

ベナゼプリル塩酸塩（医療用販売名チバセン）

1. 一般用医薬品への転用の合理性

(1) 一般用医薬品への転用の合理性及びリスク・ベネフィット評価

1993年3月より15年間にわたり降圧薬としての販売実績があり、効果と安全性については確認されている。一方、特定保健用食品においては血圧が高めの方という謳い文句にしたものが、最近持てはやされている現実がある。これらの中には、アンジオテンシン変換酵素(ACE)の働きを阻害する作用を有するラクトリペプチドを含有するもの、胡麻に由来するゴマペプチドを含有するものなどがあり共に血圧が低下するとして販売されている。これらの購買層は、健康診断などで高めの血圧を指摘された者が多いと考えられ、医療機関を受診できていない高血圧予備群といえる。これらの予備群に対して、その降圧作用の効果と安全性が確認されているACE阻害薬を一般用医薬品としてスイッチOTC薬化するメリットは大きいと考えられる。また、これら特定保健食品およびスイッチOTCの双方にわたって販売の相談に預かる立場でもある薬剤師が、その専門性を研修等で磨きをかけることで、地域住民における未治療の高血圧予備群の掘り起こし並びに医師への受診橋渡しの役割を果たす重要性は、今後ますます高くなると予想される。

なお、効果の評価に関しては、定期的な血圧の測定をすることで可能である。

(2) 転用の条件

適切な販売を行うために、実務につく薬剤師が研修を受けられるような環境を整えるべきである。研修項目は、下記の通りである。

- ・ 高血圧症の病態生理に関する情報
- ・ 高血圧症の薬物治療（ガイドラインなど）に関する情報
- ・ 副作用等に関する注意を購入者に促すための情報
- ・ 対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報
- ・ 自己血圧測定に関する研修

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

さらに、販売環境として、効果を確認するための血圧測定器の店舗への設置が求められる。

なお、購入者が一般用医薬品の範囲である軽度の高血圧を超えていたり、他のリスク因子を有することが薬局において確認された場合は、直ちに医師を受診することを勧奨する。また、妊娠の可能性のある婦人には禁忌であることから、販売時には妊娠の可能性を必ず確認し、適否を判断する。

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

【対象疾患】軽度の高血圧症

【対象となる病態】I度高血圧（収縮期血圧140～159mmHg、拡張期血圧90～99mmHg）で他のリスク因子（脳、心臓、腎臓などの明らかな合併症、脂質異常

症、糖尿病、高齢者)がない人を対象とする。本剤の投与対象は、原則として40～70歳とする。

【対象疾患の要件】健康診断時、医師からⅠ度高血圧で低リスク群であると診断され、食事等の生活習慣の改善で3ヵ月以上観察し、それでも血圧が140/90mmHg以上が続く場合。

(2) 一般用医薬品としての効能における有効性

【効能】軽度の高血圧症

【有効性】軽症高血圧症における降圧目標として、拡張期血圧を5mmHg低下させる。医療用では、通常、成人には塩酸ベナゼプリルとして5～10mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、重症高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の患者では2.5mgから投与を開始することが望ましいとされている。そのため、拡張期血圧を5mmHg低下させることを目標に、1回5mg、1日1回経口投与を基本とする。用量は増加しないこととし、望ましい効果が得られない(血圧が改善しない、あるいは低下し過ぎるなど)場合は、受診を勧奨する。

【使用の条件】一般用医薬品では、拡張期血圧を5mmHg低下させることを目標に、1回5mg、1日1回服用する。
望ましい効果が得られない(血圧が改善しない、あるいは低下し過ぎるなど)場合は、受診を勧奨する。

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

相互作用: デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフェレーシスの施行、アクリロニトリルメタリルスルホン酸Na膜を用いた透析は併用禁忌であり、K保持性利尿薬、K補給剤(塩化K)、利尿降圧薬、(チアジド系利尿剤(ヒドロクロロチアジド等)、ループ利尿剤等)、ニトログリセリン製剤、リチウム製剤、カリジノゲナーゼ製剤、NSAIDs(インドメタシン等)、については、併用注意である。

②留意すべき副作用とその対処方法

留意すべき副作用として、以下の事項がある。薬剤師はこれらの副作用の初期症状について説明し、これらの副作用症状発現時には使用を中止し、受診するよう指導する。

- 1) 血管浮腫(0.1%未満): 呼吸困難を伴う顔面、舌、声門、喉頭の腫脹。
- 2) 急性腎不全(頻度不明)。

★類薬での下記の報告についても同様な注意が必要と考える。

- 1) ネフローゼ症候群
- 2) 天疱瘡様症状
- 3) 好中球減少、無顆粒球症〔腎障害のある患者、自己免疫疾患を有する患者(特に全身性エリテマトーデス)又は免疫抑制剤の投与を受けている患者であられやすい。〕
- 4) 肺炎

③購入者による的確な症状・疾患把握の可否

定期健診や自己血圧の定期的測定、来局時の血圧測定を行うことによって、症状、疾患を把握することができると考えられる。

④重篤な他の疾患との区別と見逃した場合の影響（推定）

血圧の測定は容易なので、他の疾患との区別は容易である。

対象者は、健康診断で「軽度の高血圧症で他のリスク因子がない」と診断された者に限ることで、見逃しは防ぐことができると考えられる。

⑤医師への初回診察が望ましいかどうか

健康診断で医師から、Ⅰ度高血圧で低リスク群であると診断された結果があることが必要条件である。

⑥同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性

不適切に繰り返し使用した場合、過度な血圧低下および病態の重篤化が発生する可能性があると考えられる。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

- ・一般用医薬品としての安全性に関して、他の降圧薬との併用により重篤な血圧低下を引き起こす可能性のあることから、他の降圧薬による治療を受けている場合は禁忌とする。高血圧以外のリスク因子を持たず、食事や運動などの生活習慣の改善に努めた上でも、軽度の高血圧が改善されない場合に限る。
- ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者、血管浮腫の既往歴のある患者（アンジオテンシン変換酵素阻害剤等の薬剤による血管浮腫、遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等）、デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフエレーシスを施行中の患者、アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜（AN69®）を用いた血液透析施行中の患者、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人については併用禁忌とする。
- ・K 保持性利尿薬、K 補給剤（塩化 K）、利尿降圧薬、（チアジド系利尿剤（ヒドロクロロチアジド等）、ループ利尿剤等）、ニトログリセリン製剤、リチウム製剤、カリジノゲナーゼ製剤、NSAIDs（インドメタシン等）、については併用注意とする。
- ・服用開始後は毎日血圧を自己測定し、一定期間服用後に継続使用の可否について薬剤師が評価し必要に応じて受診を勧奨する。

(2) 有効性

軽度の高血圧症などの拡張期圧を 5mmHg 程度低下させるなど、やや血圧が高い状態を改善させることを効能とすることで問題ない。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

①用法・用量

通常、成人は塩酸ベナゼプリルとして、1回 5mg を 1日 1回服用する。

②効能・効果

軽度の高血圧症

(4) 最大包装量制限

副作用対策を考慮し、服用開始当初は 14 日分(14 錠)の包装単位で対処する。慢性疾患のため、最大包装単位は 28 日分(28 錠)とする。

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

薬剤の必要性に関する的確な判断(販売時の血圧モニタリングなど)ならびに、服薬指導、食事・運動などの生活習慣の指導が必須であり、薬剤師の関与なくして販売してはならない。

(6) 薬剤師の研修

適切な販売を行うために、実務につく薬剤師が研修を受けられるような環境を整えるべきである。研修項目は、下記の通りである。

- ・ 高血圧症の病態生理に関する情報
- ・ 高血圧症の薬物治療(ガイドラインなど)に関する情報
- ・ 副作用等に関する注意を購入者に促すための情報
- ・ 対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報
- ・ 自己血圧測定に関する研修
- ・ かかりつけ医等への連絡等：情報提供に関すること

(7) 販売実践ガイダンスの要否

状態の把握や継続使用の可否、副作用等(血管浮腫、腎障害、高カリウム血症など)に関する注意を購入者に促すための情報、受診の勧奨に関するガイダンスが必要

5. 一般用医薬品として海外での販売状況

(1) 一般用医薬品としての販売の有無

海外ではまだ発売されていない

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

海外ではまだ発売されていないため、該当しない

6. 付帯資料

(1) 医療用医薬品としての開発の経緯

チバセン錠はアメリカ・チバガイギー社(現ノバルティスファーマ社)において、有効性・安全性の高い新規 ACE 阻害薬をめざし開発された、塩酸ベナゼプリルを主成分とする降圧薬である。

本剤は benzazepine を母核とし、SH 基を有さない。経口投与後、生体内で活性代謝物であるジアシド体(ベナゼプリラート)に速やかに変換されて、カプトプリルより強く、かつ作用持続時間の長い ACE 阻害作用を発現するプロドラッグである。本剤は 1 日 1 回投与

により 24 時間にわたり、良好に血圧をコントロールする。

その後、市販後の調査・試験の成績を基に再審査を受け、2002 年 8 月にその有用性が再確認された。

(2) 医療用医薬品としての位置付け

高血圧治療薬は、各利尿薬、 $\alpha \cdot \beta$ 各遮断薬、Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬、アンギオテンシン-II 受容体拮抗薬、交感神経抑制薬、血管拡張薬に分類される。

本剤（塩酸ベナゼプリル）は吸収後、加水分解により活性代謝物であるベナゼプリラートに速やかに変換され、主として血漿中、または組織中のアンジオテンシン変換酵素（以下 ACE）を特異的に阻害し、アンジオテンシン I（A-I）からアンジオテンシン II（A-II）への変換を抑制する。A-II は、血管平滑筋収縮作用、アルドステロン生成分泌促進による Na の貯留、体液量増加作用、交感神経活性亢進作用等を介し、血圧を上昇させる物質であり、本剤は、A-II の産生抑制により、降圧作用を示す。

本剤は ACE 阻害薬に分類され、本剤の加水分解により、ジアシド体（ベナゼプリラート）がアンジオテンシン変換酵素を阻害し、生理的昇圧物質であるアンジオテンシン II の生成を抑制することにより降圧作用を示すのが特徴であり、血圧降下に有用性が高い。

なお、禁忌や医療機器等の相互作用が散見されるため、医療機関を受診している患者への販売には十分留意する必要がある。

(3) 前記の裏付けとなる医療用医薬品の有効性

①用量反応試験

初回用量 1 日 1 回 2.5mg から開始し、2 週ごとに効果判定を行い、効果不十分な場合、5mg, 10mg, 20mg と段階的に増量し、効果十分の場合は同じ用量で続ける試験を 10 週間行った。

降圧効果は、2.5mg までは 19.8%, 5mg までは 47.9%, 10mg までは 64.5%, 20mg までは 79.3% であった。また、副作用発現率は、初回用量の 2.5mg で 9.6%, 10mg までは 11.0% と増加したが、20mg 使用時では、副作用は見られなかった。

以上より、至適用量は 5~20mg となった。

②比較試験

ベナゼプリル 5, 10mg とエナラプリル 5mg, 10mg を比較した。

ベナゼプリル、エナラプリルの降圧効果は、73.6% および 68.2% であった。副作用は、それぞれ 13.3% および 10.8% であった。上記から降圧効果に有意な差はなかった。

(4) 医療用薬品としての安全性プロフィール

①副作用の概要

総症例 7,107 例中 890 例（12.5%）に 1,148 件の副作用が認められた。主な副作用は、咳嗽 508 件（7.15%）、めまい・ふらつき 56 件（0.79%）、頭痛 16 件（0.23%）などであった。

また、臨床検査値異常の主なものは、血清クレアチニン上昇 38 件（0.53%）、BUN 上昇 36 件（0.51%）、GPT 上昇 26 件（0.37%）などであった。

(承認時まで及び市販後 1997 年 11 月までの集計)

②重大な副作用

血管浮腫 (0.1%未満)、急性腎不全 (頻度不明) が報告されている。また、類薬でネフローゼ症候群、天疱瘡様症状、好中球減少、無顆粒球症、脾炎の報告がある。

③高齢者への投与

高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている (脳梗塞等が起こるおそれがある) ので、低用量 (例えば 2.5mg/日) から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

④妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、妊娠中期及び末期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形等があらわれたとの報告があるため、投与しないこととなっている。

また本剤投与中、授乳は、ヒト母乳中へ移行することが報告されているため、中止させることとなっている。

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。

⑥禁忌

禁忌は、本剤の成分に過敏症の既往歴、血管浮腫の既往歴 (ACE 阻害薬等による血管浮腫、遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等) (高度の呼吸困難を伴う血管浮腫を発現)、デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフエレーシス施行中、アクリロニトリルメタリルスルホン酸 Na 膜 (AN69 (R)) を用いた血液透析施行中、妊婦又は妊娠の可能性のある婦人が対象となっている。

⑦慎重投与

両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者、高カリウム血症の患者、重篤な腎機能障害のある患者、脳血管障害のある患者、高齢者に対しては慎重に投与する必要がある。

⑧相互作用

デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフエレーシスの施行、アクリロニトリルメタリルスルホン酸 Na 膜を用いた透析には併用禁忌である。

(5) 医療用医薬品としての安定性

有効成分は、長期保存試験 (室温、36 ヶ月間)、苛酷試験 (40℃、6 ヶ月間、50℃、3 ヶ月間、25℃、RH75%、3 ヶ月間、25℃、RH90%、3 ヶ月間) において安定性を示し、特に成分に変化は認められなかった。曝光 (白色蛍光灯下、90 万 Lux・時間) においても、特に成分に変化は認められなかった。

(6) 添付文書

参考文献

- 1) 水島裕（編）：今日の治療薬 2009（南江堂）
- 2) 治療薬マニュアル 2009 年版（医学書院）
- 3) チバセンインタビューフォーム
- 4) チバセン錠 添付文書
- 5) 清水俊雄（著）：特定保健用食品の科学的根拠（同文書院）

イミダプリル塩酸塩（医療用販売名タナトリル）

1. 一般用医薬品への転用の合理性

（1）一般用医薬品への転用の合理性及びリスク－ベネフィット評価

1993 年 11 月より 15 年間にわたり降圧薬としての販売実績があり、効果と安全性については確認されている。一方、特定保健用食品においては血圧が高めの方という謳い文句にしたものが、最近持てはやされている現実がある。これらの中には、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) の働きを阻害する作用を有するラクトリペプチドを含有するもの、胡麻に由来するゴマペプチドを含有するものなどがあり共に血圧が降下するとして販売されている。これらの購買層は、健康診断などで高めの血圧を指摘された者が多いと考えられ、医療機関を受診できていない高血圧予備群といえる。これらの予備群に対して、その降圧作用の効果と安全性が確認されている ACE 阻害薬を一般用医薬品としてスイッチ OTC 薬化するメリットは大きいと考えられる。また、これら特定保健食品およびスイッチ OTC の双方にわたって販売の相談に預かる立場でもある薬剤師が、その専門性を研修等で磨きをかけることで、地域住民における未治療の高血圧予備群の掘り起こし並びに医師への受診橋渡しの役割を果たす重要性は、今後ますます高くなると予想される。

なお、効果の評価に関しては、定期的な血圧の測定をすることで可能である。

（2）転用の条件

適切な販売を行うために、実務につく薬剤師が研修を受けられるような環境を整えるべきである。研修項目は、下記の通りである。

- ・高血圧症の病態生理に関する情報
- ・高血圧症の薬物治療（ガイドラインなど）に関する情報
- ・副作用等に関する注意を購入者に促すための情報
- ・対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報
- ・自己血圧測定に関する研修

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

さらに、販売環境として、効果を確認するための血圧測定器の店舗への設置が求められる。

なお、購入者が一般用医薬品の範囲である軽度の高血圧を超えていたり、他のリスク因子を有することが薬局において確認された場合は、直ちに医師を受診することを勧奨する。また、妊娠の可能性のある婦人には禁忌であることから、販売時には妊娠の可能性を必ず確認し、適否を判断する。

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

【対象疾患】軽度の高血圧症

【対象となる症状】I 度高血圧（収縮期血圧 140～159mmHg、拡張期血圧 90～99mmHg）で他のリスク因子（脳、心臓、腎臓などの明らかな合併症、脂質異常

症、糖尿病、高齢者)がない人を対象とする。本剤の投与対象は、原則として40~70歳とする。

【対象疾患の要件】健康診断時、医師からI度高血圧で低リスク群であると診断され、食事等の生活習慣の改善で3ヵ月以上観察し、それでも血圧が140/90mmHg以上が続く場合。

(2) 一般用医薬品としての効能における有効性

【効能】軽度の高血圧症

【有効性】軽症高血圧症における降圧目標として、拡張期血圧を5mmHg低下させる。医療用では、高血圧症53例を対象に初期投与量2.5mg、2週間隔で20mgまで増量可能とし、治療期を4~10週間として本剤を1日1回経口投与した結果、高血圧症においては本剤5mgから20mgまでの増量で有用性があると判断された。そのため、拡張期血圧を5mmHg低下させることを目標に、1回5mg、1日1回経口投与を基本とする。用量は増加しないこととし、望ましい効果が得られない(血圧が改善しない、あるいは低下し過ぎるなど)場合は、受診を勧奨する。

【使用の条件】一般用医薬品では、拡張期血圧を5mmHg低下させることを目標に、1回5mg、1日1回服用する。

望ましい効果が得られない(血圧が改善しない、あるいは低下し過ぎるなど)場合は、受診を勧奨する。

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

デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフェレーシスの施行、アクリロニトリルメタリルスルホン酸Na膜を用いた透析、K保持性利尿薬、K補給剤(塩化K)、利尿降圧薬、(チアジド系利尿剤(ヒドロクロチアジド等)、ループ利尿剤等)、他の降圧作用を有する薬剤(降圧剤、硝酸剤等)については併用禁忌とする。カリジノゲナーゼ製剤、NSAIDs(インドメタシン等)、については併用注意である。

②留意すべき副作用とその対処方法

血管浮腫、重篤な血小板減少、急性腎不全、また、腎機能障害の増悪、重篤な高カリウム血症、紅皮症(剥脱性皮膚炎)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、天疱瘡様症状が重大な副作用として報告されており、薬剤師はこれらの副作用の初期症状について説明し、これらの副作用症状発現時には使用を中止し、受診するよう指導する。

③購入者による的確な症状・疾患把握の可否

定期健診や自己血圧の定期的測定、来局時の血圧測定を行うことによって、症状、疾患を把握することができると考えられる。

④重篤な他の疾患との区別と見逃した場合の影響(推定)

血圧の測定は容易なので、他の疾患との区別は容易である。

対象者は、健康診断で「軽度の高血圧症で他のリスク因子がない」と診断された者に限ることで、見逃しは防ぐことができると考えられる。

⑤医師への初回診察が望ましいかどうか

健康診断で医師から、I度高血圧で低リスク群であると診断された結果があることが必要条件である。

⑥同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性

不適切に繰り返し使用した場合、過度な血圧低下および病態の重篤化が発生する可能性があると考えられる。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

- ・一般用医薬品としての安全性に関して、他の降圧薬との併用により重篤な血圧低下を引き起こす可能性のあることから、他の降圧薬による治療を受けている場合は禁忌とする。高血圧以外のリスク因子を持たず、食事や運動などの生活習慣の改善に努めた上でも、軽度の高血圧が改善されない場合に限る。
- ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は禁忌とする。
- ・血管浮腫の既往歴のある患者(アンジオテンシン変換酵素阻害剤等の薬剤による血管浮腫、遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等)は禁忌とする。
- ・デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフェレーシスを施行中の患者、アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜(AN69®)を用いた血液透析施行中の患者は禁忌とする。
- ・K保持性利尿薬、K補給剤(塩化K)、利尿降圧薬、(チアジド系利尿剤(ヒドロクロチアジド等)、ループ利尿剤等)、他の降圧作用を有する薬剤(降圧剤、硝酸剤等)については併用禁忌とする。
- ・カリジノゲナーゼ製剤、NSAIDs(インドメタシン等)については併用注意とする。
- ・妊婦又は妊娠している可能性のある婦人については禁忌とする。
- ・服用開始後は毎日血圧を自己測定し、一定期間服用後に継続使用の可否について薬剤師が評価し必要に応じて受診を勧奨する。

(2) 有効性

軽度の高血圧症などの拡張期圧を 5mmHg 程度低下させるなど、やや血圧が高い状態を改善させることを効能とすることで問題ない。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

①用法・用量

通常、成人は、塩酸イミダプリルとして、1回 5mg を1日1回服用する。

②効能・効果

軽度の高血圧症

(4) 最大包装量制限

副作用対策を考慮し、服用開始当初は14日分(14錠)の包装単位で対処する。慢性疾患の

ため最大包装単位は28日分(28錠)とする。

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

薬剤の必要性に関する的確な判断(販売時の血圧モニタリングなど)ならびに、服薬指導、食事・運動などの生活習慣の指導が必須であり、薬剤師の関与なくして販売してはならない。

(6) 薬剤師の研修

適切な販売を行うために、実務につく薬剤師が研修を受けられるような環境を整えるべきである。研修項目は、下記の通りである。

- ・ 高血圧症の病態生理に関する情報
- ・ 高血圧症の薬物治療(ガイドラインなど)に関する情報
- ・ 副作用等に関する注意を購入者に促すための情報
- ・ 対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報
- ・ 自己血圧測定に関する研修
- ・ かかりつけ医等への連絡等：情報提供に関すること

(7) 販売実践ガイダンスの要否

状態の把握や継続使用の可否、副作用等(血管浮腫、腎障害、高カリウム血症など)に関する注意を購入者に促すための情報、受診の勧奨に関するガイダンスが必要

5. 一般用医薬品として海外での販売状況

(1) 一般用医薬品としての販売の有無

海外ではまだ発売されていない

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

海外ではまだ発売されていないため、該当しない

6. 付帯資料

(1) 医療用医薬品としての開発の経緯

塩酸イミダプリルは田辺製薬株式会社において合成された、その化学構造中にSH基を有さないプロドラッグ型のアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬である。1983年より開発を開始し、当初は田辺製薬株式会社において進められ、1990年より日本シエーリング株式会社も加わり、以降両社共同で進められた。1993年10月、高血圧症及び腎実質性高血圧症の治療剤として承認を得た。2002年1月、1型糖尿病に伴う糖尿病性腎症の治療剤として承認を得た。2002年3月の再審査結果で、薬事法第14条第2号各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの結果を得た^{註)}。

注) 高血圧症、腎実質性高血圧症の効能・効果に対する再審査結果

(2) 医療用医薬品としての位置付け

高血圧治療薬は、各利尿薬、 $\alpha \cdot \beta$ 各遮断薬、Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬、アンジオテンシン-Ⅱ受容体拮抗薬、交感神経抑制薬、血管拡張薬に分類される。

本剤は ACE 阻害薬に分類され、本剤の加水分解により、ジアシド体（イミダプリラート）がアンジオテンシン変換酵素を阻害し、生理的昇圧物質であるアンジオテンシンⅡの生成を抑制することにより降圧作用を示すのが特徴であり、血圧降下に有用性が高い。

なお、禁忌や医療機器等の相互作用が散見されるため、医療機関を受診している患者への販売には十分留意する必要がある。

（３）医療用医薬品としての有効性

①用量反応試験

高血圧症 53 例を対象に初期投与量 2.5mg、2 週間隔で 20mg まで増量可能とし、治療期を 4～10 週間として本剤を 1 日 1 回経口投与した結果、高血圧症においては本剤 5mg から 20mg までの増量で有用性があると判断された。

②比較試験

本態性高血圧症に対してイミダプリル 5mg 及びエナラプリル 5mg を初期投与量とし、治療期間を 12 週間として、降圧目標が達せられない場合はイミダプリル 10mg 及びエナラプリル 10mg まで増量することで二重盲検比較試験を実施した結果、本剤の有効性が認められた。

（４）医療用医薬品としての安全性

①副作用の概要

承認までの臨床試験 861 例および使用成績調査 10,138 例の合計 10,999 例中 511 例（4.65%）に副作用がみられた。主な症状としては、咳嗽（2.35%）、発疹（0.28%）、めまい（0.19%）、悪心（0.19%）、ふらつき感（0.11%）、全身倦怠感（0.11%）、ALT(GPT)上昇（0.10%）等がみられた（再審査終了時）。

②重大な副作用

重大な副作用として、呼吸困難を伴う顔面、舌、声門、喉頭の腫脹を症状とする血管浮腫、急性腎不全、紅皮症（剥脱性皮膚炎）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、天疱瘡様症状（自発報告につき頻度不明）、重篤な血小板減少、腎機能障害の増悪、重篤な高カリウム血症（0.1%未満）があらわれることがある。また、類薬で汎血球減少、肺炎があらわれることがある。

③高齢者への投与

低用量（例えば 2.5mg）から投与を開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与する。

- 1) 本剤は主として腎臓から排泄されるが、一般に高齢者では腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあり、副作用が発現又は作用が増強しやすい。
- 2) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）。

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、妊娠中期及び末期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢

の拘縮、頭蓋顔面の変形等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告があるとの事由より投与しないこととなっている。また本剤投与中、授乳は、ヒト母乳中へ移行することが報告されているため、中止させることとなっている。

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。

⑥禁忌

禁忌は、本剤の成分に過敏症の既往歴、血管浮腫の既往歴(ACE阻害薬等による血管浮腫、遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等)(高度の呼吸困難を伴う血管浮腫を発現)、デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフェレーシス施行中、アクリロニトリルメタリルスルホン酸 Na 膜(AN69(R))を用いた血液透析施行中、妊婦又は妊娠の可能性のある婦人が対象となっている。

⑦慎重投与

両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者、高カリウム血症の患者、重篤な腎機能障害のある患者、脳血管障害のある患者、高齢者に対しては慎重に投与する必要がある。

⑧相互作用

デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフェレーシスの施行、アクリロニトリルメタリルスルホン酸 Na 膜を用いた透析には併用禁忌である。

(5) 医療用医薬品としての安定性

有効成分は、長期保存試験(室温、室内散光、36ヶ月間、40℃、RH75%、遮光、12ヶ月間)において安定性を示し、特に成分に変化は認められなかった。

(6) 添付文書

参考文献

- 1) 水島裕(編): 今日の治療薬 2009 (南江堂)
- 2) 治療薬マニュアル 2009 年版 (医学書院)
- 3) タナトリルインタビューフォーム
- 4) タナトリル 添付文書
- 5) 清水俊雄(著): 特定保健用食品の科学的根拠 (同文書院)

テモカプリル塩酸塩（医療用販売名エースコール）

1. 一般用医薬品への転用の合理性

（1）一般用医薬品への転用の合理性及びリスクベネフィット評価

1994年5月より14年間にわたり降圧薬としての販売実績があり、効果と安全性については確認されている。一方、特定保健用食品においては血圧が高めの方という謳い文句にしたものが、最近持てはやされている現実がある。これらの中には、アンジオテンシン変換酵素(ACE)の働きを阻害する作用を有するラクトリペプチドを含有するもの、胡麻由来するゴマペプチドを含有するものなどがあり共に血圧が低下するとして販売されている。これらの購買層は、健康診断などで高めの血圧を指摘された者が多いと考えられ、医療機関を受診できていない高血圧予備群といえる。これらの予備群に対して、その降圧作用の効果と安全性が確認されているACE阻害薬を一般用医薬品としてスイッチOTC薬化するメリットは大きいと考えられる。また、これら特定保健食品およびスイッチOTCの双方にわたって販売の相談に預かる立場でもある薬剤師が、その専門性を研修等で磨きをかけることで、地域住民における未治療の高血圧予備群の掘り起こし並びに医師への受診橋渡しの役割を果たす重要性は、今後ますます高くなると予想される。

なお、効果の評価に関しては、定期的な血圧の測定をすることで可能である。

（2）転用の条件

適切な販売を行うために、実務につく薬剤師が研修を受けられるような環境を整えるべきである。研修項目は、下記の通りである。

- ・ 高血圧症の病態生理に関する情報
- ・ 高血圧症の薬物治療（ガイドラインなど）に関する情報
- ・ 副作用等に関する注意を購入者に促すための情報
- ・ 対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報
- ・ 自己血圧測定に関する研修

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

さらに、販売環境として、効果を確認するための血圧測定器の店舗への設置が求められる。

なお、購入者が一般用医薬品の範囲である軽度の高血圧を超えていたり、他のリスク因子を有することが薬局において確認された場合は、直ちに医師を受診することを勧奨する。また、妊娠の可能性のある婦人には禁忌であることから、販売時には妊娠の可能性を必ず確認し、適否を判断する。

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

【対象疾患】軽度の高血圧症

【対象となる病態】I度高血圧（収縮期血圧140～159mmHg、拡張期血圧90～99mmHg）で他のリスク因子（脳、心臓、腎臓などの明らかな合併症、脂質異常

症、糖尿病、高齢者)がない人を対象とする。本剤の投与対象は、原則として40~70歳とする。

【対象疾患の要件】健康診断時、医師からI度高血圧で低リスク群であると診断され、食事等の生活習慣の改善で3ヵ月以上観察し、それでも血圧が140/90mmHg以上が続く場合。

(2) 一般用医薬品としての効能における有効性

【効能】軽度の高血圧症

【有効性】軽症高血圧症における降圧目標として、拡張期血圧を5mmHg低下させる。医療用では、軽・中等症本態性高血圧症外来患者47例に、0.5~4mgを1日1回12ヵ月間経口投与したが、観察期血圧は $168.8 \pm 8.9/101.1 \pm 3.8$ mmHg(収縮期血圧/拡張期血圧)であったが、12週時には $140.3 \pm 11.8/84.7 \pm 5.5$ mmHgと有意に下降し、以後12ヵ月まで安定した血圧のコントロールが得られた。そのため、拡張期血圧を5mmHg低下させることを目標に、1回1mg、1日1回服用する。用量は増加しないこととし、望ましい効果が得られない(血圧が改善しない、あるいは低下し過ぎるなど)場合は、受診を勧奨する。

【使用の条件】1回1mg、1日1回服用する。

望ましい効果が得られない(血圧が改善しない、あるいは低下し過ぎるなど)場合は、受診を勧奨する。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性

①薬物間相互作用

デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフエレーシスを施行中の患者、アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜(AN69®)を用いた血液透析施行中の患者は併用禁忌である。K保持性利尿薬、K補給薬(塩化K)、利尿降圧薬、利尿薬、リチウム、アドレナリン作動性ニューロン遮断薬(硫酸グアネチジン)、ニトログリセリン、NSAIDs(インドメタシン等)、リファンピシン、カリジノゲナーゼ製剤は併用注意とする。

②留意すべき副作用とその対処法

血管浮腫、肝機能障害、血小板減少、高カリウム血症、天疱瘡が重大な副作用として報告されており、薬剤師はこれらの副作用の初期症状について説明し、これらの副作用症状発現時には使用を中止し、受診するよう指導する。

③購入者による的確な症状・疾患把握の可否

定期健診や自己血圧の定期的測定、来局時の血圧測定を行うことによって、症状、疾患を把握することができると考えられる。

④重篤な他の疾患との区別と見逃した場合の影響(推定)

血圧の測定は容易なので、他の疾患との区別は容易である。

対象者は、健康診断で「軽度の高血圧症で他のリスク因子がない」と診断された者に限

ることで、見逃しは防ぐことができると考えられる。

⑤医師への初回診察が望ましいかどうか

健康診断で医師から、I度高血圧で低リスク群であると診断された結果があることが必要条件である。

⑥同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性

不適切に繰り返し使用した場合、過度な血圧低下および病態の重篤化が発生する可能性があると考えられる。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

- ・一般用医薬品としての安全性に関して、他の降圧薬との併用により重篤な血圧低下を引き起こす可能性のあることから、他の降圧薬による治療を受けている場合は禁忌とする。高血圧以外のリスク因子を持たず、食事や運動などの生活習慣の改善に努めた上でも、軽度の高血圧が改善されない場合に限る。
- ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は禁忌とする。
- ・血管浮腫の既往歴のある患者(アンジオテンシン変換酵素阻害剤等の薬剤による血管浮腫、遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等)、デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフエレーシスを施行中の患者、アグリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜(AN69®)を用いた血液透析施行中の患者は禁忌とする。
- ・K 保持性利尿薬、K 補給薬(塩化 K)、利尿降圧薬、利尿薬、リチウム、アドレナリン作動性ニューロン遮断薬(硫酸グアネチジン)、ニトログリセリン、NSAIDs(インドメタシン等)、リファンピシン、カリジノゲナーゼ製剤は併用注意とする。
- ・妊婦又は妊娠している可能性のある婦人については禁忌とする。
- ・服用開始後は毎日血圧を自己測定し、一定期間服用後に継続使用の可否について薬剤師が評価し必要に応じて受診を勧奨する。

(2) 有効性

軽度の高血圧症などの拡張期圧を 5mmHg 程度低下させるなど、やや血圧が高い状態を改善させることを効能とすることで問題ない。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

①用法・用量

通常、成人は塩酸テモカプリルとして1回 1mg を1日1回服用する。

②効能・効果

軽度の高血圧症

(4) 包装単位(投与日数制限)

副作用対策を考慮し、服用開始当初は14日分(14錠)の包装単位で対処する。慢性疾患のため、最大包装単位は28日分(28錠)とする。

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

薬剤の必要性に関する確かな判断(販売時の血圧モニタリングなど)ならびに、服薬指導、食事・運動などの生活習慣の指導が必須であり、薬剤師の関与なくして販売してはならない。

(6) 薬剤師の研修

適切な販売を行うために、実務につく薬剤師が研修を受けられるような環境を整えるべきである。研修項目は、下記の通りである。

- ・ 高血圧症の病態生理に関する情報
- ・ 高血圧症の薬物治療(ガイドラインなど)に関する情報
- ・ 副作用等に関する注意を購入者に促すための情報
- ・ 対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報
- ・ 自己血圧測定に関する研修
- ・ かかりつけ医等への連絡等: 情報提供に関すること

(7) 販売実践ガイドンスの要否

状態の把握や継続使用の可否、副作用等(血管浮腫、腎障害、高カリウム血症など)に関する注意を購入者に促すための情報、受診の勧奨に関するガイドンスが必要

5. 一般用医薬品として海外での販売状況

(1) 一般用医薬品としての販売の有無

海外ではまだ発売されていない

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

海外ではまだ発売されていないため、該当しない

6. 付帯資料

(1) 医療用医薬品としての開発の経緯

三共株式会社では、本邦における最初の ACE 阻害薬カプトプリル開発後も 1 日 1 回投与が可能な、さらに優れた ACE 阻害薬を開発すべく独白に研究を続けた。阻害作用の増強を目的に研究が進められ、ペルヒドロ-1,4-チアゼピン-5-オン誘導体に ACE 阻害活性の持続性に優れたものが見いだされた。

その中でもエチルエステル体の本薬は各種モデル動物で経口投与により高い有効性、持続性が確認され、また動物試験において低毒性であった。さらに既承認の ACE 阻害薬がいずれも主に尿中に排泄されるのに対して、本剤は主に胆汁中へ排泄されるなどの特徴を有することが明らかとなった。以上のことから、1 日 1 回投与が可能な新しい胆汁・腎排泄型 ACE 阻害薬として、本剤が開発された。

再審査期間中に使用成績調査、特別調査を実施し、再審査申請を行った結果、2003 年 11 月、「薬事法(昭和 35 年法律第 145 号)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」との審査結果を得た。

(2) 医療用医薬品としての位置付け

高血圧治療薬は、各利尿薬、 $\alpha \cdot \beta$ 各遮断薬、Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬、アンジオテンシン-Ⅱ受容体拮抗薬、交感神経抑制薬、血管拡張薬に分類される。

本剤は1日1回投与を可能とし胆汁・腎排泄型のACE阻害薬である。

なお、禁忌や医療機器等の相互作用が散見されるため、医療機関を受診している患者への販売には十分留意する必要がある。

(3) 医療用医薬品としての有効性

①用量反応試験

・高血圧症

軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象に本剤を1日1回10～12週間投与し、降圧効果、安全比並びに至適用法・用量を検討した結果、良好な降圧効果及び安全性が認められ、1日1回1～4mgが至適用法・用量と推察される。

②比較試験

軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象に、本剤1日1回1～4mg12週間投与の降圧効果、安全性及び有用性をエナラプリル(1日1回5～20mg)を対照薬として二重盲検比較試験により検討した結果、本剤の有用性が確認された。

(4) 医療用薬品としての安全性

①副作用の概要

総症例 6,093 個中副作用が報告されたのは 631 例(10.36%)であった。その主なものは咳嗽(6.22%)等であった〔再審査終了時〕。

65 歳以上の高齢者での副作用発現率は 9.9%、65 歳未満では 11.2%であった。

②重大な副作用

血管浮腫、肝機能障害、血小板減少、高カリウム血症、天疱瘡がある。

③高齢者への投与

低用量(例えば1mg)から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること〔高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている(脳梗塞等が起こるおそれがある)〕。

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妊娠中期及び末期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告があるため投与しないこととされている。また、授乳中の婦人に対しては、投与することを避け、平行を得ず投与する場合には授乳を中止させること(ラットで乳汁中への移行が報告されている)とされている。

⑤小児に対する投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又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

禁忌は、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者、血管浮腫の既往歴のある患者（アンジオテンシン変換酵素阻害剤等の薬剤による血管浮腫、遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等）、デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフェレーシスを施行中の患者、アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜（AN69®）を用いた血液透析施行中の患者、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人については投与しないこととされている。

⑦慎重投与

両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者、高カリウム血症の患者、重篤な腎障害のある患者、重篤な肝障害のある患者、高齢者に対しては慎重に投与する。

⑧相互作用

デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフェレーシスを施行中の患者、アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜（AN69®）を用いた血液透析施行中の患者は、併用禁忌である。

（5）医療用医薬品としての安定性

有効成分は、長期保存試験（25℃、39ヶ月間、40℃、RH75%、6ヶ月間）において安定性を示し、特に成分に変化は認められなかった。曝光（近紫外蛍光灯下、24時間）により、僅かな含量低下（0.3～0.8%）が認められた。

（6）添付文書

参考文献

- 1) 水島裕（編）：今日の治療薬 2009（南江堂）
- 2) 治療薬マニュアル 2009 年版（医学書院）
- 3) エースコールインタビューフォーム
- 4) エースコール 添付文書
- 5) 清水俊雄（著）：特定保健用食品の科学的根拠（同文書院）

キナプリル塩酸塩（医療用販売名コナン）

1. 一般用医薬品への転用の合理性

(1) 一般用医薬品への転用の合理性及びリスク・ベネフィット評価

1995年9月より14年間にわたり降圧薬としての販売実績があり、効果と安全性については確認されている。一方、特定保健用食品においては血圧が高めの方という謳い文句にしたものが、最近持てはやされている現実がある。これらの中には、アンジオテンシン変換酵素(ACE)の働きを阻害する作用を有するラクトリペプチドを含有するもの、胡麻に由来するゴマペプチドを含有するものなどがあり共に血圧が降下するとして販売されている。これらの購買層は、健康診断などで高めの血圧を指摘された者が多いと考えられ、医療機関を受診できていない高血圧予備群といえる。これらの予備群に対して、その降圧作用の効果と安全性が確認されているACE阻害薬を一般用医薬品としてスイッチOTC薬化するメリットは大きいと考えられる。また、これら特定保健食品およびスイッチOTCの双方にわたって販売の相談に預かる立場でもある薬剤師が、その専門性を研修等で磨きをかけることで、地域住民における未治療の高血圧予備群の掘り起こし並びに医師への受診橋渡しの役割を果たす重要性は、今後ますます高くなると予想される。

なお、効果の評価に関しては、定期的な血圧の測定をすることで可能である。

(2) 転用の条件

適切な販売を行うために、実務につく薬剤師が研修を受けられるような環境を整えるべきである。研修項目は、下記の通りである。

- ・高血圧症の病態生理に関する情報
- ・高血圧症の薬物治療（ガイドラインなど）に関する情報
- ・副作用等に関する注意を購入者に促すための情報
- ・対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報
- ・自己血圧測定に関する研修

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

さらに、販売環境として、効果を確認するための血圧測定器の店舗への設置が求められる。

なお、購入者が一般用医薬品の範囲である軽度の高血圧を超えていたり、他のリスク因子を有することが薬局において確認された場合は、直ちに医師を受診することを勧奨する。また、妊娠の可能性のある婦人には禁忌であることから、販売時には妊娠の可能性を必ず確認し、適否を判断する。

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

【対象疾患】軽度の高血圧症

【対象となる病態】 I 度高血圧（収縮期血圧 140～159mmHg、拡張期血圧 90～99mmHg）で他のリスク因子（脳、心臓、腎臓などの明らかな合併症、脂質異常症、糖尿病、高齢者）がない人を対象とする。本剤の投与対象は、原則として 40～70 歳とする。

【対象疾患の要件】 健康診断時、医師から I 度高血圧で低リスク群であると診断され、食事等の生活習慣の改善で 3 ヶ月以上観察し、それでも血圧が 140/90mmHg 以上が続く場合。

（2）一般用医薬品としての効能における有効性

【効能】 軽度の高血圧症

【有効性】 162 例を対象とした 1 日 1 回 2.5 ～ 20mg の漸増法投与による単独療法の累積下降率は、2.5mg 32%、5mg 53%、10mg 66%、20mg 76% であり、増量に伴う有効例の増加が認められた。

また、本剤は本態性高血圧症 56 例に対する 52 週間の長期投与においても、耐薬性は認められず、血圧は良好にコントロールされた。そのため、拡張期血圧を 5mmHg 低下させることを目標に、1 回 5mg、1 日 1 回服用を基本とする。用量は増加しないこととし、望ましい効果が得られない（血圧が改善しない、あるいは低下し過ぎるなど）場合は、受診を勧奨する。

【使用の条件】 1 回 5mg を 1 日 1 回服用とする。

望ましい効果が得られない（血圧が改善しない、あるいは低下し過ぎるなど）場合は、受診を勧奨する。

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

デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフェレーシスの施行、アクリロニトリルメタリルスルホン酸 Na 膜を用いた透析については併用禁忌とする。カリウム保持性利尿剤、カリウム製剤、炭酸リチウム、テトラサイクリン、利尿降圧剤、カリジノゲナーゼ製剤、NSAIDs（インドメタシン等）、については併用注意である。

②留意すべき副作用とその対処方法

血管浮腫、急性腎不全、高カリウム血症、肺炎が重大な副作用として報告されており、薬剤師はこれらの副作用の初期症状について説明し、これらの副作用症状発現時には使用を中止し、受診するよう指導する。

③購入者による的確な症状・疾患把握の可否

定期健診や自己血圧の定期的測定、来局時の血圧測定を行うことによって、症状、疾患を把握することができると考えられる。

④重篤な他の疾患との区別と見逃した場合の影響（推定）

血圧の測定は容易なので、他の疾患との区別は容易である。

対象者は、健康診断で「軽度の高血圧症で他のリスク因子がない」と診断された者に限ることで、見逃しは防ぐことができると考えられる。

⑤医師への初回診察が望ましいかどうか

健康診断で医師から、I度高血圧で低リスク群であると診断された結果があることが必要条件である。

⑥同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性

不適切に繰り返し使用した場合、過度な血圧低下および病態の重篤化が発生する可能性があると考えられる。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

- ・一般用医薬品としての安全性に関して、他の降圧薬との併用により重篤な血圧低下を引き起こす可能性のあることから、他の降圧薬による治療を受けている場合は禁忌とする。高血圧以外のリスク因子を持たず、食事や運動などの生活習慣の改善に努めた上でも、軽度の高血圧が改善されない場合に限る。
- ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は禁忌とする。
- ・血管浮腫の既往歴のある患者(アンジオテンシン変換酵素阻害剤等の薬剤による血管浮腫、遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等)は禁忌とする。
- ・デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフエレーシスを施行中の患者、アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜(AN69®)を用いた血液透析施行中の患者は禁忌とする。
- ・カリウム保持性利尿剤、カリウム製剤、炭酸リチウム、テトラサイクリン、利尿降圧剤、カリジノゲナーゼ製剤、NSAIDs(インドメタシン等)、については併用注意である。
- ・妊婦又は妊娠している可能性のある婦人については禁忌とする。
- ・服用開始後は毎日血圧を自己測定し、一定期間服用後に継続使用の可否について薬剤師が評価し必要に応じて受診を勧奨する。

(2) 有効性

軽度の高血圧症などの拡張期圧を 5mmHg 程度低下させるなど、やや血圧が高い状態を改善させることを効能とすることで問題ない。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

①用法・用量

通常、成人は、塩酸キナプリルとして1回 5mg を1日1回服用する。

②効能・効果

軽度の高血圧症

(4) 最大包装量制限

副作用対策を考慮し、服用開始当初は14日分(14錠)の包装単位で対処する。慢性疾患のため、最大包装単位は28日分(28錠)とする。

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

薬剤の必要性に関する的確な判断（販売時の血圧モニタリングなど）ならびに、服薬指導、食事・運動などの生活習慣の指導が必須であり、薬剤師の関与なくして販売してはならない。

（６）薬剤師の研修

適切な販売を行うために、実務につく薬剤師が研修を受けられるような環境を整えるべきである。研修項目は、下記の通りである。

- ・ 高血圧症の病態生理に関する情報
- ・ 高血圧症の薬物治療（ガイドラインなど）に関する情報
- ・ 副作用等に関する注意を購入者に促すための情報
- ・ 対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報
- ・ 自己血圧測定に関する研修
- ・ かかりつけ医等への連絡等：情報提供に関すること

（７）販売実践ガイドンスの要否

状態の把握や継続使用の可否、副作用等（血管浮腫、腎障害、高カリウム血症など）に関する注意を購入者に促すための情報、受診の勧奨に関するガイドンスが必要

５．一般用医薬品として海外での販売状況

（１）一般用医薬品としての販売の有無

海外ではまだ発売されていない

（２）販売されている場合には有効成分量、効能・効果、用法及び用量等について

- ・ 海外ではまだ発売されていないため、該当しない

６．付帯資料

（１）医療用医薬品としての開発の経緯

塩酸キナプリルは、米国ワーナー・ランバート社（現：ファイザー社）で開発されたキナプリル塩酸塩を主成分とするSH基を有しないアンジオテンシン変換酵素阻害剤である。本剤は、組織移行性を高める3-isoquinolyl 基を有し、経口投与後、速やかに吸収され、加水分解された活性代謝物のキナプリラートが血管壁などの標的臓器において、強力かつ持続的なACE 阻害作用を示す。臨床的には1日1回投与で24時間にわたり、安定した降圧効果を示し、高血圧症に対して高い有用性が確認されている。

1995年6月に承認を取得し、1995年9月に販売を開始した。発売後使用成績調査、特定使用成績調査（長期使用調査等）を実施し、2001 年9月に再審査申請を行った。

（２）医療用医薬品としての位置付け

高血圧治療薬は、各利尿薬、 $\alpha \cdot \beta$ 各遮断薬、Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬、アンジオテンシン-Ⅱ受容体拮抗薬、交感神経抑制薬、血管拡張薬に分類される。

本剤は ACE 阻害薬に分類され、本剤の加水分解により、ジアシド体（キナプリラート）

がアンジオテンシン変換酵素を阻害し、生理的昇圧物質であるアンジオテンシンⅡの生成を抑制することにより降圧作用を示すのが特徴であり、血圧降下に有用性が高い。

なお、禁忌や医療機器等の相互作用が散見されるため、医療機関を受診している患者への販売には十分留意する必要がある。

(3) 医療用医薬品としての有効性

①用量反応試験

162 例を対象とした1 日1 回2.5 ～ 20mg の漸増法投与による単独療法の累積下降率は、2.5mg 32%、5mg 53%、10mg 66%、20mg76%であり、増量に伴う有効例の増加が認められた。

また、本剤は本態性高血圧症 56 例に対する 52 週間の長期投与においても、耐薬性は認められず、血圧は良好にコントロールされた。

②比較試験

本態性高血圧症に対してキナプリル5mg 及びエナラプリル 5mg を初期投与量とし、治療期間を12 週間として、降圧目標が達せられない場合はキナプリル 20mg 及びエナラプリル 10mg まで増量することで二重盲検比較試験を実施した結果、本剤の有効性が認められた。

(4) 医療用薬品としての安全性

①副作用の概要

総症例数605例中64例(10.58%)75件の副作用が報告されている。主な副作用は咳42例(6.94%)、悪心5例(0.83%)、頭痛3例(0.50%)等であった。臨床検査値異常はCK(CPK)の上昇1.59%(7 例/439 例)、LDHの上昇1.45%(8 例/551例)、血清カリウム上昇1.27%(7例/552 例)、ALT(GPT)の上昇1.09%(6 例/552 例)等がみられた。(承認時)

②重大な副作用

重大な副作用として、血管浮腫、急性腎不全、高カリウム血症、膵炎があらわれることがある。

③高齢者への投与

低用量(例えば 5mg)から投与を開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与する。

- 1) 本剤は主として腎臓から排泄されるが、一般に高齢者では腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあり、副作用が発現又は作用が増強しやすい。
- 2) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている(脳梗塞等が起こるおそれがある)。

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、妊娠中期及び末期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患

者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告があるとの事由より投与しないこととなっている。また本剤投与中、授乳は、ヒト母乳中へ移行することが報告されているため、中止させることとなっている。

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。

⑥禁忌

禁忌は、本剤の成分に過敏症の既往歴、血管浮腫の既往歴(ACE阻害薬等による血管浮腫、遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等)(高度の呼吸困難を伴う血管浮腫を発現)、デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフェレーシス施行中、アクリロニトリルメタリルスルホン酸 Na 膜(AN69(R))を用いた血液透析施行中、妊婦又は妊娠の可能性のある婦人が対象となっている。

⑦慎重投与

両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者、高カリウム血症の患者、重篤な腎機能障害のある患者、高齢者に対しては慎重に投与する必要がある。

⑧相互作用

デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフェレーシスの施行、アクリロニトリルメタリルスルホン酸 Na 膜を用いた透析には併用禁忌である。

(5) 医療用医薬品としての安定性

有効成分は、長期保存試験(室温(6~32℃)、35 ~ 100%RH、昼間約500lx、3年)において分解物Ⅰ(キナプリラート)、分解物Ⅱ(ピラジノイソキノリンエステル)が増加し、1年

6ヵ月目で分解物Ⅱが規格値を超え、3年目には分解物Ⅰも規格値を超えた。

その他の項目については変化が認められなかった。

(6) 添付文書

参考文献

- 1) 水島裕(編): 今日の治療薬 2009 (南江堂)
- 2) 治療薬マニュアル 2009 年版 (医学書院)
- 3) コナンインタビューフォーム
- 4) コナン 添付文書
- 5) 医学のあゆみ 169(4) p369-406(1994)
- 6) 清水俊雄(著): 特定保健用食品の科学的根拠 (同文書院)

トランドラプリル（医療用販売名オドリック、ブレラン）

1. 一般用医薬品への転用の合理性

（1）一般用医薬品への転用の合理性及びリスクーベネフィット評価

1996年1月より14年間にわたり降圧薬としての販売実績があり、効果と安全性については確認されている。一方、特定保健用食品においては血圧が高めの方という謳い文句にしたものが、最近持てはやされている現実がある。これらの中には、アンジオテンシン変換酵素(ACE)の働きを阻害する作用を有するラクトリペプチドを含有するもの、胡麻由来するゴマペプチドを含有するものなどがあり共に血圧が降下するとして販売されている。これらの購買層は、健康診断などで高めの血圧を指摘された者が多いと考えられ、医療機関を受診できていない高血圧予備群といえる。これらの予備群に対して、その降圧作用の効果と安全性が確認されているACE阻害薬を一般用医薬品としてスイッチOTC薬化するメリットは大きいと考えられる。また、これら特定保健食品およびスイッチOTCの双方にわたって販売の相談に預かる立場でもある薬剤師が、その専門性を研修等で磨きをかけることで、地域住民における未治療の高血圧予備群の掘り起こし並びに医師への受診橋渡しの役割を果たす重要性は、今後ますます高くなると予想される。

なお、効果の評価に関しては、定期的な血圧の測定をすることで可能である。

（2）転用の条件

適切な販売を行うために、実務につく薬剤師が研修を受けられるような環境を整えるべきである。研修項目は、下記の通りである。

- ・高血圧症の病態生理に関する情報
- ・高血圧症の薬物治療（ガイドラインなど）に関する情報
- ・副作用等に関する注意を購入者に促すための情報
- ・対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報
- ・自己血圧測定に関する研修

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

さらに、販売環境として、効果を確認するための血圧測定器の店舗への設置が求められる。

なお、購入者が一般用医薬品の範囲である軽度の高血圧を超えていたり、他のリスク因子を有することが薬局において確認された場合は、直ちに医師を受診することを勧奨する。また、妊娠の可能性のある婦人には禁忌であることから、販売時には妊娠の可能性を必ず確認し、適否を判断する。

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

【対象疾患】軽度の高血圧症

【対象となる病態】Ⅰ度高血圧（収縮期血圧140～159mmHg、拡張期血圧90～99mmHg）で他のリスク因子（脳、心臓、腎臓などの明らかな合併症、脂質異常

症、糖尿病、高齢者)がない人を対象とする。本剤の投与対象は、原則として40~70歳とする。

【対象疾患の要件】健康診断時、医師から軽症高血圧(グレード1)で低リスク群であると診断され、食事等の生活習慣の改善で3ヵ月以上観察し、それでも血圧が140/90mmHg以上が続く場合。

(2) 一般用医薬品としての効能における有効性

【効能】軽度の高血圧症

【有効性】軽・中等症本態性高血圧症を対象として0.5~2mg1日1回投与でパイロット試験を実施した。その結果、累積降圧率は、0.5mgで31.6%、1mgで71.1%、2mgで84.2%であり、2mgまでの安全率は94.7%であった。そのため、一般用医薬品では、拡張期血圧を5mmHg低下させることを目標に、1回1mg、1日1回経口投与を基本とする。用量は増加しないこととし、望ましい効果が得られない(血圧が改善しない、あるいは低下し過ぎるなど)場合は、受診を勧奨する。

【使用の条件】一般用医薬品では、拡張期血圧を5mmHg低下させることを目標に、1回1mg、1日1回服用する。望ましい効果が得られない(血圧が改善しない、あるいは低下し過ぎるなど)場合は、受診を勧奨する。

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

相互作用:デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフェレーシスの施行(リポソーバー®イムソーバTR®セルソーバ®等)、アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜を用いた透析(AN69®)については併用禁忌、カリウム保持性利尿剤(スピロノラクトン、トリアムテレン等)、カリウム補給剤(塩化カリウム等)、利尿降圧剤(トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド等)、リチウム製剤(炭酸リチウム)、インドメタシン、カリジノゲナーゼ製剤については、併用注意とされている。

②留意すべき副作用とその対処方法

血管浮腫、腎機能障害の増悪、高カリウム血症、横紋筋融解症、肝機能障害、黄疸、膵炎が重大な副作用として報告されており、薬剤師はこれらの副作用の初期症状について説明し、これらの副作用症状発現時には使用を中止し、受診するよう指導する。

③購入者による的確な症状・疾患把握の可否

定期健診や自己血圧の定期的測定、来局時の血圧測定を行うことによって、症状、疾患を把握することができると考えられる。

④重篤な他の疾患との区別と見逃した場合の影響(推定)

血圧の測定は容易なので、他の疾患との区別は容易である。

対象者は、健康診断で「軽度の高血圧症で他のリスク因子がない」と診断された者に限ることで、見逃しは防ぐことができると考えられる。

⑤医師への初回診察が望ましいかどうか

健康診断で医師から、I 度高血圧で低リスク群であると診断された結果があることが必要条件である。

⑥同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性

不適切に繰り返し使用した場合、過度な血圧低下および病態の重篤化が発生する可能性があると考えられる。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

- ・一般用医薬品としての安全性に関して、他の降圧薬との併用により重篤な血圧低下を引き起こす可能性のあることから、他の降圧薬による治療を受けている場合は禁忌とする。高血圧以外のリスク因子を持たず、食事や運動などの生活習慣の改善に努めた上でも、軽度の高血圧が改善されない場合に限る。
- ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は禁忌とする。
- ・血管浮腫の既往歴のある患者(アンジオテンシン変換酵素阻害剤等の薬剤による血管浮腫、遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等)、デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフェレーシスの施行(リポソーバー®イムソーバ TR®セルソーバ®等)、アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜を用いた透析(AN69®)を用いた血液透析施行中の患者は禁忌とする。
- ・カリウム保持性利尿剤(スピロノラクトン、トリウムテレン等)、カリウム補給剤(塩化カリウム等)、利尿降圧剤(トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド等)、リチウム製剤(炭酸リチウム)、インドメタシン、カリジノゲナーゼ製剤については、併用注意とする。
- ・妊婦又は妊娠している可能性のある婦人については禁忌とする。
- ・服用開始後は毎日血圧を自己測定し、一定期間服用後に継続使用の可否について薬剤師が評価し必要に応じて受診を勧奨する。

(2) 有効性

軽度の高血圧症などの拡張期圧を 5mmHg 程度低下させるなど、やや血圧が高い状態を改善させることを効能とすることで問題ない。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

①用法・用量

通常、成人はトランドラプリル(無水物)として、1回 1 mg を 1 日 1 回服用する。

②効能・効果

軽度の高血圧症

(4) 最大包装量制限

副作用対策を考慮し、服用開始当初は 14 日分(14 錠)の包装単位で対処する。慢性疾患のため、最大包装単位は 28 日分(28 錠)とする。

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

薬剤の必要性に関する的確な判断(販売時の血圧モニタリングなど)ならびに、服薬指導、食事・運動などの生活習慣の指導が必須であり、薬剤師の関与なくして販売してはならない。

(6) 薬剤師の研修

適切な販売を行うために、実務につく薬剤師が研修を受けられるような環境を整えるべきである。研修項目は、下記の通りである。

- ・ 高血圧症の病態生理に関する情報
- ・ 高血圧症の薬物治療(ガイドラインなど)に関する情報
- ・ 副作用等に関する注意を購入者に促すための情報
- ・ 対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報
- ・ 自己血圧測定に関する研修
- ・ かかりつけ医等への連絡等：情報提供に関すること

(7) 販売実践ガイダンスの要否

状態の把握や継続使用の可否、副作用等(血管浮腫、腎障害、高カリウム血症など)に関する注意を購入者に促すための情報、受診の勧奨に関するガイダンスが必要

5. 一般用医薬品として海外での販売状況

(1) 一般用医薬品としての販売の有無

海外ではまだ発売されていない

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

海外ではまだ発売されていないため、該当しない

6. 付帯資料

(1) 医療用医薬品としての開発の経緯

トランドラプリルは、作用持続性と肝及び腎からの排泄性ならびに組織の高い親和性を有する ACE 阻害薬を開発する目的で、ルセル・ユクラフ(フランス)*及びヘキスト(ドイツ)*の共同研究により 1982 年に見出された薬剤である。日本においては、中外製薬㈱の開発協力のもとに 1987 年より日本ルセル㈱*が開発を開始した。1992 年にはヘキスト・ジャパン㈱*も加わり、1992 年 12 月に製造承認を申請し、1996 年 1 月に高血圧症の治療剤として承認を得た。

*: 当時

(2) 医療用医薬品としての位置付け

高血圧治療薬は、各利尿薬、 $\alpha \cdot \beta$ 各遮断薬、Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬、アンジオテンシン-II 受容体拮抗薬、交感神経抑制薬、血管拡張薬に分類される。

本剤は ACE 阻害薬に分類され、アンジオテンシン変換酵素を阻害し、生理的昇圧物質であるアンジオテンシンⅡの生成を抑制することにより降圧作用を示すのが特徴であり、血圧降下に有用性が高い。

なお、禁忌や医療機器等の相互作用が散見されるため、医療機関を受診している患者への販売には十分留意する必要がある。

(3) 医療用医薬品の有効性

①用量反応試験

軽・中等症本態性高血圧症を対象として 0.5～2mg 1 日 1 回投与でパイロット試験を実施した。

その結果、累積降圧率は、0.5mg で 31.6%、1mg で 71.1%、2mg で 84.2%であり、2mg までの安全率は 94.7%であった。この結果から本剤は 1 日 1 回、1～2mg の投与で有用性の高い薬剤であることが示唆された。

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

①副作用の概要

承認時における安全性解析対象 510 例中、副作用は 51 例 (10.0%) に認められた。主な症状は、咳嗽 30 件 (5.9%) であった。また、臨床検査値異常は 37 例 (7.3%) に認められ、主なものは、ALT(GPT)上昇 2.1% (10 件/484 例)、CK(CPK)上昇 1.8% (6 件/333 例)、AST(GOT)上昇 1.7% (8 件/483 例)、LDH 上昇 1.0% (5 件/482 例) であった。

②重大な副作用

重大な副作用として、血管浮腫、腎機能障害の増悪、高カリウム血症、横紋筋融解症、肺炎が報告されている。

③高齢者への投与

高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）ので、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与することとされている。一般に高齢者では生理機能が低下しているので、BUN、クレアチニンの上昇等、腎機能の低下に注意すること。

④妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、妊娠中期及び末期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告があるため、投与しないこととされている。

授乳中の婦人に投与することは、ヒト母乳中へ移行することが報告されているため避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

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。

⑥禁忌

禁忌は本剤の成分に過敏症既往歴のある患者、血管浮腫の既往歴のある患者（アンジオテンシン変換酵素阻害剤等の薬剤による血管浮腫、遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等）、デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフェレーシスを施行中の患者、アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜（AN69®）を用いた血液透析施行中の患者、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人が対象となっている。

⑦慎重投与

両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者、高カリウム血症の患者、重篤な腎機能障害のある患者、重篤な肝障害のある患者、高齢者については、慎重に投与する必要がある。

⑧相互作用

デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフェレーシスの施行（リポソーバ®・イムソーバTR®・セルソーバ®等）、アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜を用いた透析（AN69®）については併用禁忌である。

（5）医療用医薬品としての安定性

有効成分は、長期保存試験（室温、散光、48 ヶ月間）において安定性を示し、特に成分に変化は認められなかった。また、苛酷試験（70℃、遮光、1 ヶ月間）ではトランドラプリラクタム（分解生成物）の生成（1.4～2.7%）による定量値の低下を認めたが、主成分に影響を及ぼすものではなかった。また、曝光（室温、9 万ルクス、18 時間）の条件では、特に成分の変化は認められなかった。

（6）添付文書

参考文献

- 1) 水島裕（編）：今日の治療薬 2009（南江堂）
- 2) 治療薬マニュアル 2009 年版（医学書院）
- 3) ロングスインタビューフォーム
- 4) ロングス 添付文書
- 5) 清水俊雄（著）：特定保健用食品の科学的根拠（同文書院）

ペリンドプリルエルブミン（医療用販売名コバシル）

1. 一般用医薬品への転用の合理性

（1）一般用医薬品への転用の合理性及びリスクーベネフィット評価

1998年4月より12年間にわたり降圧薬としての販売実績があり、効果と安全性については確認されている。一方、特定保健用食品においては血圧が高めの方という謳い文句にしたものが、最近持てはやされている現実がある。これらの中には、アンジオテンシン変換酵素(ACE)の働きを阻害する作用を有するラクトリペプチドを含有するもの、胡麻に由来するゴマペプチドを含有するものなどがあり共に血圧が低下するとして販売されている。これらの購買層は、健康診断などで高めの血圧を指摘された者が多いと考えられ、医療機関を受診できていない高血圧予備群といえる。これらの予備群に対して、その降圧作用の効果と安全性が確認されているACE阻害薬を一般用医薬品としてスイッチOTC薬化するメリットは大きいと考えられる。また、これら特定保健用食品およびスイッチOTC薬の双方にわたって販売の相談に関わる機会を有する薬剤師が、研修等でその専門性を高めることで、地域住民における未治療の高血圧予備群の掘り起こしや医師への受診の橋渡しの役割を果たす重要性は、今後ますます高くなると予想される。

なお、効果の評価に関しては、定期的な血圧の測定をすることで可能である。

（2）転用の条件

適切な販売を行うために、実務につく薬剤師が研修を受けられるような環境を整えるべきである。研修項目は、下記の通りである。

- ・高血圧症の病態生理に関する情報
- ・高血圧症の薬物治療（ガイドラインなど）に関する情報
- ・副作用等に関する注意を購入者に促すための情報
- ・対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報
- ・自己血圧測定に関する研修

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

さらに、販売環境として、効果を確認するための血圧測定器の店舗への設置が求められる。

なお、購入者が一般用医薬品の範囲である軽度の高血圧を超えていたり、他のリスク因子を有することが薬局において確認された場合は、直ちに医師を受診することを勧奨する。また、妊娠の可能性のある婦人には禁忌であることから、販売時には妊娠の可能性を必ず確認し、適否を判断する。

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

【対象疾患】軽度の高血圧症

【対象となる病態】Ⅰ度高血圧（収縮期血圧140～159mmHg、拡張期血圧90～99mmHg）で他のリスク因子（脳、心臓、腎臓などの明らかな合併症、脂質異常

症、糖尿病、高齢者)がない人を対象とする。本剤の投与対象は、原則として40~70歳とする。

【対象疾患の要件】健康診断時、医師からI度高血圧で低リスク群であると診断され、食事等の生活習慣の改善で3ヵ月以上観察し、それでも血圧が140/90mmHg以上が続く場合。

(2) 一般用医薬品としての効能における有効性

【効能】軽度の高血圧症

【有効性】医療用において、軽・中等症本態性高血圧症に対し、ペリンドプリル 2mg およびエナラプリル (対照薬) 5mg を初回投与量とし、降圧効果が不十分で、かつ試験薬に対して忍容性が良好であると判断される場合には、本剤は4、8mg、エナラプリルは10、20mg と増量し、1日1回朝食後経口投与により、治療期を12週間として二重盲検群間比較試験を実施した。

ペリンドプリルの降圧効果 (下降率) は、判定不能を含めた場合 69.5 %、(判定不能を除いた場合 78.8%、以下同様) であった。投与量別累積降圧効果 (下降率) は、2mg で 32.2% (36.5%)、4mg までで 53.4 % (60.6%)、8 mg までで 70.3% (79.8%) であった。そのため、拡張期血圧を 5mmHg 低下させるためには、1回 4mg 経口投与を基本とする。用量は増加しないこととし、望ましい効果が得られない (血圧が改善しない、あるいは低下し過ぎるなど) 場合は、受診を勧奨する。

【使用の条件】1回 4mg を1日1回服用する。

望ましい効果が得られない (血圧が改善しない、あるいは低下し過ぎるなど) 場合は、受診を勧奨する。

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

相互作用: デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフェレーシスの施行 (リポソーバー、イムソーバTR、セルソーバ等)、アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜を用いた透析 (AN69) は併用禁忌、カリウム保持性利尿剤 (スピロラクトン、トリウムテレン等)、カリウム補給剤利尿降圧剤 (ヒドロクロチアジド等)、リチウム製剤 (炭酸リチウム)、非ステロイド性消炎鎮痛剤 (インドメタシン等)、カリジノゲナーゼ製剤については、併用注意である。

②留意すべき副作用とその対処方法

血管浮腫、急性腎不全、高カリウム血症が重大な副作用として報告されており、薬剤師はこれらの副作用の初期症状について説明し、これらの副作用症状発現時には使用を中止し、受診するよう指導する。

③購入者による的確な症状・疾患把握の可否

定期健診や自己血圧の定期的測定、来局時の血圧測定を行うことによって、症状、疾患

を把握することができると考えられる。

④重篤な他の疾患との区別と見逃した場合の影響（推定）

血圧の測定は容易なので、他の疾患との区別は容易である。

対象者は、健康診断で「軽度の高血圧症で他のリスク因子がない」と診断された者に限ることで、見逃しは防ぐことができると考えられる。

⑤医師への初回診察が望ましいかどうか

健康診断で医師から、Ⅰ度高血圧で低リスク群であると診断された結果があることが必要条件である。

⑥同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性

不適切に繰り返し使用した場合、過度な血圧低下および病態の重篤化が発生する可能性があると考えられる。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

- ・一般用医薬品としての安全性に関して、他の降圧薬との併用により重篤な血圧低下を引き起こす可能性のあることから、他の降圧薬による治療を受けている場合は禁忌とする。高血圧以外のリスク因子を持たず、食事や運動などの生活習慣の改善に努めた上でも、軽度の高血圧が改善されない場合に限る。
- ・本剤の成分に対し過敏症既往歴のある患者、血管浮腫の既往歴のある患者、デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフエレーシスを施行中の患者、アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜（AN69）を用いた血液透析施行中の患者、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人については、使用禁忌とする。
- ・カリウム保持性利尿剤（スピロノラクトン、トリウムテレン等）、カリウム補給剤利尿降圧剤（ヒドロクロロチアジド等）、リチウム製剤（炭酸リチウム）、非ステロイド性消炎鎮痛剤（インドメタシン等）、カリジノゲナーゼ製剤については、併用注意とする。
- ・服用開始後は毎日血圧を自己測定し、一定期間服用後に継続使用の可否について薬剤師が評価し必要に応じて受診を勧奨する。

(2) 有効性

軽度の高血圧症などの拡張期圧を 5mmHg 程度低下させるなど、やや血圧が高い状態を改善させることを効能とすることで問題ない。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

①用法・用量

通常、成人は、1回 4mg を1日1回服用する。

②効能・効果

軽度の高血圧症

(4) 最大包装量制限

副作用対策を考慮し、服用開始当初は14日分(14錠)の包装単位で対処する。基本的には

慢性疾患のため 28 日分 (28 錠) とする。

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

薬剤の必要性に関する的確な判断 (販売時の血圧モニタリングならびに、服薬指導、食事・運動などの生活習慣の指導が必須であり、薬剤師の関与なくして販売してはならない。

(6) 薬剤師の研修

適切な販売を行うために、実務につく薬剤師が研修を受けられるような環境を整えるべきである。研修項目は、下記の通りである。

- ・ 高血圧症の病態生理に関する情報
- ・ 高血圧症の薬物治療 (ガイドラインなど) に関する情報
- ・ 副作用等に関する注意を購入者に促すための情報
- ・ 対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報
- ・ 自己血圧測定に関する研修
- ・ かかりつけ医等への連絡等：情報提供に関すること

(7) 販売実践ガイダンスの要否

状態の把握や継続使用の可否、副作用等 (血管浮腫、腎障害、高カリウム血症など) に関する注意を購入者に促すための情報、受診の勧奨に関するガイダンスが必要。

5. 一般用医薬品として海外での販売状況

(1) 一般用医薬品としての販売の有無

海外ではまだ発売されていない。

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

海外ではまだ発売されていないため、該当しない。

6. 付帯資料

(1) 医療用医薬品としての開発の経緯

セルヴィエ社 (フランス) の Vincent らにより合成されたペリンドプリルエルブミンを主成分とする新規の経口アンジオテンシン変換酵素阻害剤である。本剤は、各種動物モデルで経口投与により高い有効性と持続性を示すことが明らかになり、1988 年より日本において臨床試験を開始した。その結果、1 日 1 回投与で高血圧症全般に安定した降圧効果を示し、临床上高い有用性が認められ、1998 年 1 月に製造承認され、1998 年 4 月、高血圧症の効能で発売されている。

(2) 医療用医薬品としての位置付け

高血圧治療薬は、各利尿薬、 $\alpha \cdot \beta$ 各遮断薬、Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬、アンジオテンシン-II 受容体拮抗薬、交感神経抑制薬、血管拡張薬に分類される。

本剤は ACE 阻害薬に分類され、SH 基を有さないプロドラッグであり、生体内で活性代謝物であるジアシド体のペリンドプリラートに変換されることにより持続的なアンジオテン

シン変換酵素阻害作用を示し、生理的昇圧物質であるアンジオテンシンⅡの生成を抑制することにより降圧作用を示すのが特徴であり、血圧降下に有用性が高い。

なお、禁忌や医療機器等の相互作用が散見されるため、医療機関を受診している患者への販売には十分留意する必要がある。

(3) 医療用医薬品の有効性

①用量反応試験

軽・中等症本態性高血圧症の外来患者 60 例（男性 22 例、女性 38 例；年齢 36～74 歳）を対象に治療期を 8～10 週間として、本剤を 1 日 1 回朝食後経口投与した。投与は 1mg から始めて十分な降圧が得られず副作用がない場合は、2 週間隔で 2 mg、4 mg、8 mg と段階的に増量した。

投与量別累積有効（下降）率は、1mg で 13.3 %、2 mg までで 43.3 %、4 mg までで 65.0 %、8 mg までで 75.0 %であった。

②比較試験

ペリンドプリル 2mg およびエナラプリル（対照薬）5mg を初回投与量とし、降圧効果が不十分で、かつ試験薬に対して忍容性が良好であると判断される場合には、本剤は 4、8mg、エナラプリルは 10、20 mg と増量し、1 日 1 回朝食後経口投与により、治療期を 12 週間として二重盲検群間比較試験を実施した。

ペリンドプリルの降圧効果（下降率）は、判定不能を含めた場合 69.5 %、（判定不能を除いた場合 78.8 %、以下同様）であった。投与量別累積降圧効果（下降率）は、2mg で 32.2 %（36.5 %）、4mg までで 53.4 %（60.6 %）、8 mg までで 70.3 %（79.8 %）であった。また、エナラプリル群では 5mg で 28.2 %（32.4 %）、10mg までで 47.9 %（54.9 %）、20 mg までで 55.6 %（63.7 %）であった。上記の結果から、ペリンドプリル 2mg とエナラプリル 5mg（対照薬）における降圧効果に有意差はなかった。

(4) 医療用医薬品としての安全性

①副作用の概要

承認前の調査 589 例中報告された副作用は 11.0 %（65 例）で、主な副作用は咳嗽（晩発性の咳を含む）7.1 %（42 件）、喉頭違和感 0.5 %（3 件）等の呼吸器症状、発疹・皮疹 1.0 %（6 件）等の過敏症状であった。

承認後における使用成績調査（3 年間）6,330 例中報告された副作用は 13.3 %（841 例）で、主な副作用は咳嗽 8.3 %（527 件）、咽喉頭疼痛（喉頭異和感等）0.4 %（25 件）等の呼吸器症状、めまい 0.6 %（41 件）、頭痛 0.3 %（22 件）等の精神神経系症状、BUN 上昇 0.4 %（28 件）、クレアチニン上昇 0.4 %（24 件）等の腎機能異常、コレステロール上昇 0.4 %（23 件）、トリグリセリド上昇 0.3 %（21 件）等の代謝異常、ALT（GPT）上昇 0.3 %（19 件）等の肝機能異常、悪心 0.3 %（16 件）等の消化器症状であった。

②重大な副作用

重大な副作用として、血管浮腫（頻度不明）、急性腎不全（0.04 %）、高カリウム血症（頻度不明）があらわれることがある。

③高齢者への投与

高齢者では低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

④妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、妊娠中期及び末期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形等があらわれたとの報告があるため、投与しないこととなっている。

また本剤投与中、授乳は、ヒト母乳中へ移行することが報告されているため、中止させることとなっている。

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。

⑥禁忌

禁忌は、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者、血管浮腫の既往歴のある患者（アンジオテンシン変換酵素阻害剤等の薬剤による血管浮腫、遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等）、デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフェレーシスを施行中の患者、アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜（AN69）を用いた血液透析施行中の患者、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人が対象となっている。

⑦慎重投与

両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者、高カリウム血症の患者、重篤な腎機能障害のある患者、高齢者に対しては慎重に投与する必要がある。

⑧相互作用

デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフェレーシスの施行（リポソーパー、イムソーバTR、セルソーバ等）、アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜を用いた透析（AN69）には併用禁忌である。

（5）医療用医薬品としての安定性

有効成分は、長期保存試験（25℃、暗所、36ヶ月間）、では変化が見られなかった。また、苛酷試験（25℃、75%RH、6か月間）では類縁物質の増加がみられた。また、苛酷試験（25℃、93%RH、2週間）では部分的に固着が起き、吸湿した。また、赤外吸収スペクトルの結果から、 α 形から水和 β 形への結晶転移が確認された。

（6）添付文書

参考資料

- 1) 水島裕（編）：今日の治療薬 2009（南江堂）
- 2) 治療薬マニュアル 2009 年版（医学書院）
- 3) コバシルインタビューフォーム
- 4) コバシル錠 添付文書
- 5) 臨床医薬 13(16) 4259-4297 (1997)
- 6) 清水俊雄（著）：特定保健用食品の科学的根拠（同文書院）

コレスチミド（医療用販売名 コレパインミニ 83%）

1. 一般用医薬品への転用の合理性とその条件

（1）一般用医薬品への転用の合理性及びリスク・ベネフィット評価

中性脂肪やコレステロールが高い脂質異常症の人は、境界領域いわゆる潜在患者も入れると4,400万人もいる（平成18年厚生労働省循環器疾患基礎調査）。さらに、国民栄養調査から見ると、男性は30代から、女性は50代からほぼ2人に1人が脂質異常症の状態にあると考えられており、消費者の関心も高いが、一般用医薬品に脂質異常症を改善する効果を持つものは無い。一方、特定保健用食品や一部ではいわゆる健康食品やサプリメントが用いられている。これらの購買層は、定期健康診断等において高めの脂質を指摘された者が多いと考えられ、医療機関を受診できていない脂質異常症予備群といえる。これら予備群に対して、その高LDLコレステロール血症に対する効果と安全性が確認されているコレスチミドを一般用医薬品とするメリットは大きいと考えられる。米国の National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III, ATP III) において本剤を含む陰イオン交換樹脂製剤は高コレステロール血症の第1選択薬の一つと位置付けられている。¹⁾ 本剤は、臨床試験の際、トリグリセリド値を上昇させるという報告があったが、発売後の使用成績調査ではこの上昇を認められなかった。^{2), 3)} 他の薬剤との併用において、酸性薬物その他の薬剤が本剤に吸着する可能性があるため、これら薬剤の作用が減弱することがあり、この点に関しては薬剤師が薬歴管理を把握して原則として他剤を服用している消費者には販売しないと共に、医療用医薬品としては可能な限り他剤服用との間隔を空けて服用することを説明するなど消費者の理解を得る必要がある。本剤が一般用医薬品として転用されれば臨床評価の定まった製品による初期治療が可能であり、セルフメディケーションによる症状発現ならびに進展の予防はリスクを上回るものと考えられる。同時に薬剤師の関与が進むことにより、未治療例の掘り起こしと受診の勧奨などが行われ、適正な健康管理に関するサポートが可能になるものと期待される。

（2）転用の条件

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

- ・ 合併症を含む脂質異常症全般にわたる病気や治療法に関する知識
- ・ 薬物間相互作用、副作用等に関する注意を消費者に促すための情報
- ・ 対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報
- ・ セルフメディケーションプラン作成に関する知識と技能
- ・ かかりつけ医等への連絡・情報提供に関すること

また、症状の把握や副作用の早期発見と対処に関する販売実践ガイダンスが必要

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

(対象疾患) 境界領域の高 LDL コレステロール血症

(対象となる病態) 定期的健康診断等において境界領域の高 LDL コレステロール血症

(対象疾患の要件) 特定検診・特定保健指導等により LDL コレステロールが境界領域であると診断され、他のリスク因子がなく、40歳以上70歳未満で食事等の生活習慣の改善で3ヶ月以上観察し、それでも境界領域が続く場合

(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。^{4, 5)} これらの結果から、一般用医薬品とした場合、1 包中にコレステチミド 1.5g 含有するコレバインミニ 83% を 1 回 1.5g、1 日 2 回、朝・夕食前投与で境界領域の高 LDL コレステロール血症に効果が期待できると考えられる。高 LDL コレステロールに対する投与という性質上、本剤は長期的な投与になる可能性が極めて高い。したがって、薬剤師は薬歴管理を厳重に行うと共に、受診や検診を受けない消費者に対しては販売を自粛する等の処置が必要となる。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

①薬物間相互作用

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

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、一般用医薬品としては、使用を中止し、受診するよう指導する。

③ 購入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、購入者による的確な症状の把握は困難である。医療機関における受診あるいは健康診断などにおいて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（約 4 週間）した後、再度健康診断など処置を薬剤師が的確に指示すべきであると共に受診行動をとらない購入者に対しては販売を自粛する必要がある。

⑤ 医師への初回診察が望ましいかどうか

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必須である。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

- 次の患者には、本剤を禁忌とする。1) 胆道の完全閉塞した患者、2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者、3) 腸閉塞の患者、4) 便秘の患者又は便秘を起こしやすい患者、5) 高齢者又は嚥下困難がある患者、6) 痔疾患を有する患者、7) 消化管潰瘍を有する患者、8) 出血傾向を有する患者、9) 肝疾患・肝機能障害を有する患者。また、妊婦や高齢者に対しても禁忌とすべきである。
- 本剤を高コレステロール血症に用いる場合には、健康診断等で境界領域のコレステロール値異常が確認された場合に適用を考慮すること。併せて、食事、運動や喫煙などの生活習慣の改善について適切な助言をすること。本剤使用中は定期的な検診を受けることを指導する。
- 脂溶性ビタミン（A, D, E, K）あるいは葉酸塩の吸収阻害が起こる可能性があるため、長期間投与の際にはこれらの補給を考慮するよう、薬剤師が適宜指導する必要がある。
- 本剤の臨床試験の際に、トリグリセリドが増加することが認められたが、市販後の 3 0 0 0 例を超える使用成績調査ではトリグリセリドの上昇は認められなかった。^{4), 5)}
- 本剤は十分量の水（200 ml 程度）で服用させる。

- 温水にて服用させると膨らんで服用できない場合があるので、常温の水又は冷水で服用させる。
- 口中に長く留めていると膨らんで服用ができない場合があるので、薬剤師はこの点を指導する必要がある。
- 錠剤の場合は1錠ずつ服用させる。

(2) 有効性

医療用医薬品の適用から、境界領域の高コレステロール血症に対して有効である。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

① 用法・用量

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

② 効能・効果

境界領域の高LDLコレステロール血症

(4) 包装単位(投与日数制限)

服用開始当初は14日分(28包)の包装単位で対処する。基本的には慢性疾患のため最大包装単位は28日分(56包)とする

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

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

(6) 薬剤師の研修

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

- ・ 合併症を含む脂質異常症全般にわたる病気や治療法に関する知識
- ・ 薬物間相互作用、副作用等に関する注意を消費者に促すための情報
- ・ 対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報
- ・ セルフメディケーションプラン作成に関する知識と技能
- ・ かかりつけ医等への連絡・情報提供に関すること

(7) 販売実践ガイダンスの要否

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

5. 一般用医薬品として海外での販売状況

(1) 一般用医薬品としての販売の有無

海外ではまだ発売されていない

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

海外ではまだ発売されていないため該当しない

6. 付帯資料

(1) 医療用医薬品としての開発の経緯

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

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

コレバインミニ83%：2002年1月22日～2005年3月11日

*コレバイン顆粒70%は2004年11月発売中止

上記、再審査され、再評価された。

(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。⁶⁾

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

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

(3) 医療用医薬品としての有効性

① 用量反応試験 ⁷⁾

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 ⁸⁾

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) 秦真奈美ら：新薬と臨床、57, 754 (2008)
- 5) 秦真奈美ら：新薬と臨床、57, 794 (2008)
- 6) 今日の治療薬 2007 (南江堂)
- 7) MCI-196 研究会: 臨床医薬, 12 (7), 1263 (1996)
- 8) MCI-196 研究会: 臨床医薬, 12 (8), 1641 (1996)

ドンペリドン（医療用販売名 ナウゼリン錠）

1. 一般用医薬品への転用の合理性とその条件

（1）一般用医薬品への転用の合理性及びリスク・ベネフィット評価

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、暖気）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、これまで食べ過ぎ等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、医療用医薬品の添付文書において、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対し禁忌とされているが、一定の研修を受けた薬剤師が販売実践ガイダンスに基づき、使用者の選択、情報提供、受診勧奨等の関与を行う等により、一般用医薬品への転用においても適正使用の確保が可能である。

（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、販売実践ガイダンスを作成し、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

【対象疾患】消化管運動の低下

【対象となる病態】吐き気、食欲不振、胸やけ、腹部膨満感

（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 禁忌症：

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であるため、上記の人は使用しないこと、とする必要がある。

＜参考：催奇形性について＞

1) 実践 妊娠と薬より引用（じほう社）

- ・妊娠中の服用による催奇形を示唆した報告が1例ある。両裂手症と量脛骨列形成不全症を合併した児の母親は、最終月経から49日目より本剤を服用していた。
- ・催奇形を示唆した前述の症例報告と同じ妊娠時期に本剤を服用した5例が奇形などない健常児を出産した。
- ・奇形発生の危険度の高い時期に本剤を服用した24例は、いずれも奇形などない健常児を出産している。
- ・妊婦への使用について催奇形性を疑わせる疫学調査も、因果関係を否定する疫学調査も報告されていない。

2) メーカーの報告：

妊婦に投与された13件（投与量15-60mg/日、投与時期と期間は様々）では全て健常児であった。

② 薬剤間相互作用

ドンペリドン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 購入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、購入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「使用しないこと」と外箱および添付文書に表示し、薬剤師により使用者の選択および情報提供等の関与を行う。

・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（9錠）

液剤：5mg/本×3本（1日量）×3日分（9本）

（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（妊娠またはその可能性のある人、併用薬、基礎疾患等の考慮）を適切に行い、妊娠またはその可能性のある人の使用しないよう、使用者が安易に増量や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。

５．一般用医薬品として海外での販売状況

（１）一般用医薬品としての海外での販売の有無

ドンペリドンは、すでに英国（UK）、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いる。

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

- （１） 英国では1988年、1回最大服用量10mg、1日最大服用量40mg、最大販売包装単位200mgの条件で一般用医薬品となっている。
- （２） アイルランドでは、内用固形製剤が一般用医薬品となっている。
- （３） オランダでは2009年3月より、薬局専売薬（pharmacy-only distribution）として一般用医薬品となっている。
- （４） イタリアでは1989年より、5mg×20錠包装が一般用医薬品となっている。
- （５） ベルギーでは、成人用の錠剤、分包品、座薬が一般用医薬品となっている。それ以外の製剤は、要処方せん薬に分類されている。
- （６） チェコでは、1錠10mgで10錠包装以内の条件で一般用医薬品となっている。
- （７） スイスでは1錠10mg規格が一般用医薬品となっている。中国では最大容量を、錠剤の場合10mg、液体やシロップの場合0.1%、座薬の場合30mgを上限として一般用医薬品となっている。
- （８） シンガポールでは、1回最大服用量10mg、1日最大服用量40mgの条件で2000年に一般用医薬品となっている。

6. 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、噯気、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)
- 8) 佐藤孝道 他: 実践妊娠と薬: じほう P294-297 (1992))
- 9) The Association of the European Self-Medication Industry (AESGP) ホームページ内
Legal classification status of selected ingredients in the European Union of 15
Legal classification status of selected ingredients in new EU and non-EU European countries
Legal classification status of selected ingredients worldwide

ベポタスチンベシル酸塩（医療用販売名タリオン）

1. 一般用医薬品への転用の合理性とその条件

（１）一般用医薬品への転用の合理性及びリスク・ベネフィット評価

アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒は、日常的に見られる疾患である。重篤な疾患ではないが、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。本剤は本邦において 2000 年にアレルギー性鼻炎の治療薬として承認され、さらに 2002 年には蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒の効能・効果が追加されており、医療用医薬品としての実績は十分である。本剤が一般用医薬品として転用されれば、セルフメディケーションに大いに貢献すると考えられる。その際、購入者が薬局で薬剤師によるアセスメントを受けることにより、副作用の予兆を早期に発見したり、あるいは不適正使用や漫然使用を回避したりすることが可能となる。さらに、適切な受診勧奨を薬剤師が行うことで、より迅速な専門医へのアクセスも向上すると考えられる。

（２）転用の条件

本剤の転用に当たっては、状態の把握や漫然服用の防止、副作用の早期発見と対処に関する説明・指導のために、販売時には薬剤師の関与が求められる。適切な販売を行うためには、実務につく薬剤師が研修を受けられるような環境を整えるべきである。研修項目は、下記の通りである。

- ・「鼻アレルギー診療ガイドライン」等の知識
- ・治療効果のモニタリングに関する情報
- ・対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報
- ・繰り返し購入する人への対処方法や助言に関する情報

以上に加えて、製品の使用上の注意などの医薬品情報を薬剤師が適切に把握できる環境を整える必要がある。

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

【対象疾患】軽・中等症の成人のアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚掻痒症

【対象となる病態】鼻炎では鼻汁、鼻閉、くしゃみ、涙目、皮膚炎では湿疹、発赤、腫れ、痒み等

【対象疾患の要件】同一の原因物質により繰り返し同一の症状を発現しており、原因物質の除去が手技的に煩雑である場合。

（２）一般用医薬品としての効能

【効能】アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒

【有効性】医療用医薬品としてタリオン®錠はアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒に対し10 mgを1日2回の投与とされている。通年性アレルギー性鼻炎を対象とした二重盲検比較試験を含む本剤の臨床試験の最終全般改善度（中等度改善以上）は、63.6%（126/198例）であった。また、蕁麻疹を対象とした臨床試験（プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験は除く）では76.4%（191/250例）、皮膚疾患に伴う瘙痒では64.7%（119/184例）の最終全般改善度（中等度改善以上）であった。一般用医薬品とした場合も同様の用法・用量で十分な効果が得られると考えられる。

【使用の条件】医療用医薬品タリオン®錠と同様に、10 mgを1日2回経口投与とする。投与期間について、鼻アレルギー診療ガイドラインでは、第二世代の抗ヒスタミン薬は比較的即効性はあるものの、十分な効果を得るのに2週間程度を要するとされている。既スイッチOTC薬のケトチフェン、アゼラスチンでは1週間程度を目安とし、2週間で効果が見られない場合は医師又は薬剤師に相談することとしていることから、本剤に関しても同様とすることが望ましい。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

①薬剤間相互作用

現段階では定められていない。

②留意すべき副作用とその対処法

副作用として眠気が知られており、服用後に車の運転や危険な作業を行わないよう注意する。

③購入者による的確な症状・疾患把握の可否

アレルギー性鼻炎や皮膚疾患の諸症状は自覚症状が明確なため、的確に症状・疾患の把握が可能であると考えられる。

④重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響（推定）

アレルギー性鼻炎や皮膚疾患は、いずれも非改善もしくは悪化した場合は容易に自己判断できるので、その際に医師又は薬剤師に相談することで対応は可能である。

⑤医師への初回診察が必要かどうか

アレルギー性鼻炎あるいは慢性蕁麻疹であるとの確定診断を一度医師から受けておけば、その後の一般用医薬品の使用の安全性・有効性が高まると考えられる。

⑥同様の症状に不適切に使用した場合の危険性

本剤を季節性アレルギー性鼻炎で服用する場合は、好発季節を考えて、その直前から服用を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。したがって、長期間にわたる使用が想定されるが、本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり服用しないように注意が必要である。購入者が不適切に繰り返し使用しないよう、販売

時に経過を薬剤師がモニタリングすれば危険性は少ないと考えられる。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

- ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には禁忌とする。
- ・腎機能低下患者では注意する。
- ・高齢者では生理機能が低下していることが多いため注意する。
- ・第一世代の抗ヒスタミン薬に比較して少ないものの、「眠気」に関する副作用について注意喚起を必要とする。

(2) 有効性

花粉、ハウスダスト（室内塵）などによるアレルギー性鼻炎の諸症状の緩和および皮膚疾患としての蕁麻疹、湿疹・かぶれによる諸症状の緩和を目的として問題はない。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

①用法・用量

成人（15歳以上）には、ベポタスチンベシル酸塩として1回10 mgを1日2回服用する。

②効能・効果

花粉、ハウスダスト（室内塵）などによるアレルギー性鼻炎の諸症状の緩和および、皮膚疾患としての蕁麻疹、湿疹・かぶれによる諸症状の緩和

(4) 最大包装量制限

漫然とした長期使用を防ぐために、市販後調査を経て安全性が確認されるまでは、14日分（28錠）とし、安全確認がなされた後は、最大28日分（56錠）とする。

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

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

(6) 薬剤師の研修

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

- ・「鼻アレルギー診療ガイドライン」等の知識
- ・治療効果のモニタリングに関する情報
- ・対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報
- ・繰り返し購入する人への対処方法や助言に関する情報

以上に加えて、製品の使用上の注意などの医薬品情報を薬剤師が適切に把握できる環境を整える必要がある。

(7) 販売実践ガイダンスの要否

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

5. 一般用医薬品として海外での販売状況

2008年12月19日現在、海外でOTC医薬品としては販売されていない。

6. 付帯資料

(1) 医療用医薬品としての開発の経緯

本剤は、宇部興産(株)ならびに田辺三菱製薬(株)の共同研究により創成された抗アレルギー剤である。本剤は非臨床試験においてI型アレルギー反応抑制作用、ヒスタミン拮抗作用、抗原刺激による好酸球浸潤の抑制作用、PAF誘発好酸球浸潤の抑制作用、末梢血単核球からのインターオイキン5産生抑制作用を示し、さらに各種アレルギー性疾患モデルにおいて、優れた抗アレルギー作用が確認された。

国内において1991年から臨床試験を開始し、臨床の有効性が認められ、2000年7月に効能・効果をアレルギー性鼻炎としてタリオン錠(普通錠)が承認された。また、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う掻痒(湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚掻痒症)の効能・効果については2002年1月に承認された。2000年7月3日～2006年7月2日までの6年間の再審査期間が指定された。その後、2008年3月に販売名変更により再承認され、同年6月に変更銘柄名で薬価収載された。また、タリオンOD錠は、水なしの服用が可能な口腔内崩壊錠であり、2007年3月に承認された。

(2) 医療用医薬品の位置付け

本剤は、選択性の高いヒスタミン H_1 受容体遮断作用に加えて、ヒト末梢血単核球のIL-5産生および好酸球浸潤に対する抑制作用を併せ持つ第二世代の抗ヒスタミン薬であり、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う掻痒を改善する。脳への移行が他臓器に比べて少ないことが動物実験で示されており、眠気および精神運動機能に対する影響がプラセボと同程度であることが臨床試験で示されている。また、重大な副作用の報告がないことも特徴的である。

(3) 医療用医薬品の有効性

①用量反応試験

●アレルギー性鼻炎

通年性鼻アレルギー患者 276 名を対象に二重盲検法にて本剤 5 mg、10 mg、20 mg の 3 用量を 1 日 2 回、4 週間投与した結果、本剤の通年性鼻アレルギーに対する用法・用量は 1 回 10 mg、1 日 2 回投与が妥当であると判断された。

●蕁麻疹

慢性蕁麻疹患者 296 名を対象に二重盲検法にて本剤 1 回 5 mg、10 mg、20 mg の 3 用量を 1 日 2 回、2 週間投与した結果、本剤の慢性蕁麻疹に対する用法・用量は 1 回 10 mg、1 日 2 回投与が妥当であると判断された。

②比較試験

●アレルギー性鼻炎

アレルギー性鼻炎に対する二重盲検比較試験で、本剤の有用性が認められた。

●蕁麻疹

慢性蕁麻疹に対するプラセボを対照薬とした二重盲検比較試験で、本剤の有用性が認められた。

(4) 医療用医薬品としての安全性

①副作用

臨床試験（治験〔普通錠〕）：総症例 1,446 例中、副作用が報告されたのは 137 例（9.5%）であり、その主なものは眠気 83 件（5.7%）、口渇 16 件（1.1%）、悪心 12 件（0.8%）、胃痛 7 件（0.5%）、下痢 7 件（0.5%）、胃部不快感 6 件（0.4%）、倦怠感 4 件（0.3%）、嘔吐 4 件（0.3%）等であった。また、臨床検査値異常として本剤との因果関係が疑われたものは、総症例 1,225 例中 64 例（5.2%）で、主なものは ALT (GPT) 上昇 1,209 例中 25 件（2.1%）、尿潜血 1,020 例中 11 件（1.1%）、 γ -GTP 上昇 1,130 例中 10 件（0.9%）、AST (GOT) 上昇 1,210 例中 8 件（0.7%）等であった。

使用成績調査〔普通錠〕（承認時～再審査期間終了時）：総症例 4,453 例中副作用が報告されたのは 89 例（2.0%）であり、その主なものは、眠気 59 件（1.3%）等であった。

小児特定使用成績調査〔普通錠〕：小児患者（5 歳以上～15 歳未満）1,316 例中副作用が報告されたのは 14 例（1.1%）であり、その主なものは眠気 5 件（0.4%）、口渇 2 件（0.2%）、蕁麻疹 2 件（0.2%）等であった。

②重大な副作用

現段階では定められていない。

③高齢者への投与

本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では生理機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので注意すること。

④妊婦・産婦・授乳婦への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましいが、やむ

を得ず投与する場合には、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おらず、また、動物実験で胎児への移行が認められている。]

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず本剤を投与する場合に授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

⑤小児に対する投与

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

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

腎機能障害のある患者[本剤の血中濃度を上昇させるおそれがあるので、低用量(例えば1回量5mg)から投与するなど慎重に投与し、異常が認められた場合は減量、休薬するなど適切な処置を行う。]

⑧相互作用(併用禁忌のみ)

併用禁忌は設定されていない

(5) 医療用医薬品としての安定性

有効成分の安定性については長期保存試験(25℃・60%RH・3年)、加速試験(40℃・75%RH・6ヵ月)、苛酷試験(50℃・3ヵ月、25℃・90%RH・3ヵ月、白色蛍光灯120万lx・hr、近紫外蛍光灯150W・hr/m²)といった各種条件下において確認を行っているが、特に問題となることはない。

(6) 添付文書

参考文献

- 1) タリオン錠・タリオンOD錠のインタビューフォーム(2008年8月改訂)
- 2) タリオン錠の製品情報概要(2007年10月)
- 3) 鼻アレルギー診療ガイドライン2009
- 4) アレルギー疾患 診断・治療ガイドライン2007

オロパタジン塩酸塩（医療用販売名アレロック）

1. 一般用医薬品への転用の合理性とその条件

（1）一般用医薬品への転用の合理性及びリスク・ベネフィット評価

アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒は、日常的に見られる疾患である。重篤な疾患ではないが、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。本剤は本邦において 2000 年に、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒の治療薬として承認されており、医療用医薬品としての実績は十分である。本剤が一般用医薬品として転用されれば、セルフメディケーションに大いに貢献すると考えられる。その際、購入者が薬局で薬剤師によるアセスメントを受けることにより、本剤の重大な副作用である肝機能障害、黄疸の発現の予兆を早期に発見したり、あるいは不適正使用や漫然使用を回避したりすることが可能となる。さらに、適切な受診勧奨を薬剤師が行うことで、より迅速な専門医へのアクセスも向上すると考えられる。

（2）転用の条件

本剤の転用に当たっては、状態の把握や漫然服用の防止、重大な副作用としての肝機能障害、黄疸の早期発見と対処に関する説明・指導のために、販売時には薬剤師の関与が求められる。適切な販売を行うためには、実務につく薬剤師が研修を受けられるような環境を整えるべきである。研修項目は、下記の通りである。

- ・「鼻アレルギー診療ガイドライン」等の知識
- ・治療効果のモニタリングに関する情報
- ・対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報
- ・繰り返し購入する人への対処方法や助言に関する情報

以上に加えて、製品の使用上の注意などの医薬品情報を薬剤師が適切に把握できる環境を整える必要がある。

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

【対象疾患】軽・中等症の成人のアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚掻痒症

【対象となる病態】鼻炎では鼻汁、鼻閉、くしゃみ、涙目、皮膚炎では湿疹、発赤、腫れ、痒み等

【対象疾患の要件】同一の原因物質により繰り返し同一の症状を発現しており、原因物質の除去が手技的に煩雑である場合。

（2）一般用医薬品としての効能に対する有効性

【効能】アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒

【有効性】医療用医薬品としてアレロック[®]錠は、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒に対し5 mgを1日2回の投与とされている。通年性アレルギー性鼻炎患者186例において、本剤5mgを1日2回の経口投与により、62.9%で「改善」以上の総合成績が得られている。特に鼻閉に対しては、4週後に74.3%で「改善」以上の効果が得られている。また、蕁麻疹(279例)では80.6%に、湿疹・皮膚炎(122例)では74.6%に、痒疹(61例)では50.8%に、皮膚掻痒症(67例)では49.3%に、尋常性乾癬(53例)では52.8%に、多形滲出性紅斑(18例)では83.3%に「改善」以上の効果が得られている。一般用医薬品とした場合も、医療用と同様の用法・用量で十分な効果が得られると考えられる。

【使用の条件】医療用医薬品としてアレロック[®]錠と同様に、5mgを1日2回経口投与とする。投与期間について、鼻アレルギー診療ガイドラインでは、第二世代の抗ヒスタミン薬は比較的即効性はあるものの十分な効果を得るのに2週間程度を要するとされている。既スイッチOTC薬のケチフェン、アゼラスチンでは1週間程度を目安とし、2週間で効果が見られない場合は医師又は薬剤師に相談することとしていることから、本剤に関しても同様とすることが望ましい。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

①薬剤間相互作用

現段階では定められていない。

②留意すべき副作用とその対処法

肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、初期症状(全身倦怠感、食欲不振、発熱、嘔気・嘔吐等)の観察、および注意喚起を十分に行い、異常が認められた場合には服用を中止し、医師又は薬剤師に相談させること。また、副作用として眠気、めまい、頭痛が知られており、服用後に車の運転や危険な作業を行わないよう注意する。

③購入者による的確な症状・疾患把握の可否

アレルギー性鼻炎や皮膚疾患の諸症状は自覚症状が明確なため、的確に症状・疾患の把握が可能であると考えられる。

④重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響(推定)

アレルギー性鼻炎や皮膚疾患は、いずれも非改善もしくは悪化した場合は容易に自己判断できるので、その際に医師又は薬剤師に相談することで対応は可能である。

⑤医師への初回診察が必要かどうか

アレルギー性鼻炎あるいは慢性蕁麻疹であるとの確定診断を一度医師から受けておけば、その後の一般用医薬品の使用の安全性・有効性が高まると思われる。

⑥同様の症状に不適切に使用した場合の危険性

本剤を季節性アレルギー性鼻炎で服用する場合は、好発季節を考えて、その直前から服用を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。したがって、長期間にわたる使用が想定されるが、本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり服用しないように注意が必要である。購入者が不適切に繰り返し使用しないよう、販売時に経過を薬剤師がモニタリングすれば危険性は少ないと考えられる。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

- ・重大な副作用として肝機能障害、黄疸に注意が必要である。
- ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には禁忌とする。
- ・肝機能障害又はその既往歴のある患者では注意する。
- ・腎機能低下患者では注意する。
- ・高齢者では生理機能が低下していることが多いため注意する。
- ・第一世代の抗ヒスタミン薬に比較して少ないものの、「眠気」に関する副作用について注意喚起を必要とする。

(2) 有効性

花粉、ハウスダスト（室内塵）などによるアレルギー性鼻炎の諸症状の緩和および皮膚疾患としての蕁麻疹、湿疹・かぶれによる諸症状の緩和を目的として問題はない。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

①用法・用量

成人（15歳以上）にはオロパタジン塩酸塩として1回5 mgを1日2回服用する。

②効能・効果

花粉、ハウスダスト（室内塵）などによるアレルギー性鼻炎の諸症状の緩和および、皮膚疾患としての蕁麻疹、湿疹・かぶれによる諸症状の緩和

(4) 最大包装量制限

漫然とした長期使用を防ぐために、市販後調査を経て安全性が確認されるまでは、14日分（28錠）とし、安全確認がなされた後は、最大28日分（56錠）とする。

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

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

(6) 薬剤師の研修

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

- ・「鼻アレルギー診療ガイドライン」等の知識
- ・治療効果のモニタリングに関する情報
- ・対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報
- ・繰り返し購入する人への対処方法や助言に関する情報

以上に加えて、製品の使用上の注意などの医薬品情報を薬剤師が適切に把握できる環境を整える必要がある。

(7) 販売実践ガイダンスの要否

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

5. 一般用医薬品として海外での販売状況

2008年12月19日現在、海外でOTC医薬品としては販売されていない。

6. 付帯資料

(1) 医療用医薬品としての開発の経緯

本剤は、協和発酵工業㈱（現 協和発酵キリン株式会社）が創製した、化学構造上両性化合物に属するアレルギー疾患治療剤である。

1980年代初頭から、従来の酸性及び塩基性抗アレルギー剤双方の薬理学的特徴に加え、新たな作用も有するアレルギー性疾患治療剤を創製する目的で、各種誘導体がスクリーニングされた。その結果、本剤は前臨床試験において、主作用である抗ヒスタミン作用に加えて、ヒスタミン、アラキドン酸、トロンボキサン、ロイコトリエンなどの化学伝達物質の遊離抑制作用、タキキニンの遊離抑制作用などを示し、さらに各種アレルギー性疾患モデルにおいて、優れた抗アレルギー作用が確認された。

本剤は国内において1989年から臨床試験を開始し、臨床的に1日2回投与での有用性が認められ、2000年12月にアレロック錠として承認された。再審査期間は2000年12月22日～2006年12月21日の6年間の指定を受けた。

(2) 医療用医薬品の位置付け

本剤は、選択的なH₁受容体遮断作用に加えて、アレルギー反応の原因となる各種ケミカルメディエーター（ヒスタミン、ロイコトリエン、トロンボキサン、PAF等）の産生・遊離に対する抑制作用を併せ持つ第二世代の抗ヒスタミン薬である。また、IL-6とIL-8の産生・遊離、タキキニン遊離、好酸球の遊走にも抑制作用を示す。これらの多彩な作用により優れた抗アレルギー作用を現すと考えられる。動物実験においては、ケトチフェン、エメダ

スチン、プロメタジンに比べて脳内への移行率が低いことが示唆されているので、中枢性の副作用は比較的少ないことが期待される。

(3) 医療用医薬品の有効性

①用量反応試験

●アレルギー性鼻炎

通年性アレルギー性鼻炎患者 234 例を対象に、本剤を 1 回 1 mg、2.5 mg、5 mg の各用量を 1 日 2 回（朝食後及び就寝前）、4 週間投与した（二重盲検比較）。その結果、改善率（「改善」以上）は 2 mg/日投与群では 43.5%、5 mg/日投与群では 53.1%、10 mg/日投与群では 64.7% で、約 10% ずつ用量に伴って増加した。10 mg/日投与群が 2 mg/日投与群に比べ有意に優れていた。

●慢性蕁麻疹

慢性蕁麻疹患者 233 例を対象に、本剤を 1 回 0.2 mg、1 mg、5 mg の各用量を 1 日 2 回（朝食後及び就寝前）、2 週間投与した（二重盲検比較）。その結果、改善率（「改善」以上）は 0.4 mg/日投与群では 58.9%、2 mg/日投与群では 77.1%、10 mg/日投与群では 76.5% で 2 mg/日及び 10 mg/日投与群が 0.4 mg/日投与群に比べ有意に高かった。

②比較試験

●アレルギー性鼻炎の場合

通年性アレルギー性鼻炎患者 211 例を対象に、本剤 10 mg/日、対照薬及びプラセボを 1 日 2 回、治療期間を 4 週としたダブルダミー法による二重盲検試験を実施した。その結果、解析対象 85 例のうち著名改善が 21 例（累積%：24.7）、改善が 32 例（累積%：62.4）、やや改善が 18 例、不変が 12 例、悪化が 2 例であった。これにより本剤の有用性が認められた。

●慢性蕁麻疹の場合

慢性蕁麻疹患者 256 例を対象に、本剤 10 mg/日、対照薬及びプラセボを 1 日 2 回、治療期間を 2 週としたダブルダミー法による二重盲検試験を実施した。その結果、解析対象 112 例のうち著名改善が 58 例（累積%：51.8）、改善が 29 例（累積%：77.7）、やや改善が 12 例、不変が 10 例、悪化が 3 例であった。これにより本剤の有用性が認められた。

(4) 医療用医薬品としての安全性

①副作用

承認時及び使用成績調査・特別調査（長期使用調査）において 9,620 例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は 1,056 例（発現率 11.0%）で、1,402 件であった。主な副作用は眠気 674 件（7.0%）、ALT（GPT）上昇 68 件（0.7%）、倦怠感 53 件（0.6%）、AST（GOT）上昇 46 件（0.5%）、口渇 36 件（0.4%）であった。

②重大な副作用

肝機能障害、黄疸が報告されている。AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、LDH、A1-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

③高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすいので、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

④妊婦・産婦・授乳婦への投与

1) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上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。]

2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行及び出生児の体重増加抑制が報告されている。]

⑤小児に対する投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又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

1) 腎機能低下患者[高い血中濃度が持続するおそれがある。]

2) 肝機能障害のある患者[肝機能障害が悪化するおそれがある。]

⑧相互作用 (併用禁忌)

併用禁忌は設定されていない。

(5) 医療用医薬品としての安定性

有効成分の安定性については長期保存試験 (25℃・60%RH・42 ヶ月)、加速試験 (40℃・75%RH・6 ヶ月)、苛酷試験 (60℃・3 ヶ月、25℃・90%RH・3 ヶ月、白色蛍光灯 1,000Lux・25℃・3 ヶ月) といった各種条件下において確認を行っているが、特に問題となることはない。

(6) 添付文書

参考文献

- 1) アレロック錠のインタビューフォーム (2008 年 10 月版)
- 2) アレロック錠の製品情報概要 (2008 年 10 月版)
- 3) 鼻アレルギー診療ガイドライン 2009
- 4) アレルギー疾患 診断・治療ガイドライン 2007

セチリジン塩酸塩（医療用販売名ジルテック）

1. 一般用医薬品への転用の合理性とその条件

（1）一般用医薬品への転用の合理性及びリスクーベネフィット評価

アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚そう痒症は、日常的に見られる疾患である。重篤な疾患ではないが、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。本剤は本邦において 1998 年に、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症の治療薬として承認されており、医療用医薬品としての実績は十分である。成人に対する用法・用量は 2008 年 10 月に再審査結果が公示されており、効果と安全性については再確認されている。本剤が一般用医薬品として転用されれば、1 日 1 回の服用で十分な効果を発揮することから利便性が高く、消費者の状況に合わせた使用の範囲が広がり、セルフメディケーションに貢献すると考えられる。その際、購入者が薬局で薬剤師によるアセスメントを受けることにより本剤の重大な副作用であるショック・アナフィラキシー様症状、痙攣、肝機能障害・黄疸、血小板減少の発現の予兆を早期に発見したり、あるいは不適正使用や漫然使用を回避したりすることが可能となる。さらに、適切な受診勧奨を薬剤師が行うことで、より迅速な専門医へのアクセスも向上するであろう。

（2）転用の条件

本剤の転用に当たっては、状態の把握や漫然服用の防止、重大な副作用としてのショック・アナフィラキシー様症状、痙攣、肝機能障害・黄疸、血小板減少の早期発見と対処に関する説明・指導のために、販売時には薬剤師の関与が求められる。適切な販売を行うためには、実務につく薬剤師が研修を受けられるような環境を整えるべきである。研修項目は、下記の通りである。

- ・「鼻アレルギー診療ガイドライン」等の知識
- ・治療効果のモニタリングに関する情報
- ・対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報
- ・繰り返し購入する人への対処方法や助言に関する情報

以上に加えて、製品の使用上の注意などの医薬品情報を薬剤師が適切に把握できる環境を整える必要がある。

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

【対象疾患】軽・中等症の成人のアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚掻痒症

【対象となる病態】鼻炎では鼻汁、鼻閉、くしゃみ、涙目、皮膚炎では湿疹、発赤、腫れ、痒み等

【対象疾患の要件】同一の原因物質により繰り返し同一の症状を発現しており、原因

物質の除去が手技的に煩雑である場合。

(2) 一般用医薬品としての効能に対する有効性

【効能】アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒

【有効性】本剤は、国内延べ178施設で実施されたアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症636例（成人）における一般臨床試験及び二重盲検比較試験において有用性が確認されている。10 mgの1日1回の投与により、アレルギー性鼻炎では49.6%に、蕁麻疹では77.3%に、湿疹・皮膚炎では65.9%に、痒疹では57.7%に、皮膚そう痒症では74.5%に中等度改善以上の効果が得られている。

【使用の条件】医療用医薬品ジルテック錠と同様に、10 mgを1日1回経口投与とする。投与期間について、鼻アレルギー診療ガイドラインでは、第二世代の抗ヒスタミン薬は比較的即効性はあるものの十分な効果を得るのに2週間程度を要するとされている。既スイッチ・OTC薬のケトチフェン、アゼラスチンでは1週間程度を目安とし、2週間で効果が見られない場合は医師又は薬剤師に相談することとしていることから、本剤に関しても同様とすることが望ましい。なお、本剤の5 mg錠と1.25%ドライシロップの小児に対する用法・用量については再審査期間中であるため、当面は成人への使用に限定する。

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

ピルジカイニド塩酸塩水和物との併用に注意する。機序は明らかではないが、併用により両剤の血中濃度が上昇し、ピルジカイニド塩酸塩水和物の副作用が発現したとの報告がある。

②留意すべき副作用とその対処法

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、初期症状（呼吸困難、血圧低下、蕁麻疹、発赤等）の観察および注意喚起を十分に行い、異常が認められた場合には服用を中止し、医師又は薬剤師に相談させる。

痙攣が現れることがあるので、異常が認められた場合には服用を中止し、医師又は薬剤師に相談させる。

肝機能障害、黄疸が現れることがあるので、初期症状（全身倦怠感、食欲不振、発熱、嘔気・嘔吐等）の観察、および注意喚起を十分に行い、異常が認められた場合には服用を中止し、医師又は薬剤師に相談させる。

血小板減少が現れることがあるので、異常が認められた場合には服用を中止し、医師又は薬剤師に相談させる。

副作用として眠気を催すことがあるので、服用後に車の運転や危険な作業を行わないよ

う注意する。

③購入者による的確な症状・疾患把握の可否

アレルギー性鼻炎や皮膚疾患の諸症状は自覚症状が明確なため、的確に症状・疾患の把握が可能であると考えられる。

④重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響（推定）

アレルギー性鼻炎や皮膚疾患は、いずれも非改善もしくは悪化した場合は容易に自己判断できるので、その際に医師又は薬剤師に相談することで対応は可能である。

⑤医師への初回診察が必要かどうか

アレルギー性鼻炎あるいは慢性蕁麻疹であるとの確定診断を一度医師から受けておけば、その後の一般用医薬品の使用の安全性・有効性が高まると思われる。

⑥同様の症状に不適切に使用した場合の危険性

本剤を季節性のアレルギー性鼻炎で服用する場合は、好発季節を考えて、その直前から服用を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。したがって、長期間にわたる使用が想定されるが、本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり服用しないように注意が必要である。購入者が不適切に繰り返し使用しないよう、販売時に経過を薬剤師がモニタリングすれば危険性は少ないと考えられる。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

- ・本剤の成分又はヒドロキシジンに対し過敏症の既往歴のある患者には禁忌とする。
- ・肝障害又は腎障害のある患者には慎重投与とする。
- ・高齢者では生理機能が低下していることが多いため注意する。
- ・てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者では、痙攣を発現するおそれがあるので注意する。
- ・第一世代の抗ヒスタミン薬に比較して少ないものの、「眠気」に関する副作用について注意喚起を必要とする。

(2) 有効性

花粉、ハウスダスト（室内塵）などによるアレルギー性鼻炎の諸症状の緩和および皮膚疾患としての蕁麻疹、湿疹・かぶれによる諸症状の緩和を目的として問題はない。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

①用法・用量

成人（15歳以上）にはセチリジン塩酸塩として1回10 mgを1日1回服用する。

②効能・効果

花粉、ハウスダスト（室内塵）などによるアレルギー性鼻炎の諸症状の緩和および、皮

膚疾患としての蕁麻疹、湿疹・かぶれによる諸症状の緩和

(4) 最大包装量制限

漫然とした長期使用を防ぐために、市販後調査を経て安全性が確認されるまでは、14 日分（14 錠）とし、安全確認がなされた後は、最大 28 日分（28 錠）とする。

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

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

(6) 薬剤師の研修

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

- ・「鼻アレルギー診療ガイドライン」等の知識
- ・治療効果のモニタリングに関する情報
- ・対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報
- ・繰り返し購入する人への対処方法や助言に関する情報

以上に加えて、製品の使用上の注意などの医薬品情報を薬剤師が適切に把握できる環境を整える必要がある。

(7) 販売実践ガイダンスの要否

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

5. 一般用医薬品として海外での販売状況

セチリジンは、2008 年 12 月 19 日現在、イギリス、アイルランド、ベルギー、オランダ、フランス、ドイツ、オーストリア、イタリア、スペイン、デンマーク、スウェーデン、フィンランド、カナダ、アメリカ、メキシコ、ニュージーランド、オーストラリア、フィリピン、シンガポール、中国、韓国で OTC 薬にスイッチされている。最近では、2007 年にアメリカで、2008 年に中国でスイッチされている。

6. 付帯資料

(1) 医療用医薬品としての開発の経緯

本剤はベルギーの UCB 社で開発された抗アレルギー薬で、1986 年ベルギーにおいてアレルギー性鼻炎、蕁麻疹の治療薬として承認された。その後、ヨーロッパ、アメリカをはじめ、119 カ国で発売又は承認されており、豊富な臨床実績がある。

本邦においては1988年より臨床試験を開始し、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚掻痒症に有用性が認められ、1998年に承認された。ジルテック錠5、同錠10の成人に対する用法・用量は1998年6月30日～2004年6月29日まで6年間の再審査期間が指定され、2008年10月に結果が公示されている。そして、2005年に成人用ドライシロップ剤が承認され、2009年には2歳以上、15歳未満の小児への用法・用量が承認された。また、同時にジルテック錠5については7歳以上15歳未満の小児への用法・用量が承認された。同錠5及びドライシロップの小児に対する用法・用量については2009年4月22日～2013年4月21日までの4年間の再審査機関が指定された。

(2) 医療用医薬品の位置付け

本剤は、肥満細胞からのケミカルメディエーター遊離に対する抑制作用を併せ持つ第二世代の抗ヒスタミン薬で、アレルギー反応の即時相と遅発相の両者に有効である。即時相では強いヒスタミンH₁受容体遮断作用が特徴であり、遅発相では好酸球の遊走を抑制する。吸収がよく、本剤自体が作用を発揮するため作用発現は速く、また効果は24時間持続するため、1日1回の服用で十分な治療効果を期待できる。動物実験では脳への移行がほとんど認められず、また、ヒスタミンH₁受容体に対する選択性が高いため、中枢抑制作用や抗コリン作用による副作用の発現は第一世代抗ヒスタミン薬に比べて少ない。

(3) 医療用医薬品の有効性

①用量反応試験

●通年性アレルギー性鼻炎

1日1回5mg(5mg錠1錠)、10mg(10mg錠1錠)、20mg(10mg錠2錠)を2週間投与した結果、最終全般改善度の「中等度改善」以上の改善率で10mg群が5mg群に比べ優れる傾向が認められた。また、概括安全度に差は認められなかったものの、20mgで倦怠感の発現が認められた。これらのことより、至適用量は1日1回10mg投与が適当とされた。

●慢性蕁麻疹

1日1回5mg(5mg錠1錠)、10mg(10mg錠1錠)、20mg(10mg錠2錠)を2週間投与した結果、最終全般改善度の「中等度改善」以上の改善率と概括安全度で3群間に差は認められなかったが、副作用の件数は用量の増加に伴い上昇した。これらのことより、至適用量は1日1回10mg投与が適当とされた。

②比較試験

●通年性アレルギー性鼻炎

1日1回10mg(10mg錠1錠)をケトチフェン1mg×2回/日を対照として4週間投与した結果、全般改善度ではケトチフェン群と同等であったが、概括安全度では本剤がケトチフェン群に比べ有意に優れていた。

●慢性蕁麻疹

1日1回10mg(10mg錠1錠)をケトチフェン1mg×2回/日を対照として2週間投与した結果、全般改善度ではケトチフェン群と同等であったが、概括安全度では本剤がケトチフェン群に比べ有意に優れていた。

(4) 医療用医薬品としての安全性

①副作用

承認時までの成人を対象とした調査1,396例中189例(13.5%)に副作用又は臨床検査値の異常変動が認められた。副作用は1,396例中140例(10.0%)にみられ、主なものは眠気84例(6.0%)、倦怠感12例(0.9%)、口渇9例(0.6%)、嘔気7例(0.5%)であった。また、主な臨床検査値の異常変動はAST(GOT)上昇1.4%(17/1,182例)、ALT(GPT)上昇1.5%(18/1,181例)、好酸球増多0.8%(9/1,114例)、総ビリルビン上昇0.5%(6/1,133例)であった。

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

②重大な副作用

ショック・アナフィラキシー様症状、痙攣、肝機能障害・黄疸、血小板減少が報告されている。

③高齢者への投与

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

④妊婦・産婦・授乳婦への投与

(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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット、イヌ)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

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

⑥禁忌

本剤の成分又はヒドロキシジンに対し過敏症の既往歴のある患者

⑦慎重投与

- 1) 腎障害のある患者[高い血中濃度が持続するおそれがある。]
- 2) 肝障害のある患者[高い血中濃度が持続するおそれがある。]

3) 高齢者[高い血中濃度が持続するおそれがある。]

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

⑧相互作用 (併用禁忌のみ)

併用禁忌は設定されていない

(5) 医療用医薬品としての安定性

有効成分の安定性については、苛酷試験の各種条件下において、温度 (50℃・暗所・3 ヶ月)、湿度 (25℃・85%RH・暗所・3 ヶ月、40℃・75%RH・暗所)、光 (室温・1000 lux・50 日) に対する安定性の確認を行っているが、変化を認めず安定であった。また、長期保存試験 (室温・暗所・36 ヶ月) においても変化を認めず安定であった。

(6) 添付文書

参考文献

- 1) ジルテック錠・ジルテックドライシロップのインタビューフォーム (2009 年 4 月第 10 版)
- 2) 鼻アレルギー診療ガイドライン 2009
- 3) アレルギー疾患 診断・治療ガイドライン 2007