

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

高脂血症治療剤

心身症（更年期障害、過敏性腸症候群）治療剤

ハイゼット錠 25mg

ハイゼット錠 50mg

ハイゼット細粒 20%

ガンマオリザノール製剤

Hi-z[®] tablets 25^{mg}・50^{mg} / Hi-z[®] fine granules 20%

剤形	ハイゼット錠 25mg : 糖衣錠 ハイゼット錠 50mg : 糖衣錠 ハイゼット細粒 20% : 細粒剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	ハイゼット錠 25mg : 1錠中 ガンマオリザノール 25mg ハイゼット錠 50mg : 1錠中 ガンマオリザノール 50mg ハイゼット細粒 20% : 1g中 ガンマオリザノール 200mg
一般名	和名：ガンマオリザノール（JAN） 洋名：Gamma Oryzanol（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	ハイゼット錠 25mg : 2006年 1月 30日 製造販売承認年月日：ハイゼット錠 50mg : 2006年 1月 30日 ハイゼット細粒 20% : 2006年 2月 16日
	ハイゼット錠 25mg : 2006年 6月 9日 薬価基準収載年月日：ハイゼット錠 50mg : 2006年 6月 9日 ハイゼット細粒 20% : 2006年 6月 9日
	ハイゼット錠 25mg : 1970年 6月（旧販売名の年月日） 発売年月日：ハイゼット錠 50mg : 1971年 1月（旧販売名の年月日） ハイゼット細粒 20% : 1974年 5月（旧販売名の年月日）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：大塚製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大塚製薬株式会社 医薬情報センター TEL：0120-189-840 FAX：03-6717-1414 http://www.otsuka.co.jp/medical/

本 I F は 2016 年 8 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。
ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯..... 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性..... 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名..... 2
2. 一般名..... 2
3. 構造式又は示性式..... 2
4. 分子式及び分子量..... 2
5. 化学名（命名法）..... 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... 2
7. CAS 登録番号..... 2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質..... 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性..... 3
3. 有効成分の確認試験法..... 3
4. 有効成分の定量法..... 3

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形..... 4
2. 製剤の組成..... 4
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意..... 5
4. 製剤の各種条件下における安定性..... 5
5. 調製法及び溶解後の安定性..... 5
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）..... 5
7. 溶出性..... 5
8. 生物学的試験法..... 5
9. 製剤中の有効成分の確認試験法..... 6
10. 製剤中の有効成分の定量法..... 6
11. 力価..... 6
12. 混入する可能性のある夾雑物..... 6
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報..... 6
14. その他..... 6

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果..... 7
2. 用法及び用量..... 7
3. 臨床成績..... 7

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群..... 11

2. 薬理作用	11
---------	----

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	17
2. 薬物速度論的パラメータ	18
3. 吸収	18
4. 分布	18
5. 代謝	18
6. 排泄	19
7. トランスポーターに関する情報	19
8. 透析等による除去率	19

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	20
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	20
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	20
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	20
5. 慎重投与内容とその理由	20
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20
7. 相互作用	21
8. 副作用	21
9. 高齢者への投与	24
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	24
11. 小児等への投与	25
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
13. 過量投与	25
14. 適用上の注意	25
15. その他の注意	25
16. その他	25

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	26
2. 毒性試験	26

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	28
2. 有効期間又は使用期限	28
3. 貯法・保存条件	28
4. 薬剤取扱い上の注意点	28
5. 承認条件等	28
6. 包装	28
7. 容器の材質	28
8. 同一成分・同効薬	28
9. 国際誕生年月日	29

10. 製造販売承認年月日及び承認番号	29
11. 薬価基準収載年月日	29
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	29
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	29
14. 再審査期間	31
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	31
16. 各種コード	31
17. 保険給付上の注意	31

XI. 文献

1. 引用文献	32
2. その他の参考文献	32

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	33
2. 海外における臨床支援情報	33

XIII. 備考

その他の関連資料	34
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ハイゼットは、内分泌系、自律神経系の中枢でもある間脳視床下部及び大脳辺縁系に直接作用し、この機能失調によって起こる種々の症状の改善作用及びコレステロールの消化管吸収抑制を主作用とする血清コレステロール低下作用を併せもつ薬剤である。

1953年 ガンマオリザノール抽出

・東京工業試験所の土屋、金子らは、米糠油より植物ステロール及びトリテルペンアルコール類のフェルラ酸エステルであるガンマオリザノールを抽出した。

1968年 3月 ハイゼット錠25・50承認

1970年 6月 ハイゼット錠25発売

1971年 1月 ハイゼット錠50発売

1972年 7月 ハイゼット細粒承認

1974年 5月 ハイゼット細粒発売

1986年 9月 高脂質血症の効能追加

1987年 1月 再評価結果に基づく効能・効果、用法・用量の一部変更承認

1989年 9月 再評価結果に基づく効能・効果、用法・用量の一部変更承認

1992年12月 高脂質血症の再審査結果通知（効能・効果、用法・用量に変更なし）

1997年 9月 再評価結果に基づく効能・効果、用法・用量の一部変更承認

2006年 1月 ハイゼット錠50の販売名をハイゼット錠50mgに変更*

2006年 1月 ハイゼット錠25の販売名をハイゼット錠25mgに変更*

2006年 2月 ハイゼット細粒の販売名をハイゼット細粒20%に変更*

*：平成12年9月19日付 医薬発第935号

「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づく販売名の変更の承認

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 血清総コレステロール、血清トリグリセライドを低下させ、低値のHDL-コレステロールを上昇させる。

(2) 血清過酸化脂質の低下作用を示す。

(3) 高脂質血症以外に次の効能・効果が認められている。

心身症（更年期障害、過敏性腸症候群）における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ

(4) 調査症例12,637例中、副作用が認められたのは168例(1.33%)であり、主なものは、嘔気・嘔吐26件(0.21%)、眠気19件(0.15%)、下痢・軟便13件(0.10%)などであった(承認時、再審査終了時及び再評価終了時)。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ハイゼット錠25mg、ハイゼット錠50mg、ハイゼット細粒20%

(2) 洋名

Hi-z tablets 25mg、Hi-z tablets 50mg、Hi-z fine granules 20%

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ガンマオリザノール（JAN）

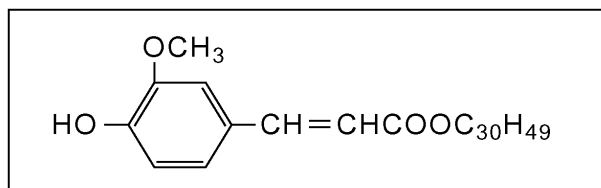
(2) 洋名（命名法）

Gamma Oryzanol（JAN）

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₄₀H₅₈O₄

分子量：602.9

5. 化学名（命名法）

9,19-Cyclo-9 β -lanost-24-en-3 β -ol 4-hydroxy-3-methoxycinamate

（1996年 医薬品一般名称辞典（財）日本公定書協会による）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

γ -Oryzanol

7. CAS登録番号

11042-64-1

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末で、におい及び味はない。

(2) 溶解性

アセトン、クロロホルム又はベンゼンにやや溶けやすく、メタノール又はエタノール（95）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：127～130℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：+30～+34°（乾燥後、10g、クロロホルム、50mL、100mm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

〔有効成分の安定性〕

試験の種類	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	室温	5年	変化なし
苛酷試験	50℃	2年	
	37℃ 75%RH		
	日光照射下	6箇月	

3. 有効成分の確認試験法

(1) 紫外吸収スペクトル

極大吸収波長：231nm、291nm及び315nm

(2) 赤外吸収スペクトル

日局一般試験法「赤外吸収スペクトラム測定法 (1)臭化カリウム錠剤法」

波数 3,540 cm^{-1} 、2,941 cm^{-1} 、2,868 cm^{-1} 、1,706 cm^{-1} 及び1,267 cm^{-1} に吸収を認める

(3) 本品10mgを水酸化カリウム・エタノール試液10mLに加温溶解するとき、黄色を呈する

4. 有効成分の定量法

方法：吸光度測定法







溶液：n-ヘプタン

測定波長：315nm付近

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	区別	表面	裏面	側面	色調	
ハイゼット錠25mg	糖衣錠				光沢のある白色扁平球状	
		直径：8.2mm、厚さ：4.8mm、重量：約235mg				
ハイゼット錠50mg	糖衣錠				光沢のある白色扁平球状	
		直径：8.2mm、厚さ：4.8mm、重量：約235mg				
ハイゼット細粒20%	顆粒剤	色調		形状	味	におい
		白色～微黄白色		細粒	微甘味	なし

(2) 製剤の物性

販売名	崩壊試験	硬度(kg)	
ハイゼット錠25mg	日本薬局方（日局14）一般試験法崩壊試験法(2)適当なコーティング剤で剤皮を施した錠剤に準じて試験を行うとき、これに適合する。	5～6	
ハイゼット錠50mg			
ハイゼット細粒20%	粒度分布	安息角	逃飛率
	日本薬局方（日局16）製剤総則1.3.顆粒剤の細粒の規格に適合する。	38±2°	10～14%

(3) 識別コード

ハイゼット錠25mg：OG02

ハイゼット錠50mg：OG01

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

販売名	有効成分の含量	添加物
ハイゼット錠25mg	1錠中ガンマオリザノール25mg含有	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、合成ケイ酸アルミニウム、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、タルク、ステアリン酸マグネシウム、精製セラック、ヒプロメロース、精製白糖、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム末、マクロゴール6000、酸化チタン、カルナウバロウ
ハイゼット錠50mg	1錠中ガンマオリザノール50mg含有	結晶セルロース、トウモロコシデンプン、カルメロースカルシウム、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、タルク、ステアリン酸マグネシウム、精製セラック、ヒプロメロース、精製白糖、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム末、マクロゴール6000、酸化チタン、カルナウバロウ
ハイゼット細粒20%	1g中ガンマオリザノール200mg含有	トウモロコシデンプン、D-マンニトール、乳糖水和物、軽質無水ケイ酸、ポリビニルアルコール（部分けん化物）

(2) 添加物

(1)の項参照

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

〔ハイゼット錠25mg・50mgの安定性〕

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期安定性試験	25℃ 60%RH	PTP紙箱入り	5年	変化なし
		ガラス瓶		変化なし
苛酷試験	40℃ 75%RH	PTP	3箇月	変化なし
	30℃ 75%RH	ガラス瓶（開放）	3箇月	変化なし
	1,000 lx	ガラスシャーレ（開放）*	50日 (120万lx)	60万lx：変化なし 120万lx：灰色を帯びた白色に変化、ほか変化なし

測定項目：性状、崩壊試験、含量等

*：ポリ塩化ビニリデンフィルムで覆う

〔ハイゼット細粒20%の安定性〕

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期安定性試験	25℃ 60%RH	ヒートシール／ ポリエチレン袋	60箇月	変化なし
		ポリエチレン瓶		
苛酷試験	50℃	ヒートシール及び ポリエチレン瓶	6箇月	
	40℃		24箇月	
	40℃ 75%RH		12箇月	
	25℃ 75%RH		18箇月	
	室内散光	ヒートシール	3箇月	

測定項目：性状、確認試験、水分、粒度試験、含量等

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

ハイゼット細粒20%との併用が予想される薬剤との配合変化の詳細を「Ⅷ. 備考 その他の関連資料」の項に記載。

7. 溶出性

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法
- (1) 紫外吸収スペクトル
極大吸収波長：231nm、291nm及び315nm
 - (2) 水酸化カリウム・エタノール試液との反応
液は黄色を呈する。
10. 製剤中の有効成分の定量法
- 方法：吸光度測定法
 - 溶液：n-ヘプタン
 - 測定：315nm付近
11. 力価
- 該当しない
12. 混入する可能性のある夾雑物
- 該当資料なし
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報
- 該当資料なし
14. その他
- 該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- ・高脂質血症
- ・心身症（更年期障害、過敏性腸症候群）における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ

2. 用法及び用量

ハイゼット錠25mg・50mg：

高脂質血症にはガンマオリザノールとして、通常成人1日300mgを3回に分けて食後に経口投与する。

心身症における身体症候並びに不安・緊張・抑うつにはガンマオリザノールとして、通常成人1日10～50mgを経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

ただし、過敏性腸症候群に用いる場合は、1日最高50mgまでとする。

ハイゼット細粒20%：

高脂質血症にはガンマオリザノールとして、通常成人1日300mg（本剤1.5g、分包の場合は3包）を3回に分けて食後に経口投与する。

心身症における身体症候並びに不安・緊張・抑うつにはガンマオリザノールとして、通常成人1日10～50mg（本剤50～250mg）を経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

ただし、過敏性腸症候群に用いる場合は、1日最高50mg（本剤250mg）までとする。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

1) 高脂質血症^{1～6)}

国内で実施した多施設二重盲検比較試験を含む臨床試験において、ガンマオリザノール 300mg/日投与によりコレステロールが10%以上低下した症例は37.2%（346/929例）であり、トリグリセライドが20%以上低下した症例は35.9%（331/923例）であった。血清HDL-コレステロールは前値45mg/dL未満例において有意に上昇した。また、血清過酸化脂質も低下した。長期投与（1年～2年、118例）は全投与期において、安定した血清総コレステロール低下作用を示した。

小坂樹徳ほか：Geriat. Med., **21**(4), 677-699, 1983

秦 葭哉ほか：Geriat. Med., **19**(12), 1813-1840, 1981

味村啓司ほか：Geriat. Med., **20**(12), 2089-2096, 1982

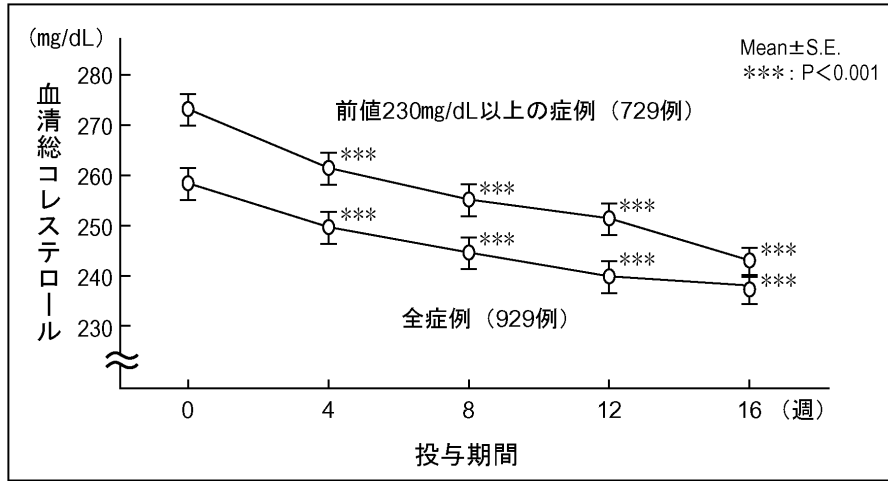
熊谷 明ほか：Geriat. Med., **21**(6), 1078-1098, 1983

五島雄一郎ほか：Geriat. Med., **21**(11), 2039-2057, 1983

折茂 肇ほか：新薬と臨床, **32**(10), 1542-1561, 1983

① 血清総コレステロール低下作用⁷⁾

国内で実施した多施設二重盲検比較試験¹⁾を含む臨床試験においてガンマオリザノールとして300mg/日投与により血清総コレステロールが10%以上低下した症例は37.2%（346/929例）であった。そして血清総コレステロールは、ガンマオリザノールとして300mg/日投与開始4週間後より有意に低下することが認められた（ $P < 0.001$ ）。特に前値が230mg/dL以上の高値例において顕著であり、投与期間が長くなるほど強い低下作用が示された。



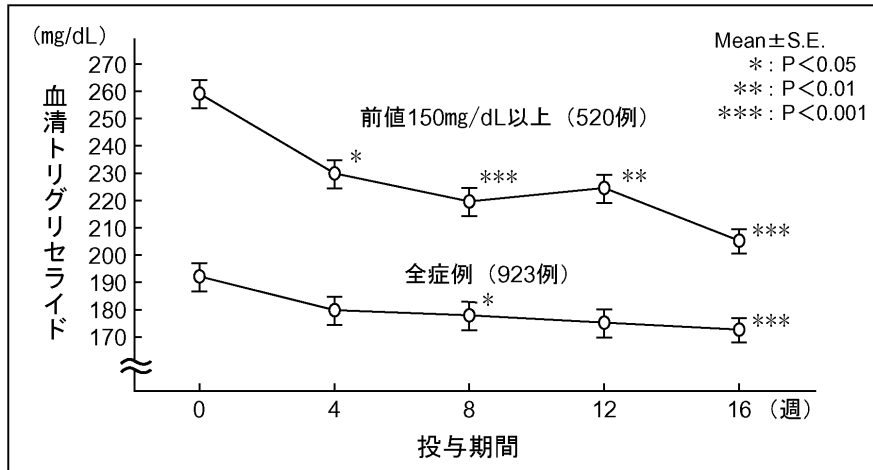
(社内集計)

〔血清総コレステロール低下作用〕

蔵田貴司：社内資料（高脂血症における臨床効果），1986

② 血清トリグリセライド低下作用⁷⁾

国内で実施した多施設二重盲検比較試験¹⁾を含む臨床試験において、血清トリグリセライドが20%以上低下した症例は35.9% (331/923例)であり、血清トリグリセライドは、ガンマオリザノールとして300mg/日投与開始4週後より有意に低下することが認められた (P<0.05)。特に前値が150mg/dL以上の高値例において顕著であり、投与期間が長くなるほど強い低下作用が示された。



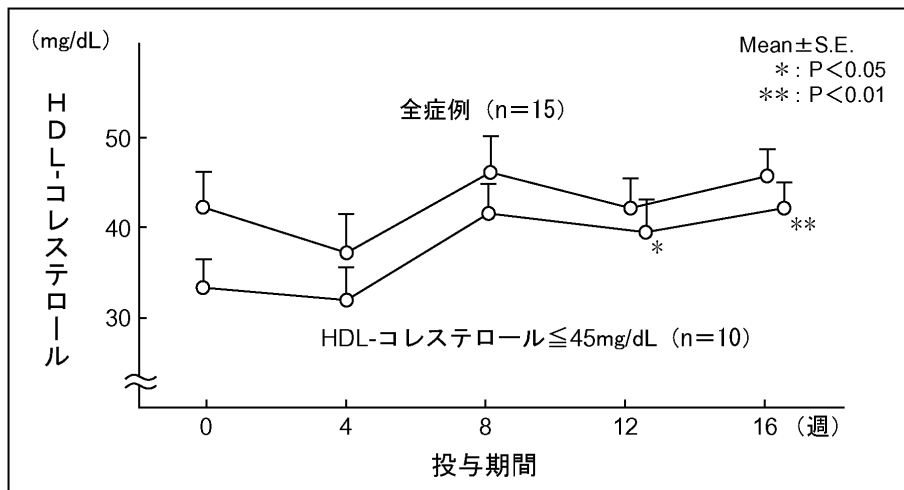
(社内集計)

〔血清トリグリセライド低下作用〕

蔵田貴司：社内資料(高脂血症における臨床効果), 1986

③ HDL-コレステロール増加作用⁷⁾

ガンマオリザノールとして300mg/日を投与した15例においてHDL-コレステロールの推移が検討されたが、前値が45mg/dL以下の症例においてHDL-コレステロールは徐々に増加し、12週後に有意な上昇を示した。



〔HDL コレステロール増加作用〕

蔵田貴司：社内資料(高脂血症における臨床効果), 1986

2) その他の効能に対する効果^{8~10)}

総計315例について実施された多施設二重盲検比較試験を含む臨床試験の結果、更年期障害、過敏性大腸症候群に対する有効率はそれぞれ68.6% (83/121例)、68.4% (108/158例)であった。

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

高脂血症患者に対し用量の検討はそれまでに得られていた成績を参考に、ガンマオリザノールとして1日75mg、150mg、300mg及び600mgの4用量を選択し、全国多施設共同で群間比較試験⁵⁾を行った。その結果、血清総コレステロールの改善で300mg及び600mgの両投与群が75mg及び150mgという低用量群の成績に比べ有意に優っており、300mgと600mg投与群との間では差が認められなかったから、1日投与量としては300mgが妥当であろうと判断された。

秦 葭哉ほか：Geriat. Med., **19**(12), 1813-1840, 1981

注意：ハイゼット錠 25mg・50mg、ハイゼット細粒 20%の承認された用法・用量は以下のとおりである。
 高脂質血症：ガンマオリザノールとして、通常成人 1日 300mg（ハイゼット細粒 20% 1.5g、分包の場合は 3包）を 3回に分けて食後に経口投与する。
 心身症における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ：ガンマオリザノールとして、通常成人 1日 10～50mg（ハイゼット細粒 20% 50～250mg）を経口投与する。
 なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、過敏性腸症候群に用いる場合は、1日最高 50mg（ハイゼット細粒 20% 250mg）までとする。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

高脂血症患者に対しガンマオリザノールとしてプラセボ的な効果しか示さなかった1日75mgを対照に二重盲検比較試験^{1,5,6)}を行った。その結果、300mg投与群は75mg投与群の成績に比べ、全般改善度、有用度で有意に上回り、安全度では両群間に差は認められなかった。血清総コレステロールの改善度も300mg投与群が75mg投与群の成績を有意に上回っていた。

小坂樹徳ほか：Geriat. Med., **21**(4), 677-699, 1983

五島雄一郎ほか：Geriat. Med., **21**(11), 2039-2057, 1983

折茂 肇ほか：新薬と臨床, **32**(10), 1542-1561, 1983

3) 安全性試験

高脂質血症患者118例に対し、ガンマオリザノール300mg/日を1年以上投与した⁶⁾。
その結果、血清コレステロールは安定した低下率を示し血清トリグリセライドは前値150mg/dL以上の例で有意な低下を示した。副作用として1例に軽度な不快感がみられたが関連性は不明であった。

折茂 肇ほか：新薬と臨床, **32**(10), 1542-1561, 1983

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

① 使用成績調査（高脂質血症）

昭和61年9月より平成2年9月までに実施された高脂質血症を対象とした使用成績調査で収集された9,708例で、うち高脂質血症に使用された症例は9,698例であった。

著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能の6段階で評価した結果は表に示すとおりであり、改善以上の改善率は55.1%、やや改善以上の改善率は80.0%であった。

〔使用成績調査の概要〕

	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	合計
症例数	2,103	3,106	2,361	1,487	405	236	9,698
累積改善率 (%)	22.2	55.1	80.0	—	—		

上段：症例数 下段：累積改善率 (%) 判定不能は除く

② 特別調査

該当資料なし

③ 市販後臨床試験

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

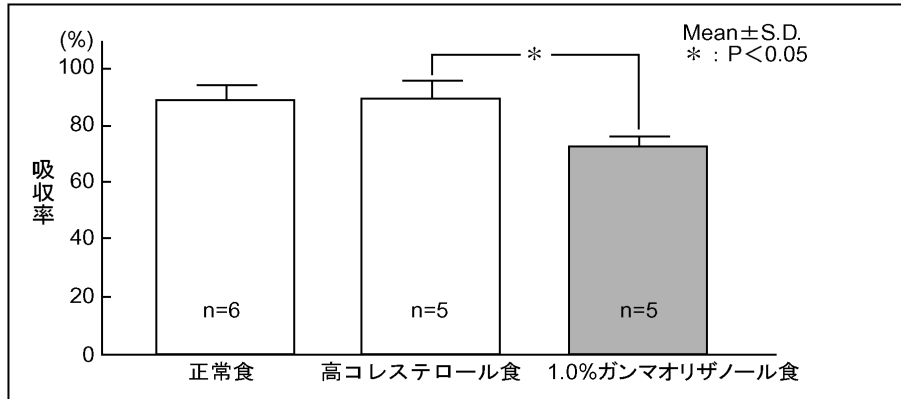
高脂血症治療剤：クロフィブラート系製剤、プロブコール、プラバスタチンナトリウム等

心身症（更年期障害、過敏性腸症候群）における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ改善剤：トフィソパム

2. 薬理作用

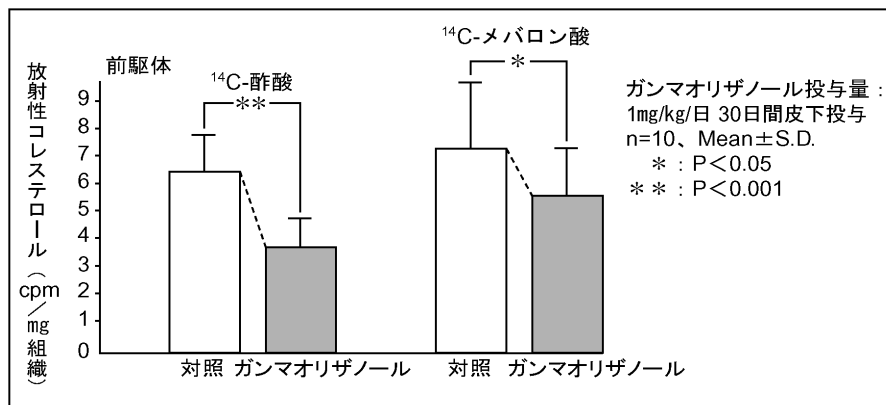
(1) 作用部位・作用機序（ラット）^{11,12)}

血清総コレステロール低下の作用機序としては、コレステロールの消化管吸収抑制が主作用であり、コレステロール合成の阻害作用及びコレステロールの異化排泄促進作用の関与も考えられる。



〔コレステロールの吸収抑制作用（ラット）〕

高コレステロール食摂取ラットにガンマオリザノールを1.0%混餌投与して、コレステロールの吸収率の変化について検討すると、投与5週間後の消化管においてコレステロールの吸収率が有意に低下していることが認められた。



〔コレステロールの生合成抑制作用（マウス）〕

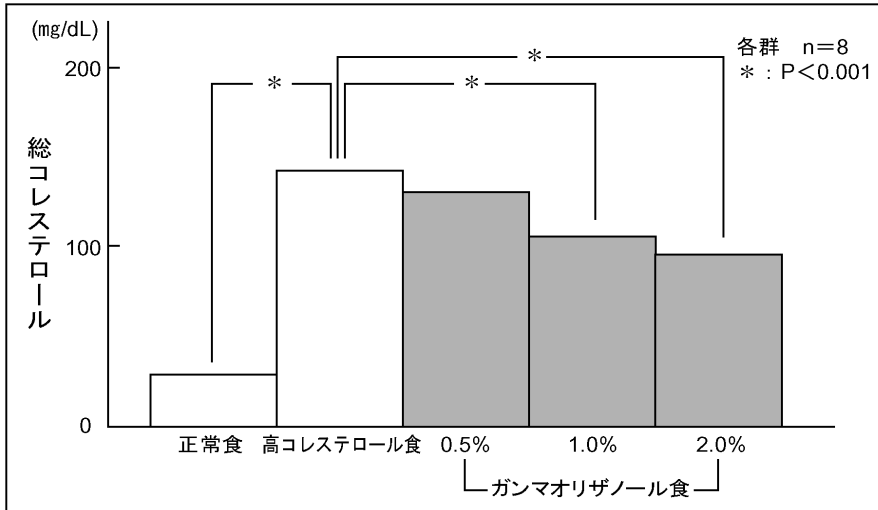
正常マウスにガンマオリザノール皮下投与後、1-¹⁴C-酢酸及び2-¹⁴C-dL-メバロン酸を投与し、肝臓中のコレステロールを測定した結果、ガンマオリザノールは酢酸及びメバロン酸からコレステロールの生合成を有意に抑制することが認められた。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

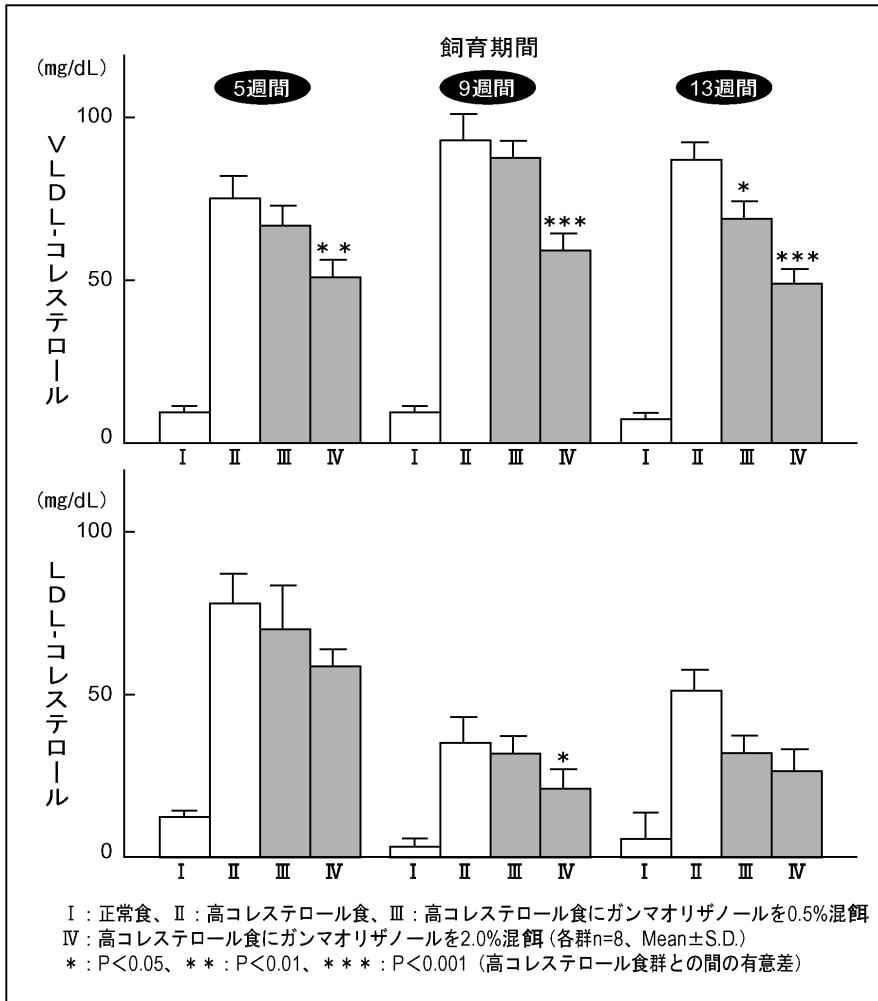
1) 脂質代謝

① 血清脂質低下作用（ラット）^{11,13,14)}

高コレステロール食摂取マウス、ラット、ウサギの血清総コレステロールを有意に低下させた。このコレステロール低下作用は VLDL-コレステロール及び LDL-コレステロール低下に基づくものであった。また、ウサギにおいてはリン脂質の有意な低下も認められた。



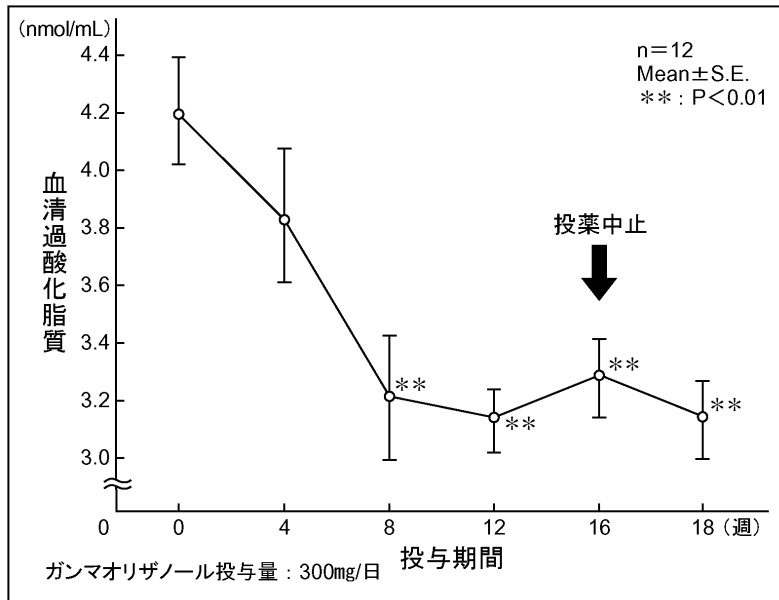
〔高コレステロール食摂取ラットの血清脂質に対する作用〕



〔高コレステロール食摂取ラットの血清リポ蛋白に対する作用〕

② 血清過酸化脂質低下作用¹⁵⁾

ガンマオリザノール300mg/日の投与により高脂質血症患者の血清過酸化脂質を有意に低下させた。

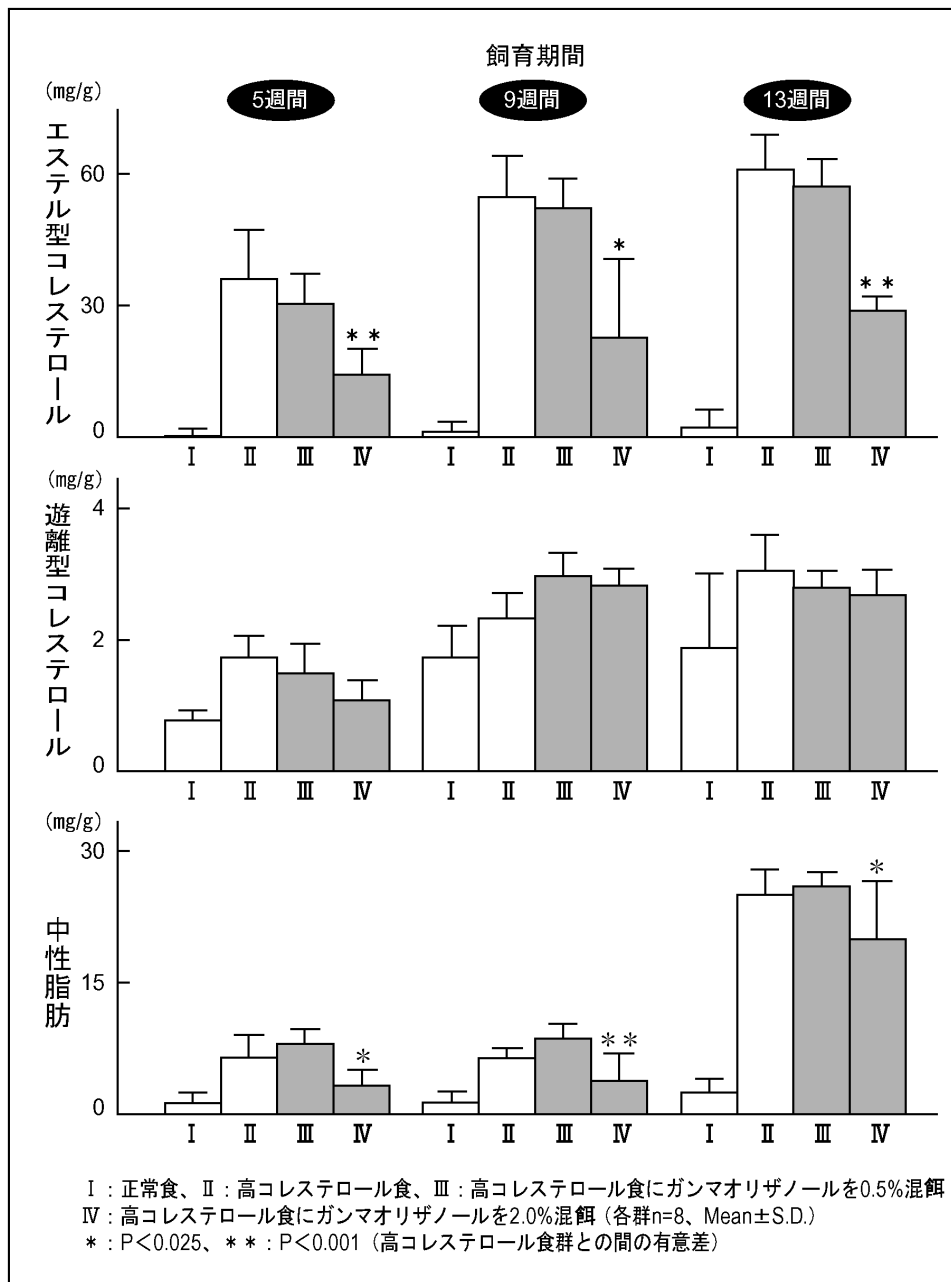


〔血清過酸化脂質低下作用〕

高脂質血症患者12名にガンマオリザノールとして300mg/日を投与した結果、投与8週後より有意に血清過酸化脂質を低下させた。更に投薬中止2週後においてもその効果は持続していた。

③ 肝臓脂質に対する効果 (ラット)^{13,14)}

高コレステロール食摂取ラット、ウサギの肝臓コレステロール、特にエステル型コレステロールの低下作用を示した。ラットにおいては中性脂肪も有意に低下させた。



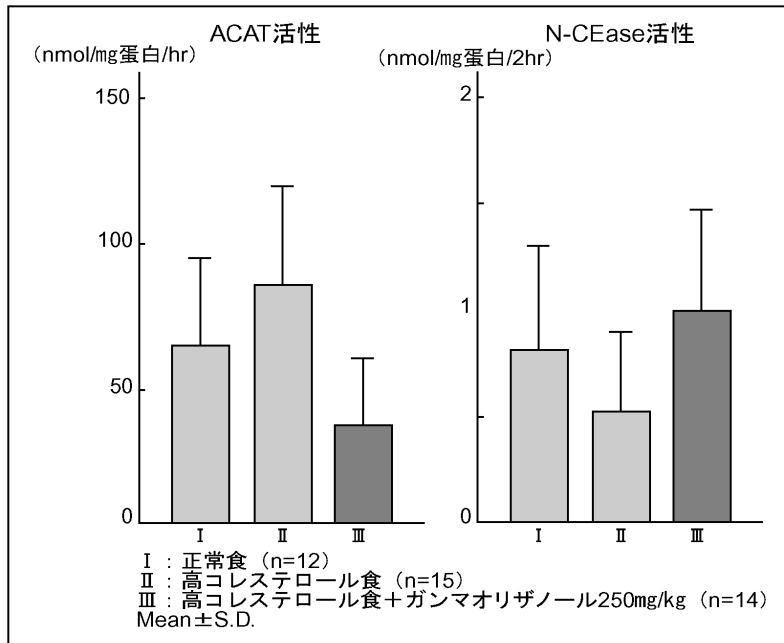
〔肝臓脂質低下作用 (ラット)〕

高コレステロール食摂取ラットにガンマオリザノールを混餌投与して肝臓脂質に対する作用について検討した。

その結果、高コレステロール食摂取により上昇した肝臓中のコレステロール、特にエステル型コレステロールを著明に低下させることが、また、2.0%混餌投与では中性脂肪も低下させることが認められた。

④ 動脈壁における効果 (ラット)^{14,16)}

高コレステロール食摂取ラットにおいて動脈壁内の中性コレステロールエステラーゼ活性 (N-CEase活性) を有意に亢進しアシル-CoAコレステロールアシルトランスフェラーゼ活性 (ACAT活性) を有意に抑制することにより、動脈壁内のエステル型コレステロールの蓄積を阻止する方向に作用することが示唆された。また、高コレステロール食摂取ウサギの大動脈形成される粥状硬化病変は、血清脂質の低下に伴い軽減した。また、高コレステロール食摂取ウサギにガンマオリザノールを混餌投与して粥状硬化病変について検討すると血清脂質の低下に伴い大動脈に形成される粥状硬化病変が軽減することが認められた。

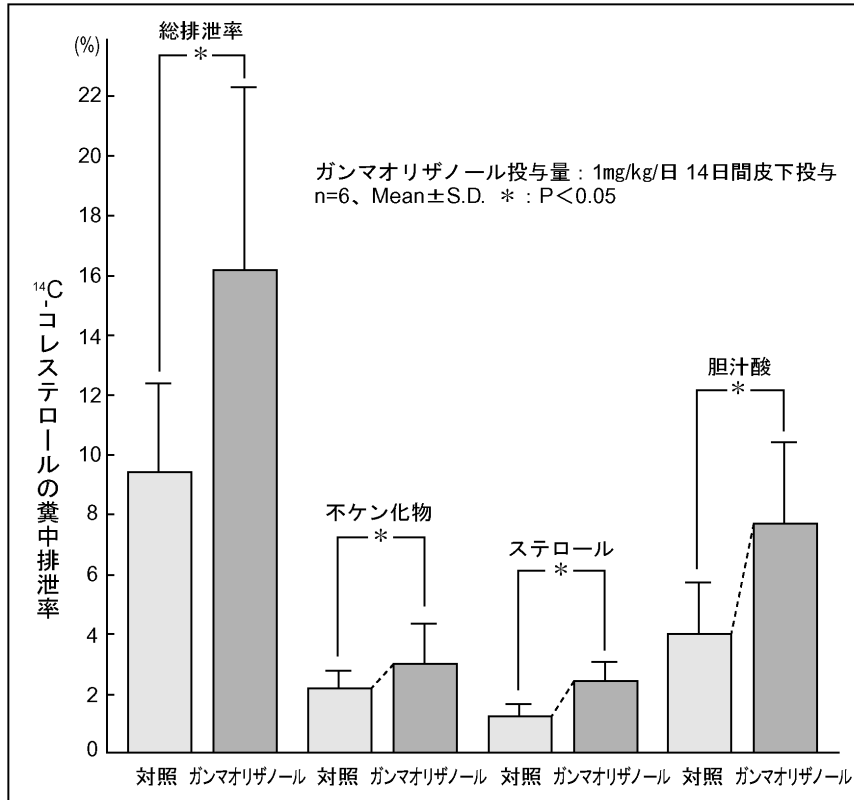


〔動脈壁における作用 (ラット)〕

コレステロール食少量負荷ラットにガンマオリザノールを混餌投与することにより、ACAT活性を有意に抑制し、N-CEase活性を有意に上昇させた。この結果から、ガンマオリザノールが動脈壁に作用し、エステル型コレステロールの蓄積を阻止する方向に作用することが示唆された。

⑤ 血小板凝集抑制作用¹⁷⁾

高コレステロール食摂取ウサギにガンマオリザノールを混餌投与することにより、ADPによる血小板の最大凝集率を有意に抑制した。



〔コレステロールの糞中排泄促進作用（マウス）〕

正常マウスにガンマオリザノールを皮下投与後、 ^{14}C -コレステロールを腹腔内投与し、排泄された糞について分析した。その結果、ガンマオリザノールは ^{14}C -コレステロールの糞中への異化排泄を有意に増加させることが認められた。

2) 内分泌・自律神経系

① 発情作用（マウス）¹⁸⁾

卵巣を摘出したマウスにおいて発情作用を示した。

② 脳内ノルアドレナリン増加作用（ラット）¹⁹⁾

ラット間脳のノルアドレナリン代謝回転の抑制傾向を示し、ノルアドレナリン含量の増加作用を示した。

③ 抗潰瘍作用及び消化管運動抑制作用（ラット）^{20,21)}

ラットにストレスを負荷することにより生じる胃潰瘍及び消化管運動の亢進に対して抑制作用を示した。

④ 迷走神経性胃液分泌亢進に対する抑制作用（ラット）²²⁾

インスリン及び2-デオキシ-D-グルコースで迷走神経を刺激することにより生じるラットの胃液分泌亢進に対して抑制作用を示した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

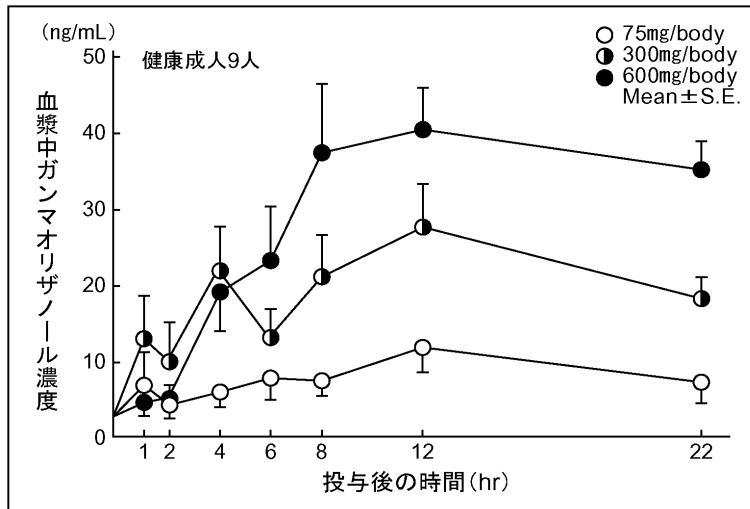
(2) 最高血中濃度到達時間

ガンマオリザノール服用後の T_{max} は8時間以降に認められた²³⁾。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度²³⁾

健康成人男子9名にガンマオリザノールを75mg、300mg及び600mgをThree-way crossover法で食後30分に単回投与して、その血中濃度推移を検討した。

その結果、血漿中濃度は用量依存性を示し、300mg投与した際の最高血中濃度は投与後12時間であった。また血中からの消失は緩慢であった。



〔ガンマオリザノール単回投与での血漿中濃度推移〕

〔血漿中ガンマオリザノールの C_{max} 及び $AUC^{23)}$ 〕

投与量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-22hr} (ng·hr/mL)
75	16.5 ± 4.2	180.5 ± 53.5
300	37.6 ± 4.4	448.8 ± 63.2
600	48.1 ± 8.8	668.7 ± 93.7

Mean ± S.E., n=9

注意：ハイゼット錠 25mg・50mg、ハイゼット細粒 20%の承認された用法・用量は以下のとおりである。

高脂質血症：ガンマオリザノールとして、通常成人 1日 300mg（ハイゼット細粒 20% 1.5g、分包の場合は 3包）を 3回に分けて食後に経口投与する。

心身症における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ：ガンマオリザノールとして、通常成人 1日 10～50mg（ハイゼット細粒 20% 50～250mg）を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、過敏性腸症候群に用いる場合は、1日最高 50mg（ハイゼット細粒 20% 250mg）までとする。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数
該当資料なし
- (3) バイオアベイラビリティ
該当資料なし
- (4) 消失速度定数
該当資料なし
- (5) クリアランス
該当資料なし
- (6) 分布容積
該当資料なし
- (7) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性
該当資料なし

- (2) 血液－胎盤関門通過性
該当資料なし
<参考>

Wistar 系妊娠ラットに ^{14}C -ガンマオリザノール (^{14}C - β -sitosteryl ferulate) を 6mg/kg の用量で経口投与した時、胎児中濃度は投与後 9 時間に最高濃度を示した。胎児中濃度は血漿中濃度と同程度であった²⁴⁾。

- (3) 乳汁への移行性
該当資料なし
<参考>

Wistar 系授乳期ラットに ^{14}C -ガンマオリザノール (^{14}C - β -sitosteryl ferulate) を 6mg/kg の用量で経口投与した時、乳汁中濃度は投与後 24 時間に最高濃度を示し、168 時間では最高濃度の約 3.7% まで減少した²⁵⁾。

- (4) 髄液への移行性
該当資料なし
- (5) その他の組織への移行性
該当資料なし

5. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路
該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

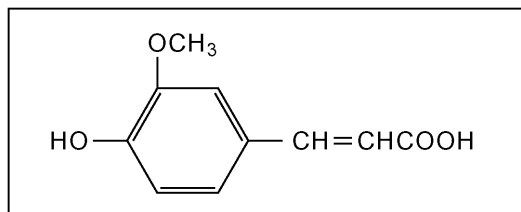
(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

ガンマオリザノールの主要代謝産物はフェルラ酸である。

フェルラ酸 (主要代謝産物)



〔フェルラ酸の構造式〕

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

ガンマオリザノールは尿中には未変化体として排泄されず、主に代謝物のフェルラ酸として排泄された²³⁾。

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

下表に尿中へ排泄された遊離フェルラ酸のファーマコカインेटィックパラメータを示す。

〔フェルラ酸のファーマコカインेटィックパラメータ〕

投与量(mg)	最高尿中排泄速度 (μ g/mL)	総尿中排泄量 (μ g)
75	197 \pm 26	1,782 \pm 272
300	606 \pm 110	4,417 \pm 871
600	1,005 \pm 111	7,477 \pm 919

Mean \pm S.E., n=9

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

該当しない

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

(1) 肝障害又はその既往歴のある患者[症状を増悪させるおそれがある。]

(解説)

肝障害の症状を増悪させるおそれがあるので、肝障害又はその既往歴のある患者には慎重に投与してください。

なお、国内市販後調査において、副作用として肝機能障害2/11,332例(0.01%)、AST(GOT)の上昇1/11,332例(0.02%)が報告されています。

(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人（「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

(解説)

動物実験（ラット）で胎児及び乳汁中への移行が報告されていますので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には慎重に投与してください。

「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の解説もご参照ください。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

本剤の高脂質血症の適用にあたっては、次の点に十分留意すること。

(1) 適用の前に十分な検査を実施し、高脂質血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。

(解説)

高脂質血症治療剤に共通する注意事項です。

本剤を投与する前には、十分な検査を実施し、高脂質血症であることを確認した上で、本剤を投与してください。

(2) あらかじめ高脂質血症の基本である食事療法を行い、更に運動療法や高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分に考慮すること。

(解説)

高脂質血症治療剤に共通する注意事項です。

本剤を投与する前には、あらかじめ高脂質血症の基本である食事療法を行ってください。更に運動療法や高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分に考慮してください。

(3) 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

(解説)

高脂質血症治療剤に共通する注意事項です。

高脂質血症の治療は長期間となるため、本剤投与中は、定期的に血中脂質値等の臨床検査値の測定を行うようにしてください。また、治療に対する反応が認められない場合には本剤の投与を中止してください。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

調査症例12,637例中168例（1.33％）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。
（承認時、再審査終了時及び再評価終了時）

臨床試験、使用成績調査及び市販後の副作用自発報告に基づき記載しております。

承認までの臨床試験並びに市販後調査において認められた副作用については『項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧』をご参照ください。

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

種類/頻度	0.1～5%未満	0.1%未満
精神神経系	眠気	めまい・ふらつき、頭痛・頭重感、浮上感、いらいら感等
消化器	嘔気・嘔吐、下痢	便秘、腹部不快感、食欲不振、腹痛、腹部膨満感、腹鳴、胸やけ、げっぷ、無味感、口内炎等
過敏症 ^{注)}		発疹、そう痒、皮膚異常感、潮紅等
循環器		血圧上昇、動悸等
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)上昇等の肝機能障害
その他		倦怠感、口渇、浮腫、脱力感、体のほてり、不快感、夜間頻尿

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

頻度については、承認時までの調査並びに市販後調査（使用成績調査及び再評価時の文献調査）で報告された副作用発現頻度に基づき記載した。

〔ハイゼット錠25mg・50mg、ハイゼット細粒20%の副作用発現状況一覧表〕

時期	承認時	市販後調査の累計	合計
調査症例数	1,305	11,332	12,637
副作用発現症例数	35	133	168
副作用発現件数	48	152	200
副作用発現症例率(%)	2.68	1.17	1.33
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
皮膚・皮膚付属器障害			
蕁麻疹		1 (0.01)	1 (0.01)
蕁麻疹様発疹		1 (0.01)	1 (0.01)
かゆみ		1 (0.01)	1 (0.01)
そう痒感	2 (0.15)	3 (0.03)	5 (0.04)
発疹	5 (0.38)	5 (0.04)	10 (0.08)
皮膚の腫脹		1 (0.01)	1 (0.01)
筋・骨格系障害			
関節痛		1 (0.01)	1 (0.01)
中枢・末梢神経系障害			
手足のふるえ		1 (0.01)	1 (0.01)
顔のつっぱり		1 (0.01)	1 (0.01)
めまい・ふらつき	2 (0.15)	9 (0.08)	11 (0.09)
頭痛・頭重(感)		8 (0.07)	8 (0.06)
蟻走感	1 (0.08)		1 (0.01)
しびれ(感)		1 (0.01)	1 (0.01)
自律神経系障害			
発汗	1 (0.08)		1 (0.01)
動悸		1 (0.01)	1 (0.01)
視覚障害			
視力障害		1 (0.01)	1 (0.01)
視覚異常		1 (0.01)	1 (0.01)
聴覚・前庭障害			
耳鳴		1 (0.01)	1 (0.01)
その他の特殊感覚障害			
味覚欠如	1 (0.08)		1 (0.01)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時期	承認時	市販後調査の累計	合計
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
精神障害			
眠気	1 (0.08)	18 (0.16)	19 (0.15)
不眠(症)		2 (0.02)	2 (0.02)
浮遊感	3 (0.23)	2 (0.02)	5 (0.04)
悪夢		1 (0.01)	1 (0.01)
夢を見る		1 (0.01)	1 (0.01)
いらいら感		3 (0.03)	3 (0.02)
消化管障害			
腹痛	1 (0.08)	1 (0.01)	2 (0.02)
胃痛		1 (0.01)	1 (0.01)
心窩部痛	2 (0.15)		2 (0.02)
心窩部不快感		2 (0.02)	2 (0.02)
腹部不快感	1 (0.08)	5 (0.04)	6 (0.05)
胃不快感		2 (0.02)	2 (0.02)
食欲不振	2 (0.15)	3 (0.03)	5 (0.04)
嘔気・嘔吐	5 (0.38)	21 (0.19)	26 (0.21)
下痢・軟便	3 (0.23)	10 (0.09)	13 (0.10)
便秘	3 (0.23)	9 (0.08)	12 (0.09)
呑酸	1 (0.08)		1 (0.01)
胸やけ	1 (0.08)	1 (0.01)	2 (0.02)
胃重感	1 (0.08)		1 (0.01)
胃もたれ感		1 (0.01)	1 (0.01)
腹部膨満感	1 (0.08)		1 (0.01)
腹鳴	1 (0.08)	1 (0.01)	2 (0.02)
口内炎	1 (0.08)		1 (0.01)
口内異常感		1 (0.01)	1 (0.01)
胃腸障害		3 (0.03)	3 (0.02)
肝臓・胆管系障害			
肝機能障害		2 (0.02)	2 (0.02)
AST(GOT)上昇		1 (0.01)	1 (0.01)
代謝・栄養障害			
LDH上昇		1 (0.01)	1 (0.01)
口渇		5 (0.04)	5 (0.04)
血中尿酸上昇		2 (0.02)	2 (0.02)
心・血管障害(一般)			
血圧上昇	2 (0.15)		2 (0.02)
虚脱	1 (0.08)		1 (0.01)
心臓不快感		1 (0.01)	1 (0.01)
血管(心臓外)障害			
発赤		1 (0.01)	1 (0.01)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時期	承認時	市販後調査の累計	合計
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
血小板・出血凝固障害			
性器出血		1 (0.01)	1 (0.01)
泌尿器系障害			
夜間頻尿	1 (0.08)		1 (0.01)
一般的全身障害			
倦怠感	1 (0.08)	4 (0.04)	5 (0.04)
不快感	1 (0.08)		1 (0.01)
脱力感		2 (0.02)	2 (0.02)
疲労感		1 (0.01)	1 (0.01)
ほてり	1 (0.08)	2 (0.02)	3 (0.02)
顔面潮紅	1 (0.08)		1 (0.01)
手指腫脹感	1 (0.08)		1 (0.01)
背(部)痛		1 (0.01)	1 (0.01)
浮腫		1 (0.01)	1 (0.01)
全身浮腫		2 (0.02)	2 (0.02)

上記の表に記載されている副作用の他にも自発報告等に基づく副作用も報告されておりますので、製品添付文書の使用上の注意をご参照ください。

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

〔合併症の有無による副作用発現症例率(%) (高脂質血症)〕

合併症の有無	発現症例率
有	0.62% (51/8,264)
無	0.48% (7/1,444)

〔合併症別副作用出現率〕

合併症の有無	発現症例率
肝疾患	0.15% (1/655)
腎疾患	0.55% (1/181)

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

発疹、そう痒、皮膚異常感、潮紅等の副作用があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 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。

(解説)

一般に生理機能の低下している高齢者では本剤のクリアランスが低下する可能性があります。高齢者では減量するなど、患者の状態を観察しながら注意して投与してください。

10. 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のみ投与すること。〔動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。〕

(解説)

本剤は妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する使用経験はありませんので、妊娠中の投与に関する安全性は確立していません。

Wistar系妊娠ラットに¹⁴C-ガンマオリザノール (¹⁴C-β-sitosteryl ferulate) を6mg/kgの用量で経口投与

した時、胎児中濃度は投与後9時間に最高濃度を示した。胎児中濃度は血漿中濃度と同程度であった²⁴⁾。

(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）で乳汁中へ移行することが報告されている。]

(解説)

動物実験(ラット)で乳汁中にガンマオリザノールが移行することが報告されていますので、授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせてください。

Wistar系授乳期ラットに¹⁴C-ガンマオリザノール (¹⁴C-β-sitosteryl ferulate) を6mg/kgの用量で経口投与した時、乳汁中濃度は投与後24時間に最高濃度を示し、168時間では最高濃度の約3.7%まで減少しました²⁵⁾。

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

(解説)

本剤は小児等に対する臨床試験は実施しておりませんので、小児等に対する安全性は確立していません。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

ハイゼット錠25mg・50mg

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

(解説)

本剤の包装には一部PTP(Press Through Package)を使用しているものがあるため、日薬連発第240号(平成8年3月27日付)に基づき、PTP誤飲対策の一環として記載しました。

15. その他の注意

がん原性試験

ラット中期発がんモデルで、ガンマオリザノールを0.2%以上の濃度で飼料に混ぜて与えると肺腫瘍発生頻度を上昇させたとの報告があるが^{26,27)}、0.04%の濃度では肺腫瘍発生頻度は上昇しなかったことが報告されている²⁷⁾。ガンマオリザノールは微生物試験系(*in vitro*)及び染色体試験系(*in vivo*)では変異原性を示さず、また、マウス（ガンマオリザノール 200～2,000mg/kg/day、78週間混餌投与）²⁸⁾、ラット（ガンマオリザノール 200～2,000mg/kg/day、104週間混餌投与）のがん原性試験²⁹⁾では、腫瘍誘発性は認められなかった。

(解説)

ラット及びマウスにおける、がん原性試験結果について記載しました。

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

ガンマオリザノールは、中枢神経系、循環器系、摘出平滑筋、胆汁分泌に対してほとんど影響を及ぼさなかった²⁹⁾。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

〔ガンマオリザノールのLD₅₀ (mg/kg) 値〕³⁰⁾

動物	性	経口	静脈内
マウス (ddY)	♂	>25,000	811
	♀	>25,000	822
ラット (Wistar)	♂	>25,000	382
	♀	>25,000	398

〔フェルラ酸（主要代謝物）のLD₅₀ (mg/kg) 値〕³¹⁾

動物	性	皮下	静脈内
マウス (ddY)	♂	1,300	960
	♀	1,210	1,043
ラット (Wistar)	♂	1,200	900
	♀	1,152	850

(2) 反復投与毒性試験

- ・Wistar系ラットにガンマオリザノール 30～1,000mg/kg/dayを6カ月間経口投与して検討したところ、無毒性量は1,000mg/kg/dayであった³²⁾。
- ・ビーグル犬にガンマオリザノール 6～600mg/kg/dayを12カ月間経口投与して検討したところ、無毒性量は600mg/kg/dayであった³³⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

- ・SD系ラットにガンマオリザノール 60～1,200mg/kg/dayを妊娠前及び妊娠初期に経口投与して検討したところ、無毒性量は母獣・胎児において1,200mg/kg/dayであった³⁴⁾。
- ・SD系ラットにガンマオリザノール 60～1,200mg/kg/dayを器官形成期に経口投与して検討したところ、無毒性量は母獣・胎児において1,200mg/kg/day、新生児において60mg/kg/dayであった³⁵⁾。
- ・SD系ラットにガンマオリザノール 60～1,200mg/kg/dayを周産期及び授乳期に経口投与して検討したところ、無毒性量は母獣において1,200mg/kg/day、新生児において300mg/kg/dayであった³⁶⁾。また、日本白色種ウサギにガンマオリザノール 30～1,200mg/kg/dayを器官形成期に経口投与して検討したところ、無毒性量は母獣において300mg/kg/day、胎児において1,200mg/kg/dayであった³⁷⁾。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性

全身性及び受身皮膚アナフィラキシー反応のいずれにおいても、ガンマオリザノール感作により

即時型アレルギー反応を惹起する抗体の産生は認められなかった³⁸⁾。

2) 遺伝毒性^{37, 38)}

細菌を用いるDNA損傷修復試験及び復帰変異試験においてDNA損傷性及び遺伝子突然変異誘発性を示さなかった³⁹⁾。また、4,000mg/kgを単回及び5日間反復経口投与したラットの骨髄細胞において、染色体損傷性を示さなかった⁴⁰⁾。

3) がん原性

ラット中期発がんモデルで、ガンマオリザノールを0.2%以上の濃度で飼料に混ぜて与えると肺腫瘍発生頻度を上昇させたとの報告があるが^{26, 27)}、0.04%の濃度では肺腫瘍発生頻度は上昇しなかったことが報告されている。マウス（ガンマオリザノール200～2,000mg/kg/day、78週間混餌投与²⁸⁾）、ラット（ガンマオリザノール200～2,000mg/kg/day、104週間混餌投与）のがん原性試験²⁹⁾では、腫瘍誘発性は認められなかった。

4) 細胞間代謝協同阻害試験

ほ乳類培養細胞を用いた試験において細胞間代謝協同阻害作用を示さなかった⁴⁰⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ハイゼット錠25mg・50mg、ハイゼット細粒20% 該当しない
有効成分：ガンマオリザノール 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後 5 年（外箱等に表示）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照
くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ハイゼット錠25mg：[PTP] 500錠（10錠×50）

ハイゼット錠50mg：[PTP] 500錠（10錠×50）
[瓶] 500錠

ハイゼット細粒20%：[HS] 0.5g×200包（10包×20）
[プラスチックボトル] 100g

7. 容器の材質

ハイゼット錠25mg	PTP	ポリプロピレン、アルミ箔
ハイゼット錠50mg	PTP	ポリプロピレン、アルミ箔
	キャップ	ABS樹脂
	パッキン	ポリエチレン、ポリプロピレン
	詰め物	ポリエチレン
	瓶	ガラス
ハイゼット細粒20%	分包	セロハン、ポリプロピレン
	キャップ	ポリプロピレン
	パッキン	ポリエチレン、ポリプロピレン
	ボトル	ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬

オルル錠50、オルル細粒20%、γ-パルトックス錠50mg、γ-パルトックス細粒20%

同効薬

高脂質血症治療薬：フィブラート系製剤、プロブコール、HMG-CoA還元酵素阻害剤等

心身症における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ改善剤：オキサゾラム

9. 国際誕生年月日

1964年1月23日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
ハイゼット錠25mg	2006年1月30日	21800AMX10145000
ハイゼット錠50mg	[販売名変更による]	21800AMX10146000
ハイゼット細粒20%	2006年2月16日 [販売名変更による]	21800AMX10333000

旧販売名：ハイゼット錠25、ハイゼット錠50 承認年月日：1968年3月23日

ハイゼット細粒 承認年月日：1972年7月20日

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
ハイゼット錠25mg	2006年6月9日 [販売名変更による]
ハイゼット錠50mg	
ハイゼット細粒20%	

旧販売名：ハイゼット錠25、ハイゼット錠50 薬価基準収載年月日：1970年8月1日

ハイゼット細粒 薬価基準収載年月日：1974年3月1日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

〔効能・効果追加等〕

販売名	追加年月日*	効能・効果追加内容
ハイゼット錠25mg ハイゼット錠50mg	1970年3月31日	頭部頸部損傷に伴う次の諸症状の改善 (めまい、頭痛、頭重、四肢しびれ感、易疲労感、頸部・腰背肩甲部の緊張感及び疼痛)
ハイゼット錠25mg ハイゼット錠50mg ハイゼット細粒20%	1986年9月25日	高脂質血症

*：販売名変更前の製品についての追加年月日

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

・再審査結果(対象：高脂質血症)

販売名	再審査結果公表年月日*	再審査結果
ハイゼット錠25mg ハイゼット錠50mg ハイゼット細粒20%	1992年12月2日	薬事法第14条第2項各号(承認拒否理由)のいずれにも該当しない [効能・効果及び用法・用量に変更なし]

*：販売名変更前の製品についての公表年月日

・再評価結果(ハイゼット錠25mg・50mg、ハイゼット細粒20%)

再評価結果公表年月日 *・再評価結果	再評価結果通知前の効能・効果	再評価結果後の効能効果
<p>1986年12月3日</p> <p>承認事項の一部を変更すれば、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。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・高脂質血症 ・頭部・頸部損傷に伴う次の諸症状の改善(めまい、頭痛、頭重、四肢しびれ感、易疲労感、頸部・腰・背・肩甲部の緊張感及び疼痛) ・更年期障害 <p><u>(頭痛、関節痛、肩こり、疲労感、冷感**、倦怠感、熱感、逆上感、めまい、耳鳴、疲労倦怠**、四肢冷感**、食思不振**、四肢しびれ感、心悸亢進、頭重、不眠、悪心、肝斑、腰痛)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・<u>下記疾患における自律神経失調による諸症状</u> (頭痛、頭重、易疲労、肩こり、不眠、胃腸障害、めまい感、眼精疲労、四肢冷感) ・頭部外傷後遺症 ・咽喉頭神経症 ・胃腸神経症 	<ul style="list-style-type: none"> ・高脂質血症 ・頭部・頸部損傷に伴う次の諸症状の改善 (めまい、頭痛、頭重、四肢しびれ感、易疲労感、頸部・腰・背・肩甲部の緊張感及び疼痛) ・更年期障害 ・咽頭・喉頭・食道神経症(咽頭・喉頭・食道異常感症) ・過敏性大腸症候群に伴う胃腸症状 ・頭部外傷後遺症に伴うめまい・頭痛・頭重・四肢のしびれ感・易疲労感 <p>(再評価結果に伴う一部変更承認年月日：1987年1月9日)</p>

下線部：再評価の対象となった効能・効果
 *：販売名変更前の製品についての公表年月日
 **：ハイゼット細粒20%は該当しない

再評価結果公表年月日 *・再評価結果	再評価結果通知前の効能・効果	再評価結果後の効能効果
<p>1989年9月5日</p> <p>承認事項の一部を変更すれば、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。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・高脂質血症 ・頭部・頸部損傷に伴う次の諸症状の改善 (めまい、頭痛、頭重、四肢しびれ感、易疲労感、頸部・腰・背・肩甲部の緊張感及び疼痛) ・更年期障害 ・咽頭・喉頭・食道神経症(咽頭・喉頭・食道異常感症) ・過敏性大腸症候群に伴う胃腸症状 ・頭部外傷後遺症に伴うめまい・頭痛・頭重・四肢のしびれ感・易疲労感 	<ul style="list-style-type: none"> ・高脂質血症 ・更年期障害 ・咽頭・喉頭・食道神経症(咽頭・喉頭・食道異常感症) ・過敏性大腸症候群に伴う胃腸症状 ・頭部外傷後遺症に伴うめまい・頭痛・頭重、四肢のしびれ感、易疲労感 <p>(再評価結果に伴う一部変更承認年月日：1989年9月28日)</p>
<p>1997年6月5日</p> <p>承認事項の一部を変更すれば、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。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・高脂質血症 ・更年期障害 ・咽頭・喉頭・食道神経症(咽頭・喉頭・食道異常感症) ・過敏性大腸症候群に伴う胃腸症状 ・頭部外傷後遺症に伴うめまい、頭痛、頭重、四肢のしびれ感、易疲労感 	<ul style="list-style-type: none"> ・高脂質血症 ・心身症(更年期障害、過敏性腸症候群)における身体症状並びに不安・緊張・抑うつ <p>(再評価結果に伴う一部変更承認年月日：1997年9月30日)</p>

下線部：再評価の対象となった効能・効果 *：販売名変更前の製品についての公表年月日

14. 再審査期間

効能効果：高脂血症

4年（1986年9月25日～1990年9月24日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ハイゼット錠25mg	106734701	2900002F4065	620003596
ハイゼット錠50mg	106737801	2900002F5274	620003597
ハイゼット細粒20%	106730901	2900002C1167	620003595

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 小坂樹徳ほか：Geriat. Med., **21**(4), 677-699, 1983
- 2) 秦 葭哉ほか：Geriat. Med., **19**(12), 1813-1840, 1981
- 3) 味村啓司ほか：Geriat. Med., **20**(12), 2089-2096, 1982
- 4) 熊谷 明ほか：Geriat. Med., **21**(6), 1078-1098, 1983
- 5) 五島雄一郎ほか：Geriat. Med., **21**(11), 2039-2057, 1983
- 6) 折茂 肇ほか：新薬と臨床, **32**(10), 1542-1561, 1983
- 7) 蔵田貴司：社内資料（高脂血症における臨床効果）, 1986
- 8) 並木正義ほか：臨床と研究, **61**(1), 222-230, 1984
- 9) 並木正義ほか：臨床と研究, **63**(5), 1657-1669, 1986
- 10) 九嶋勝司ほか：産婦人科の実際, **25**(12), 1099-1111, 1976
- 11) 三谷公互ほか：動脈硬化, **11**(2), 411-416, 1983
- 12) 中村治雄：RADIOISOTOPES, **15**(6), 371-374, 1966
- 13) 篠宮正樹ほか：動脈硬化, **10**(6), 1069-1075, 1983
- 14) 平松和子ほか：動脈硬化, **9**(5), 813-820, 1981
- 15) 和田一成ほか：Geriat. Med., **19**(8), 1183-1186, 1981
- 16) 篠宮正樹ほか：動脈硬化, **10**(1), 137-141, 1982
- 17) 野崎宏幸ほか：動脈硬化, **9**(5), 829-834, 1981
- 18) 西野 廣ほか：社内資料（発情ホルモン様作用）, 1975
- 19) 金田秀夫ほか：日薬理誌, **75**(4), 399-403, 1979
- 20) 板谷公和ほか：日薬理誌, **72**(4), 475-481, 1976
- 21) 檜山隆司：応用薬理, **16**(6), 1095-1101, 1978
- 22) 水田和孝ほか：日薬理誌, **74**, 517-524, 1978
- 23) 小富正昭ほか：社内資料（ヒトにおける薬物動態）, 1983
- 24) 植村家頭ほか：社内資料（妊娠ラットを用いた代謝試験）, 1982
- 25) 森田誠治ほか：社内資料（ラットにおける吸収、分布、代謝、排泄）, 1978
- 26) 福島昭治ほか：第49回日本癌学会総会, 1990
- 27) 林 修次ほか：第50回日本癌学会総会, 1991
- 28) 大滝義博ほか：社内資料（マウスにおけるがん原性試験）, 1988
- 29) 清水康資ほか：社内資料（ラットにおけるがん原性試験）, 1988
- 30) 檜山隆司ほか：薬物療法, **5**(12), 2617-2626, 1972
- 31) 竹内雅也ほか：社内資料（主要代謝産物のマウス、ラットにおける単回投与毒性試験）, 1982
- 32) 羽里彦左衛門ほか：基礎と臨床, **8**(11), 3417-3435, 1974
- 33) 仲澤政雄ほか：社内資料（イヌにおける12ヶ月経口投与毒性試験）, 1982
- 34) 板橋正文ほか：社内資料（ラットにおける妊娠前及び妊娠初期経口投与試験）, 1978
- 35) 板橋正文ほか：社内資料（ラットにおける器官形成期経口投与試験）, 1978
- 36) 板橋正文ほか：社内資料（ラットにおける周産期及び授乳期経口投与試験）, 1978
- 37) 板橋正文ほか：社内資料（ウサギにおける器官形成期経口投与試験）, 1978
- 38) 長谷川隆司ほか：社内資料（抗原性試験）, 1982
- 39) 市村悦子ほか：社内資料（*in vitro* 復帰変異原性試験）, 1982
- 40) Tsushimoto, G., et al. : J. Toxicol. Sci., **16**(4), 191-202, 1991

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
海外においては発売していない。
2. 海外における臨床支援情報
なし

XIII. 備考

その他の関連資料

<ハイゼット細粒20%配合変化試験結果>

この配合変化試験は、ハイゼット細粒20%が医療機関で配合されることが予想されるため、予想される処方について社内で実施された配合変化試験結果をまとめたものです。他剤との併用については各薬剤の添付文書をご確認ください。

保存条件：25℃ 75%RH，試験期間：配合直後，1日，3日，1週間，2週間，3週間，4週間

試験項目：色及び形状

配合量：注1) ハイゼット細粒20% 1.5gに対する量(但し、重質カマグG「ヒシヤマ」との配合を除く。)

注2) ハイゼット細粒20% 0.3gに対する量

試験実施：1984～1986年（製品の販売名及び会社名は試験実施時点の名称です。）

	配合薬剤販売名	配合薬剤一般名	会社名	配合薬剤 配合量(g) ^{注1}	結果
1	10%アプレゾリン 散「チバ」	塩酸ヒドララジン	日本チバガイギー	1.0	3週間で微かに着色
2	アルサルミン細粒	スクラルファート	中外製薬(株)	3.0	変化なし
3	アルダクトンA細 粒(10倍散)	スピロラクトン	大日本製薬(株)	1.0	変化なし
4	S・M散	タカジアスター ゼ・生薬配合剤	三共(株)	3.9	変化なし
5	「重質」カマグG 「ヒシヤマ」	酸化マグネシウム	ニプロファーマ(株)	0.3 ^{注2}	変化なし
6	コランチル顆粒	ジサイクロミン塩 酸塩他配合剤	塩野義製薬(株)	5.0	変化なし
7	セルシン100倍散	ジアゼパム	武田薬品工業(株)	1.5	変化なし
8	セレナール10倍 散	オキサゾラム	三共(株)	0.5	変化なし
9	バランス10倍散	クロルジアゼポキ シド	山之内製薬(株)	0.5	変化なし
10	ビタメジン-S散	ベンフォチアミン、 ピリドキシリン 塩酸塩、塩酸ヒド ロキシコバラミン	三共(株)	1.0	4週間でにおいが強くなっ た
11	マーズレン-S顆 粒	アズレンスルホン 酸ナトリウム、L- グルタミン配合剤	ゼリア新薬工業(株)	2.0	変化なし
12	ロレルコ細粒	プロブコール	大塚製薬(株)	1.5	変化なし

