドンスの作成の要否についても記載した。

一般用医薬品としての効能効果、用法用量は、医療用医薬品のものを参考に、セルフメディケーションに適した効能効果、用法用量に置き換えた。疾病によって医師の初回診断が必要と考えられる場合にはその旨も記載した。また、長期連用が適当でないと考えられるものについては、最大包装量制限を設けた。

なお、平成 18 年の薬事法改正を受け、平成 21 年 6 月より一般用医薬品の販売制度は大幅に変わる。リスクが高いものから第一類医薬品、第二類医薬品、第三類医薬品の 3 つに分類され、その分類に応じて、販売方法が異なる。第一類は薬剤師による情報提供が義務、第二類は薬剤師または登録販売者による情報提供が努力義務となっている。なお、どの分類であっても相談対応は義務である。

当然のことながら、本仕様書に掲載された医薬品成分が医療用から一般用医薬品へ転用された当初は第一類医薬品に分類される。

1. 一般用医薬品への転用の合理性とその条件

(1) 一般用医薬品への転用の合理性

現在、わが国では軽度の湿疹や皮ふ炎等の治療にステロイド外用薬が広く一般用医薬品として販売されている。しかし安易な使用による副作用等の発現も懸念されている。

先進各国の状況を比べても一般用医薬品としての承認数の多さは顕著であり^{注1)}、高温多湿で湿疹等が発症しやすい環境にある国とはいえ、慎重かつ科学的な使用が求められている。

現在、ステロイド外用剤の一般用医薬品は、吉草酸酢酸プレドニゾロン（Strong）、酪酸ヒドロコルチゾン（Medium）、酢酸ヒドロコルチゾン（Weak）等、5段階分類でいうところの Weak から Strong まで市販されている。いずれも指定第二類医薬品（冒頭の記述を参照）に指定されているが、用法・用量、効能・効果をはじめ使用上の注意に特別な差はない。消費者はこのステロイドのリスク分類を理解して使用しているとは言えず、本来使用してはいけない症状や部位に、しかも漫然と塗布している事例も見られる。

クロベタゾン酪酸エステルの外用剤は医療用として「アトピー性皮膚炎（乳幼児湿疹を含む）、顔面、頸部、腋窩、陰部における湿疹・皮膚炎」の適用を目的に開発され、四半世紀にわたりわが国で使用されてきた。また海外での一般用医薬品としての承認も増えつつある。^{注2)}

基本的に、アトピー性皮膚炎は皮膚科専門医による継続治療が必要である。一方、「治療目標に達したアトピー性皮膚炎の患者の軽度再発」については薬剤師が販売に関与することを条件に本剤成分を含有する外用剤を一般用医薬品として転用することは消費者に有用

と考えられる。クロベタゾン酪酸エステル外用剤を転用するにあたり、一般用医薬品として初めて効能と適用条件を限定し、薬剤師が直接販売に携わることを条件にすることで医療用の臨床データから推測し、その目的に準じた効能発現が期待できるであろう。すなわち「アトピー性皮膚炎の反復再発」のうち軽度な症状への対症療法的な使用である。

現在はこのような効能を持つ一般用医薬品が存在しないため、本成分よりも強力な一般用医薬品のステロイド外用薬を消費者が自己判断で使用し、症状を悪化させるケースも見られる。薬剤師の販売への関与を義務付けた本成分の一般用医薬品への転用によりこのようなケースの回避と消費者の利便性確保が可能となり、さらには適切な受診勧奨も行えるものと考えられる。

注1)

ヒドロコルチゾンオーストラリア・ギリシア・オランダ・チリ・アルゼンチンなどを除く各国で承認されている。一方、プレドニゾロンを一般用医薬品として承認している国は、ノルウェー・フィンランド・韓国・日本などわずかである。

注2)

- オーストラリア（2002年）：0.05%以下の濃度クロベタゾン酪酸エステル 30g包装以下が S3 (Pharmacist only) に転用。
- 英国（2001年）：皮膚炎への短期間使用（脂漏性皮膚炎を除く）成人および12歳以上、最大15g包装で承認。
- カナダ（2006年）、シンガポール（2002年）

（2）転用の条件

一般用医薬品としてのステロイド外用薬の使用条件を現在より厳密にした上で転用を認める。（具体的には、第4項：総合評価と承認にあたっての条件を参照）

2. 一般用医薬品としての有効性について

（1）対象疾患の病態、症状

専門医による治療によって治療目標に達したアトピー性皮膚炎の軽度再発を対象とする。

（2）一般用医薬品としての効能に対する有効性

湿疹患者173例を対象とした0.1%ヒドロコルチゾン酪酸エステル外用剤を対照薬とした二重盲検比較試験において、0.1%ヒドロコルチゾン酪酸エステル外用剤とほぼ同等の効果を認めた。また、副作用の発生についてほとんど差はなかった。苔癬化型湿疹皮膚炎患者79例を対象とした0.1%ヒドロコルチゾン酪酸エステル軟膏（白色ワセリン基剤とプラスチックベース基剤の2種類）を対照とした二重盲検比較試験において白色ワセリン基剤において、最終評価日の評価のみ0.1%ヒドロコルチゾン酪酸エステル軟膏が有意に優れていたがそれ以外には評価日においては有意差を認めなかった。副作用の発生について有意差は認めなかった。

また、承認後6年間（1983年5月27日～1989年5月26日）に10,197症例の使用成績調査を実施した。有効性評価対象症例8,768例中（判定不能例：23例を含む）、「アトピー性皮膚炎（乳児湿疹を含む）」を対象とした症例改善は79.8%（5,150/6,457例）であり、「顔面、頸部、腋窩、陰部における湿疹・皮膚炎」については85.3%（1,952/2,288例）であった。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

① 薬剤間相互作用

該当なし

② 留意すべき副作用とその対処方法

局所的副作用としてステロイドざ瘡、酒さ様皮膚炎・口囲皮膚炎、ステロイド皮膚（皮膚萎縮、毛細血管拡張、紫斑）、魚鱗癬様皮膚変化、また多毛及び色素脱失等が時に生じうる。しかし中止あるいは適切な処置により回復することが知られている。また連用すればステロイド抵抗性の事象も生じうるが、薬剤師が消費者の使用経過を把握することで漫然使用を阻めば回避できると考えられる。ときに皮膚の細菌性感染症、またまれに真菌性感染症及びウイルス性感染症があらわれることがあるがこれらは密封法（ODT）を行わなければ回避可能である。

③ 消費者による的確な症状・疾患把握の可否

アトピー性皮膚炎のうち、治療目標に達した状態の方で主治医から継続して指導を受けている方が軽度再発したときの自覚症状は、皮膚のかゆみや発疹等により把握は可能であると考えられる。

症状が重篤であったり、患部が広範囲だったりした場合、さらには本剤の投与によって改善が見られない場合には医療機関への受診を勧奨する。

④ 重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響（推定）

細菌、真菌、ウイルス皮膚感染症に使用した場合、感染を悪化させるおそれがあるが自己判断による区別は困難である。

⑤ 医師への初回診察が必要かどうか

初回医師診察はもちろんのこと治療目標に達するまでの継続受診が必要である。

<参考>

日本皮膚科学会編「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン」によればアトピー性皮膚炎の治療の目標は患者を次のような状態にもっていくことにある。

1) 症状はない、あるいはあっても軽微であり、日常生活に支障がなく、薬物療法もあまり必要としない。

2) 軽微ないし軽度の炎症は持続するも、急性に悪化することはまれで、悪化しても遷延することはない。

⑥ 同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性

安易な長期連用はまれにステロイド座瘡、酒さ様皮膚炎・口囲皮膚炎（頬、口囲等に潮紅、丘疹、膿疱毛細血管拡張を生じる）、ステロイド皮膚（皮膚萎縮、毛細血管拡張、紫斑）、魚鱗癬様皮膚変化、多毛及び色素脱失等が現れることがある。

また、全身性副作用では下垂体・副腎皮質においてその機能が抑制されることがある。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

1) 鼓膜に穿孔のある湿疹性外耳道炎、2)潰瘍（ベーチェット病は除く）、3)第2度深在性以上の熱傷・凍傷の患者、4)細菌、真菌、ウイルス皮膚感染症には禁忌とする。

2) 大量又は長期にわたる広範囲の密封法等の使用はしないよう指導する。

- 3) 小児、高齢者や妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には特に注意喚起する。
- 4) 顔面、頸部、腋窩、陰股部の病巣への使用は副作用が出やすいため長期使用しないよう指導する。
- 5) 本剤の使用はおおむね一週間以内とし、症状の改善がみられない場合又は症状の悪化をみる場合は、すぐに使用を中止し医療機関への受診を勧奨する。
- 6) 症状改善後は、できるだけ速やかに使用を中止するよう指導する。
- 7) 眼科用として使用しないよう指導する。
- 8) 化粧下、ひげそり後などにはしないよう指導する。
- 9) 症状が改善したら使用は中止する。2週間以上にわたる連用は避けること。

(2) 有効性

医療用医薬品としての適用から、アトピー性皮膚炎の軽度の再発に対して有効であると考えられる。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

① 用法・用量

1日1から2回、患部に薄く塗布する。

1日2回の塗布は最長1週間までとする。

<参考1>

コルチコステロイド製剤の適切な塗布用量 (医師の処方による)

軟膏とクリーム	
顔と首	15 - 30 g
両手	15 - 30 g
頭部	15 - 30 g
両腕	30 - 60 g
両脚	100 g
体幹	100 g
鼠蹊部と陰部	15 - 30 g

これらは通常成人が1日2回、1週間にわたり塗布するに適した量である。

(出典: British National Formulary 41)

<参考2>

クロベタゾン酪酸エステル外用薬の塗布回数は医療用では1日1から数回となっているが、自己治療では塗布回数に幅を持たせすぎるのは不適切であるから2回までに限定する。

ちなみに British National Formulary (BNF) には「コルチコステロイド製剤は通常1日1回または2回の使用にとどめるべきである。それ以上の使用に必然性はない」と記されている。

一方、同じ英国の NICE が作成したガイダンス「Frequency of application of topical corticosteroids for atopic eczema」(August 2004) ではアトピー性皮膚炎へのコルチコステロイド製剤適用は1日2回使用が一般的であるとしつつ、本成分酪酸クロベタゾンは医師の処方により1日4回まで使用可能としている。

② 効能・効果

アトピー性皮膚炎の軽度の再発 (過去に医師の診断・診察を受け、治療目標に達した方に限る)

(4) 最大包装量制限

包装量は1本5g (0.05%) を限度とする。販売個数も1回あたり15g (3本) までと

する。

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

販売対象が限定されることから、必ず薬剤師による症状・経過等の把握が必要である。また反復使用による副作用等の発現を防止するためにも、販売時点ごとの薬剤師によるモニタリングが必要である。あわせてスキンケアに関する生活指導が欠かせない。

(6) 薬剤師の研修

アトピー性皮膚炎治療および下記のステロイド外用薬に関する薬剤師の研修が望ましい。

- 1) アトピー性皮膚炎の病態や治療等に関する知識
- 2) 禁忌疾患を見極めるための情報と主な皮膚疾患の病態に関する情報、
- 3) ステロイド外用剤の禁忌使用と副作用の情報、
- 4) 長期使用した際の副作用に関する注意及び注意喚起を消費者に促すための情報。
- 5) 繰り返し購入する人への対処方法や助言に関する情報など。

(7) 販売実践ガイドランスの要否

アトピー性皮膚炎治療ガイドラインに準拠し、かつステロイド外用薬の適正使用を定めた販売実践ガイドランスが必要である。

5. 付帯資料

(1) 医療用医薬品としての開発の経緯

英国グラクソ社（現グラクソ・スミスクライン社）は適度な局所抗炎症作用を持ちながら全身的作用の少ない、いわゆる安全域の広い外用副腎皮質ホルモン剤の開発に1968年から着手した。

その後、基礎的・臨床的検討を重ね、英国では1975年に承認を取得し、同年より市販された。我が国においては1977年以降に本格的な開発により、外用副腎皮質ホルモン剤として有用性が確認され、1983年5月27日に承認を取得し、翌年より市販された。

承認後6年間（1983年5月27日～1989年5月26日）に10,197症例の使用成績調査を実施した。有効性評価対象症例8,768例中（判定不能例：23例を含む）、「アトピー性皮膚炎（乳児湿疹を含む）を対象とした症例改善は79.8%（5,150/6,457例）であり、「顔面、頸部、腋窩、陰部における湿疹・皮膚炎」については85.3%（1,952/2,288例）であった。また、安全評価対象症例10,1197例中、副作用発現率は0.4%（45/10,197例）であった。1989年8月に再審査申請を行った結果、1990年9月5日薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

(2) 医療用医薬品としての位置付け

外用副腎皮質ステロイド外用剤は、その薬効の強さにより5段階に分類される。本剤は下から2番目のIV群（medium又はmild）の中等度に位置付けされ、難治性あるいは強力な抗炎症作用を必要とする皮膚疾患よりも、反復再発しやすいアトピー性皮膚炎（乳幼児湿疹を含む）及び皮膚萎縮、潮紅などの局所副作用が発現しやすい顔面、頸部、腋窩、陰部の湿疹・皮膚炎に有用性が高い。

本剤0.05%軟膏剤は湿疹・皮膚炎群、アトピー性皮膚炎に対しヒドロコルチゾン酪酸エステル

ル軟膏（IV群：ロコイド軟膏）に匹敵する皮疹改善効果を示す。臨床的安全性については、全身に及ぼす影響及び局所的副作用はV群（weak）の評価を受けている。

（3）医療用医薬品としての有効性

以下の項目は、インタビューフォームからの抜粋を簡潔に記載する。

① 用量反応試験

該当資料なし。

② 比較試験

・ 湿疹患者 173 例を対象とした 0.12%ベタメタゾン吉草酸エステル外用剤および 0.1%ヒドロコルチゾン酪酸エステル外用剤を対照薬とした二重盲検比較試験においては、有用性の点で 0.12%ベタメタゾン吉草酸エステル剤が有意に優れると判定された。0.1%ヒドロコルチゾン酪酸エステル外用剤との比較では、各評価日における優劣比較、全般改善度ならびに有用性において有意差は認めなかった。また、副作用の発生についてほとんど差異は認めなかった。

・ 苔癬化型湿疹皮膚炎患者 79 例を対象とした 0.1%ヒドロコルチゾン酪酸エステル軟膏（白色ワセリン基剤とプラスチックベース基剤の 2 種類）を対照とした二重盲検比較試験において白色ワセリン基剤において、最終評価日の評価のみ 0.1%ヒドロコルチゾン酪酸エステル軟膏が有意に優れていたがそれ以外は評価日においては有意差を認めなかった。副作用の発生について有意差は認めなかった。

（4）医療用医薬品としての安全性

① 副作用の概要（使用成績調査の報告がなされている場合にはここに記載）

総症例 10,826 例中、70 例 (0.6%) に副作用が報告された。その主なものは、痒痒 14 例 (0.13%)、毛のう炎・癬 11 例 (0.10%)、刺激感 10 例 (0.09%)、ステロイド瘡瘡 9 例 (0.08%)、皮疹の増悪 5 例 (0.05%) であった。（再審査終了時）

② 重大な副作用

眼瞼皮膚への使用に際しては、眼圧亢進、緑内障を起こすことがあるので注意すること。大量又は長期にわたる広範囲の使用、密封法（ODT）により緑内障、後囊白内障等があらわれることがある。

③ 高齢者への投与

一般に高齢者では副作用があらわれやすいので、大量又は長期にわたる広範囲の密封法（ODT）等の使用に際しては特に注意すること。

④ 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には大量又は長期にわたる広範囲の使用を避けること〔妊娠中の使用に関する安全性は確立していない〕。

⑤ 小児に対する投与

長期・大量使用又は密封法（ODT）により発育障害を来すおそれがある。また、おむつは密封法（ODT）と同様の作用があるので注意すること。

⑥ 禁忌

(1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者、(2) 鼓膜に穿孔のある湿疹性外耳道

炎〔穿孔部位の治癒が遅れるおそれがある。また、感染のおそれがある〕(3)潰瘍(ペーチェット病は除く)、第2度深在性以上の熱傷・凍傷〔皮膚の再生が抑制され、治癒が著しく遅れるおそれがある〕

原則禁忌：(次の場合には使用しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に使用すること) 細菌、真菌、ウイルス皮膚感染症(病期あるいは症状に応じて使用すること)〔感染を悪化させるおそれがある〕

⑦ 慎重投与

該当なし。

⑧ 相互作用(併用禁忌のみ)

該当なし。

(5) 本剤の安定性等

有効成分の各条件下における安定性については、過酷試験(遮光気密・室温30ヶ月、遮光気密・30℃24ヶ月、遮光気密・40℃、50℃12ヶ月、Xeランプ気密・30℃30ヶ月)で変化なし。

開放室内光容器・室温30ヶ月、開放遮光容器・湿度60%RH18ヶ月、同容器40℃・湿度75%RH12ヶ月、同容器・40℃・湿度90%RH12ヶ月、開放UAランプ室温3ヶ月のいずれの試験において変化なし。

参考文献

- 1) JOHAC 海外勤務健康センター研究情報部 <http://www.johac.rofuku.go.jp/drugs/index.html>
- 2) 今日の治療薬 2008 (南江堂)
- 3) インタビューフォーム (2007年7月改定)
- 4) 医薬ジャーナル 44(3), 911-916(2008)
- 5) 薬局 53(11), 2700-2711(2002)
- 6) 調剤と情報 7(6), 907-921(2001)
- 7) アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2004年改訂版(日本皮膚科学会; 2004)
- 8) アトピー性皮膚炎診療ガイドライン(日本皮膚科学会; 2008)
- 9) British National Formulary 41 (March 2001)
- 10) Frequency of application of topical corticosteroids for atopic eczema] (August 2004)

成分名トラニラスト(医療用販売名 リザベン点眼液)

はじめに：本仕様書には、一般用医薬品への転用の合理性について、医療用医薬品の情報および諸外国での転用状況などを踏まえて記載した。さらに、一般用医薬品が安全に効果的に使用されるために、対象薬の販売にあたって薬剤師の関与が必須であるかどうか、対応する薬剤師について研修が必要かどうかについて、薬ごとに評価し提案した。また、使用者の安全を確保するために必要な対応策や販売実践ガイドの作成の要否についても記載した。

一般用医薬品としての効能効果、用法用量は、医療用医薬品のものを参考に、セルフメディケーションに適した効能効果、用法用量に置き換えた。疾病によって医師の初回診断が必要と考えられる場合にはその旨も記載した。また、長期連用が適当でないと考えられるものについては、最大包装量制限を設けた。

なお、平成18年の薬事法改正を受け、平成21年6月より一般用医薬品の販売制度は大幅に変わる。リスクが高いものから第一類医薬品、第二類医薬品、第三類医薬品の3つに分類され、その分類に応じて、販売方法が異なる。第一類は薬剤師による情報提供が義務、第二類は薬剤師または登録販売者による情報提供が努力義務となっている。なお、どの分類であっても相談対応は義務である。

当然のことながら、本仕様書に掲載された医薬品成分が医療用から一般用医薬品へ転用された当初は第一類医薬品に分類される。

1. 一般用医薬品への転用の合理性とその条件

(1) 一般用医薬品への転用の合理性

アレルギー性結膜炎は季節性および通年性に見られる疾患である。重篤な疾患ではないが、日常生活の活動に影響を与える。

本剤は現在医療用医薬品として使用されているが、一般用医薬品として活用されると、内用抗アレルギー薬に見られる全身性の副作用を回避できる薬剤として、アレルギーに伴う掻痒感や結膜充血の改善を兼ねた点眼剤として広く生活の質の向上に寄与すると考えられる。

(2) 転用の条件

すでに類薬のケトチフェン含有点眼薬が、一般用医薬品として販売されていることから、特別な研修等は要しないと考えるが、本剤の販売に当たる薬剤師は本剤の特性と適用について十分な知識を得たうえで、適切に販売することが必要である。

2. 一般用医薬品としての有効性について

(1) 対象疾患の病態、症状

- ・一般用医薬品としては、アレルギー性結膜炎が対象となる。
- ・アレルギー性結膜炎の治療は、原因となる花粉、ダニ、動物の毛などの除去と共に薬物療法が用いられている。対象となる症状は目のかゆみ、充血、なみだ目等である。

(2) 一般用医薬品としての効能に対する有効性

アレルギー性結膜炎 59 例、花粉症 2 例、春季カタル 1 例、計 62 例を対象に、トラニラスト点眼液 0.25% (30 例) または 0.5% (32 例) の 2 用量で有効性と安全性が検討されている。用法・用量は 1 回 1〜2 滴、1 日 4 回 (朝、昼、夕および就寝前) で、点眼は原則として 4 週間実施された。

その結果、中等度改善以上は 0.25%群 43.3%、0.5%群 75.0%と 0.5%群が有意に高い改善率を示した。

さらに、アレルギー性結膜炎 121、春季カタル 12 の計 133 例を対象にトラニラスト点眼群 (72 例) とプラセボ点眼群 (61 例) で二重盲検法により比較試験が行われている。用法・用量は 1 回 1〜2 滴の点眼で、1 日 4 回、4 週間実施された。

その結果、中等度改善以上はトラニラスト群 67.1%、プラセボ群 36.1%で、有意差が認められた。

3. 一般医薬品とした場合の安全性について

①薬剤間相互作用

該当なし

②留意すべき副作用とその対処方法

過去に本剤の成分に過敏症を経験した人には販売しないようあらかじめ薬剤師による事前スクリーニングを行う。

使用に際して、強い刺激感・違和感等があらわれた場合、使用を中止し、薬剤師は受診を勧奨する。

③消費者による的確な症状・疾患把握の可否

本剤の対象となる症状は、眼のかゆみ、充血、違和感等であり、消費者は的確に判断可能である。

④重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響

アレルギー性結膜炎と、細菌性結膜炎およびウイルス性結膜炎など化膿性炎症を呈する疾患との区別は困難である。薬剤師は判別が困難な場合や、薬剤を一定期間使用しても改善しない場合は速やかな受診を勧奨する。

⑤医師への初回診察が望ましいかどうか

特に必要とはしないが、アレルギー性結膜炎であるとの確定診断を医師から受けておけばその後の一般用医薬品の使用はより有用性が高まる。

⑥同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性

不適切継続使用による有害性のエビデンスは明確ではないが、重症例では速やかな受診を勧奨する。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

本剤の成分に過敏症のある方は禁忌である。

妊娠又は妊娠している可能性のある婦人、乳児には使用しない。

(2) 有効性

アレルギー性結膜炎としての目のかゆみ、充血、なみだ目等に有効である。

(3) 想定される用法・用量と効能

①用法・用量

1回1滴を1日4回点眼する。

②効能

アレルギー性結膜炎の症状としての目のかゆみ、充血、なみだ目

(4) 最大包装量制限

点眼液 0.5% 5ml 3本

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

本剤成分に過敏症のある人の確認や症状および重篤性のスクリーニングおよび服薬指導、さらには漫然使用を防止するために、販売個数の制限や随時の相談など薬剤師の関与が望まれる。

(6) 薬剤師の研修

とくに必要としない。

(7) 販売実践ガイダンスの要否

ガイダンスは必要としないが、新発売時には製品の効果、安全性、使用上の注意について資料説明を受けることが必要である。

5. 付帯資料

(1) 医療用医薬品としての開発の経緯

リザベン（一般名：トラニラスト）はナンテン配糖体の抗アレルギー作用に関する研究から開発したアレルギー性疾患治療剤である。トラニラストは肥満細胞、各種炎症細胞からのケミカルメディエーターの遊離抑制、およびサイトカイン（TGF- β 1）、活性酸素の産生あるいは遊離抑制作用を有している。1982年経口抗アレルギー剤として、世界で初めて気管支喘息の適応を取得し、ついで1985年よりアレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、1993年よりケロイド・肥厚性瘢痕の適応を取得し、発売されている。

この、トラニラストを主成分とする点眼液の製剤化を行い、アレルギー性結膜炎に対する有用性を検討した結果、その有用性が認められ、1995年9月に承認、同年12月に発売となった。

また、5,622例の使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、2005年3月に薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

(2) 医療用医薬品の位置付け

即時型アレルギー反応に基づく結膜炎であり、抗原の侵入に伴うケミカルメディエーターの放出によって、充血、浮腫などの症状を呈する。主に抗アレルギー薬やステロイド剤の点眼治療が行われる。本剤は主にケミカルメディエーターの遊離抑制を作用機序としている。

重症例には本剤単独では十分な効果が得られないので、他剤との併用、あるいは他の適切

な治療法への切り換えが実施されている。

(3) 医療用医薬品の有効性

①アレルギー性結膜炎 59 例、花粉症 2 例、春季カタル 1 例、計 62 例を対象に、トラニラスト点眼液 0.25% (30 例) または 0.5% (32 例) の 2 用量で有効性と安全性が検討されている。用法・用量は 1 回 1～2 滴、1 日 4 回 (朝、昼、夕および就寝前) で、点眼は原則として 4 週間実施された。

その結果、中等度改善以上は 0.25%群 43.3%、0.5%群 75.0%と 0.5%群が有意に高い改善率を示した。副作用は 0.25%群で眼瞼炎 1 例、0.5%群で刺激感 1 例を認めたが、いずれも投与中止により回復した。視力、眼圧などの眼検査、臨床検査では以上は認めなかった。以上、アレルギー性結膜炎などに対するトラニラスト点眼液の有意性は、0.5%濃度が 0.25%濃度に比べて有意に優れていることが示された。

②I 型アレルギーの関与が明らかなアレルギー性結膜炎および春季カタル、総症例は 205 例を対象として、トラニラスト点眼液 (1mL 中トラニラスト 5mg 含有) の有効性、安全性および有用性を DSCG 点眼液 (1mL 中 DSCG20mg 含有) を対照薬とした多施設二重盲検比較試験で検討した。用法・用量は 1 回 1～2 滴、1 日 4 回、4 週間とした。その結果、トラニラスト点眼液の有用性が認められた。

(4) 医療用医薬品としての安全性

副作用の概要

トラニラスト点眼液が投与された 5,951 例中、副作用が報告されたのは 72 例 (1.21%) 88 件であった。その主なものは、刺激感・しみる 22 件 (0.37%)、眼瞼炎 12 件 (0.20%)、眼搔痒感 12 件 (0.20%)、眼瞼皮膚炎 8 件 (0.13%) などであった。(最新終了時)

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 (特に 3 ヶ月以内) 又は妊娠している可能性のある婦人には投与しない事が望ましい。

[動物実験 (マウス) で、経口大量投与により、骨格異常例の増加が認められている。]

高齢者への投与

一般に高齢者では、生理的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。

(5) 本剤の安定性等

有効成分について、下記の結果が得られている。

長期保存試験：室温 (17～40℃) (39～80%RH) 茶色ポリプロピレン容器カートン入り、6 ヶ月後変化なし。

苛酷試験：室内散光下 (3000Lx)、75 時間ポリプロピレン容器遮光袋入り (オレンジ色)、変化なし。

室内散光下 (2000 Lx)、ポリプロピレン容器 (茶色)、25 時間後に約 10% のトラニラストが分解した。

温度試験：60℃ポリプロピレン容器 (茶色)、極微量の分解物生成、プラスチック容器から水分蒸発による性状、PH、浸透圧の微かな変化。

温度湿度試験：40℃、75% RH ポリプロピレン容器（茶色）カートン入り、極微量の分解物が認められた。

参考文献

- 1) リザベン点眼液資料（キッセイ薬品工業）
- 2) 今日の診療（医学書院）

成分名アンレキサノクス（医療用販売名 ソルファ点鼻液）

はじめに：本仕様書には、一般用医薬品への転用の合理性について、医療用医薬品の情報および諸外国での転用状況などを踏まえて記載した。さらに、一般用医薬品が安全に効果的に使用されるために、対象薬の販売にあたって薬剤師の関与が必須であるかどうか、対応する薬剤師について研修が必要かどうかについて、薬ごとに評価し提案した。また、使用者の安全を確保するために必要な対応策や販売実践ガイドンスの作成の要否についても記載した。

一般用医薬品としての効能効果、用法用量は、医療用医薬品のものを参考に、セルフメディケーションに適した効能効果、用法用量に置き換えた。疾病によって医師の初回診断が必要と考えられる場合にはその旨も記載した。また、長期連用が適当でないと考えられるものについては、最大包装量制限を設けた。

なお、平成 18 年の薬事法改正を受け、平成 21 年 6 月より一般用医薬品の販売制度は大幅に変わる。リスクが高いものから第一類医薬品、第二類医薬品、第三類医薬品の 3 つに分類され、その分類に応じて、販売方法が異なる。第一類は薬剤師による情報提供が義務、第二類は薬剤師または登録販売者による情報提供が努力義務となっている。なお、どの分類であっても相談対応は義務である。

当然のことながら、本仕様書に掲載された医薬品成分が医療用から一般用医薬品へ転用された当初は第一類医薬品に分類される。

1. 一般用医薬品への転用の合理性とその条件

(1) 一般用医薬品への転用の合理性

アレルギー性鼻炎は日常的に見られる疾患である。重篤な疾患でないが日常の QOL には多大な影響を及ぼす疾患であり対症療法が中心となる。

本剤は現在医療用医薬品として使用されているが、一般用医薬品として活用されると、内用抗アレルギー薬に見られる全身性の副作用を回避することができる薬剤として有益である。現在多くの一般用医薬品点鼻薬に配合され販売されている血管収縮点鼻薬の長期連用による薬剤性鼻炎の併発や鼻閉増強を回避することも可能となると考えられる。

(2) 転用の条件

すでに類薬のケトチフェン含有点鼻薬が、一般用医薬品として販売されていることから、特別な研修等は要しないと考えるが、本剤の販売に当たる薬剤師は本剤の特性と適用について十分な知識を得たうえで、適切に販売することが必要である。

2. 一般用医薬品としての有効性について

(1) 対象疾患の病態、症状

- ・ 一般用医薬品としては、アレルギー性鼻炎が対象となる。
- ・ アレルギー性鼻炎の治療は、その多岐にわたる原因物質の除去が一番であるが、手技の煩雑さや副作用の観点から、特に軽・中等症では薬物治療が第一選択されている。多くの場合、同一の原因物質により、繰り返し同一の症状があらわれ、アレルギー性鼻炎の三大主徴といわれている①発作性反復性のくしゃみ、②水様性鼻漏、③鼻閉の症状を

発症する。

(2) 一般用医薬品としての効能に対する有効性

アレルギー性鼻炎患者 317 例において、1 日 3 回又は 6 回鼻腔内噴霧した比較対照試験を含む臨床試験での最終全般改善率は中等度改善以上で 49.8% (158/317 例)、軽度改善以上で 84.9% (269/317 例) である。なお、投与期間は大部分が 8 週以内である。また、比較対照試験において本剤の有用性が認められている。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

① 薬剤間相互作用

該当なし

② 留意すべき副作用とその対処方法

過敏症としての発疹が現れた場合は使用を中止させ、医師を受診させること。

③ 消費者による的確な症状・疾患把握の可否

くしゃみ、鼻水、鼻づまりの三大主徴は自覚症状として容易に把握可能である。

④ 重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響（推定）

アレルギー性鼻炎に似た疾患としては、感染性の鼻炎や非感染症のうち非アレルギー性鼻炎が考えられる。これらは本剤使用により改善が見られなかった場合もしくは悪化した場合は使用を中止させ医師、薬剤師に相談する事で対応は可能である。

⑤ 医師の初回診察の必要性

特に必要とはしないが、アレルギー性鼻炎であるとの確定診断を医師から受けておけばその後の一般用医薬品の使用はより有用性が高まる。

⑥ 同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性

不適切継続使用による有害性のエビデンスは明確ではないが、漫然使用しないよう薬剤師が販売時に適宜把握する必要がある。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

- ・長期連用はしないこと
- ・レセルピン系製剤などの現在の服用薬の副作用として発現する鼻閉に注意する。
- ・反復性鼻出血の方には受診を勧奨する。

(2) 有効性

成人および小児（7 歳以上 15 歳未満）における花粉・ハウスダスト（室内塵）などによる鼻のアレルギー症状の緩和を目的に使用することで有効である。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

① 用法・用量

1 日 3 回鼻腔内に噴霧する。

② 効能・効果

花粉・ハウスダスト（室内塵）などによる次のような鼻のアレルギー性症状の緩和：くしゃみ、鼻水（鼻汁過多）、鼻づまり

（４）最大包装量制限

1本0.25% 8ml 3本

（５）販売時における薬剤師の関与の必要性

症状および重篤性のスクリーニングおよび服薬指導、さらには漫然使用を防止するために、販売個数の制限や随時の相談など薬剤師の関与が望まれる。

（６）薬剤師の研修

特に必要としない。

（７）販売実践ガイドンスの要否

ガイドンスは必要としないが、新発売時には製品の効果、安全性、使用上の注意について資料説明を受けることが必要である。

5.付帯資料

（１）医療用医薬品としての開発の経緯

アンレキサノクスは「黄岑（コガネバナの根）」の一成分であるバイカレインが抗アレルギー作用を示すことに注目し、バイカレインの母核のクロモン骨格を有する化合物の研究の結果、見いだされた薬物である。1978年以降、合成法、基礎物性、安定性の検討を進め、詳細な生物試験、二重盲検比較対照試験を含む臨床試験を実施し、1987年6月经口喘息治療として50mg錠が承認された。また、局所療法の開発を進め、ソルファ点鼻薬の承認を1988年3月に受けた。

その後、市販後の調査・試験を基に再審査を受け有用性が確認されている。（結果通知：1994年9月8日）。

さらに、医療事故防止対策として、販売名を見直し、販売名をソルファ点鼻薬0.25%に変更し、2006年6月に承認された。

（２）医療用医薬品の位置付け

アレルギー性鼻炎の治療薬には大きく分けて、内服のケミカルメディエーター遊離抑制薬、ケミカルメディエーター受容体拮抗薬、Th2サイトカイン阻害薬、ステロイド薬や外用のステロイド噴霧薬そして漢方薬等が存在する。

本薬はケミカルメディエーター遊離抑制薬で、アレルギー反応を引き起こすヒスタミンやロイコトリエンの働きを抑えてアレルギー症状を改善する。一般用医薬品のアレルギー性鼻炎用点鼻薬は、塩酸ナファゾリン等の血管収縮成分、マレイン酸クロルフェニラミンなどの抗ヒスタミン成分などの複数成分の配合剤、あるいはケミカルメディエーター遊離抑制薬のクロモグリク酸ナトリウム、ケミカルメディエーター受容体拮抗薬であるフマル酸ケトチフェンの単独成分製剤などである。

（３）医療用医薬品の有用性

①臨床効果

アレルギー性鼻炎患者317例において、1日3回又は6回鼻腔内噴霧した比較対照試験

を含む臨床試験での最終全般改善率は中等度改善以上で 49.8% (158/317 例)、軽度改善以上で 84.9% (269/317 例) である。なお、投与期間は大部分が 8 週以内である。また、比較対照試験において本剤の有用性が認められている。

②臨床試験：忍容性試験

健康成人（年齢：34～35 歳）10 例を対象に本剤を本剤 1 回 2 噴霧ずつ両鼻腔へ、1 日 6 回 30 日間連続噴霧する試験を実施した。その結果、4 例に軽度の鼻内刺激感を認めたが、いずれも数分後には消失した。その他の自覚症状、他覚所見、理学的検査、鼻鏡検査、副鼻腔レントゲン検査、粘液線毛機能検査及び血液・尿検査において本剤の影響は認められなかった。

③探索的試験：用量反応探索試験

皮内反応及び鼻誘発反応がいずれも陽性を示す通年性アレルギー性鼻炎患者 111 例を対象に、アンレキサノクス 0.25% (H 群)、0.1% (M 群)、0.05% (L 群) を含む点鼻液を単回噴霧して、鼻誘発反応（噴霧前、噴霧後 15 分、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間）に対する抑制効果を検討した。その結果、鼻誘発反応抑制効果は H 群で最も高く、M 群、L 群の順に低下した。効果持続は H 群で最も長く、M 群、L 群の順に短くなり、50%有効率を示す時間はそれぞれ約 2 時間、約 1 時間 15 分及び 15 分未満であった。副作用は軽度の頭痛が H 群、M 群に各 1 例認められた。以上の結果より、アンレキサノクス点鼻液の濃度は 0.25% が適当であると判断された。

(4) 医療用医薬品としての安全性

①副作用の概要

承認時までの調査では 369 例中 16 例 (4.3%) に、市販後の使用成績調査（再審査終了時点）では 6,121 例中 52 例 (0.8%) に副作用が認められている。

以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。

②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ため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

③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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

・授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせること。[動物試験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。]

④小児等への投与

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

(5) 本剤の安定性等

有効成分について、下記結果が得られている。

長期保存試験：25℃60%RH、ポリ瓶＋紙箱という条件で 37 ヶ月後変化なし。

苛酷試験：光試験→25℃ 蛍光灯下 (1000 lux) ポリ瓶で 1 ヶ月変化なし。

温度試験：50℃、ポリ瓶で3ヶ月後残存率に変化なし、微黄色澄明
温度湿度試験→40℃、6ヶ月後残存率に変化なし、微黄色澄明

参考文献

- 1) ソルファのインタビューフォーム（2007年8月改訂）
- 2) 鼻アレルギー診療ガイドライン2005（厚生科学研究班編）
- 3) アレルギー疾患診断・治療ガイドライン2007（日本アレルギー学会）

成分名オフロキサシン（医療用販売名 タリビッド点眼液）

はじめに：本仕様書には、一般用医薬品への転用の合理性について、医療用医薬品の情報および諸外国での転用状況などを踏まえて記載した。さらに、一般用医薬品が安全に効果的に使用されるために、対象薬の販売にあたって薬剤師の関与が必須であるかどうか、対応する薬剤師について研修が必要かどうかについて、薬ごとに評価し提案した。また、使用者の安全を確保するために必要な対応策や販売実践ガイドンスの作成の要否についても記載した。

一般用医薬品としての効能効果、用法用量は、医療用医薬品のものを参考に、セルフメディケーションに適した効能効果、用法用量に置き換えた。疾病によって医師の初回診断が必要と考えられる場合にはその旨も記載した。また、長期連用が適当でないと考えられるものについては、最大包装量制限を設けた。

なお、平成 18 年の薬事法改正を受け、平成 21 年 6 月より一般用医薬品の販売制度は大幅に変わる。リスクが高いものから第一類医薬品、第二類医薬品、第三類医薬品の 3 つに分類され、その分類に応じて、販売方法が異なる。第一類は薬剤師による情報提供が義務、第二類は薬剤師または登録販売者による情報提供が努力義務となっている。なお、どの分類であっても相談対応は義務である。

当然のことながら、本仕様書に掲載された医薬品成分が医療用から一般用医薬品へ転用された当初は第一類医薬品に分類される。

1. 一般用医薬品への転用の合理性とその条件

(1) 一般用医薬品への転用の合理性

細菌等によって引き起こされる眼の炎症は、日常生活においてもよく起こりうる。その際有効な抗菌性点眼薬が求められている。

本剤は幅広い細菌に抗菌力を有するニューキノロン系抗菌薬であるオフロキサシンを含有する点眼薬であり、1987 年 6 月より販売されて以降、市販後調査の結果からも副作用発現率は低く(承認時迄の調査及び使用成績調査の総症例 13329 例中、副作用が認められたのは 44 例(0.33%))、日本において長年処方せん医薬品としても使用され安全性が確認されてきた。また従来、一般用医薬品として使用されてきたサルファ剤を含む点眼剤に比べ、抗菌域、抗菌力に優れることから一般用医薬品として転用することは有用であると考えられる。

(2) 転用の条件

本剤の転用に当たっては、販売に当たる薬剤師の研修を必須とし、また、販売実践ガイドンスを作成し、薬剤師はこれに基づいて販売されることを条件とする（具体的には第 4 項：総合評価と承認にあたっての条件を参照）

2. 一般用医薬品としての有効性について

(1) 対象疾患の病態、症状

一般用医薬品としては、細菌性のものもらい・結膜炎（はやり目）・眼瞼炎（まぶたのただれ）を対象とする。

(2) 一般用医薬品としての効能に対する有効性

臨床試験において、外眼部感染症患者 391 例を対象に実施された第 2 相臨床試験、第 3 相臨床試験において、著効率 66.5% (256/391 例)、有効率 96.2% (376/391 例) と本剤の有効性が認められている。各疾患別には、麦粒腫 96.2%(25/26)、結膜炎 97.1% (269/277)、眼瞼炎 100.0%(21/21)、涙のう炎 88.2%(45/51)であった。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

- ①薬剤間相互作用：該当なし。
- ②留意すべき副作用とその対処方法：重篤な副作用として、まれであるがショック・アナフィラキシーの報告があるため、本人および家族がアレルギー体質の人、薬でアレルギーを起こしたことがある人は、事前に薬剤師に相談させること。
- ③消費者による的確な症状・疾患把握の可否：ものもらい、結膜炎（はやり目）、眼瞼炎（まぶたのただれ）による炎症は、アレルギー性のもので消費者が区別することは難しい場合がある。しかし、経験的にアレルギー性結膜炎との区別は季節変動などを含めて可能な場合が多い。
- ④重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響：3～4 日使用しても無効の場合は、薬剤師が受診勧奨を含め適切な指導を行う必要がある。
- ⑤医師の初回診察の必要性：必要なし。
- ⑥同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性：長期連用による耐性菌の発現の可能性はある。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

- ・患者への禁忌は定められていない。

(2) 有効性

医療用医薬品としての適用から、細菌性のもものもらい・結膜炎（はやり目）・眼瞼炎（まぶたのただれ）による目のかゆみや痛みに対して有効であると考えられる。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

① 用法・用量

1 回 1 滴、1 日 3 回点眼する。

② 効能・効果

細菌性のもものもらい・結膜炎（はやり目）・眼瞼炎（まぶたのただれ）に伴う自覚症状の改善

(4) 最大包装量制限

1 本 5mL (0.3%)

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

本剤の使用にあたっては、3～4 日症状の改善が認められない場合は本剤を中止するよう指導し、医療機関へ受診勧奨する。

本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、治療上必要な最小限の期間（2 週

間以内)の使用にとどめることについて指導する。

(6) 薬剤師の研修

販売にあたる薬剤師は、的確な薬剤選択、耐性菌発現等に関する研修を受けることが必要である。

(7) 販売実践ガイドンスの要否

耐性菌の発生防止と、副作用の早期発見と対処に関するガイドンスが必要である。

5. 付帯資料

(1) 医療用医薬品としての開発の経緯

オフロキサシン (OFLX) は第一製薬 (株) において新規に合成された、母核にオキサジン環を有することを特徴とする三環性のニューキノロン系抗菌薬である。レボフロキサシン (LVFX) は抗菌活性本体 S(-)体であるが、オフロキサシン (OFLX) は化学構造中に 1 個の不斉炭素を有し、2 つの光学活性 S(-)体、R(+)体が 1 : 1 のラセミ体よりなっている。

一般的にニューキノロン系抗菌薬は水に溶けにくく、中性領域で溶解度が最小になるため、点眼剤の pH を低く設定する必要があった。オフロキサシン (OFLX) の方が溶解度は優れていたため、本剤は 1987 年 6 月に承認された。6 年間の再審査期間を経て、1994 年 12 月再審査結果通知を受け、再審査を終了した。

(2) 医療用医薬品の位置付け

眼瞼炎、涙嚢炎、麦粒腫、結膜炎、瞼板腺炎、角膜炎 (角膜潰瘍を含む) 治療薬には、セフェム系抗生物質、アミノグリコシド系抗生物質、ニューキノロン系抗菌剤に分類される。

本剤は、ニューキノロン系抗菌剤に分類され、主な作用機序は DNA ジャイレース (トポイソメラーゼ II) 活性およびトポイソメラーゼ IV 活性の阻害による細菌の DNA 合成阻害である。

(3) 医療用医薬品の有効性

①用量反応試験

外眼部細菌感染症患者 (n=286) を対象とし、0.3%および 0.5%オフロキサシン点眼液と 0.3%硫酸ミクロノマイシン点眼液を 1 回 2 滴、1 日 4 回 3~14 日間投与し、日本眼感染症学会制定の判定基準に準拠して比較検討した (二重盲検法)。その結果、3 群間に有意差が認められ (累積 χ^2 検定)、2 群間の比較では 0.3%オフロキサシン群と硫酸ミクロノマイシン群の間にのみ有意差が認められた (累積 χ^2 検定)。安全性でも各群間に有意差は認められなかった (Fisher 直接確立計算法)。このことより臨床至適濃度を 0.3%とした。

また、外眼部細菌感染症患者 (n=448) を対象とし、0.3%オフロキサシン点眼液 (1 回 1 滴、1 日 3 回) および 0.3%硫酸ミクロノマイシン点眼液 (1 回 2 滴、1 日 4 回) を 3~14 日間投与し、日本眼感染症学会制定の判定基準に準拠して比較検討した (封筒法)。その結果、有効性評価対象例中、有効率はオフロキサシン群 93.0% (173/186 例)、硫酸ミクロノマイシン群 85.2% (155/182 例) であり有意差が認められた (累積 χ^2 検定)。安

全性評価対象例中、オフロキサシンの副作用は認められず、両群間に有意差は認められなかった（累積 χ^2 検定）。このことより用法・用量を1回1滴、1日3回点眼とした。

②比較試験

外眼部細菌感染症患者（n=373）を対象とし、0.3%オフロキサシン点眼液および0.3%硫酸ジベカシン点眼液を1回2滴、1日4回3～14日間投与し、日本眼感染症学会制定の判定基準に準拠して比較検討した（多施設二重盲検法）。その結果、有効性評価対象例中、有効率はオフロキサシン群99.3%（137/138例）、硫酸ジベカシン群94.30%（115/122例）であり有意傾向が認められた（累積 χ^2 検定）。安全性評価対象例中、オフロキサシンの副作用は点眼時の軽度な刺激感2例であった。

（4）医療用医薬品としての安全性

①副作用：承認時迄の調査及び使用成績調査の総症例13329例中、副作用が認められたのは44例（0.33%）であった。主な副作用は眼刺激感11件（0.08%）、眼瞼そう痒感8件（0.06%）、眼瞼炎6件（0.05%）、結膜充血5件（0.04%）、眼痛5件（0.04%）、眼瞼腫脹5件（0.04%）等であった。（再審査終了時）

②重大な副作用：ショック、アナフィラキシー様症状。

③高齢者への投与：使用成績調査結果では、65歳以上の高齢者の副作用発現率は0.43%（17/3932例）であり、全体の副作用発現率0.32%（40/12477例）と同等であった。また、65歳未満の副作用発現率と比較し有意差は認められなかった。

④妊婦・産婦・授乳婦等への投与：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない]

⑤小児に対する投与：使用成績調査結果では、15歳未満の小児の副作用発現率は0.19%（4/2155例）であり、全体の副作用発現率0.32%（40/12477例）と同等であった。小児に発現した副作用症状は過敏反応と考えられるもの（眼瞼炎、結膜充血、眼瞼腫脹、そう痒感）であり、小児における使用成績において特に問題となる事項は認められなかった。

⑥禁忌：本剤の成分及びキノロン系抗菌剤に対し過敏症の既往歴のある患者。

⑦慎重投与：該当なし

⑧相互作用（併用禁忌のみ）：併用禁忌はなし。

（5）本剤の安定性等

有効成分の安定性については、苛酷試験の水溶液状態1mg/mL・40℃・30日・無色アンプル条件化においては、変化がなかった。また、苛酷試験の水溶液状態1mg/mL・室内散光（500lx）・室温・30日・無色アンプルにおいては、わずかに黄色に着色し、含量低下、光分解物が認められた。

参考文献

- 1) タリビッド点眼液添付文書（2006年12月改訂）
- 2) インタビューフォーム（2007年1月改訂）
- 3) クラビット錠インタビューフォーム（2008年3月改訂）

4) クラビット点眼液製品案内

成分名 ノルフロキサシン（医療用販売名 バクシダール点眼液）

はじめに：本仕様書には、一般用医薬品への転用の合理性について、医療用医薬品の情報および諸外国での転用状況などを踏まえて記載した。さらに、一般用医薬品が安全に効果的に使用されるために、対象薬の販売にあたって薬剤師の関与が必須であるかどうか、対応する薬剤師について研修が必要かどうかについて、薬ごとに評価し提案した。また、使用者の安全を確保するために必要な対応策や販売実践ガイドランスの作成の要否についても記載した。

一般用医薬品としての効能効果、用法用量は、医療用医薬品のものを参考に、セルフメディケーションに適した効能効果、用法用量に置き換えた。疾病によって医師の初回診断が必要と考えられる場合にはその旨も記載した。また、長期連用が適当でないと考えられるものについては、最大包装量制限を設けた。

なお、平成 18 年の薬事法改正を受け、平成 21 年 6 月より一般用医薬品の販売制度は大幅に変わる。リスクが高いものから第一類医薬品、第二類医薬品、第三類医薬品の 3 つに分類され、その分類に応じて、販売方法が異なる。第一類は薬剤師による情報提供が義務、第二類は薬剤師または登録販売者による情報提供が努力義務となっている。なお、どの分類であっても相談対応は義務である。

当然のことながら、本仕様書に掲載された医薬品成分が医療用から一般用医薬品へ転用された当初は第一類医薬品に分類される。

1. 一般用医薬品への転用の合理性とその条件

(1) 一般用医薬品への転用の合理性

細菌等によって引き起こされる眼の炎症は、日常生活においてもよく起こりうる。その際有効な抗菌性点眼薬が求められている。

本剤は幅広い細菌に抗菌力を有するニューキノロン系抗菌薬であるノルフロキサシンを含有する点眼薬であり、1989 年 6 月より販売されて以降、市販後調査の結果からも副作用発現率は低く（総症例 12,348 例中、副作用が認められたのは 183 例（1.48%））、日本において長年処方せん医薬品としても使用され安全性が確認されてきた。また従来、一般用医薬品として使用されてきたサルファ剤を含む点眼剤に比べ、抗菌域、抗菌力に優れることから一般用医薬品として転用することは有用であると考えられる。

(2) 転用の条件

本剤の転用に当たっては、販売に当たる薬剤師の研修を必須とし、また、販売実践ガイドランスを作成し、薬剤師はこれに基づいて販売されることを条件とする（具体的には第 4 項：総合評価と承認にあたっての条件を参照）

2. 一般用医薬品としての有効性について

(1) 対象疾患の病態、症状

一般用医薬品としては、細菌性のものもらい・結膜炎（はやり目）・眼瞼炎（まぶたのただれ）を対象とする。

(2) 一般用医薬品としての効能に対する有効性

比較試験を含む臨床試験 636 例における有効率（有効以上）は 92.8%(590/636) で、麦粒腫 96.0% (48/50)、結膜炎 93.8% (406/433)、眼瞼炎 96.7%(29/30)、涙のう炎 81.0% (64/79)の有効率である。

上記の点から、通常 1 回 1 滴、1 日 3 回点眼する。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

- ①薬剤間相互作用：該当なし。
- ②留意すべき副作用とその対処方法：重篤な副作用の発現報告はないが、眼刺激症状が出ることがあるため、症状が発現の場合、薬剤師に相談させること。
- ③消費者による的確な症状・疾患把握の可否：ものもらい、結膜炎（はやり目）、眼瞼炎（まぶたのただれ）による炎症は、アレルギー性のものと消費者が区別することは難しい場合がある。しかし、経験的にアレルギー性結膜炎との区別は季節変動などを含めて可能な場合が多い。
- ④重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響：3～4 日使用しても無効の場合は、薬剤師が受診勧奨を含め適切な指導を行う必要がある。
- ⑤医師の初回診察の必要性：必要なし。
- ⑥同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性：長期連用による耐性菌の発現の可能性はある。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

（1）安全性

患者への禁忌は定められていない。

（2）有効性

医療用医薬品としての適用から、細菌性のものもらい・結膜炎（はやり目）・眼瞼炎（まぶたのただれ）による目のかゆみや痛みに対して有効であると考えられる。

（3）想定される用法・用量と効能・効果

① 用法・用量

1 回 1 滴、1 日 3 回点眼する。

② 効能・効果

細菌性のものもらい・結膜炎（はやり目）・眼瞼炎（まぶたのただれ）による自覚症状の改善

（4）最大包装量制限

1 本 5mL (0.3%)

（5）販売時における薬剤師の関与の必要性

本剤の使用にあたっては、3～4 日症状の改善が認められない場合は本剤を中止するよう指導し、医療機関へ受診勧奨する。

本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、治療上必要な最小限の期間（2 週間以内）の使用にとどめることについて指導する。

(6) 薬剤師の研修

販売にあたる薬剤師は、的確な薬剤選択、耐性菌発現等に関する研修を受けることが必要である。

(7) 販売実践ガイドンスの要否

耐性菌の発生防止と、副作用の早期発見と対処に関するガイドンスが必要

5. 付帯資料

(1) 医療用医薬品としての開発の経緯

ノフロキサシンはニューキノロン系の合成抗菌剤で、既にバクシダール錠 100mg 及び同 200mg として発売されている。眼科領域においても、ノフロキサシン点眼液の基礎研究として、仏国 MSDChibret 研究所及び米国メルク社において結膜嚢内滞留時間及び眼刺激試験が実施された。

その結果を評価し、我が国でも眼科領域での新鮮分離株に対するノフロキサシンの抗菌力などの試験が実施された。その結果、ノフロキサシンは市販のアミノ配糖体及びβ-ラクタム系抗生物質点眼剤に比べ、グラム陽性菌から陰性菌に対して強い抗菌力を示すとともに可結膜嚢内滞留時間が長く、点眼剤として開発に値する見通しが得られた。

そこで、1985年、本剤は杏林製薬(株)と萬有製薬(株)との共同開発により、前臨床試験が実施され、有効性と安全性が示唆された。引き続き臨床試験が実施され、外眼部感染症、術後感染症に対して有効性と安全性が確認され、1989年6月30日承認を得て発売に至った。なお、1992年11月角膜潰瘍の追加適応が承認された。

(2) 医療用医薬品の位置付け

眼瞼炎、涙嚢炎、麦粒腫、結膜炎、瞼板腺炎、角膜炎(角膜潰瘍を含む)治療薬には、セフェム系抗生物質、アミノグリコシド系抗生物質、ニューキノロン系抗菌剤に分類される。

本剤は、ニューキノロン系抗菌剤に分類され、主な作用機序は DNA ジャイレース(トポイソメラーゼII)活性およびトポイソメラーゼIV活性の阻害による細菌の DNA 合成阻害である。

(3) 医療用医薬品の有効性

①用量反応試験・比較試験

比較試験を含む臨床試験 636 例における有効率(有効以上)は 92.8%(590/636)であり、各疾患別臨床効果は結膜炎: 93.8%(406/433)、眼瞼炎: 96.7%(29/30)、麦粒腫: 96.0%(48/50)、瞼板腺炎: 95.5%(21/22)、涙嚢炎: 81.0%(64/79)、角膜炎: 96.7%(29/30)、角膜潰瘍: 83.3%(15/18)であり、いずれの疾患においても高い有効率を示す成績が得られた。また、外眼部感染症を対象とした比較試験において本剤の有用性が認められている。

(4) 医療用医薬品としての安全性

①副作用: 総症例 12,348 例中、183 例(1.48%)に副作用が認められ、主な副作用はしみるなどの眼刺激症状 149 件(1.12%)、そう痒感 10 件(0.08%)、結膜充血 10 件(0.08%)、眼瞼発赤 4 件(0.03%)、眼瞼腫脹 4 件(0.03%)であった。

②重大な副作用：特に認められない。

③高齢者への投与：使用成績調査では、70歳以上の高齢者の副作用発現率は1.59%（21例/1322例）で、全体の副作用発現率1.14%（63例/5485例）であった。しかし、特に問題となる事項は認められなかった。

④妊婦・産婦・授乳婦等への投与：該当資料なし

⑤小児に対する投与：使用成績調査では、20歳未満に対する副作用発現率は0.59%（6例/1017例）で、全体の副作用発現率1.14%（63例/5485例）であった。特に問題となる事項は認められなかった。

⑥禁忌：該当なし

⑦慎重投与：該当なし

⑧相互作用（併用禁忌のみ）：併用禁忌はなし。

（5）本剤の安定性等

有効成分の安定性については、苛酷試験（加温・無色のガラス瓶・40±1℃・遮光・24ヶ月、加温・無色のガラス瓶・50±1℃・遮光・12ヶ月、加温・無色のガラス瓶・60±1℃・遮光・12ヶ月、加温加湿・無色のガラス瓶・40±1℃・湿度75%RH・遮光・24ヶ月、加温加湿・無色のガラス瓶・40±1℃・湿度96%RH・遮光・12ヶ月、加温加湿・無色のガラス瓶・50±1℃・湿度75%RH・遮光・12ヶ月、加温加湿・無色のガラス瓶・60±1℃・湿度75%RH・遮光・12ヶ月）においては変化がなかった。また苛酷試験（無色のガラスアンプルに密栓・直射日光下・蛍光灯下・30日間）においては、直射日光下で30日後定量値が2～3%低下し、外観が褐色に変化した。

参考文献

- 1) 添付文書（2007年12月改訂）
- 2) インタビューフォーム（2000年1月改訂）
- 3) 今日の治療薬 2007（南江堂）

成分名オメプラゾール（医療用販売名 オメプラゾン錠、オメプラール錠）

はじめに：本仕様書には、一般用医薬品への転用の合理性について、医療用医薬品の情報および諸外国での転用状況などを踏まえて記載した。さらに、一般用医薬品が安全に効果的に使用されるために、対象薬の販売にあたって薬剤師の関与が必須であるかどうか、対応する薬剤師について研修が必要かどうかについて、薬ごとに評価し提案した。また、使用者の安全を確保するために必要な対応策や販売実践ガイドの作成の要否についても記載した。

一般用医薬品としての効能効果、用法用量は、医療用医薬品のものを参考に、セルフメディケーションに適した効能効果、用法用量に置き換えた。疾病によって医師の初回診断が必要と考えられる場合にはその旨も記載した。また、長期連用が適当でないと考えられるものについては、最大包装量制限を設けた。

なお、平成 18 年の薬事法改正を受け、平成 21 年 6 月より一般用医薬品の販売制度は大幅に変わる。リスクが高いものから第一類医薬品、第二類医薬品、第三類医薬品の 3 つに分類され、その分類に応じて、販売方法が異なる。第一類は薬剤師による情報提供が義務、第二類は薬剤師または登録販売者による情報提供が努力義務となっている。なお、どの分類であっても相談対応は義務である。

当然のことながら、本仕様書に掲載された医薬品成分が医療用から一般用医薬品へ転用された当初は第一類医薬品に分類される。

1. 一般用医薬品への転用の合理性とその条件

(1) 一般用医薬品への転用の合理性

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

胃酸分泌の刺激物質としてはヒスタミン、ガストリン、ムスカリンがあるが、プロトンポンプ阻害薬はこれら全ての刺激による胃酸分泌を強力に抑制し、医療用医薬品としては、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎等を効能効果とする。

一方、現代社会において年々増加する精神的ストレス、暴飲暴食などによる胃酸過多による胸やけ、胃部不快感等に対してはすでに H2 ブロッカーが一般用医薬品として販売されている。H2 ブロッカーに比べてプロトンポンプ阻害薬はより短期間の使用で自覚症状の軽減等の有用性が期待されることから医療用医薬品から転用することによる消費者のメリットは大きいと考える。

オメプラゾールは、イギリス、ノルウェー、スウェーデン、アメリカ、アルゼンチン、メキシコ、中国で一般用医薬品として既に使用されている。

(2) 転用の条件

本剤の転用に当たっては、販売時の薬剤師の関与が必須である。また、販売に先立ち、薬剤師は、既に発売されている薬剤を含め、適正な薬物療法に関する十分な研修を受ける必要がある。（具体的には第 4 項：総合評価と承認にあたっての条件を参照）

2. 一般用医薬品としての有効性について

(1) 対象疾患の病態、症状

胸やけ、胃痛、胃部不快感等に対し短期的な使用を対象とする。

(2) 一般用医薬品としての効能に対する有効性

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

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

①薬剤間相互作用：

- 1) 本剤の胃酸分泌抑制作用により硫酸アタザナビルの溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下することがある。
- 2) 本剤は主に肝臓のチトクローム P450 系薬物代謝酵素 CYP2C19 で代謝されるため、本剤と同じ代謝酵素で代謝される薬物（ジアゼパム、フェニトイン、ワルファリン）の代謝、排泄を遅延させるおそれがある。
- 3) タクロリムスの血中濃度が上昇することがある（作用機序不明）。
- 4) 本剤の胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある。
- 5) 本剤とイトラコナゾール、ゲフィチニブを併用した場合、本剤の胃酸分泌抑制作用により、これらの薬剤の吸収が抑制され、血中濃度が低下するおそれがある。
- 6) ポリコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP2C19 及び CYP3A4)を阻害し、本剤の Cmax 及び AUC が増加することが考えられる。
- 7) ネルフィナビルの血中濃度が低下するおそれがある（作用機序不明）。

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

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

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

⑤医師の初回診察の必要性：とくに必要なし

⑥同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性：不適切に繰り返し使用した場合

の危険性に関するエビデンスはないが、胃がん等の本剤により治癒できない疾患が潜在することも否定できず、薬剤師による定期的なモニタリングによる継続使用の可否判断が必要である。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

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

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

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

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

(2) 有効性

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

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

① 用法・用量

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

② 効能・効果

胸やけ、胃痛、胃部不快感等

(4) 最大包装量制限

10mg/錠（最大4日分4錠/箱）

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

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

(6) 薬剤師の研修

薬剤師は、本剤の販売に先立ち、他の酸分泌抑制薬や粘膜防御因子強化薬との使い分けに関する研修を受けなければならない。また、生涯学習や学会参加等を通じて次のことに留意する必要がある。1) 胃粘膜障害を伴う疾患の病態生理に関する情報、2) 治療効果のモニタリングに関する情報、3) 重篤な副作用を回避するための情報、4) 対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報、5) 繰り返し購入する人への対処方法や助言に関する情報など。

(7) 販売実践ガイドンスの要否

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

5. 付帯資料

(1) 医療用医薬品としての開発の経緯

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

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

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

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

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

(2) 医療用医薬品の位置付け

胃潰瘍ならびに胃炎の治療薬には、攻撃因子抑制薬として、 H_2 受容体拮抗薬やプロトンポンプ阻害薬に代表される酸分泌抑制薬と酸中和薬があり、防御因子強化薬として、粘膜抵抗強化薬、粘液産生・分泌促進薬ならびに胃粘膜微小循環改善薬がある。

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

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

(3) 医療用医薬品の有効性

① 用量反応試験

びらん潰瘍型逆流性食道炎で H_2 受容体拮抗剤の常用量以上を 2 ヶ月間以上投与した

にもかかわらず未治癒であった患者を対象とした国内の臨床試験において、オメプラゾール 10mg 及びオメプラゾール 20mg を 6 ヶ月間投与した時の、再発抑制効果が認められている。

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

② 比較試験

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

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

(4) 医療用医薬品としての安全性

①副作用：総症例数 15,180 例中 283 例 (1.86%) 399 件の副作用が報告された (オメプラゾン錠の調査結果と合算)。主な副作用は、ALT (GPT) 上昇 57 件 (0.38%)、AST (GOT) 上昇 32 件 (0.21%) 等の肝障害、下痢・軟便 27 件 (0.18%)、白血球減少 (症) 27 件 (0.18%)、発疹 13 件 (0.09%)、便秘 12 件 (0.08%)、BUN 上昇 10 件 (0.07%) 等であった。

②重大な副作用：

1) ショック、アナフィラキシー様症

状、血管浮腫、気管支痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

2) 無顆粒球症、汎血球減少症、溶血性貧血、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

3) 急性肝不全、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

4) 中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

5) 視力障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

6) 間質性腎炎、急性腎不全があらわれることがあるので、腎機能検査値 (BUN、クレ

アチニン等) に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

7) 低ナトリウム血症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

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

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

10) せん妄、異常行動、失見当識、幻覚、不安、焦躁、攻撃性等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

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

④妊婦・産婦・授乳婦等への投与：

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験（ウサギ経口 138mg/kg）で胎児毒性（死亡吸収胚率の増加）が報告されている。〕

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

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

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

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

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

（5）本剤の安定性等

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

参考文献

1) 添付文書

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

成分名ラベプラゾールナトリウム（医療用販売名 パリエット錠）

はじめに：本仕様書には、一般用医薬品への転用の合理性について、医療用医薬品の情報および諸外国での転用状況などを踏まえて記載した。さらに、一般用医薬品が安全に効果的に使用されるために、対象薬の販売にあたって薬剤師の関与が必須であるかどうか、対応する薬剤師について研修が必要かどうかについて、薬ごとに評価し提案した。また、使用者の安全を確保するために必要な対応策や販売実践ガイドの作成の可否についても記載した。

一般用医薬品としての効能効果、用法用量は、医療用医薬品のものを参考に、セルフメディケーションに適した効能効果、用法用量に置き換えた。疾病によって医師の初回診断が必要と考えられる場合にはその旨も記載した。また、長期連用が適当でないと考えられるものについては、最大包装量制限を設けた。

なお、平成 18 年の薬事法改正を受け、平成 21 年 6 月より一般用医薬品の販売制度は大幅に変わる。リスクが高いものから第一類医薬品、第二類医薬品、第三類医薬品の 3 つに分類され、その分類に応じて、販売方法が異なる。第一類は薬剤師による情報提供が義務、第二類は薬剤師または登録販売者による情報提供が努力義務となっている。なお、どの分類であっても相談対応は義務である。

当然のことながら、本仕様書に掲載された医薬品成分が医療用から一般用医薬品へ転用された当初は第一類医薬品に分類される。

1. 一般用医薬品への転用の合理性とその条件

(1) 一般用医薬品への転用の合理性

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

胃酸分泌の刺激物質としてはヒスタミン、ガストリン、ムスカリンがあるが、プロトンポンプ阻害薬はこれら全ての刺激による胃酸分泌を強力に抑制し、医療用医薬品としては、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎等を効能効果とする。

一方、現代社会において年々増加する精神的ストレス、暴飲暴食などによる胃酸過多による胸やけ、胃部不快感等に対してはすでに H2 ブロッカーが一般用医薬品として販売されている。H2 ブロッカーに比べてプロトンポンプ阻害薬はより短期間の使用で自覚症状の軽減等の有用性が期待されることから医療用医薬品から転用することによる消費者のメリットは大きいと考える。

類薬のオメプラゾールは、イギリス、ノルウェー、スウェーデン、アメリカ、アルゼンチン、メキシコ、中国で一般用医薬品として既に使用されている。

(2) 転用の条件

本剤の転用に当たっては、販売時の薬剤師の関与が必須である。また、販売に先立ち、薬剤師は、既に発売されている薬剤を含め、適正な薬物療法に関する十分な研修を受ける必要がある。（具体的には第 4 項：総合評価と承認にあたっての条件を参照）

2. 一般用医薬品としての有効性について

(1) 対象疾患の病態、症状

胸やけ、胃痛、胃部不快感等に対し短期的な使用を対象とする。

(2) 一般用医薬品としての効能に対する有効性

ヒトにおける胃酸分泌は1日1回10mgの投与により著明に抑制され、投与1日目および7日目の酸分泌量の減少率は72～76%、90～96%であり、1日1回10mgの投与で十分な効果が期待できる。(胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎を対象とした内視鏡治療率はそれぞれ95.2%、98.1%、90.9%であり、高い有用性が示されている。)

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

①薬剤間相互作用：

1) アタザナビル硫酸塩の溶解性は胃内 pH に依存するとされており、持続的な胃酸分泌抑制による胃内 pH 上昇によりアタザナビル硫酸塩の吸収が抑制される結果、アタザナビル硫酸塩の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。

2) ラベプラゾール併用時はプラセボ併用時に比し、ジゴキシンの AUC、最高血中濃度が有意に高く、半減期は有意に長かった。(外国人のデータ)

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

②留意すべき副作用とその対処方法： 主な副作用は便秘、下痢、そう痒感等であり、これらの症状を認めた場合には、投与を中止すべきである。③消費者による的確な症状・疾患把握の可否： 胸やけ、胃部不快感等の症状は消費者が自覚する症状であることから消費者自ら把握することは可能である。④重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響： 重篤な他の疾患として胃がんが挙げられるが、自覚症状が類似しているため3～4日間の継続使用によっても症状が改善する傾向がない場合には、専門の医療機関への受診を勧奨する。黒色便や軟便傾向等の症状の進行を示唆する兆候を見逃さないよう指導する。

⑤医師の初回診察の必要性： とくに必要なし

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

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

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

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

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

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

（2）有効性

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

（3）想定される用法・用量と効能・効果

① 用法・用量

ラベプラゾールナトリウムとして、成人1日1回10mgを服用する。継続服用は最大14日。

② 効能・効果

胸やけ、胃痛、胃部不快感

（4）最大包装量制限

10mg/錠（最大4日分4錠/箱）

（5）販売時における薬剤師の関与の必要性

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

（6）薬剤師の研修

薬剤師は、本剤の販売に先立ち、他の酸分泌抑制薬や粘膜防御因子強化薬との使い分けに関する研修を受けなければならない。また、生涯学習や学会参加等を通じて次のことに留意する必要がある。1) 胃粘膜障害を伴う疾患の病態生理に関する情報、2) 治療効果のモニタリングに関する情報、3) 重篤な副作用を回避するための情報、4) 対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報、5) 繰り返し購入する人への対処方法や助言に関する情報など。

（7）販売実践ガイドランスの要否

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

5. 付帯資料

（1）医療用医薬品としての開発の経緯

ラベプラゾールナトリウムは1986年にエーザイ株式会社により見出されたプロトンポンプ阻害薬である。1988年7月より臨床試験を開始し、「胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群」に対する有効性、安全性並びに有用性が確認され、1993年12月に申請し、1997年10月に製造販売承認を取得し発売するに至った。その後、再審査期間（1997年10月～2003年10月）に実施した製造販売後調

査等により、「胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群」に対する有用性が確認され、2008 年 2 月に再審査結果が通知された。

2001 年 12 月には「再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法」に関する用法追加に伴う承認事項の一部変更申請を行い、2003 年 7 月に承認されるに至った。2005 年 3 月には「胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」に関する効能追加に伴う承認事項の一部変更申請を行い、2007 年 1 月に承認され、さらに、2006 年 8 月には本剤とアモキシシリン及びメトロニダゾールによるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に関する用法・用量追加に伴う承認事項の一部変更申請を行い、2007 年 8 月に承認されるに至った。

2008 年 10 月現在、イギリス、ドイツ、アメリカ等多数の国で発売されている。

(2) 医療用医薬品の位置付け

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

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

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

(3) 医療用医薬品の有効性

① 用量反応試験

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群：本剤の至適用量を検討するために、胃潰瘍、十二指腸潰瘍患者を対象に、1 日 1 回 5、10、20mg 投与の 3 用量群間の二重盲検比較試験を実施した。その結果、最終全般改善度の有効率では 3 用量ともに高い値を示し、3 用量間に有意な差は認められなかったが、内視鏡改善度の治癒率を中心としたより詳細な検討結果を総合して、最も高い効果が期待できる 20mg が至適用量(第Ⅲ相二重盲検比較試験で用いる用量)であると判断された。

② 比較試験

胃潰瘍、十二指腸潰瘍に対する比較試験：本剤の 20mg 1 日 1 回投与の胃潰瘍、十二指腸潰瘍患者に対する有用性を客観的に証明するために、抗潰瘍剤を対照薬とする二重盲検比較試験を実施した。その結果、本剤は、内視鏡改善度、全般改善度、概括安全度及び有用度の評価により、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者に対して優れた臨床的有用性を有する薬剤であることが確認された。なお、無作為化並行用量反応試験の詳細な検討結果から、最も高い効果が期待できる用量は 1 日 1 回 20mg であると判断し、比較試験(第

Ⅲ相二重盲検比較試験)を実施したが、本剤の用法・用量の設定にあたっては、無作為化並行用量反応試験で1日1回10mg投与と1日1回20mg投与の間に明らかな差が認められなかったため(1日1回5mg投与と1日1回20mg投与の間に胃潰瘍の内視鏡改善度の治療率で有意な差あり)、通常、1日1回10mg投与と設定した。また、胃内pH推移に及ぼす作用では1日1回20mg投与が1日1回10mg投与に比べて強く、さらに難治性潰瘍に対する1日1回20mg投与の有効性と安全性が確認されていることから、病状により(病状が著しい場合及び再発性・難治性の場合)1日1回20mg投与が可能な用法・用量とした。

再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法に対する比較試験：びらん潰瘍型の逆流性食道炎で、H2受容体拮抗剤の常用量での治療を2ヵ月間にわたり行っても未治癒(粘膜傷害(びらん、潰瘍)を有する)の患者及び常用量のH2受容体拮抗剤投与中に内視鏡的に再発・再燃が確認された患者に、本剤1日1回20mgを8週間経口投与し(治療期)、内視鏡的に治癒(粘膜傷害の消失)が確認された症例において本剤1日1回10mgを24週間経口投与し維持療法(二重盲検比較試験)の検討を行った。その結果、治療期(8週間)における1日1回20mg投与の内視鏡的治癒率は、74.7%(130/174例)であった。維持療法期(24週間)における1日1回10mg投与の最終非再発率は、78.6%(33/42例)であった。維持療法期における本剤1日1回10mg投与の自他覚的副作用発現率は13.3%(6/45例)であり、便秘、肝障害等がみられた。また、因果関係を否定できない臨床検査値異常変動の発現率は、13.6%(6/44例)であり、ALT(GPT)上昇、LDH上昇等がみられた。その他、甲状腺機能検査、血清ガストリン検査、胃粘膜組織学的検査において臨床問題となる所見は認められなかった。以上の成績から、本剤1日1回10mg投与は、逆流性食道炎に対する効果的な維持療法であると考えられた。

(4) 医療用医薬品としての安全性

①副作用：市販後の使用実態における安全性、有効性の検討を目的とした使用成績調査(全国833施設5269例)において、副作用は安全性集計対象症例4795例中、96例122件であり、副作用発現率は2.00%であった。主な副作用はAST上昇、ALT上昇、下痢、便秘、白血球減少、白血球増加であった。副作用の程度は、軽微90件、中等度30件、重篤2件であり、重篤な副作用はBUN上昇1件、血小板減少1件で、いずれも既知の副作用であった。

②重大な副作用：

1) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明)。ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

2) 汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、溶血性貧血。汎血球減少(頻度不明)、無顆粒球症(頻度不明)、血小板減少(0.1～5%未満)、溶血性貧血(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行う。

3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸。劇症肝炎(頻度不明)、肝機能障害(0.1～5%未満)、

黄疸（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行う。

4) 間質性肺炎。間質性肺炎（0.1%未満）があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う。

5) 中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑。中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）、多形紅斑等（頻度不明）の皮膚障害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。

6) 急性腎不全、間質性腎炎。急性腎不全（頻度不明）、間質性腎炎（頻度不明）があらわれることがあるので、腎機能検査（BUN、クレアチニン等）に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行う。

7) 低ナトリウム血症。低ナトリウム血症（頻度不明）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行う。

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

③高齢者への投与：本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多く、副作用があらわれることがあるので、消化器症状等の副作用（「副作用」の項参照）があらわれた場合は休薬するなど慎重に投与する。

④妊婦・産婦・授乳婦等への投与：

1) 動物実験において胎児毒性が報告されているため、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。

2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせる。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕

⑤小児に対する投与：小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

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

⑦慎重投与：薬物過敏症の既往歴のある患者。肝障害のある患者（肝硬変患者で肝性脳症の報告がある）。高齢者。

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

（5）本剤の安定性等

有効成分の安定性については、長期保存試験において 25°C・36 カ月、また、加速試験 40°C・75%RH において 6 カ月間安定である。また、苛酷試験において、温度（60°C）、光（1000 ルク

ス) 3カ月の暴露により類縁物質がわずか(0.1%)増加したものの他の変化は認められず安定であった。しかしながら、湿度に対しては不安定で25°C・53%RH 6週間(ガラス瓶開放)の条件下で分解が認められ、外観も黒色に固化しており、気密容器での保管が必須とされる。

参考文献

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

成分名ランソプラゾール（医療用販売名 タケプロン）

はじめに：本仕様書には、一般用医薬品への転用の合理性について、医療用医薬品の情報および諸外国での転用状況などを踏まえて記載した。さらに、一般用医薬品が安全に効果的に使用されるために、対象薬の販売にあたって薬剤師の関与が必須であるかどうか、対応する薬剤師について研修が必要かどうかについて、薬ごとに評価し提案した。また、使用者の安全を確保するために必要な対応策や販売実践ガイドの作成の要否についても記載した。

一般用医薬品としての効能効果、用法用量は、医療用医薬品のものを参考に、セルフメディケーションに適した効能効果、用法用量に置き換えた。疾病によって医師の初回診断が必要と考えられる場合にはその旨も記載した。また、長期連用が適当でないと考えられるものについては、最大包装量制限を設けた。

なお、平成 18 年の薬事法改正を受け、平成 21 年 6 月より一般用医薬品の販売制度は大幅に変わる。リスクが高いものから第一類医薬品、第二類医薬品、第三類医薬品の 3 つに分類され、その分類に応じて、販売方法が異なる。第一類は薬剤師による情報提供が義務、第二類は薬剤師または登録販売者による情報提供が努力義務となっている。なお、どの分類であっても相談対応は義務である。

当然のことながら、本仕様書に掲載された医薬品成分が医療用から一般用医薬品へ転用された当初は第一類医薬品に分類される。

1. 一般用医薬品への転用の合理性とその条件

(1) 一般用医薬品への転用の合理性

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

胃酸分泌の刺激物質としてはヒスタミン、ガストリン、ムスカリンがあるが、プロトンポンプ阻害薬はこれら全ての刺激による胃酸分泌を強力に抑制し、医療用医薬品としては、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎等を効能効果とする。

一方、現代社会において年々増加する精神的ストレス、暴飲暴食などによる胃酸過多による胸やけ、胃部不快感等に対してはすでに H2 ブロッカーが一般用医薬品として販売されている。H2 ブロッカーに比べてプロトンポンプ阻害薬はより短期間の使用で自覚症状の軽減等の有用性が期待されることから医療用医薬品から転用することによる消費者のメリットは大きいと考える。

本剤は海外において、医療用のみで用いられているが、類薬のオメプラゾールは、イギリス、ノルウェー、スウェーデン、アメリカ、アルゼンチン、メキシコ、中国で一般用医薬品として既に使用されている。

(2) 転用の条件

本剤の転用に当たっては、販売時の薬剤師の関与が必須である。また、販売に先立ち、薬剤師は、既に発売されている薬剤を含め、適正な薬物療法に関する十分な研修を受ける必要がある。（具体的には第 4 項：総合評価と承認にあたっての条件を参照）

2. 一般用医薬品としての有効性について

(1) 対象疾患の病態、症状

胸やけ、胃痛、胃部不快感等に対し短期的な使用を対象とする。

(2) 一般用医薬品としての効能に対する有効性

健康成人 5 例を対象に、プラセボ又はタケプロン 30mg を朝絶食下に経口投与し、2 時間後にペントガストリン 6 μ g/kg を筋肉内投与し、その後 1 時間にわたり 15 分毎に胃液を採取し（タケプロン投与時には 24 時間後も採取）、胃酸分泌量を求めたところ、投与後 2~3 時間の胃酸分泌量を 97.4%抑制した。

また、非びらん性胃食道逆流症患者 220 例を対象に、本剤 15mg/日、30mg/日又はプラセボを 1 日 1 回朝食後に経口投与して、胸やけの無症状日数の割合を主要評価項目にした二重盲検比較試験が実施されている。その結果、胸やけの無症状日数の割合（中央値）は、投与開始後 4 週間では、15mg 群 67.9 %、30mg 群 53.6 %、プラセボ群 42.9 %でプラセボ群との間に有意差が認められ、15mg 群と 30mg 群の間には有意な差はみられなかった。以上より、一般用医薬品として想定される胸やけ等に対しては、1 回 15 mg投与で有効であると考えた。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

①薬剤間相互作用：

1) アタザナビル硫酸塩の溶解性は胃内 pH に依存するとされており、持続的な胃酸分泌抑制による胃内 pH 上昇によりアタザナビル硫酸塩の吸収が抑制される結果、アタザナビル硫酸塩の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。

2) 本剤が肝薬物代謝酵素を誘導し、テオフィリンの代謝を促進することにより、テオフィリンの血中濃度が低下することがある。

3) 本剤が肝薬物代謝酵素におけるタクロリムスの代謝を競合的に阻害するためタクロリムスの血中濃度が上昇することがある。

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

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

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

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

④重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響：重篤な他の疾患として胃がんが

挙げられるが、自覚症状が類似しているため 3 日間の継続使用によっても症状が改善しない場合には、専門の医療機関への受診を勧奨する。黒色便や軟便傾向等の症状の進行を示唆する兆候を見逃さないよう指導する。

⑤医師の初回診察の必要性：とくに必要なし

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

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

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

・治療にあたっては経過を十分に観察し、本剤で効果がみられない場合には、受診勧奨する。特に、黒色便が続くような場合には他の疾患の可能性も考慮し、早急に医療機関を受診するよう指導する。

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

・3 日程度服用しても症状が持続する場合には他の疾患の可能性が否定できないため、受診を勧奨する

(2) 有効性

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

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

① 用法・用量

ランソプラゾールとして、成人 1 日 1 回 15mg を服用する。

② 効能・効果

胸やけ、胃痛、胃部不快感

(4) 最大包装量制限

15mg /カプセル (最大 3 日分 3 カプセル/箱)

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

本剤は、胃がんを隠ぺいする可能性があり、また消化管出血が疑われる消費者に対しては禁忌であるなど、消費者の状態や薬歴を把握することが必要であることから、薬剤師の関与は必須である。

(6) 薬剤師の研修

薬剤師は、本剤の販売に先立ち、他の酸分泌抑制薬や粘膜防御因子強化薬との使い分けに関する研修を受けなければならない。また、生涯学習や学会参加等を通じて次のことを研修する必要がある。1) 胃粘膜障害を伴う疾患の病態生理に関する情報、2) 治療効果の

モニタリングに関する情報、3) 重篤な副作用を回避するための情報、4) 対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報、5) 繰り返し購入する人への対処方法や助言に関する情報など。

(7) 販売実践ガイドンスの要否

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

5. 付帯資料

(1) 医療用医薬品としての開発の経緯

タケプロンは、当社研究所において側鎖に含フッ素置換基を有する一連の (±) - 2 - [[(2 - pyridyl) methyl] sulfinyl] benzimidazole 誘導体に関する研究の結果、開発されたプロトンポンプインヒビター、ランソプラゾールの製剤である。

臨床的には胃潰瘍、十二指腸潰瘍をはじめ、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger - Ellison 症候群に対して有用性が認められ、1992 年 10 月に製造承認を受けた。

その後、2000 年 9 月に胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の効能・効果、2000 年 12 月に再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法の用法・用量が、更には 2002 年 3 月に水なしでも服用可能な口腔内崩壊錠であるタケプロン OD 錠 15 及び 30 が承認された。

2004 年にカプセル 30 を 1 号カプセルから 3 号カプセルに変更し、2006 年 6 月カプセル 15 及び OD 錠 15 に非びらん性胃食道逆流症の効能・効果が追加承認された。

2007 年 8 月にプロトンポンプインヒビター、アモキシシリン及びクラリスロマイシンの 3 剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合に、本剤、アモキシシリン及びメトロニダゾールを投与する用法・用量が承認された。

(2) 医療用医薬品の位置付け

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

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

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

(3) 医療用医薬品の有効性

① 用量反応試験

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群：胃潰瘍 96 例、十二指腸潰瘍 97 例を対象に、本剤 1 回 7.5mg、15mg 及び 30mg を 1 日 1 回就寝前に、胃潰瘍では 8 週間、十二指腸潰瘍では 6 週間経口投与した。の結果、最終内視鏡判定による治癒率は、胃潰瘍で 7.5mg 群 82 %、15mg 群 80 %、30mg 群 87 %、また、十二指腸潰瘍では 7.5mg 群 79 %、15mg 群 88 %、30mg 群 97 %でいずれも 3 群間に有意差は認められなかった。

② 比較試験

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群に対する比較試験：胃潰瘍 352 例、十二指腸潰瘍 256 例を対象に、本剤 1 回 7.5mg 又は 15mg を 1 日 1 回就寝前に胃潰瘍では 8 週間、十二指腸潰瘍では 6 週間経口投与し、H₂ 受容体拮抗剤を対照薬として至適用量を検討した。その結果、最終内視鏡判定による治癒率は、胃潰瘍で 7.5mg 群 76.1 %、15mg 群 75.0 %で 2 群間に有意差は認められなかった (χ^2 検定)。十二指腸潰瘍では 7.5mg 群 67.1 %、15mg 群 80.0 %で 15mg 群で有意に治癒率が高かった ($p \leq 0.05$, χ^2 検定)。自他覚的副作用及び臨床検査値異常を併せた副作用の発現率は胃潰瘍で 7.5mg 群 13.9 %、15mg 群 5.4 %、十二指腸潰瘍では 7.5mg 群 11.5 %、15mg 群 9.9 %であった。以上の成績から、十二指腸潰瘍では 15mg/日投与が 7.5mg/日投与より優れているが、胃潰瘍では差はないものと判断された。

逆流性食道炎における維持療法に対する比較試験：びらん潰瘍型の逆流性食道炎で、H₂ 受容体拮抗剤の常用量での治療を 2 カ月間にわたり行っても未治癒（白苔の消失が認められない）の患者及び常用量の H₂ 受容体拮抗剤投与中に再発・再燃（悪化）が内視鏡的に確認された（白苔を有する）患者に本剤 1 回 30mg を 1 日 1 回朝食後 8 週間経口投与し、治癒（白苔の消失）が認められた症例を対象とした。維持療法は、本剤 1 回 15mg 又は 30mg を 1 日 1 回朝食後に 24 週間経口投与し、H₂ 受容体拮抗剤を対照薬として有用性を検討した。その結果、維持期終了時（24 週後）の再発率は、15mg 群 30.4 %（7/23 例）、30mg 群 13.6 %（3/22 例）で両群間に有意差は認められなかった (χ^2 検定)。また、維持療法期間中にみられた自他覚的副作用は、15mg 群 2 例（7.7 %）、30mg 群 2 例（8.0 %）に血圧上昇、下痢の増悪等がみられた。臨床検査値異常は 15mg 群 2 例（7.7 %）、30mg 群 7 例（28.0 %）に白血球数減少、AL - P 上昇等がみられた。因果関係が否定できない有害事象による中止例は 30mg 群で 2 例（下痢の増悪及び肝機能異常）みられたが、これらは投与中止後消失あるいは投与前値に低下した。以上の成績から、本剤 15mg/日及び 30mg/日の投与は、逆流性食道炎に対する効果的な維持療法であると考えられた。

非びらん性胃食道逆流症に対する比較試験：非びらん性胃食道逆流症患者 220 例を対象に、本剤 15mg/日、30mg/日又はプラセボを 1 日 1 回朝食後に経口投与して、胸やけの無症状日数の割合を主要評価項目にした二重盲検比較試験を実施した。その結果、胸やけの無症状日数の割合（中央値）は、投与開始後 4 週間では、15mg 群 67.9 %、30mg 群 53.6 %、プラセボ群 42.9 %で、8 週間では、15mg 群 76.8 %、30mg 群 66.7%、プラセボ群 53.6%であり、いずれも本剤投与群とプラセボ群の間に有意差が認められた。

が、15mg 群と 30mg 群の間には有意な差はみられなかった。因果関係の否定できない自覚的副作用は、プラセボ群 1 例で下痢が、15mg 群 1 例で腹痛・下痢・嘔吐が、30mg 群 5 例で上腹部痛等がみられた。また、因果関係の否定できない臨床検査値異常はプラセボ群 1 例、15mg 群 5 例、30mg 群 5 例にみられた。以上の成績から、本剤 15mg/日の 4 週間投与は、非びらん性胃食道逆流症患者に有用と考えられた。

(4) 医療用医薬品としての安全性

①副作用：承認時までの試験では 2,295 例中 349 例 (15.2 %) に、市販後の使用成績調査 [カプセル剤再審査終了時点 (非びらん性胃食道逆流症を除く)：2002 年 3 月] では 6,260 例中 138 例 (2.2 %) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

②重大な副作用：

1) アナフィラキシー反応 (全身発疹、顔面浮腫、呼吸困難等) (0.1 %未満) があらわれることがあり、ショック (0.1 %未満) を起こした例もあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

2) 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血 (0.1 %未満)、また、顆粒球減少、血小板減少、貧血 (0.1 ~ 5 %未満) 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。

3) 黄疸、AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等を伴う重篤な肝機能障害 (0.1 %未満) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

4) 中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens - Johnson 症候群) (0.1 %未満) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

5) 中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑。中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) (頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明)、多形紅斑等 (頻度不明) の皮膚障害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。

6) 間質性肺炎 (0.1 %未満) があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常 (捻髪音) 等があらわれた場合には、速やかに胸部 X 線等の検査を実施し、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う。

7) 間質性腎炎 (頻度不明) があらわれ、急性腎不全に至ることもあるので、腎機能検査値 (BUN、クレアチニン上昇等) に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

③高齢者への投与：一般に高齢者では酸分泌能は低下しており、その他生理機能の低下もあるので低用量から投与を開始するなど慎重に投与する。

④妊婦・産婦・授乳婦等への投与：

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[動物試験 (ラット) において胎児血漿中濃度は母動

物の血漿中濃度より高いことが認められている。また、ウサギ（経口 30mg/kg/日）で胎児死亡率の増加が認められている。]

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

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

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

⑦慎重投与：薬物過敏症の既往歴のある患者。肝障害のある患者（[本剤の代謝、排泄が遅延することがある]）。高齢者。

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

（5）本剤の安定性等

有効成分の安定性については、長期保存試験において 25℃・42 カ月、また、加速試験 40℃・75%RH において 6 カ月間安定である。また、ガラス瓶、室温の保存条件下においても 42 カ月間安定である。

参考文献

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

成分名デキサメタゾン（医療用販売名 デキサルチン軟膏）

はじめに：本仕様書には、一般用医薬品への転用の合理性について、医療用医薬品の情報および諸外国での転用状況などを踏まえて記載した。さらに、一般用医薬品が安全に効果的に使用されるために、対象薬の販売にあたって薬剤師の関与が必須であるかどうか、対応する薬剤師について研修が必要かどうかについて、薬ごとに評価し提案した。また、使用者の安全を確保するために必要な対応策や販売実践ガイドの作成の要否についても記載した。

一般用医薬品としての効能効果、用法用量は、医療用医薬品のものを参考に、セルフメディケーションに適した効能効果、用法用量に置き換えた。疾病によって医師の初回診断が必要と考えられる場合にはその旨も記載した。また、長期連用が適当でないと考えられるものについては、最大包装量制限を設けた。

なお、平成 18 年の薬事法改正を受け、平成 21 年 6 月より一般用医薬品の販売制度は大幅に変わる。リスクが高いものから第一類医薬品、第二類医薬品、第三類医薬品の 3 つに分類され、その分類に応じて、販売方法が異なる。第一類は薬剤師による情報提供が義務、第二類は薬剤師または登録販売者による情報提供が努力義務となっている。なお、どの分類であっても相談対応は義務である。

当然のことながら、本仕様書に掲載された医薬品成分が医療用から一般用医薬品へ転用された当初は第一類医薬品に分類される。

1. 一般用医薬品への転用の合理性とその条件

(1) 一般用医薬品への転用の合理性

口内炎に適用のある一般用医薬品は現在そのほとんどがシコンエキス、グリチルリチン酸二カリウムやグリセリンなどが成分で、症状の緩和が目的である。治療効果の高いステロイド薬であるトリアムシノロンアセトニドの一般用医薬品は現在、貼付剤のみであり、口内炎、舌炎の範囲が広い場合など使い勝手がよくない。

海外では分類 medium (IV群：中等度) のトリアムシノロンアセトニド口腔用軟膏が口内炎の適応で販売されている。

本剤はmedium (IV群：中等度) に位置する薬剤であり、全身性副作用及び局所性副作用が少なく、口腔内及び舌部への塗布が認められており、適切に使用されることにより口内炎等の治療薬として選択肢が広がり、消費者のベネフィットが高まるものと考えられる。

(2) 転用の条件

すでにトリアムシノロンアセトニド含有口腔内貼付剤が「口内炎（アフタ性）」を適応として、一般用医薬品として販売されていることから、とくに研修等は要しないと考えるが、本剤の販売には薬剤師が当たることが必須であり、本剤の特性と適用について十分な知識を得たうえで、適切に販売する。また、必要最小限の包装（包装を 5g 以下:2g 程度）に留める。

2. 一般用医薬品としての有効性について

(1) 対象疾患の病態、症状

シコンエキス、グリチルリチン酸二カリウム等含有の一般用医薬品では治療効果が低く、ステロイド貼付剤では使用が困難な口内炎、舌炎が対象となる。

(2) 一般用医薬品としての効能に対する有効性

放射線口内炎を主な対象とした臨床試験において、著明改善 6.1% (3/49)、改善 26.5% (13/49)、やや改善以上では 46.9% (23/49)であった。また、有用度ではきわめて有用 2.0%(1/49)、有用 44.9% (22/49)、やや有用 44.9%(22/49)であった。

以上のことから、一般用医薬品とした場合、適正に使用することで従来の一般用医薬品では治りがたかった口内炎、舌炎に有効であると考えられる。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

① 薬剤間相互作用

該当なし

② 留意すべき副作用とその対処方法

口腔の真菌性及び細菌性感染症が発生した場合はただちに使用を中止し、医師を受診させる。長期使用により下垂体・副腎皮質系機能の抑制が起こることがあるので、連用しないよう販売時に経過をモニタリングする。使用期間を1週間以内(5~6日)とし、長期使用を避ける。

③ 消費者による的確な症状・疾患把握の可否

口内炎は、痛みや腫脹を伴うので消費者による的確な症状把握は可能である。ただし口腔内に感染を伴う場合は消費者による的確な把握、判断は困難であり、速やかな医療機関への受診を勧奨する必要がある。

④ 重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響(推定)

口腔内に感染を伴う疾患を消費者が区別することは困難である。その場合は感染症の増悪を招くおそれがある。

⑤ 医師への初回診察が必要かどうか

必要なし

⑥ 同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性

長期使用により下垂体・副腎皮質系機能の抑制が起こることがある。販売段階における薬剤師によるモニタリングが重要である。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

- 1) 口腔内に感染を伴う場合には禁忌とする。
- 2) 本剤の使用はおおむね1週間(5~6日)以内とし、症状の改善がみられない場合又は症状の悪化をみる場合は、すぐに使用を中止し医療機関への受診を勧奨する。
- 3) 小児、そして妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には特に長期連用について注意喚起する。
- 4) 症状改善後は、速やかに使用を中止するよう指導すること。

5) 眼科用として使用しないよう指導すること。

(2) 有効性

医療用医薬品としての実績から、口内炎、舌炎に対して有効であると考ええる。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

① 用法・用量

適量を1日1～数回患部に塗布する。

② 効能・効果

口内炎、舌炎

(4) 最大包装量制限

最大包装量を1本2gとする。

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

口腔内に感染を伴う疾患を消費者が区別することは困難であり、本剤の適用の可否および受診勧奨について、薬剤師が関わり判断することが必要である。長期使用により下垂体・副腎皮質系機能の抑制が起こることがあるので、連用しないよう販売時に経過をモニタリングする。

(6) 薬剤師の研修

すでにトリアムシノロンアセトニド含有口腔内貼付剤が「口内炎（アフタ性）」を適応として、一般用医薬品として販売されていることから、とくに研修等は要しないと考える。

(7) 販売実践ガイドランスの要否

口腔内に感染を伴う疾患とアフタ性口内炎との区別、本剤の適用の可否および受診勧奨について販売実践ガイドランスが必要である。

5. 付帯資料

(1) 医療用医薬品としての開発の経緯

デキサメタゾン[®]は、合成副腎皮質ホルモンとして1958年に開発された化合物で、強力な抗炎症作用を持つ、わが国では、1959年に製造承認された。口腔内に塗布する軟膏剤においては、口腔という特異性のため、作用時間、付着性などに制限があり、薬剤の作用時間の延長、患部の保護効果のすぐれた薬剤が望まれてきた。

本剤は、既に食品添加物として使用されていた、ポリアクリル酸ナトリウムの湿潤面に対する強い付着性と被覆性に着目し、これを軟膏基剤として、強力な抗炎症作用をもつデキサメタゾンを配合したデキサルチン軟膏を開発した。湿潤粘膜への付着性がよい。展延性がよく、なめらかで塗布しやすい。

塗布後のザラザラした舌ざわりが少ない。難治性の口内炎、舌炎に抗炎症、抗アレルギー、抗痒痒効果を示す。

再審査期間及び再審査結果、再評価結果公表年月日について該当しない。

(2) 医療用医薬品としての位置付け

口腔内に塗布する軟膏剤においては、口腔という特異性のため、作用時間、付着性などに制限があるが、本剤は湿潤粘膜への付着性がよく、展延性がよい強力な抗炎症作用をも

つデキサメタゾンを配合し、難治性の口内炎、舌炎に対して抗炎症、抗アレルギー、抗癢痒効果を示す。

また、デキサメタゾンはステロイド外用剤の medium (IV群：中等度) に位置付けされ、局所副作用が発現しやすい口腔内、舌部への使用が可能であり、全身に及ぼす影響及も少ない。

(3) 医療用医薬品としての有効性

① 用量反応試験

該当資料なし。

② 比較試験

該当資料なし。

(4) 医療用医薬品としての安全性

以下の項目は、添付文書またはインタビューフォームをもとに簡潔に記載する。

① 副作用の概要 (使用成績調査の報告がなされている場合にはここに記載)

口腔の真菌性及び細菌性感染症、過敏症状、下垂体・副腎皮質系機能の抑制

(何れも頻度不明：本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない)

② 重大な副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

③ 高齢者への投与

該当しない。

④ 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には長期連用を避けること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない]。

⑤ 小児に対する投与

長期連用により発育障害をきたすおそれがある。

⑥ 禁忌

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者。

[原則禁忌]：(次の場合には使用しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に使用すること) 口腔内に感染症がある患者 [感染症の増悪を招くおそれがあるので、これらの患者には原則として使用しないが、やむを得ず使用する場合には、あらかじめ適切な抗菌剤、抗真菌剤による治療を行うか、又はこれらとの併用を考慮すること。]

⑦ 慎重投与

該当しない。

⑧ 相互作用 (併用禁忌のみ)

併用禁忌はない。

(5) 本剤の安定性等

最終包装製品を用いた長期保存試験 (25℃、相対湿度 60%、4 年間) の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、デキサルチン口腔用軟膏 1mg/g は通常の市場流通下において 4

年間安定。

参考文献

- 1) JOHAC 海外勤務健康センター研究情報部 <http://www.johac.rofuku.go.jp/drugs/index.html>
- 2) 今日の治療薬 2008 (南江堂)
- 3) インタビューフォーム (2007年7月改定)
- 4) 医薬ジャーナル 44(3), 911-916(2008)
- 5) 薬局 53(11), 2700-2711(2002)
- 6) 調剤と情報 7(6), 907-921(2001)

成分名アルファカルシドール (医療用販売名 アルファロールカプセル、ワンアルファ錠)

はじめに：本仕様書には、一般用医薬品への転用の合理性について、医療用医薬品の情報および諸外国での転用状況などを踏まえて記載した。さらに、一般用医薬品が安全に効果的に使用されるために、対象薬の販売にあたって薬剤師の関与が必須であるかどうか、対応する薬剤師について研修が必要かどうかについて、薬ごとに評価し提案した。また、使用者の安全を確保するために必要な対応策や販売実践ガイドランスの作成の要否についても記載した。

一般用医薬品としての効能効果、用法用量は、医療用医薬品のものを参考に、セルフメディケーションに適した効能効果、用法用量に置き換えた。疾病によって医師の初回診断が必要と考えられる場合にはその旨も記載した。また、長期連用が適当でないと考えられるものについては、最大包装量制限を設けた。

なお、平成 18 年の薬事法改正を受け、平成 21 年 6 月より一般用医薬品の販売制度は大幅に変わる。リスクが高いものから第一類医薬品、第二類医薬品、第三類医薬品の 3 つに分類され、その分類に応じて、販売方法が異なる。第一類は薬剤師による情報提供が義務、第二類は薬剤師または登録販売者による情報提供が努力義務となっている。なお、どの分類であっても相談対応は義務である。

当然のことながら、本仕様書に掲載された医薬品成分が医療用から一般用医薬品へ転用された当初は第一類医薬品に分類される。

1. 一般用医薬品への転用の合理性とその条件

(1) 一般用医薬品への転用の合理性

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

骨粗鬆症の治療薬として、ビスフォスフォネート、カルシトニン、エストロゲン製剤、活性型ビタミン D₃、イプリフラボン、ビタミン K₂、カルシウムなどの製剤が医療用医薬品として用いられている。骨粗鬆症患者数は 1,100 万人と推定されているが、治療的介入を受けている患者は約 250～300 万人と推定され、骨量減少傾向を示すものの骨折危険性が低い層は治療の対象とはなっていない。現在、骨粗鬆症の予防を効能として謳った医薬品はないが、WHO はカルシウムとビタミン D の摂取を骨粗鬆症予防として推奨している。ビタミン D はすでに一般用医薬品あるいはサプリメントとして国内外で販売されており、近年の骨粗鬆症に対する国民意識の高まりと相まって広く摂取されている。

活性型ビタミン D 製剤アルファカルシドールは日本独自の治療薬として長年の使用実績を有し、有効性と安全性に関して一定の評価が確立している。健康診断における骨密度測定が普及するに従い、一般国民の骨粗鬆症に対する認識も高まっている。

他方、軽度な腰痛程度では積極的に医療機関を受診する行動はとらないものの、予防を目的にサプリメントを摂取する動機にはなる。消費者の自己判断によるサプリメントの摂取は、本来治療的介入を必要とする骨粗鬆症患者の受診を遅らせることになりかねない。

本剤を一般用医薬品に転用することにより、骨粗鬆症予備群が日常的に薬剤師に相談できる機会を提供できるため骨折危険性を有する者を早期に発見し受診勧奨を行うことができる。あわせて低リスク者においては一般用医薬品による管理、一方で高リスク者への早期の受診勧奨を実施することで骨粗鬆症に起因する骨折の予防を図ることができる。

(2) 転用の条件

本剤の転用に当たっては、販売に当たる薬剤師の研修を必須とし、また、販売実践ガイドランスを作成し、薬剤師はこれに基づいて販売されることを条件とする（具体的には第4項：総合評価と承認にあたっての条件を参照）

2. 一般用医薬品としての有効性について

(1) 対象疾患の病態、症状

医療用医薬品としてのアルファカルシドール製剤は、骨粗鬆症に加え、ビタミンD代謝異常に伴う諸症状に対する適応を有するが、一般用医薬品への転用にあたっては軽度の骨密度低下を健康診断で指摘された者での骨粗鬆症の発症の予防を対象とする。

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

骨粗鬆症は骨のリモデリングに変調を来す疾患であり、活性型ビタミンD₃は腸管からのカルシウム吸収促進作用、副甲状腺ホルモンの分泌抑制作用および骨形成作用等を示すことにより骨密度の低下を防止する。

(2) 一般用医薬品としての効能に対する有効性

医療用の患者・病態別試験において、骨粗鬆症患者133例に対し、本剤0.5～1.0 μg/日を3～8ヵ月間経口投与した結果、効果判定症例127例における全般改善度が中等度改善以上の有効率は52.8%（67/127例）であったとの報告がある。

医療用医薬品としての1日最大用量は1 μgであるが、血清カルシウム上昇作用は用量に依存するため副作用等回避の点からも、一般用医薬品への転用にあたっては1日1回、1回0.5 μgの服用とする。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

① 薬剤間相互作用

販売時に、薬剤師は下記の薬剤との併用の有無を確認し適切に対応する。

- カルシウム製剤（乳酸カルシウム、炭酸カルシウム等）：高カルシウム血症があらわれるおそれがある。
- マグネシウムを含有する製剤（酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム等）：高マグネ

シウム血症の報告がある。

- ビタミンD及びその誘導体：高カルシウム血症があらわれるおそれがある。
- ジギタリス製剤：不整脈があらわれるおそれがある。

② 留意すべき副作用とその対処方法

1日用量0.5～1 μ g投与により血清カルシウム上昇が0.2%発現した⁶⁻⁷⁾。

対処法としては、販売時に必ず薬剤師が消費者の自覚症状について確認する⁸⁻⁹⁾。

- 血清カルシウム値が11mg/mLでは無症状であるため、定期的な健診で血清カルシウム値をチェックすることを消費者に勧める。

血清カルシウム値が13mg/mLを超えると頻尿・多尿・口渇・多飲などの自覚症状が現れるため、このような自覚症状が出た場合には直ちに受診を勧奨する。

また、血清カルシウム上昇作用は用量に依存するため、低用量ではこの副作用リスクは低くなると考えられる。

③ 消費者による的確な症状・疾患把握の可否

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

④ 重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響（推定）

骨粗鬆症進行例では本剤のみによる治療は不十分であり骨折を来す危険性がある。そのようなケースは作用のより強力な医療用医薬品によって治療を行う必要があるが、薬剤師による販売時の介入により適切に受診勧奨を行うことで対応が可能である。

⑤ 医師への初回診察が必要かどうか

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

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

⑥ 同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性

血清カルシウム上昇作用は用量に依存するため用法用量を遵守する。骨粗鬆症進行例では本剤のみによる治療は適切ではなく、作用のより強力な医療用医薬品によって治療を行う必要がある。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

1) 医療用医薬品としての1日最大用量は1 μ gであるが、血清カルシウム上昇作用は用量に依存するため、一般用医薬品への転用にあたっては0.5 μ gを1日最大用量とする。

2) 妊婦・妊娠している可能性のある婦人・授乳婦は服用を避ける。

(2) 有効性

骨粗鬆症の予防に対して有効。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

① 用法・用量

1日1回0.5 µg を服用する

② 効能・効果

軽度の骨密度低下を健康診断で指摘された者での骨粗鬆症の発症の予防

(4) 最大包装量制限

最大包装量は0.5 µg カプセル(または錠)を30カプセル(または錠)(30日分)とする。

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

健康診断において軽微な骨密度低下が指摘されたか否かを含め薬剤師が販売時に適切なスクリーニングを行うことや、もし骨粗鬆症の進行が推定される場合は受診勧奨を行うなど薬剤師の関与が必要である。

(6) 薬剤師の研修

骨粗鬆症および治療方法や適用薬剤についての知識や、市販サプリメントについての情報など、薬剤師の研修が必要である。

(7) 販売実践ガイドランスの要否

骨粗鬆症の予防と治療ガイドラインに準拠し、かつ活性型ビタミンD製剤の適正使用を定めた販売実務ガイドランスが必要である。

5. 付帯資料¹⁻⁵⁾

(1) 医療用医薬品としての開発の経緯

アルファロールの主成分アルファカルシドール(1α-OH-D₃)は、ビタミンD₃の1α-水酸化体で、体内(肝)で速やかに最終活性型である1α, 25(OH)₂D₃に代謝され、生体のCa代謝や骨代謝の調節に重要な役割を果たしている。本化合物の開発は1973年より開始され、1980年10月に「下記疾患におけるビタミンD代謝異常に伴う諸症状(低カルシウム血清、テタニー、骨痛、骨病変等)の改善 慢性腎不全、副甲状腺機能低下症、ビタミンD抵抗性クル病・骨軟化症」の適応が承認、そして1983年10月に「骨粗鬆症」に対する適応が追加された(3µgカプセルを除く)。

また、本剤は、6年の再審査期間を受け、再審査結果は1988年3月15日に公示された。6年間に集められた総症例数8093例でそのうち骨粗鬆症は6,145例であった。骨粗鬆症に対する有効性は申請時の成績では、二重盲検化試験で「有効」以上の有効率44.2%(96/217例)、一般臨床試験では54.3%(202/372例)であった。市販後の成績は「有効」以上の有効率は53.5~64.0%で申請時の有効率をやや上まわっていた。また、8,093例を対象とした安全性の解析では、総症例数8,093例のうち副作用発現症例は107例(1.32%)、発現件数は1,331件(1.62%)であった。骨粗鬆症における有用率は申請時には、44.7%(96/215例)であり、製造販売後調査では65.3%(2,871/4,395例)と申請時に比べ幾分高い成績で

あった。

本邦以外でアルファカルシドールが医療用医薬品として骨粗鬆症に用いられているのは韓国、台湾、中国、ドイツに限られている。米国においてはアルファカルシドールを有効成分とする医療用医薬品は承認されていないが、類薬の活性型ビタミンD製剤として paricalcitol、doxercalciferol、calcitriol が医療用医薬品として承認されている。しかしながら、その適応は腎機能低下に伴う副甲状腺機能亢進等であり、骨粗鬆症に対する適応はない。

厚生労働省策定「日本人の食事摂取基準（2005年版）」によればビタミンDの食事摂取基準は男女とも15歳以上で1日あたり目安量5 µg、上限量50 µgとされている。

日本においてアルファカルシドールを含有する一般用医薬品は販売されていないが、エルゴカルシフェロール（ビタミンD2）、コレカルシフェロール（ビタミンD3）を含有する一般用医薬品が販売されている。また、サプリメントとして主にマルチビタミン及びビタミンD含有カルシウム剤の形で販売されている。

（2）医療用医薬品の位置付け

骨粗鬆症治療薬には1）主に骨吸収を抑制するビスフォスフォネート製剤、カルシトニン製剤、エストロゲン製剤、2）主に骨形成を促進する活性型ビタミンD₃製剤、ビタミンK₂製剤、カルシウム製剤などがある。

本剤は肝臓で代謝され、活性型ビタミンD₃ 1α,25-(OH)₂D₃となり、生体本来の活性型ビタミンD₃と同様に腸管からのカルシウム吸収促進作用、副甲状腺ホルモンの分泌抑制作用および骨形成作用等を示す。

医療用医薬品としての用法及び用量は骨粗鬆症の場合、「通常、成人には1日1回アルファカルシドールとして0.5～1.0 µgを経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する」とされている。

（3）医療用医薬品の有効性

① 用量反応試験

該当資料なし

② 比較試験

1) 二重盲検法により、骨粗鬆症に対する比較試験が行われ、「有効」以上と判定された症例は、骨粗鬆症で559例中293例（有効率52.4%）であり、有用性が認められた¹⁾。

2) 老人性又は閉経後骨粗鬆症で慢性の腰背痛あるいは圧迫骨折を有する患者を対象とした多施設（63施設）二重盲検試験を実施した。投与量は0.75µg/日、対照薬はプラセボ、投与期間は28週間であった。X線フィルムにより第二中手骨量を判定するMD（Microdensitometry）法を行った結果、各パラメータ測定値の変化より骨量の減少阻止あるいは増加を認めた。また腰背痛においてはアルファロール投与群はプラセボ投与群に比べて改善がみられ、その程度は時間とともに明瞭になり、有意差は20週以後明らかとなった。主治医判定による最終全般改善度はアルファロール投与群がプラセボ群に比べて有意に優れ、概括安全度については有意差は無かった¹⁾。

3) 骨粗鬆症を対象とした多施設二重盲検法によるプラセボとの比較

骨粗鬆症患者に対し、プラセボを対照薬として、ワンアルファカプセル (0.75 μg/日) を 28 週間経口投与する多施設二重盲検試験を実施した。効果判定症例数はワンアルファカプセル群 234 例、プラセボ群 242 例であった。試験の結果、最終全般改善度は中等度改善以上でワンアルファカプセル 41%、プラセボ 31%であり、ワンアルファカプセルが有意に優れていた。また、MD 法による骨改善効果および疼痛改善効果においてもワンアルファカプセルが有意に優れていた。副作用については有意差が認められなかった¹⁾。

(4) 医療用医薬品としての安全性

① 副作用の概要

1) 骨粗鬆症 (3μg カプセルを除く)

14,808 例中 192 例 (1.3%) 241 件に副作用が認められた。主な副作用は、BUN の上昇 24 件 (0.2%)、嘔気 23 件 (0.2%)、食欲不振 21 件 (0.1%)、胃痛 19 件 (0.1%)、AST(GOT) の上昇 14 件 (0.09%) であった (散剤追加承認 (1993 年 1 月) 時まで)。

2) 慢性腎不全、副甲状腺機能低下症、ビタミン D 抵抗性クル病・骨軟化症、未熟児におけるビタミン D 代謝異常に伴う諸症状の改善

4,967 例中 285 例 (5.7%) 471 件に副作用が認められた。主な副作用は、そう痒感 112 件 (2.3%)、食欲不振 48 件 (1.0%)、嘔気 47 件 (0.9%)、下痢 28 件 (0.6%)、ALT(GPT) の上昇 27 件 (0.5%) であった。(散剤追加承認 (1993 年 1 月) 時まで)

② 重大な副作用

血清カルシウム上昇を伴った急性腎不全、AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P の上昇を伴う肝機能障害、黄疸が認められ、いずれも頻度は不明であった。

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用量に注意する。

④ 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[ヒト妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験 (ラット) で大量投与の場合、胎児化骨遅延等がみられている。]

2) 授乳中は投与を避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[授乳婦への投与に関する安全性は確立していない。動物実験 (ラット) で授乳による新生児への移行率は、母動物投与量の 1/20 に相当する。]

⑤ 小児に対する投与

小児に投与する場合には、血清カルシウム値等の観察を十分に行いながら少量から投与を開始し、漸増投与するなど、過量投与にならぬよう慎重に投与すること。[幼若ラット経口投与における急性毒性は成熟ラットに比べ強くあらわれている。]

⑥ 禁忌

特に定められていない

⑦ 慎重投与

特に定められていない

⑧ 相互作用 (併用禁忌のみ)

特に定められていない

⑨ 使用上の注意点（適応上の注意）

重要な基本的注意として下記の注意喚起がなされている。

1) 過量投与を防ぐため、本剤投与中、血清カルシウム値の定期的測定を行い、血清カルシウム値が正常値を超えないよう投与量を調整すること。

2) 高カルシウム血症を起こした場合には、直ちに休薬する。休薬により血清カルシウム値が正常域に達したら、減量して投薬を再開する。

(5) 本剤の安定性等

本剤の有効成分であるアルファカルシドールは有効成分の安定性については、各種条件下（40℃・3ヶ月、50℃・3ヶ月、-20℃・30ヶ月、5℃・30ヶ月（いずれも褐色瓶）、室内散光下・3ヶ月、窓側散光下・3ヶ月（いずれも褐色瓶および無色瓶）、室温（20～25℃）・30ヶ月・褐色瓶）における安定性の確認を行っている。各種条件下で $1\alpha\text{-OH-D}_3$ と $1\alpha\text{-OH-PreD}_3$ の熱平衡関係に基づく10%以内の残存率低下が認められた。また室内散光下における3か月の無色瓶保存の場合に外観が白色から極微黄色への変化を示した。

参考文献

- 1) 伊丹康人, 他: 医学のあゆみ, 123 (10), 958, 1982
- 2) アルファロール 添付文書 (2005年10月改訂)
- 3) アルファロール インタビューフォーム (2007年1月改訂)
- 4) ワンアルファ 添付文書 (2007年11月改訂)
- 5) ワンアルファ インタビューフォーム (2007年11月改訂)
- 6) 西井易穂: ビタミン, 72(5-6), 193, 1998
- 7) 谷澤龍彦: Clin Calcium, 9(1), 108, 1999
- 8) 田中良哉, 他: 内科 76: 293, 1995
- 9) 深川雅史, 他: Medical Practice, 20(8), 1337, 2003
- 10) Brickman, A.S., et al. J. Clin. Invest., 57, 1540, 1976

成分名カルシトリオール（医療用販売名 ロカルトロールカプセル）

はじめに：本仕様書には、一般用医薬品への転用の合理性について、医療用医薬品の情報および諸外国での転用状況などを踏まえて記載した。さらに、一般用医薬品が安全に効果的に使用されるために、対象薬の販売にあたって薬剤師の関与が必須であるかどうか、対応する薬剤師について研修が必要かどうかについて、薬ごとに評価し提案した。また、使用者の安全を確保するために必要な対応策や販売実践ガイドの作成の要否についても記載した。

一般用医薬品としての効能効果、用法用量は、医療用医薬品のものを参考に、セルフメディケーションに適した効能効果、用法用量に置き換えた。疾病によって医師の初回診断が必要と考えられる場合にはその旨も記載した。また、長期連用が適当でないと考えられるものについては、最大包装量制限を設けた。

なお、平成 18 年の薬事法改正を受け、平成 21 年 6 月より一般用医薬品の販売制度は大幅に変わる。リスクが高いものから第一類医薬品、第二類医薬品、第三類医薬品の 3 つに分類され、その分類に応じて、販売方法が異なる。第一類は薬剤師による情報提供が義務、第二類は薬剤師または登録販売者による情報提供が努力義務となっている。なお、どの分類であっても相談対応は義務である。

当然のことながら、本仕様書に掲載された医薬品成分が医療用から一般用医薬品へ転用された当初は第一類医薬品に分類される。

1. 一般用医薬品への転用の合理性とその条件

(1) 一般用医薬品への転用の合理性

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

骨粗鬆症の治療薬として、ビスフォスフォネート、カルシトニン、エストロゲン製剤、活性型ビタミン D₃、イプリフラボン、ビタミン K₂、カルシウムなどの製剤が医療用医薬品として用いられている。骨粗鬆症患者数は 1,100 万人と推定されているが、治療的介入を受けている患者は約 250~300 万人と推定され、骨量減少傾向を示すものの骨折危険性が低い層は治療の対象とはなっていない。現在、骨粗鬆症の予防を効能として謳った医薬品はないが、WHO はカルシウムとビタミン D の摂取を骨粗鬆症予防として推奨している。ビタミン D はすでに一般用医薬品あるいはサプリメントとして国内外で販売されており、近年の骨粗鬆症に対する国民意識の高まりと相まって広く摂取されている。

活性型ビタミン D 製剤カルシトリオールは 20 年の使用実績を有し、有効性と安全性に関して一定の評価が確立している。健康診断における骨密度測定が普及するに従い、一般国民の骨粗鬆症に対する認識も高まっている。

他方、軽度な腰痛程度では積極的に医療機関を受診する行動はとらないものの、予防を

目的にサプリメントを摂取する動機にはなる。消費者の自己判断によるサプリメントの摂取は、本来治療的介入を必要とする骨粗鬆症患者の受診を遅らせることになりかねない。

本剤を一般用医薬品に転用することにより、骨粗鬆症予備群が日常的に薬剤師に相談できる機会を提供できるため骨折危険性を有する者を早期に発見し受診勧奨を行うことができる。あわせて低リスク者においては一般用医薬品による管理、一方で高リスク者への早期の受診勧奨を実施することで骨粗鬆症に起因する骨折の予防を図ることができる。

(2) 転用の条件

本剤の転用に当たっては、販売に当たる薬剤師の研修を必須とし、また、販売実践ガイドランスを作成し、薬剤師はこれに基づいて販売されることを条件とする（具体的には第4項：総合評価と承認にあたっての条件を参照）

2. 一般用医薬品としての有効性について

(1) 対象疾患の病態、症状

医療用医薬品としてのカルシトリオール製剤は、骨粗鬆症に加え、慢性腎不全・副甲状腺機能低下症・クル病・骨軟化症におけるビタミン D 代謝異常に伴う諸症状（低カルシウム血症、しびれ、テタニー、知覚異常、筋力低下、骨痛、骨病変等）の改善に対する適応を有するが、一般用医薬品への転用にあたっては軽度の骨密度低下を健康診断等で指摘された患者での骨粗鬆症の発症予防を対象とする。

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

骨粗鬆症は骨のリモデリングに変調を来す疾患であり、活性型ビタミン D₃ は腸管からのカルシウム吸収促進作用、副甲状腺ホルモンの分泌抑制作用および骨形成作用等を示すことにより骨密度の低下を防止する。

(2) 一般用医薬品としての効能に対する有効性

③ 用量反応試験

骨粗鬆症患者 41 例を対象にカルシトリオール非投与観察群、同 0.25 μ g 1 日 1 回投与群、同 0.5 μ g 1 日 1 回投与群、同 0.25 μ g 1 日 2 回投与群及び同 0.25 μ g 1 日 3 回投与群の 5 群において検討したところ、1 日 0.5 μ g (1 日 1 回または 1 日 2 分割) の投与量が至適と考えられた¹⁾。

④ 比較試験

骨粗鬆症患者 649 例を対象にカルシトリオール 0.5 μ g 1 日 1 回投与群、同 0.25 μ g 1 日 2 回投与群及びアルファカルシドール 1.0 μ g 1 日 1 回投与群の 3 群による二重盲検群間比較試験を実施したところ、本剤の有用性が確認された²⁾。

以上より、1 回 0.25 μ g、1 日 2 回で軽度の骨密度低下を健康診断で指摘された患者での骨粗鬆症の発症予防に対して一般用医薬品として有効であると考えられる。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

① 薬剤間相互作用

販売時に、薬剤師は下記の薬剤との併用の有無を確認し適切に対応する。

- カルシウム製剤（乳酸カルシウム、炭酸カルシウム等）：高カルシウム血症があらわれるおそれがある。
- マグネシウムを含有する製剤（酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム等）：高マグネシウム血症の報告がある。
- ビタミンD及びその誘導体：高カルシウム血症があらわれるおそれがある。
- ジギタリス製剤：不整脈があらわれるおそれがある。

② 留意すべき副作用とその対処方法

血清カルシウム上昇が留意すべき副作用であり、対処法としては、販売時に必ず薬剤師が消費者の自覚症状について確認する⁵⁻⁶⁾。

- 血清カルシウム値が 11mg/mL では無症状であるため、定期的な健診で血清カルシウム値をチェックすることを消費者に勧める。

血清カルシウム値が 13mg/mL を超えると頻尿・多尿・口渇・多飲などの自覚症状が現れるため、このような自覚症状が出た場合には直ちに受診を勧奨する。

③ 消費者による的確な症状・疾患把握の可否

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

④ 重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響（推定）

骨粗鬆症進行例では本剤のみによる治療は不十分であり骨折を来す危険性がある。そのようなケースは作用のより強力な医療用医薬品によって治療を行う必要があるが、薬剤師による販売時の介入により適切に受診勧奨を行うことで対応が可能である。

⑤ 医師への初回診察が必要かどうか

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

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

⑥ 同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性

血清カルシウム上昇作用は用量に依存するため用法用量を遵守する。骨粗鬆症進行例では本剤のみによる治療は適切ではなく、作用のより強力な医療用医薬品によって治療を行う必要がある。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

1. 高カルシウム血症又はビタミン D 中毒症状を伴う患者には投与しない。
2. 妊婦・妊娠している可能性のある婦人・授乳婦は服用を避ける。

(2) 有効性

骨粗鬆症の予防に対して有効。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

① 用法・用量

1日 0.5 µg を 2回に分けて服用する

② 効能・効果

軽度の骨密度低下を健康診断で指摘された患者での骨粗鬆症の発症予防

(4) 最大包装量制限

最大包装量は 0.25 µg カプセルを 60 カプセル (30 日分) とする。

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

健康診断において軽微な骨密度低下が指摘されたか否かを含め薬剤師が販売時に適切なスクリーニングを行うことや、もし骨粗鬆症の進行が推定される場合は受診勧奨を行うなど薬剤師の関与が必要である。

(6) 薬剤師の研修

骨粗鬆症および治療方法や適用薬剤についての知識や、市販サプリメントについての情報など、薬剤師の研修が必要である。

(7) 販売実践ガイドランスの要否

骨粗鬆症の予防と治療ガイドラインに準拠し、かつ活性型ビタミン D 製剤の適正使用を定めた販売実践ガイドランスが必要である。

5. 付帯資料³⁻⁴⁾

(6) 医療用医薬品としての開発の経緯

カルシトリオール ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) は、生体の Ca 代謝や骨代謝の調節に重要な役割を果たしているビタミン D₃ の活性型である。本化合物の開発は 1975 年より開始され、1978 年に米国において慢性腎不全患者における二次性副腎機能亢進症及びそれに伴う骨代謝障害、血液透析を伴う慢性腎不全患者の低カルシウム血症及び骨代謝障害、術後性副甲状腺機能低下症、特発性機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症に伴う低カルシウム血症を適応として、またスイスにおいて慢性腎不全患者、特に血液透析患者における腎性骨異常栄養症、術後性副甲状腺機能低下症、特発性副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、ビタミン D 依存性クル病、低リン血症性ビタミン D 抵抗性クル病を適応として承認された。日本においては 1985 年に慢性腎不全、副甲状腺機能低下症、クル病・骨軟化症におけるビタミン D 代謝異常疾患の諸症状の改善薬として承認され、1989 年 9 月に骨粗鬆症が効能追加された。

また、本剤は、6 年間の再審査期間を受け、慢性腎不全、副甲状腺縮生低下症、クル病・骨軟化症の効能・効果にて承認されて以来 6 年間、および骨粗鬆症の効能・効果を追加承

認されて以来2年間の使用成績等の調査を実施した。再審査結果は1993年9月8日に公示された。

収集された症例数は3,432例であり、脱落症例を除いた調査症例3270例で解析を行った。骨粗鬆症に対する有効性は420例で承認時迄の調査の有効率と効果の程度を比較した結果、有意差が認められた。安全性の解析では、調査症例3,270例において副作用発現症例率は0.86% (28/3270例) であり、承認時迄の調査の13.26% (148/1116例) に比べ有意に低かった。骨粗鬆症における承認時迄の有用性は、一般薬理試験では40.0% (38/95例)、二重盲検比較試験では48.4% (194/401例) であった。使用成績調査の有効率は69.5% (292/420例) と一般薬理試験、二重盲検比較試験の結果に比べ有意に高かった。

本邦以外でカルシトリオールが医療用医薬品として骨粗鬆症に用いられているのはスイス、英国、韓国、台湾など約35か国である。米国においてはカルシトリオールを有効成分とする ROCALTROL®が医療用医薬品として販売されているものの、その適応は、慢性腎不全患者における二次性副腎機能亢進症及びそれに伴う骨代謝障害、血液透析を伴う慢性腎不全患者の低カルシウム血症及び骨代謝障害、術後性副甲状腺機能低下症、特発性機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症に伴う低カルシウム血症であり、骨粗鬆症に対する適応はない。その他の活性化ビタミンD製剤として paricalcitol (Zemplar®)、doxercalciferol (Hectorol®) が医療用医薬品として承認されているが、いずれも適応は腎機能低下に伴う副甲状腺機能亢進等であり、骨粗鬆症に対する適応はない。

厚生労働省策定「日本人の食事摂取基準(2005年版)」によればビタミンDの食事摂取基準は男女とも15歳以上で1日あたり目安量5µg、上限量50µgとされている。

日本においてカルシトリオールを含有する一般用医薬品は販売されていないが、エルゴカルシフェロール(ビタミンD2)、コレカルシフェロール(ビタミンD3)を含有する一般用医薬品が販売されている。また、サプリメントとして主にマルチビタミン及びビタミンD含有カルシウムの形で販売されている。

(7) 医療用医薬品の位置付け

骨粗鬆症治療薬には1) 主に骨吸収を抑制するビスフォスフォネート製剤、カルシトニン製剤、エストロゲン製剤、2) 主に骨形成を促進する活性型ビタミンD₃製剤、ビタミンK₂製剤、カルシウム製剤などがある。

本剤はビタミンD₃の生体内活性代謝体であるため、肝臓及び腎臓における水酸化を受けることなく、本剤自体が腸管においてカルシウム吸収を促進し、腎臓においてカルシウムの再吸収を促進することにより血清カルシウム値を上昇させる。また、破骨細胞、骨芽細胞を活性化させて骨代謝回転を亢進し、骨形成を促進する。

医療用医薬品としての用法及び用量は、骨粗鬆症の場合、「通常、成人にはカルシトリオールとして1日0.5µgを2回に分けて経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。」とされている。

(8) 医療用医薬品の有効性

⑤ 用量反応試験

骨粗鬆症患者41例を対象にカルシトリオール非投与観察群、同0.25µg1日1回投与

群、同 0.5 μg 1 日 1 回投与群、同 0.25 μg 1 日 2 回投与群及び同 0.25 μg 1 日 3 回投与群の 5 群において検討したところ、1 日 0.5 μg (1 日 1 回または 1 日 2 分割) の投与量が至適と考えられた¹⁾。

⑥ 比較試験

骨粗鬆症患者 649 例を対象にカルシトリオール 0.5 μg 1 日 1 回投与群、同 0.25 μg 1 日 2 回投与群及びアルファカルシドール 1.0 μg 1 日 1 回投与群の 3 群による二重盲検群間比較試験を実施したところ、本剤の有用性が確認された²⁾。

(9) 医療用医薬品としての安全性

⑩ 副作用の概要

承認時迄の調査及び使用成績調査 4,386 例において、副作用は 176 例 (4.01%) に認められた。主な副作用は、そう痒感 19 件 (0.43%)、BUN 上昇 17 件 (0.39%)、血中クレアチニン上昇 15 件 (0.34%)、AST(GOT)上昇 14 件 (0.32%)、嘔気 13 件 (0.30%) 等であった。(再審査終了時)

⑪ 重大な副作用

特に定められていない

⑫ 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用量に注意する。

⑬ 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 動物実験で催奇形作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[ラットで、胎児の化骨遅延 (5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)、新生児の骨格異常 (0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)、骨格変異 (0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) が、ウサギで、胎児の膈ヘルニア (0.04 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上)、四肢異常等の複合奇形 (0.08 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上) が報告されている。]

2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[動物実験 (ラット) でわずかに乳汁中に移行することが報告されている。]

⑭ 小児に対する投与

小児に投与する場合には、血清カルシウム値等の観察を十分に行いながら少量から投与を開始し、漸増投与するなど、過量投与にならぬよう慎重に投与すること。[幼若ラット経口投与における急性毒性は成熟ラットに比べ強くあらわれている。]

⑮ 禁忌

高カルシウム血症又はビタミン D 中毒症状を伴う患者 [血清カルシウム値を更に上昇させる。]

⑯ 慎重投与

- 1) 妊婦、授乳婦
- 2) 小児

⑰ 相互作用 (併用禁忌のみ)

特に定められていない

⑱ 使用上の注意点 (適応上の注意)

重要な基本的注意として下記の注意喚起がなされている。

- 1) 過量投与を防ぐため、本剤投与中、血清カルシウム値の定期的測定を行い、血清カルシウム値が正常域を超えないよう投与量を調整すること。
- 2) 高カルシウム血症を起こした場合には、直ちに休薬すること。休薬により血清カルシウム値が正常域に達したら、減量して投薬を再開すること。

(10) 本剤の安定性等

本剤の有効成分であるカルシトリオールは、25°C、RH75%長期保存 18 カ月目及び室内散乱光に対しては安定であるが、予備試験として行ったフェードテスターによる曝光（30 万ルクス・時間）では含量の低下がわずかに認められ、また湿度、酸素に対してはやや不安定で、高温に対しても不安定であり、酸素存在下で安定性がさらに低下した。以上より、本品は空気を不活性ガスで置換して、しゃ光した気密容器に保存すれば、室温で 1.5 年は安定な医薬品である。

参考文献

- 1) 白木正孝，他：日本内分泌学会雑誌，65，1253，1989
- 2) 藤田拓男，他：医学のあゆみ，148：833，1989
- 3) ロカルトロールカプセル 添付文書（2005年10月改訂）
- 4) ロカルトロールカプセル インタビューフォーム（2005年10月改訂）
- 5) 田中良哉，他：内科 76：293，1995
- 6) 深川雅史，他：Medical Practice，20(8)，1337，2003

成分名ドンペリドン（医療用販売名 ナウゼリン錠）

はじめに：本仕様書には、一般用医薬品への転用の合理性について、医療用医薬品の情報および諸外国での転用状況などを踏まえて記載した。さらに、一般用医薬品が安全に効果的に使用されるために、対象薬の販売にあたって薬剤師の関与が必須であるかどうか、対応する薬剤師について研修が必要かどうかについて、薬ごとに評価し提案した。また、使用者の安全を確保するために必要な対応策や販売実践ガイドランスの作成の可否についても記載した。

一般用医薬品としての効能効果、用法用量は、医療用医薬品のものを参考に、セルフメディケーションに適した効能効果、用法用量に置き換えた。疾病によって医師の初回診断が必要と考えられる場合にはその旨も記載した。また、長期連用が適当でないと考えられるものについては、最大包装量制限を設けた。

なお、平成 18 年の薬事法改正を受け、平成 21 年 6 月より一般用医薬品の販売制度は大幅に変わる。リスクが高いものから第一類医薬品、第二類医薬品、第三類医薬品の 3 つに分類され、その分類に応じて、販売方法が異なる。第一類は薬剤師による情報提供が義務、第二類は薬剤師または登録販売者による情報提供が努力義務となっている。なお、どの分類であっても相談対応は義務である。

当然のことながら、本仕様書に掲載された医薬品成分が医療用から一般用医薬品へ転用された当初は第一類医薬品に分類される。

1. 一般用医薬品への転用の合理性とその条件

(1) 一般用医薬品への転用の合理性

ドンペリドンは、1982 年に販売が開始されて以来、消化管運動機能調節薬として、成人では慢性胃炎、胃下垂症、胃切除後症候群、小児では周期性嘔吐症、上気道感染症の消化器系不定愁訴（悪心、嘔吐、食欲不振、腹部膨満、上腹部不快感、腹痛、胸やけ、曖気）に、長年にわたる使用実績がある。また、内視鏡的に器質性疾患がない上腹部の不定愁訴が 4 週間以上続く非潰瘍性上部消化管症候群（胃食道逆流症、機能性上部消化管症候群）の治療に消化管運動機能調節薬として使用されてきた実績がある。

わが国では、これまで食べ過ぎによる吐き気などの消化器機能の不調に対するセルフメディケーションとして、主として複数の生薬成分を配合した胃腸薬を利用してきたが、医療用医薬品として臨床的な効果と安全性が立証されている生薬以外の成分を有効利用することが求められる。

ドンペリドンは、すでに英国、アイルランド、オランダ、イタリア、ベルギー、チェコ、スイス、韓国、中国、シンガポール、チリで一般用医薬品として使用されており、わが国においても医療用医薬品からの転用により消費者へのメリットは大きいと考える。

(2) 転用の条件

ドンペリドンは、販売に当たる薬剤師の研修を必須とし、また、販売実践ガイドランスを作成し、薬剤師はこれに基づいて販売することを条件とする（具体的には第 4 項：総合評価と承認にあたっての条件を参照）

2. 一般用医薬品としての有効性について

(1) 対象疾患の病態、症状

食べ過ぎ、消化管運動の低下による諸症状（吐き気、食欲不振、胸やけ、膨満感等）が対象となる。胃腸の運動が鈍っているため現れると考えられる症状を対象とする。

(2) 一般用医薬品としての効能に対する有効性

消化器系疾患に伴う悪心、嘔吐、食欲不振などの不定愁訴を対象にドンペリドンを主に1回10mg、1日3回食前投与した695例で臨床試験を行った結果、有効率（著効＋有効）は66.8%であった。症状別の改善効果は、嘔吐が最も高く74.2%、次いで悪心を70.4%、食後上腹部充満感、腹部膨満感、食欲不振、胸やけを61～64%程度改善した。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

① 薬剤間相互作用：

ドンペリドンは弱い抗ドパミン作用を持つことから、他に抗ドパミン作用を持つ医薬品を併用することにより相加的に副作用が発現しやすくなる。また、制吐作用を持つため、ジギタリス製剤中毒等の副作用の自覚症状である悪心、嘔吐等をマスクする可能性がある。従って「医師の治療を受けている人」については併用薬を確認するため、「医師または薬剤師に相談すること」とする必要がある。

抗コリン剤の消化管運動抑制作用はドンペリドンの作用と拮抗する。また、制酸剤は胃内pHを上昇させドンペリドンの消化管吸収が阻害され作用が減弱することが予測される。これらの成分は一般用医薬品にも含まれるため、「他の薬を使用している人」を「薬剤師に相談すること」とする必要がある。

<参考>

国内では、QT延長、トルサード・ド・ポアンの報告はなく、添付文書への記載もないが、Health Canadaの報告によればドンペリドンとの関連が疑われる心拍障害が発現している。心拍障害の内容はQT延長、トルサード・ド・ポアン、不整脈、心房細動、心室性頻拍、徐脈、動悸であった。これらの報告は、多剤併用や複数の合併症を持つ患者が多く、因果関係を確立することは難しかった。

② 留意すべき副作用とその対処方法：

重大な副作用としてショック、アナフィラキシー様症状があるため、「本人及び家族がアレルギー体質の人」「薬でアレルギーを起こしたことがある人」は「薬剤師に相談すること」とする必要がある。また、重大な副作用である錐体外路症状、意識障害、痙攣は、過量および長期の服用がリスク要因となるため、安易に増量できない剤型、包装、使用期間の制限、受診勧奨のタイミング等を考慮すべきである。

③ 消費者による的確な症状・疾患把握の可否：

吐き気等の消化器症状の不定愁訴は、消費者に自覚される症状であり、容易に判断される。ドンペリドンは、制酸作用はないので胃酸過多による胃痛等には効果がない一方で、胃酸の逆流感、胸やけは改善する等、使用方法の判断が難しいため、あらかじめ薬剤師への相談が必要と考えられる。また、ドンペリドンの投与によって効果が見られない場合には、販売を中止し、医療機関への受診を勧奨する必要がある。

④ 重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響（推定）：

イレウスに使用された場合には腸管穿孔等の重篤化が考えられる。消化管出血、消化管穿孔に使用された場合は症状の悪化が予想される。タール便または重症の便秘胃痛、嘔吐を併発している場合にはドンペリドンを使用せず受診勧奨することが必要である。

⑤ 医師への初回診察が必要かどうか：

とくに必要としない。

⑥ 同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性：

内分泌機能調節異常または錐体外路症状が発現しやすくなる

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

- ・1)妊婦、妊娠している可能性のある婦人、授乳婦、2)消化管出血、消化管穿孔、機械的イレウスの患者、3)プロラクチン分泌性の下垂体腫瘍の患者は禁忌とする。
- ・吐き気の場合、1回服用によって改善が見られない場合は医療機関への受診を勧奨する。

(2) 有効性

医療用医薬品からの転用により、過食時の消化器系不定愁訴、消化管運動の低下による消化器系不定愁訴に対して有効と考えられる。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

① 用法・用量

ドンペリドンとして成人1回5mgを1日3回食前に服用する。

② 効能・効果

食べ過ぎ、消化管運動の低下による諸症状（吐き気、食欲不振、胸やけ、膨満感）

(4) 最大包装量制限

ドンペリドンの錐体外路症状、内分泌機能調節異常は用量依存性にあらわれるため、1回の最大摂取量及び1日の最大摂取量、また過量服用を防ぐためにも最大包装量の制限が必要である。

錠・散等：5mg/回×3回（1日量）×3日分

液剤：5mg/本×3本（1日量）×3日分

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

安全性の面から販売には薬剤師の関与が必須であり、使用者の選択（併用薬、基礎疾患等の考慮）を適切に行い、使用者が安易に増量、長期使用しないよう説明することを義務づけることが必要である。

(6) 薬剤師の研修

胃酸過多等の類似の消化器症状を持つ疾患と区別する必要がある。また、イレウス、消化管出血、消化管穿孔等の禁忌疾患と区別しなくてはならない。安全性については、錐体外路症状、内分泌調節機能異常が発現した場合の症状や対処法についての研修が必要である。

(7) 販売実践ガイドンスの要否

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

5. 付帯資料

(1) 医療用医薬品としての開発の経緯

1974年、ドンペリドンは、ハロペリドール、プロクロルペラジン等の神経遮断薬に認められるような制吐作用を持ち、かつ中枢への影響を抑えた制吐剤として開発された。

ドンペリドンは薬理作用として、制吐作用だけでなく胃運動亢進作用、胃内容排出促進作用が確認され、臨床試験において消化器機能障害、術後に伴う消化器不定愁訴、薬剤（抗悪性腫瘍剤、レボドパ製剤）投与時の不定愁訴、小児科領域における各種疾患に伴う嘔吐に有効であることが検証された。

ドンペリドンの再審査期間は6年であり、1990年9月に終了し、承認事項（効能・効果、用法・用量）に対する有効性が確認されている。

(2) 医療用医薬品としての位置付け

消化管運動機能調節薬には、アセチルコリン作動薬（アクラトニウム、カルプロニウム）、ドパミン受容体拮抗薬（メトクロプラミド、ドンペリドン、イトプリド、スルピリド）、セロトニン5-HT₄受容体拮抗薬（モサプリド）、オピオイド受容体作動薬（トリメブチン）がある。

消化管運動機能調節薬は、GERDに酸分泌抑制薬とともに使用される。また、運動不全型及び非特異性のFDに使用される。過去にはドパミン受容体拮抗薬が主流であったが、近年はセロトニン5-HT₄受容体拮抗薬が主体となっている。

ドパミン受容体拮抗薬は、消化管粘膜のコリン作動性神経にあるドパミン受容体に抑制的に作用し、アセチルコリンの遊離を増加させることにより消化管の平滑筋の収縮を促進する。ドンペリドンは同時に中枢性の制吐作用を持っているため、制吐剤としても使用される。

(3) 医療用医薬品としての有効性

① 用量反応試験

用量探索試験はベルギーで行われており、国内では確認試験が行われた。

来院又は入院中の患者で、悪心、嘔吐、胃部膨満感など注糖度異常の不定愁訴を1項目以上訴える消化器系疾患患者を対象に15mg/日投与群、30mg/日投与群、60mg/日投与群を比較する多施設二重盲検比較試験が行われた。有効以上の改善率は、15mg/日投与群56.9% (37/65)、30mg/日投与群64.3% (45/70)、60mg/日投与群65.6% (40/61)であり χ^2 検定では有意差は認められなかった。15mg/日投与群に対して30mg/日投与群及び60mg/日投与群が優る傾向を示した ($p < 0.1$)。食欲不振、嗳気、胸やけ、腹痛の改善率に差はなかった。

自覚症状別総合判定では、悪心、食後上腹部充満感、腹部膨満感について

副作用発現率は、15mg/日投与群1.39% (1/72)、30mg/日投与群1.37% (1/73)、60mg/日投与群1.39% (1/72)で、それぞれ軽度の心悸亢進、胸やけ、下痢・腹痛であった。

以上の結果より、1日投与量 30mg/日で臨床的に効果があると判断された。

② 比較試験

成人慢性胃炎の消化器不定愁訴を対象とした二重盲検比較試験が、メトクロプラミドを対照に行われている。著効を示した割合はドンペリドン 29.9% (47/157)、メトクロプラミド 17.6% (29/165)、有効以上を示した割合はドンペリドン 72.0% (113/157)、メトクロプラミド 57.0% (94/165) で、ドンペリドンはメトクロプラミドに対して有効性を示した。

(4) 医療用医薬品としての安全性

① 副作用の概要

〈成人〉(主として錠剤、細粒による)

承認時及び使用成績調査において、26,605 例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は 227 例 (発現率 0.9%) で、257 件であった。主な副作用は下痢、便秘、胸やけ、嘔吐等の消化器系 102 件 (0.4%)、乳汁分泌、女性化乳房等の内分泌系 48 件 (0.2%) 等であった。(再審査終了時)

〈小児〉(主としてドライシロップによる)

承認時及び使用成績調査において、3,502 例中、副作用の発現例は 19 例 (発現率 0.5%) で、24 件であった。主な副作用は下痢 9 件 (0.3%)、錐体外路障害、眠気、発疹各 2 件 (0.06%) 等であった。(再審査終了時)

② 重大な副作用

ショック・アナフィラキシー様症状、錐体外路症状 (0.03%)、意識障害・痙攣、肝機能障害・黄疸

③ 高齢者への投与

一般的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しなければならない。

④ 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(ラット)で骨格、内臓異常等の催奇形作用が報告されている。]

2)授乳中の婦人には大量投与を避けること。[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

⑤ 小児に対する投与

小児において錐体外路症状、意識障害、痙攣が発現することがあるため、特に1才以下の乳児には用量に注意し、3才以下の乳幼児には7日以上の連用を避ける。また、脱水状態、発熱時等では特に投与後の患者の状態に注意する。

⑥ 禁忌

1)ドンペリドンの成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

3)消化管出血、機械的イレウス、消化管穿孔の患者[症状が悪化するおそれがある]

4)プロラクチン分泌性の下垂体腫瘍(プロラクチノーマ)の患者[抗ドパミン作用によりプロラクチン分泌を促す]

⑦ 慎重投与

1)小児

2)肝障害又は腎障害のある患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある。]

⑧ 相互作用（併用禁忌のみ）：併用禁忌はない。

（5）ドンペリドンの安定性等

有効成分の安定性については、室温、40℃、60℃、100℃、25℃相対湿度 80%、40℃相対湿度 80%の条件下で安定であった。光に対する安定性は、太陽光、キセノンランプ照射で外観にわずかな変化があったものの、それ以外に影響はなかった。

pH2、4、6、8の水溶液では、室温、40℃では安定であった。室温散光下で外観に変化が認められたが含量に変化はなかった。

参考文献

- 1) 登録販売者試験問題の作成に関する手引き（平成 19 年 8 月）
- 2) 原澤茂：医薬ジャーナル 37（3）1071-1074（2001）
- 3) 今日の治療薬 2007（南山堂）
- 4) インタビューフォーム（2008 年 10 月版）
- 5) 国立医薬品食品衛生研究所編：医薬品安全性情報 Vol. 5, No. 1(2007)
[Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol. 17, No. 1(2007)]
- 6) 春間賢 他：医学のあゆみ（S）2-4（2006）
- 7) 三好秋馬 他：診療と新薬 17（11）2923-2933（1980）

成分名フドステイン（医療用販売名 クリアナール錠、クリアナール内用液）

はじめに：本仕様書には、一般用医薬品への転用の合理性について、医療用医薬品の情報および諸外国での転用状況などを踏まえて記載した。さらに、一般用医薬品が安全に効果的に使用されるために、対象薬の販売にあたって薬剤師の関与が必須であるかどうか、対応する薬剤師について研修が必要かどうかについて、薬ごとに評価し提案した。また、使用者の安全を確保するために必要な対応策や販売実践ガイドの作成の要否についても記載した。

一般用医薬品としての効能効果、用法用量は、医療用医薬品のものを参考に、セルフメディケーションに適した効能効果、用法用量に置き換えた。疾病によって医師の初回診断が必要と考えられる場合にはその旨も記載した。また、長期連用が適当でないと考えられるものについては、最大包装量制限を設けた。

なお、平成 18 年の薬事法改正を受け、平成 21 年 6 月より一般用医薬品の販売制度は大幅に変わる。リスクが高いものから第一類医薬品、第二類医薬品、第三類医薬品の 3 つに分類され、その分類に応じて、販売方法が異なる。第一類は薬剤師による情報提供が義務、第二類は薬剤師または登録販売者による情報提供が努力義務となっている。なお、どの分類であっても相談対応は義務である。

当然のことながら、本仕様書に掲載された医薬品成分が医療用から一般用医薬品へ転用された当初は第一類医薬品に分類される。

1. 一般用医薬品への転用の合理性とその条件

(1) 一般用医薬品への転用の合理性

呼吸器疾患の患者は、痰が胸につかえる感じや痰の切れにくさを訴えることが多く、去痰薬によりこれらの症状が改善されることが知られている。セルフメディケーションの中で去痰薬を使用できることは、消費者にとって大きな利点であり、事実、医療用去痰薬のうち、エチルシステイン、メチルシステイン、カルボシステイン、アンブロキシソールがすでに一般用医薬品に転用され、総合感冒薬の成分として利用されている。

フドステインは、カルボシステインのカルボキシル基をヒドロキシエチル基に置換した構造を有している。エチルシステイン、メチルシステイン、カルボシステインなどのシステインを基本構造とする去痰薬は、構造的には類似した医薬品群であるが、薬理学的プロフィールは少しずつ異なっており、フドステインは、気道分泌細胞を正常化する作用が特徴的である。薬理作用または作用機序の異なる医薬品の選択肢が多くなることは、消費者にとってプラスになると考えられる。

重大な副作用として、カルボシステインと同様に、本剤の経口投与による肝機能障害や黄疸の報告がある。また、類薬のカルボシステインにより皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症が発症したという報告があるため、本剤を医療用医薬品として使用する際にも、同様の注意が喚起されている。しかし、カルボシステインが一般用医薬品として特に問題なく使用されている現状を考慮すると、販売時の薬剤師の関与があれば、副作用に関するこれらの情報は、本剤の転用の妨げとはならないと考えられる。

(2) 転用の条件

本剤は、薬剤師に対する研修や販売実践ガイドランスは必要ではないが、新発売時には製品の効果、安全性、使用上の注意について資料説明を受けることが望まれる。また、販売時には薬剤師が、慎重投与の対象となる肝障害または心障害のある患者について確認するとともに、肝機能障害や黄疸、皮膚粘膜眼症候群または中毒性表皮壊死症などの副作用発現の可能性とそれらの初期症状と対処法について説明することが望まれる。

2. 一般用医薬品としての有効性について

(1) 対象疾患の病態、症状

一般用医薬品としては、感冒に伴う喀痰喀出困難（痰が胸につかえている感じ、痰の出にくさ）が対象となる。

(2) 一般用医薬品としての効能に対する有効性

病態が比較的安定しており、喀痰喀出困難を表明する慢性呼吸器疾患患者 178 例を対象として、フドステインの有効性、安全性、有用性及び至適用量が検討された。1 日用量を 600mg、1200mg、1800mg の 3 用量を設定し、二重盲検群間比較試験により行われた。その結果、最終全般改善度の改善率（中等度改善以上）は、600mg、1200mg、1800mg の各群で、それぞれ 50.0%、79.2%、77.8%であった。有用度の有用率（有用以上）は 600mg、1200mg、1800mg の各群で、それぞれ 50.0%、72.0%、64.1%であった。以上より、慢性呼吸器疾患患者に対し、フドステインの有効率は 1200mg でほぼプラトーに達していると考えられ、安全性を考慮して 1 日 1200mg が臨床推奨用量とされた。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

①薬剤間相互作用：特に大きな問題となる相互作用はないと考えられる。

②留意すべき副作用とその対処方法：使用成績調査から、肝障害または心障害のある患者には慎重投与すべきであるので、薬剤師が販売時にその確認を行い、該当する消費者に対しては、リスクとベネフィットのバランスを判断した上で、必要に応じて代替薬を紹介する。また、重大な副作用として、本剤による肝障害や黄疸、類薬による皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症の発症が知られているので、これらの初期症状について消費者に説明を行い、対処法を指導する。これらのことは、すでに一般用医薬品として販売されている類薬であるカルボシステインを含有する医薬品と同様の注意を記載することで対応可能と考えられる。

③消費者による的確な症状・疾患把握の可否：本剤の対象となる症状は、喀痰喀出困難であり、消費者は的確に判断できると考えられる。

④重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響：本剤は原因療法薬ではなく、対症療法薬である。本剤の対象となる感冒に伴う喀痰喀出困難は、通常は数日で改善されると思われる。1 週間以上にわたって症状に改善が見られないような場合には重篤な基礎疾患による症状である可能性があるが、薬剤師の関与により受診勧奨を行うことができると考えられる。

⑤医師の初回診察の必要性：必要ないと考えられる。

⑥同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性：総合感冒薬の成分の一つとして本剤を使用する限りにおいては、不適切に繰り返し使用される可能性は低いと考えられる。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

1) 肝障害のある患者、2) 心障害のある患者には、医療用医薬品としての扱いと同様に慎重投与とする。

1) 高齢者、2) 妊娠または妊娠していると思われる人、3) 授乳中の人、服用前に医師または薬剤師に相談すること。

小児に対する安全性は、確立されていない。

(2) 有効性

医療用医薬品としての適応から判断して、感冒に伴う喀痰喀出困難（痰が胸につかえている感じ、痰の出しにくさ）に有効であると考えられる。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

①用法・用量

成人では、フドステインとして1回400mgを1日3回食後に内服する。

②効能・効果

去痰（感冒に伴う痰を切れやすく、出しやすくする）

(4) 最大包装量制限

通常の総合感冒薬、去痰薬に準ずることとし、3日分程度を1箱とする。

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

慎重投与の対象となる肝障害または心障害のある患者について確認するとともに、肝機能障害や黄疸、皮膚粘膜眼症候群または中毒性表皮壊死症などの副作用発現の可能性とそれらの初期症状と対処法について説明することが望まれる。

(6) 薬剤師の研修

必要なし。

(7) 販売実践ガイダンスの要否

ガイダンスは必要ではないが、新発売時には製品の効果、安全性、使用上の注意について資料説明を受けることが望まれる。

5. 付帯資料

(1) 医療用医薬品としての開発の経緯

フドステインは1988年に創製されたシステインを基本骨格とする新しい去痰剤で、非臨床試験においてL-カルボシステインに劣らない気道粘液と粘膜の正常状態への修復作用が認められている。慢性呼吸器疾患患者を対象とした第Ⅱ相試験、第Ⅲ相二重盲検群間比較試験、長期投与試験等の結果、去痰剤としての有効性、安全性が確認された。「気管支喘息、慢性気管支炎、気管支拡張症、肺結核、塵肺症、肺気腫、非定型抗酸菌症、びまん性汎細気管支炎」における去痰を効能・効果としてクリアナール錠200mgが2001年10月に承認

された。また、フドステインの適用となる慢性呼吸器疾患では、比較的高齢者が多いため、高齢者や固形剤形の嚥下困難な患者にも服用しやすいように、内用液剤としてクリアナール内用液 8%が 2004 年 2 月に承認された。

再審査期間は、クリアナール錠 200mg が 2001 年 10 月 2 日～2009 年 10 月 1 日、クリアナール内用液 8%が 2004 年 2 月 27 日から 2009 年 10 月 1 日である。

(2) 医療用医薬品としての位置付け

初めての気道分泌細胞正常化剤である。慢性気管支炎、気管支拡張症、気管支喘息などの主要症状である「痰が胸につかえている感じ」、「痰の出しにくさ」に対し、優れた臨床効果が示されている。

(3) 医療用医薬品の有効性

①用量反応試験

病態が比較的安定しており、喀痰喀出困難を表明する慢性呼吸器疾患患者 178 例を対象として、フドステインの有効性、安全性、有用性及び至適用量が検討された。1 日用量を 600mg、1200mg、1800mg の 3 用量を設定し、二重盲検群間比較試験により行われた。その結果、最終全般改善度の改善率（中等度改善以上）は、600mg、1200mg、1800mg の各群で、それぞれ 50.0%、79.2%、77.8%であった。有用度の有用率（有用以上）は 600mg、1200mg、1800mg の各群で、それぞれ 50.0%、72.0%、64.1%であった。以上より、慢性呼吸器疾患患者に対し、フドステインの有効率は 1200mg でほぼプラトーに達していると考えられ、安全性を考慮して 1 日 1200mg が臨床推奨用量とされた。

②比較試験

病態が比較的安定しており、喀痰喀出困難を表明する慢性呼吸器疾患患者 153 例を対象として、フドステインの有効性及び安全性が検討された。フドステイン（200mg）あるいはプラセボを 1 回 2 錠、1 日 3 回投与する二重盲検群間比較試験が実施された。その結果、フドステイン群はプラセボ群に比して有意な改善を示した。副作用、随伴症状は両群間で有意な差は認められなかった。フドステイン群で認められた症状はかゆみ、食欲不振、手足のしびれ、偏頭痛、下痢であった。

(4) 医療用医薬品としての安全性

①副作用：承認時において、総症例 634 例中、49 例（7.7%）に 68 件の副作用が認められた。その主な症状は、食欲不振 9 件（1.4%）、悪心・嘔吐 8 件（1.3%）、頭痛 6 件（0.9%）、腹痛 5 件（0.8%）、胸やけ、下痢及び便秘がそれぞれ 4 件（0.6%）であった。

②重大な副作用：

1) 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、LDH の上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

類薬（L-カルボシステイン）で、これらがあらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行

うこと。

- 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ため減量するなど注意すること。

フドステイン錠での臨床試験において、高齢者と非高齢者（65歳未満）の安全性に差は認められなかった。しかしながら、高齢者では腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多いため、一般論として注意が必要な旨記載されている。

- ④妊婦、産婦、授乳婦等への投与：

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

ウサギを用いた胎児の器官形成期経口投与試験の600mg/kg（臨床用量の約30倍）で流産、ラットを用いた周産期及び授乳期経口投与の2000mg/kg（臨床用量の約100倍）で出生児の発育抑制がみられている。

2) 授乳婦に投与する場合は、授乳を中止させること。

動物実験で乳汁中への移行が認められている。

- ⑤小児に対する投与：小児等に対する安全性は確立していない。使用経験がない。

- ⑥禁忌：現段階では定められていない。

- ⑦慎重投与：

1) 肝障害のある患者

肝機能障害のある患者に投与したとき、肝機能が悪化するおそれがある。

2) 心障害のある患者

類薬（塩酸エチルシステイン）で心不全のある患者に悪影響を及ぼしたとの報告がある。

- ⑧相互作用（併用禁忌のみ）：現段階では定められていない。

（5）本剤の安定性等

有効成分の安定性については、苛酷試験においてアルカリ性溶液状態での保存条件下（60℃・暗所・3ヶ月）で定量値が20～23%低下し、分解物が認められた。中性または酸性の溶液状態および固体状態では、長期保存による変化は認められていない。

参考文献

- 1) インタビューフォーム（2007年10月改訂第8版）
- 2) 総合製品情報概要（三菱ウェルファーマ株式会社）
- 3) 使用上の注意の解説（2008年2月改訂第4版、田辺三菱製薬株式会社）