

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

※※ガンマオリザノール錠

Hi-z® tablets 25mg・50mg

	ハイゼット錠25mg	ハイゼット錠50mg
承認番号	21800AMX10145	21800AMX10146
薬価収載	2006年6月	2006年6月
販売開始	1970年6月	1971年1月
効能追加	1986年9月	1986年9月
再審査結果	1992年12月	1992年12月
再評価結果	1997年6月	1997年6月

貯 法：室温保存
使用期限：製造後5年(外箱等に表示)

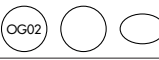

XD01X2B04

※※〔組成・性状〕

1. 組成

販売名	有効成分	添加物
ハイゼット錠 25mg	1錠中 ガンマオリザ ノール25mg	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	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

2. 製剤の性状

販売名	性状	外形	直径 (mm)	厚さ (mm)	識別 コード
ハイゼット錠 25mg	白色の 糖衣錠		8.2	4.8	OG02
ハイゼット錠 50mg	白色の 糖衣錠		8.2	4.8	OG01

〔効能・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

※※〔用法・用量〕

- ・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。

※※〔使用上の注意〕

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)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。〕
- (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〔「5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

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。

- (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。

- (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。

3. 副作用

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)

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、痒痒、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. 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。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されている。〕

- (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。〕

6. 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。)

7. 適用上の注意

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

8. 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^{1,2)}、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²⁾。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)、ラット(ガンマオリザノール200~2,000mg/kg/day、104週間混餌投与)のがん原性試験では、腫瘍誘発性は認められなかった。

※※〔薬物動態〕

ヒトにおけるガンマオリザノールの吸収は緩慢であるが、その血漿中濃度には良好な用量依存性が認められた。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、主に代謝産物のフェルラ酸として排泄された³⁾。

※※〔臨床成績〕

1. 高脂質血症⁴⁻⁶⁾

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)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)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。

2. その他の効能に対する効果⁷⁻⁹⁾

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)、68.4%(108/158)であった。

※※〔薬効薬理〕

1. 脂質代謝

(1)血清脂質低下作用¹⁰⁻¹²⁾

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-コレステロールの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。

(2)血清過酸化脂質低下作用¹³⁾

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。

(3)肝臓脂質に対する効果^{11, 12)}

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。

(4)動脈壁における効果^{12, 14)}

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に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。

(5)血小板凝集抑制作用¹⁵⁾

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。

(6)作用機序^{10, 16)}

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作用が主作用であり、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ている。

2. 内分泌・自律神経系

(1)卵巣を摘出したマウスにおいて発情作用を示した¹⁷⁾。

(2)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¹⁸⁾。

(3)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^{19, 20)}。

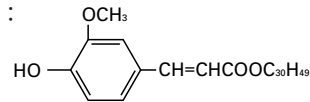
(4)インスリン及び2-デオキシ-D-グルコースで迷走神経を刺激することにより生じるラットの胃液分泌亢進に対して抑制

作用を示した²¹⁾。

※※〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名: ガンマオリザノール〔Gamma Oryzanol (JAN)〕

構造式:



分子式: C₃₀H₅₈O₄

分子量: 602.9

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。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。

〔包装〕

ハイゼット錠25mg: 500錠(PTP)

ハイゼット錠50mg: 500錠(PTP)、500錠(瓶入)

※※〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- 1) 福島昭治ほか: 第49回日本癌学会総会, 1990
- 2) 林 修次ほか: 第50回日本癌学会総会, 1991
- 3) 小富正昭ほか: 社内資料(ヒトにおける薬物動態), 1983
- 4) 味村啓司ほか: Geriatric Medicine, 20(12), 2089-2096, 1982
- 5) 石垣健一: 新薬と臨床, 31(6), 969-976, 1982
- 6) 中村治雄ほか: 基礎と臨床, 15(8), 3866-3870, 1981
- 7) 佐藤芳昭ほか: 産婦人科の世界, 26(5), 615-617, 1974
- 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) 三谷公互ほか: 動脈硬化, 11(2), 411-416, 1983
- 11) 篠宮正樹ほか: 動脈硬化, 10(6), 1069-1075, 1983
- 12) 平松和子ほか: 動脈硬化, 9(5), 813-820, 1981
- 13) 和田一成ほか: Geriatric Medicine, 19(8), 1183-1186, 1981
- 14) 篠宮正樹ほか: 動脈硬化, 10(1), 137-141, 1982
- 15) 野崎宏幸ほか: 動脈硬化, 9(5), 829-834, 1981
- 16) 中村治雄: RADIOISOTOPES, 15(6), 371-374, 1966
- 17) 西野 廣: 社内資料(発情ホルモン様作用), 1975
- 18) 金田秀夫ほか: 日本薬理学雑誌, 75(4), 399-403, 1979
- 19) 板谷公和ほか: 日本薬理学雑誌, 72(4), 475-481, 1976
- 20) 松山隆司: 応用薬理, 16(6), 1095-1101, 1978
- 21) 水田和孝ほか: 日本薬理学雑誌, 74(4), 517-524, 1978

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

大塚製薬株式会社

信頼性保証本部 医薬情報センター

〒108-8242 東京都港区港南2-16-4

品川グランドセントラルタワー

電話 0120-189-840

FAX 03-6717-1414

※



製造販売元

大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

XD01X2B04