

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2013 に準拠して作成

止しゃ剤

フェロベリン[®]配合錠

PHELLOBERIN[®]Combination Tablets

ベルベリン塩化物水和物・ゲンノショウコエキス配合錠

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1錠中 日局ベルベリン塩化物水和物 37.5mg / ゲンノショウコエキス 100.0mg
一般名	和名：ベルベリン塩化物水和物（JAN）、ゲンノショウコエキス 洋名：Berberine Chloride Hydrate（JAN）、Geranium Herb extract
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2009年5月8日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年9月25日（販売名変更による） 発売年月日：1966年4月1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本ジェネリック株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ジェネリック株式会社 お客さま相談室 受付時間：9時～18時（土、日、祝日を除く） TEL 0120 - 893 - 170 FAX 0120 - 893 - 172 医療関係者向けホームページ： http://www.nihon-generic.co.jp/medical/index.html

本IFは2018年3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)医薬品医療機器総合機構(PMDA)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 ー日本病院薬剤師会ー

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。この変更に合わせて、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(PMDA)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>) 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 PMDA 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、添付文書で赤枠・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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」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 PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」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	11. 力価	7
1. 開発の経緯	1	12. 混入する可能性のある夾雑物	7
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
II. 名称に関する項目	2	14. その他	8
1. 販売名	2	V. 治療に関する項目	9
(1)和名	2	1. 効能又は効果	9
(2)洋名	2	2. 用法及び用量	9
(3)名称の由来	2	3. 臨床成績	9
2. 一般名	2	(1)臨床データパッケージ	9
(1)和名(命名法)	2	(2)臨床効果	9
(2)洋名(命名法)	2	(3)臨床薬理試験	9
(3)ステム	2	(4)探索的試験	9
3. 構造式又は示性式	2	(5)検証的試験	9
4. 分子式及び分子量	2	1)無作為化並行用量反応試験	9
5. 化学名(命名法)	3	2)比較試験	9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	3)安全性試験	9
7. CAS登録番号	3	4)患者・病態別試験	9
III. 有効成分に関する項目	4	(6)治療の使用	9
1. 物理化学的性質	4	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)	9
(1)外観・性状	4	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	10
(2)溶解性	4	VI. 薬効薬理に関する項目	11
(3)吸湿性	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	11
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	4	2. 薬理作用	11
(5)酸塩基解離定数	4	(1)作用部位・作用機序	11
(6)分配係数	4	(2)薬効を裏付ける試験成績	11
(7)その他の主な示性値	4	(3)作用発現時間・持続時間	11
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	VII. 薬物動態に関する項目	12
3. 有効成分の確認試験法	4	1. 血中濃度の推移・測定法	12
4. 有効成分の定量法	5	(1)治療上有効な血中濃度	12
IV. 製剤に関する項目	6	(2)最高血中濃度到達時間	12
1. 剤形	6	(3)臨床試験で確認された血中濃度	12
(1)剤形の区別、外観及び性状	6	(4)中毒域	12
(2)製剤の物性	6	(5)食事・併用薬の影響	12
(3)識別コード	6	(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	12
(4)pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等	6	2. 薬物速度論的パラメータ	12
2. 製剤の組成	6	(1)解析方法	12
(1)有効成分(活性成分)の含量	6	(2)吸収速度定数	12
(2)添加物	6	(3)バイオアベイラビリティ	12
(3)その他	6	(4)消失速度定数	12
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	(5)クリアランス	12
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	(6)分布容積	12
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	(7)血漿蛋白結合率	12
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	7	3. 吸収	12
7. 溶出性	7		
8. 生物学的試験法	7		
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7		
10. 製剤中の有効成分の定量法	7		

4. 分布	13	IX. 非臨床試験に関する項目	18
(1)血液－脳関門通過性	13	1. 薬理試験	18
(2)血液－胎盤関門通過性	13	(1)薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）	18
(3)乳汁への移行性	13	(2)副次的薬理試験	18
(4)髄液への移行性	13	(3)安全性薬理試験	18
(5)その他の組織への移行性	13	(4)その他の薬理試験	18
5. 代謝	14	2. 毒性試験	18
(1)代謝部位及び代謝経路	14	(1)単回投与と毒性試験	18
(2)代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	14	(2)反復投与と毒性試験	18
(3)初回通過効果の有無及びその割合	14	(3)生殖発生毒性試験	18
(4)代謝物の活性の有無及び比率	14	(4)その他の特殊毒性	18
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	14	X. 管理的事項に関する項目	19
6. 排泄	14	1. 規制区分	19
(1)排泄部位及び経路	14	2. 有効期間又は使用期限	19
(2)排泄率	14	3. 貯法・保存条件	19
(3)排泄速度	14	4. 薬剤取扱い上の注意点	19
7. トランスポーターに関する情報	14	(1)薬局での取扱い上の留意点について	19
8. 透析等による除去率	14	(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）	19
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	15	(3)調剤時の留意点について	19
1. 警告内容とその理由	15	5. 承認条件等	19
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	15	6. 包装	19
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	15	7. 容器の材質	19
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	15	8. 同一成分・同効薬	19
5. 慎重投与内容とその理由	15	9. 国際誕生年月日	20
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	15	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	20
7. 相互作用	16	11. 薬価基準収載年月日	20
(1)併用禁忌とその理由	16	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	20
(2)併用注意とその理由	16	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	20
8. 副作用	16	14. 再審査期間	20
(1)副作用の概要	16	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	20
(2)重大な副作用と初期症状	16	16. 各種コード	20
(3)その他の副作用	16	17. 保険給付上の注意	20
(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	16	XI. 文献	21
(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	16	1. 引用文献	21
(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	16	2. その他の参考文献	21
9. 高齢者への投与	16	XII. 参考資料	22
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	16	1. 主な外国での発売状況	22
11. 小児等への投与	16	2. 海外における臨床支援情報	22
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	17	XIII. 備考	23
13. 過量投与	17	その他の関連資料	23
14. 適用上の注意	17		
15. その他の注意	17		
16. その他	17		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フェロベリン®A は1966年に、ベルベリン塩化物水和物とキノホルムの配合剤として製造承認を得、下痢や胃腸カタル等の治療薬として発売された。その後、キノホルムが1970年のスモン-キノホルム原因説により使用中止となったのを受けて、キノホルムに替えてゲンノショウコエキスを配合し、現行の組成とした。

1985年7月の再評価結果を受けて現行の効能・効果、用法・用量に変更された。

2007年3月に「フェロベリン®A」から「フェロベリン®錠」に販売名変更の承認を受け、2007年6月に薬価収載された。

その後、2009年5月に「フェロベリン®錠」から「フェロベリン®配合錠」に販売名変更の承認を受け、2009年9月に薬価収載された。

2016年10月にMSD株式会社より製造販売承認を承継し、販売を移管した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

ベルベリン塩化物水和物とゲンノショウコエキスを配合したフェロベリン®配合錠は下記の薬理作用に基づく止しゃ効果を示す。

- (1) 止しゃ作用
- (2) 抗菌作用
- (3) 腸管平滑筋収縮抑制作用
- (4) 腸管ぜん動抑制作用
- (5) 腸内腐敗・醗酵抑制作用
- (6) 胆汁分泌促進作用
- (7) 収れん作用

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

フェロベリン®配合錠

(2) 洋名

PHELLOBERIN®Combination Tablets

(3) 名称の由来

フェロベリン®配合錠の名称はキハダ※の学名 *Phellodendron amurense* Ruprecht (Rutaceae) のフェロ (Phello-) 及び Berberine のベリン (-berin) を結んで Phelloberin としている。

※キハダは樹皮からベルベリン塩化物水和物が抽出される代表的な植物である。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ベルベリン塩化物水和物 (JAN)、ゲンノショウコエキス

(2) 洋名 (命名法)

Berberine Chloride Hydrate (JAN)、Geranium Herb extract

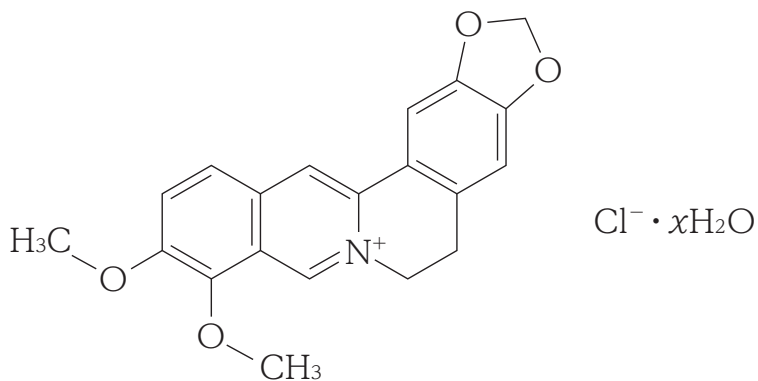
(3) ステム

Berberine

アルカロイド類および有機塩基：-ine

3. 構造式又は示性式

(ベルベリン塩化物水和物)



4. 分子式及び分子量

(ベルベリン塩化物水和物)

分子式： $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4 \cdot x\text{H}_2\text{O}$

分子量：371.81 ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4$)

5. 化学名 (命名法)

(ベルベリン塩化物水和物)

9,10-Dimethoxy-5,6-dihydro[1,3]dioxolo[4,5-*g*]isoquino[3,2-*a*]isoquinolin-7-ium
chloride hydrate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

7. CAS 登録番号

(ベルベリン塩化物水和物)

633-65-8 [無水物]

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

(ベルベリン塩化物水和物)

黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又は僅かに特異なにおいがあり、味は極めて苦い。

(ゲンノショウコエキス)

茶褐色の軟稠エキスで水に濁って溶ける。

(2) 溶解性

(ベルベリン塩化物水和物)

メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

溶解度 (37℃) ¹⁾	pH1.2 : 0.1mg/mL pH4.0 : 2.0mg/mL pH6.8 : 2.0mg/mL 水 : 1.9mg/mL
----------------------------	--

(ゲンノショウコエキス)

「Ⅲ. 有効成分に関する項目 - 1. (1) 外観・性状」の項参照

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(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

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

(ベルベリン塩化物水和物)

日局「ベルベリン塩化物水和物」の確認試験による。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

(3) 硝酸銀試液による沈澱反応

(ゲンノショウコエキス)

塩化鉄 (Ⅲ) 試液による呈色反応 (タンニン) : 暗藍色を呈する。

4. 有効成分の定量法

(ベルベリン塩化物水和物)

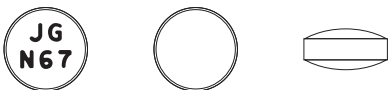
日局「ベルベリン塩化物水和物」の定量法による。

液体クロマトグラフィー

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	フェロベリン®配合錠
色・剤形	黄褐色のフィルムコーティング錠
外 形	
大 き さ (mm)	直径：9.2 厚さ：4.5
重 量 (mg)	296

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

錠剤本体に記載：JG N67

(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

1 錠中 日局ベルベリン塩化物水和物 37.5mg、ゲンノショウコエキス 100.0mg 含有

(2) 添加物

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、カルメロースカルシウム、結晶セルロース、ゼラチン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、黄色三二酸化鉄

(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

保存条件	保存形態	保存期間	結果
25℃/ 75%RH	PTP	3 ヶ月	変化なし
40℃/ 75%RH	PTP	3 ヶ月	2 ヶ月目から徐々に色調変化が観察された以外、品質的变化は認められなかった。
25℃/ 75%RH 暗所	瓶開放	30 日	10 日後から吸湿によるゲンノショウコ臭が認められた。 30 日後：色調および定量試験成績は変化なし。
40℃/ 75%RH 暗所	瓶開放	7 日	2 日後から吸湿によるゲンノショウコ臭が認められた。 4 日後から色調黒ずむ。 7 日後の定量試験成績は試験開始時から変化なし。

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）

該当資料なし

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

本品 10 錠を乳鉢中で細かく粉末とし、試料とする。

- (1) ヨウ化カリウム試液による沈殿反応（ベルベリン）：黄色沈殿
- (2) 塩化第二鉄試液による呈色反応（タンニン）：暗青緑色を呈する。

10. 製剤中の有効成分の定量法

（ベルベリン塩化物水和物）

紫外可視吸光度測定法：波長 421nm

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

該当しない

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

下痢症

2. 用法及び用量

通常成人 1 回 2 錠を 1 日 3 回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

国内 33 施設における胃腸炎、大腸炎等による下痢や放射線治療等に伴う下痢症患者 624 症例に対する一般臨床試験成績を集計した結果、有効以上の有効率 77% (478 例/624 例) を示した^{2) ~17)}。

疾患名	症例数	改善率 (%)	
		有効以上	やや有効以上
急性下痢	443	376 (84.9)	432 (97.5)
慢性下痢	181	102 (56.4)	159 (87.8)
合計	624	478 (76.6)	591 (94.7)

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

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）

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

ベルベリン塩化物水和物、ロペラミド塩酸塩、タンニン酸アルブミン、ビスマス製剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

フェロベリン®配合錠は腸管ぜん動抑制作用をはじめ、腸管平滑筋収縮抑制作用、抗菌作用、腸内腐敗・醗酵抑制作用、胆汁分泌促進作用、収れん作用などの薬理作用に基づく止しゃ作用を発現する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 止しゃ作用¹⁸⁾

ベルベリン塩化物水和物及びゲンノショウコエキス配合剤はヒマシ油及び塩化バリウム誘発下痢（マウス、*in vivo*）を抑制した。

2. 抗菌作用¹⁹⁾

ベルベリン塩化物水和物及びゲンノショウコエキス配合剤は腸炎ビブリオやキャンピロバクターに対し抗菌活性を示した（*in vitro*）。

3. 腸管平滑筋収縮抑制作用¹⁸⁾

ベルベリン塩化物水和物及びゲンノショウコエキス配合剤はアセチルコリン、バリウム及び経壁電気刺激によるモルモット摘出腸管（回腸及び結腸）の収縮を抑制した。

4. 腸管ぜん動抑制作用²⁰⁾

腸管ぜん動抑制作用は腸管において、ベルベリン塩化物水和物単独で認められており、ゲンノショウコエキスの配合により更に抑制作用が増大された（イヌ）。

5. 腸内腐敗・醗酵抑制作用^{21, 22)}

ベルベリン塩化物水和物は大腸菌のトリプトファナーゼによるインドールの産生を抑制する（*in vitro*）。

6. 胆汁分泌促進作用^{23) ~25)}

ベルベリン塩化物水和物は肝臓での胆汁生成を促進し、胆汁分泌を増大させる（イヌ）。

また、ベルベリン塩化物水和物及びゲンノショウコエキス配合剤も胆汁分泌を促進させるが、その増加はベルベリン塩化物水和物単独よりも大きかった（ラット）。

7. 収れん作用^{26, 27)}

ゲンノショウコエキス中に含まれるタンニンが消化管粘膜に付着して被膜を作り収れん作用を示す。このタンニンは大部分が geraniin から成り、刺激性が少なく消化管壁に対して好ましい性質と考えられている。

ゲンノショウコエキスはウサギ血液ヘモグロビンに対する結合活性を指標とした試験で収れん作用を示す（*in vitro*）。

(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

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(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

〈参考〉

雄性ラット（1群5匹）に³H-ベルベリン塩化物水和物を10mg/kg経口投与したときの放射活性の臓器分布は下表の通りである。12時間後が最大で投与量の4.28%が検出され、以後漸減し、48時間後は0.35%であった²⁸⁾。

臓器	投与後各時間における分布（投与量に対する割合%）						
	1hr	2hr	4hr	8hr	12hr	24hr	48hr
血液	0	0	1.19	1.34	1.71	1.20	0
脳	0	0	0	0.02	0.04	0.03	0.01
心臓	0	0	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02
肺臓	0	0	0	0.03	0.01	0.02	0.01
肝臓	0	0	0.19	0.20	0.29	0.26	0.19
腎臓	0	0	0.07	0.13	0.14	0.09	0.06
膵臓	0	0	0	0	0.01	0	0
脾臓	0	0	0	0	0.01	0.01	0
睪丸	0	0	0	0	0.04	0.04	0
筋肉	0	0	0	0	2.02	1.44	0
脂肪組織	0	0	0	0	0	0	0
胃	—	—	—	—	—	—	0
腸	—	—	—	—	—	—	0.06
合計	0	0	1.46	1.73	4.28	3.11	0.35

(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

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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

該当資料なし

〈参考〉

雄性ラット（1群5匹）に³H-ベルベリン塩化物水和物を10mg/kg経口投与したとき、投与後48時間までの尿への排泄率は2.67%、糞への排泄率は86.02%であった²⁸⁾。

³H-ベルベリン塩化物水和物の尿中・糞中排泄

	投与後各時間における回収率（投与量に対する割合%）			
	0～12	12～24	24～48	合計
尿	0.50	1.19	0.98	2.67
糞	0.0	29.48	56.54	86.02

(2) 排泄率

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 - 6. (1) 排泄部位及び経路」の項参照

(3) 排泄速度

該当資料なし

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）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌（O157等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢患者では、症状の悪化、治療期間の延長をきたすおそれがある〕

（解説）

O157感染患者に対して、腸管運動抑制作用のある止しゃ剤の投与はさけるべきであるといわれており^{29,30)}、また、O157感染によるものかどうかの同定には時間を要するため、出血を伴った急性下痢である場合、まずO157を疑い、止しゃ剤の投与を避けるべきとの意見もある。このような理由により、O157や赤痢菌等による重篤な細菌性下痢の可能性のある出血性大腸炎の患者に対しては、本剤の投与を禁忌とした。

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

細菌性下痢患者〔治療期間の延長をきたすおそれがある〕

（解説）

細菌に起因した下痢は腸管内の細菌や毒素を排泄しようとする生体の防御反応であり、止しゃ剤の投与により治療期間を延長させる危険性が考えられることから、一般に細菌性下痢の患者には止しゃ剤の投与は原則として行わないことが望ましいとされている。しかし、患者の脱水、衰弱の状態によっては止しゃ剤の使用が必要とされる場合もあり、その際は患者の状態を十分観察の上、慎重に投与する必要があることから本剤の投与を原則禁忌とした。

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

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

長期・大量投与を避けること。

（解説）

下痢の治療のような対症療法は原則として症状が改善したら速やかに投薬を中止するように、また極端な大量投与は避けること。

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

市販後の一般臨床試験等による調査症例 624 例中、副作用として便秘 2 例 (0.3%) がみられた。

急性下痢症を対象にした試験²⁾において、138 例中に便秘を訴えたものが 2 例あったが、本剤の主たる効果であると考えられている。

(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

	副作用頻度	
	頻度不明	0.1～5%未満
消 化 器		便秘
皮 膚	発疹	

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

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ので減量するなど注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当資料なし

11. 小児等への投与

該当資料なし

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

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

15. その他の注意

該当しない

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

該当資料なし

(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

マウスおよびラットに試料（フェロベリン®配合錠の処方に従って、バルベリン塩化物水和物 37.5、ゲンノショウコエキス 100 の割合で蒸留水に懸濁して作成した）を 500mg/mL の割合で経口投与した。

LD₅₀ 値を表に示した。マウスでは自発運動の低下がみられ、高用量になるほどよろめき歩行、腹這い姿勢などが散見され、重篤なものは立毛、嗜眠、体温低下を経て死亡した。ラットでは一過性の鎮静が認められたが、その他の症状はみられず、死亡例もなかった³¹⁾。

LD₅₀ (mg/kg)

動物	性	経口
マウス	♂	12,000
	♀	7,120
ラット	♂	> 10,000
	♀	> 10,000

(2) 反復投与毒性試験

ラットに臨床量のおよそ 14 倍、56 倍、167 倍にあたる 250mg/kg、1,000mg/kg、3,000mg/kg を 1 日 1 回、30 日間連続経口投与した。雄の 3,000mg/kg 群に投与後半よりわずかな体重増加抑制傾向が認められた以外は、一般症状、臨床検査（血液、生化学、尿）、病理学的検査において明らかに薬物に起因すると考えられる異常所見は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤	フェロベリン®配合錠	該当しない
有 効 成 分	ベルベリン塩化物水和物	該当しない
	ゲンノショウコエキス	該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期間：5年

使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること。

3. 貯法・保存条件

室温保存（湿気を避けて保存すること）

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取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

PTP：100錠（10錠×10）

500錠（10錠×50）

1,000錠（10錠×100）

バラ：1,000錠（プラスチック容器）

7. 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニル・アルミニウム（PTP）、ピローフィルム、紙箱

バラ包装：高密度ポリエチレン（ボトル）、紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分：リーダイ®配合錠（武田テバファーマ＝武田）

同効薬：ベルベリン塩化物水和物、ロペラミド塩酸塩、タンニン酸アルブミン、ビスマス製剤
など

9. 国際誕生年月日

不明

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
フェロベリン®配合錠	2009年5月8日	22100AMX00748000
(旧販売名) フェロベリン®錠	2007年3月1日	—
(旧販売名) フェロベリン®A	1966年2月28日	—

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
フェロベリン®配合錠	2009年9月25日
(旧販売名) フェロベリン®錠	2007年6月15日
経過措置期間終了	2010年6月30日
(旧販売名) フェロベリン®A	1967年7月1日
経過措置期間終了	2008年3月31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

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

1985年7月30日再評価終了

14. 再審査期間

該当しない

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
フェロベリン®配合錠	104258005	2319100F1064	620425801

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 日本版オレンジブック研究会；オレンジブック総合版 <http://www.jp-orangebook.gr.jp/index.html> (2018/2/16 アクセス)
- 2) 増田正典ほか：臨床と研究 55、1217-1230 (1978)
- 3) 森下鉄夫ほか：新薬と臨床 21、2031-2034 (1972)
- 4) 青柳利雄ほか：新薬と臨床 23、751-754 (1974)
- 5) 麦谷曜夫ほか：基礎と臨床 10、1157-1161 (1976)
- 6) 朝倉浩一ほか：診療と新薬 14、1009-1012 (1977)
- 7) 川崎正輝：新薬と臨床 26、1309-1312 (1977)
- 8) 佐竹義弘：基礎と臨床 10、1147-1155 (1976)
- 9) 織田祥史ほか：新薬と臨床 26、2275-2282 (1977)
- 10) 柴田皓示：基礎と臨床 11、2035-2038 (1977)
- 11) 鳥居裕一ほか：産科と婦人科 47、1397-1401 (1980)
- 12) 利部輝雄ほか：産婦人科の世界 30、199-201 (1978)
- 13) 久村正也：臨床と研究 56、977-982 (1979)
- 14) 肥野藤樹ほか：臨床と研究 54、2707-2709 (1977)
- 15) 中山影親ほか：臨床と研究 53、1825-1828 (1976)
- 16) 寺田道弘：新薬と臨床 26、2329-2332 (1977)
- 17) 藤田敏子：基礎と臨床 12、99-102 (1978)
- 18) 山本和典ほか：日薬理誌 101、169-175 (1993)
- 19) 井上喜雅ほか：基礎と臨床 27、1739-1751 (1993)
- 20) 継行男ほか：基礎と臨床 11、1781-1790 (1977)
- 21) Kuwano, S., et al. : Chem. Pharm. Bull. 8、497-503 (1960)
- 22) Kuwano, S., et al. : Chem. Pharm. Bull. 9、651-653 (1961)
- 23) Turova, A.D., et al. : Lekarstv. Sredstva iz Rast. 303 (1962) 川谷豊彦 訳：薬局の領域 12、23-26 (1963)
- 24) Oshiba, S., et al. : Nihon Univ. J. Med. 16、69-79 (1974)
- 25) 大野晶子ほか：基礎と臨床 29、2337-2341 (1995)
- 26) 高木敬次郎ほか：和漢薬物学 228 (1982)、南山堂
- 27) 大藤和美ほか：日薬理誌 111、265-275 (1998)
- 28) 桜井修一ほか：応用薬理 11、351-355 (1976)
- 29) 竹田美文ほか：日本医師会雑誌 107、1689-1694 (1992)
- 30) 三瀬勝利：日本薬剤師会雑誌 48、1981-1985 (1996)
- 31) 矢原宮吉ほか：基礎と臨床 11、464-474 (1977)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

外国では発売されていない。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

Memo

Memo

Memo



日本ジェネリック株式会社

東京都千代田区丸の内一丁目9番1号