

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお、適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の特徴及び有用性 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. 有効成分の規制区分 3
2. 物理化学的性質 3
3. 有効成分の各種条件下における安定性 3
4. 有効成分の確認試験法 4
5. 有効成分の定量法 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 5
2. 製剤の組成 5
3. 製剤の各種条件下における安定性 6
4. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 6
5. 製剤中の有効成分の確認試験法 6
6. 製剤中の有効成分の定量法 6
7. 容器の材質 7
8. その他 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 8
2. 用法及び用量 8
3. 臨床成績 8

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 12
2. 薬理作用 12

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 18
2. 薬物速度論的パラメータ 18
3. 吸収 19
4. 分布 19
5. 代謝 19
6. 排泄 20
7. 透析等による除去率 20

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	21
2. 禁忌内容とその理由	21
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	21
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	21
5. 慎重投与内容とその理由	21
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	21
7. 相互作用	21
8. 副作用	22
9. 高齢者への投与	26
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	26
11. 小児等への投与	26
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
13. 過量投与	26
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	26
15. その他の注意	26
16. その他	26

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	27
2. 毒性	27

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	29
2. 貯法・保存条件	29
3. 薬剤取扱い上の注意点	29
4. 承認条件	29
5. 包装	29
6. 同一成分・同効薬	29
7. 国際誕生年月日	29
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	29
9. 薬価基準収載年月日	30
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	30
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	30
12. 再審査期間	31
13. 長期投与の可否	31
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	31
15. 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
---------------	----

XIII. 備考

1. 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

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 6月 再評価結果に基づく効能・効果の一部変更承認

「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」

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. 製品の特徴及び有用性

- (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)。副作用発現率は投与量には依存しないことが認められている。

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

ガンマオリザノール

(2) 洋名

Gamma Oryzanol

3. 構造式又は示性式

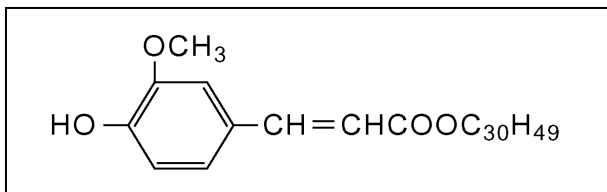


図1 ガンマオリザノールの構造式

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-9β-lanost-24-en-3β-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

7. CAS 登録番号

11042-64-1

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

該当しない

2. 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（pH、水-オクタノール系）

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）

3. 有効成分の各種条件下における安定性

表1 各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	結果
室温	5年	変化なし
50℃	2年	
37℃ 75%RH		
日光照射下	6カ月	

4. 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

5. 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) 剤形の区別及び性状
- (2) 製剤の物性
- (3) 識別コード

表2 ハイゼット錠25mg・50mg、ハイゼット細粒20%の区別及び性状等







販売名	区別	表面	裏面	側面	色調	識別コード
ハイゼット錠25mg	糖衣錠				光沢のある白色扁平球状	OG02
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	OG01
直径：8.2mm、厚さ：4.8mm、重量：約235mg						
ハイゼット細粒20%	散 剤	色 調		形 状	味	におい
		白色～微黄白色		細粒	微甘味	なし

表3 ハイゼット錠25mg・50mg、ハイゼット細粒20%の物性等

販売名	崩壊試験	硬度(kg)
ハイゼット錠25mg	日本薬局方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
	「日本薬局方」一般試験法製剤の粒度の試験(2)散剤により試験を行うとき、細粒の規格に適合する。	38±2°

2. 製剤の組成

- (1) 有効成分(活性成分)の含量

表4 有効成分の含量

ハイゼット錠25mg	1錠中ガンマオリザノール25mg含有
ハイゼット錠50mg	1錠中ガンマオリザノール50mg含有
ハイゼット細粒20%	1g中ガンマオリザノール200mg含有

- (2) 添加物

ハイゼット錠25mgは添加物として乳糖水和物、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、カルナウバロウを含有する。

ハイゼット錠50mgは添加物として結晶セルロース、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、カルナウバロウを含有する。

ハイゼット細粒20%は添加物として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）を含有する。

3. 製剤の各種条件下における安定性

表5 ハイゼット錠25mg・50mgの安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	5年	PTP*紙箱入り	変化なし
50℃	3カ月		
40℃	12カ月		
40℃ 75%RH	6カ月		
25℃ 75%RH	24カ月		
冷所	5年		
25℃ 60%RH	5年	PTP*	
40℃ 75%RH	3カ月	PTP**	

* : PTP (ポリ塩化ビニル/アルミ箱)

** : PTP (ポリプロピレン/アルミ箱)

表6 ハイゼット細粒20%の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	5年	ヒートシール及び ポリエチレン瓶	変化なし
50℃	6カ月		
40℃	24カ月		
40℃ 75%RH	12カ月		
25℃ 75%RH	18カ月		
室内散光	3カ月	ヒートシール	
25℃ 60%RH	5年	ヒートシール及び ポリエチレン瓶	

4. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

配合変化一覧表は別資料になっております。ご入用の方は医薬情報担当者にご用命下さい。

5. 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。

6. 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

7. 容器の材質

表8 容器の材質

ハイゼット錠25mg	PTP	ポリプロピレン、アルミ箔
	PTP	
ハイゼット錠50mg	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. その他

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) 臨床効果

国内において実施された二重盲検及び一般臨床を含む臨床試験の概要は次のとおりである^{1～9)}。

表9 臨床試験の概要

疾患名		有効以上（有効率%）
高脂質血症	血清コレステロール ^{注1)}	415/1,212 (34.2)
	トリグリセライド ^{注2)}	398/1,212 (32.8)
高脂質血症以外	更年期障害	83/121 (68.6)
	過敏性腸症候群	108/158 (68.4)
	計	191/279 (68.5)

(社内集計)

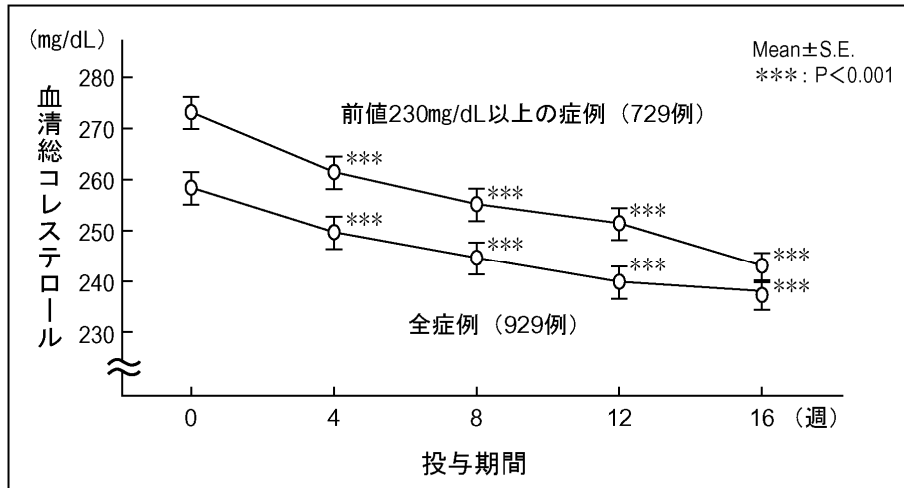
注1) 血清総コレステロール：中等度改善以上（10%以上の低下）

注2) トリグリセライド：中等度改善以上（20%以上の低下）

高脂質血症における臨床試験成績を以下に示す。

1) 血清総コレステロール低下作用¹⁰⁾

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例/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。

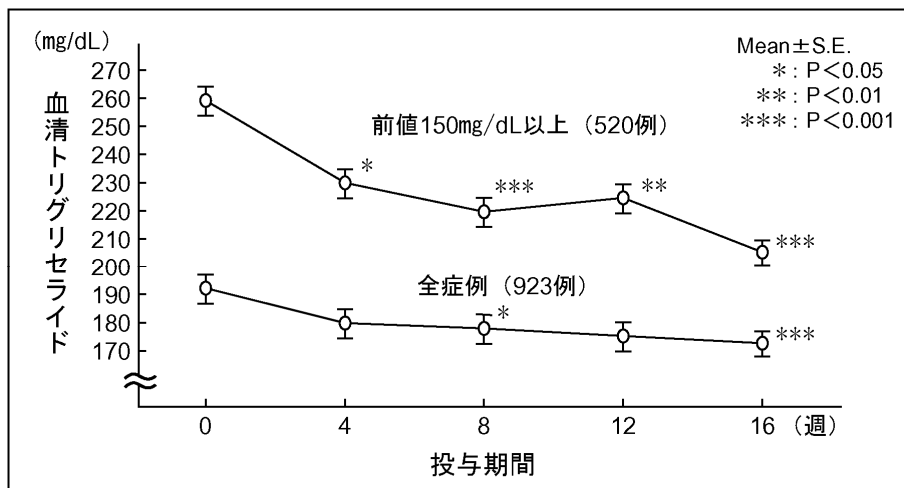


(社内集計)

図2 血清総コレステロール低下作用

2) 血清トリグリセライド低下作用¹⁰⁾

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例/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週間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)

図3 血清トリグリセライド低下作用

3) HDL-コレステロール増加作用⁶⁾

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。

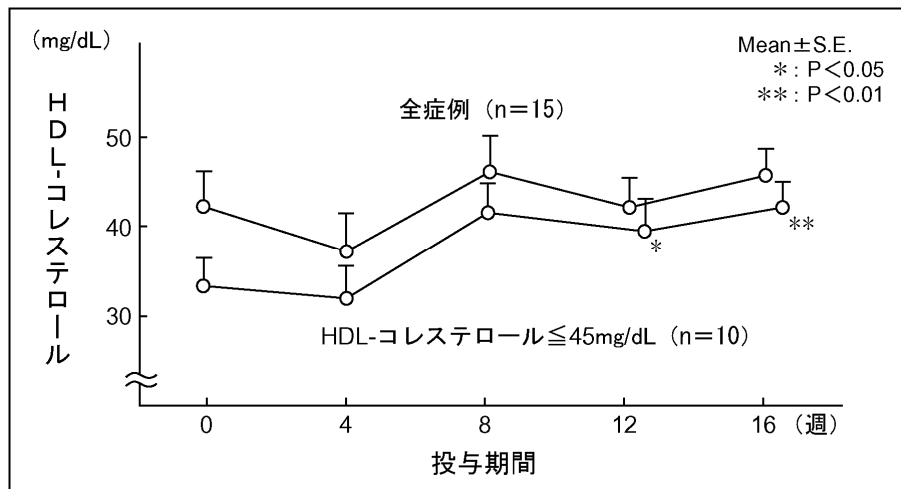


図4 HDL コレステロール増加作用

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応検索試験

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。

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、「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 (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・抑うつには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。」です。

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

二群比較二重盲検試験

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^{1,8,9)}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。

3) 安全性試験

長期投与試験

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⁹⁾。

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。

4) 患者病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・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。

表10 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

該当資料なし

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。

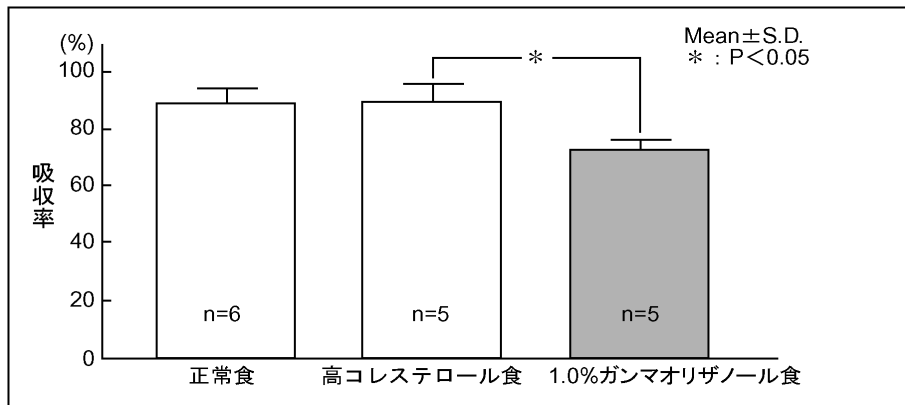


図5 コレステロールの吸収抑制作用（ラット）

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。

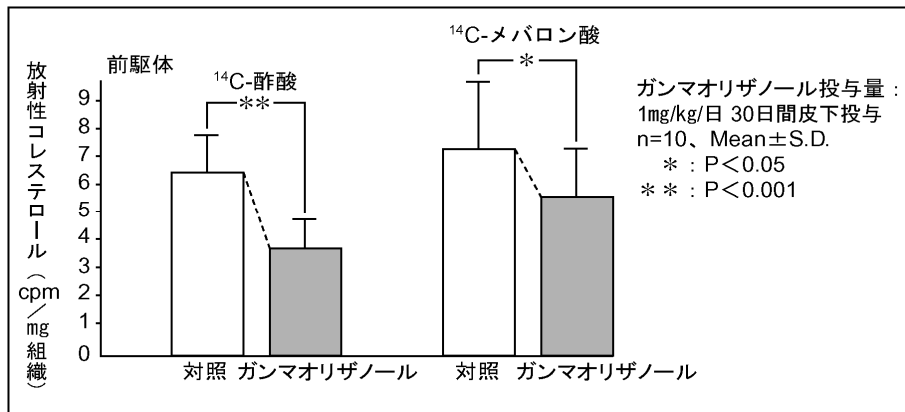


図6 コレステロールの生合成抑制作用（マウス）

正常マウスにガンマオリザノール皮下投与後、 $1\text{-}^{14}\text{C}$ -酢酸及び $2\text{-}^{14}\text{C-dL}$ -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。

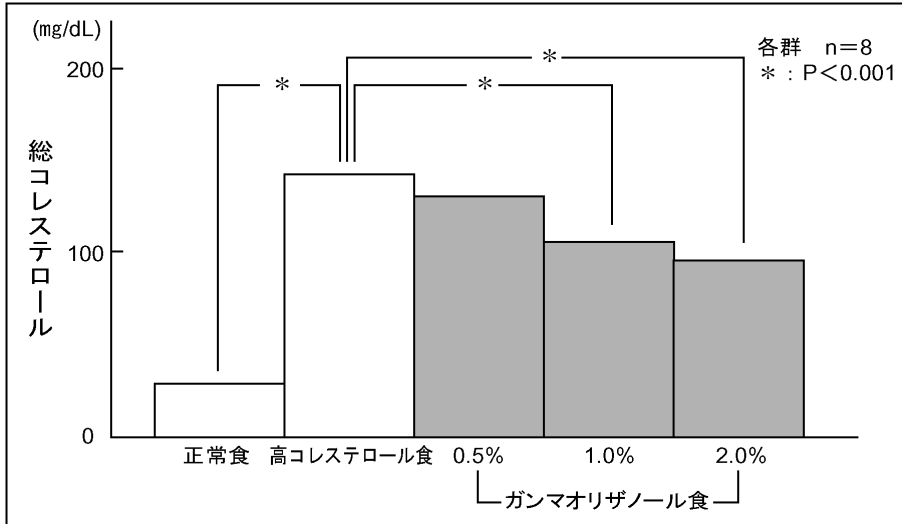


図7 高コレステロール食摂取ラットの血清脂質に対する作用

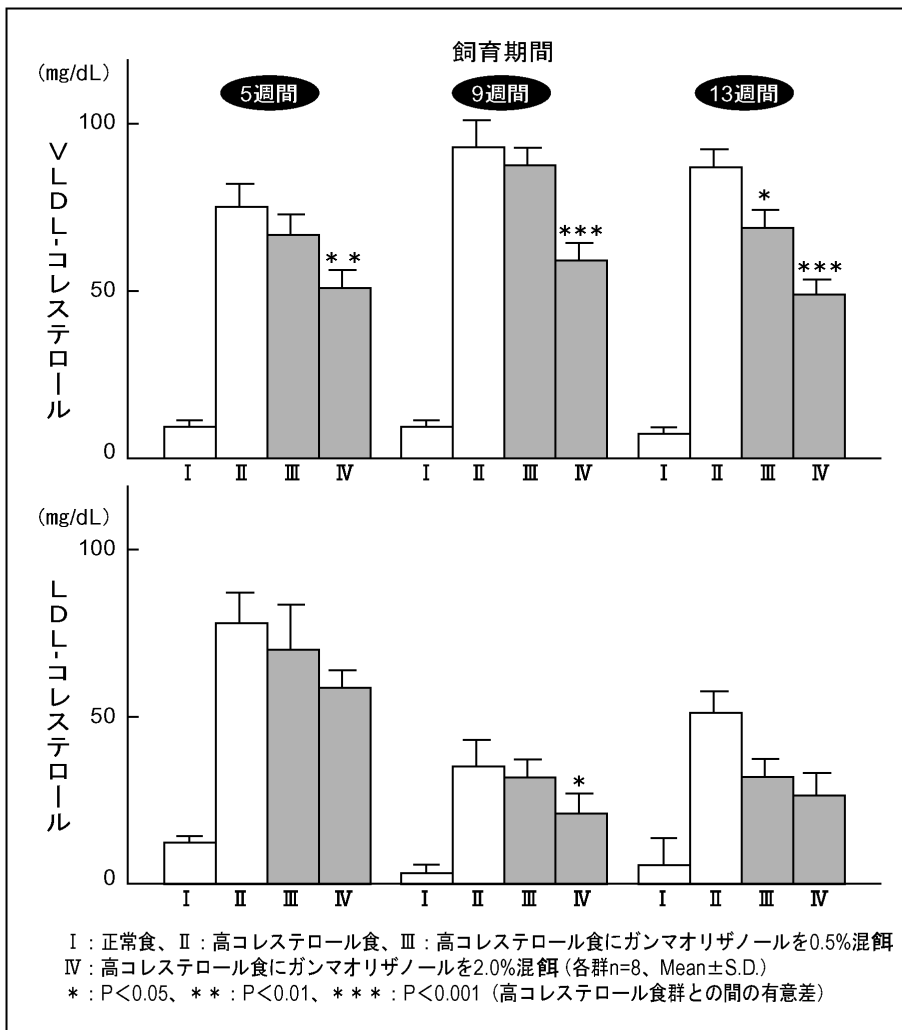


図8 高コレステロール食摂取ラットの血清リポ蛋白に対する作用

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。

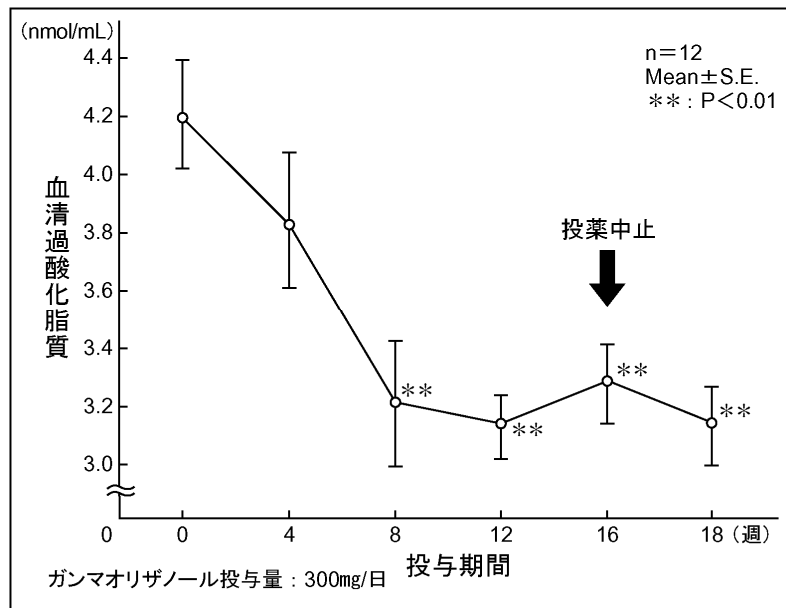


図9 血清過酸化脂質低下作用

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。

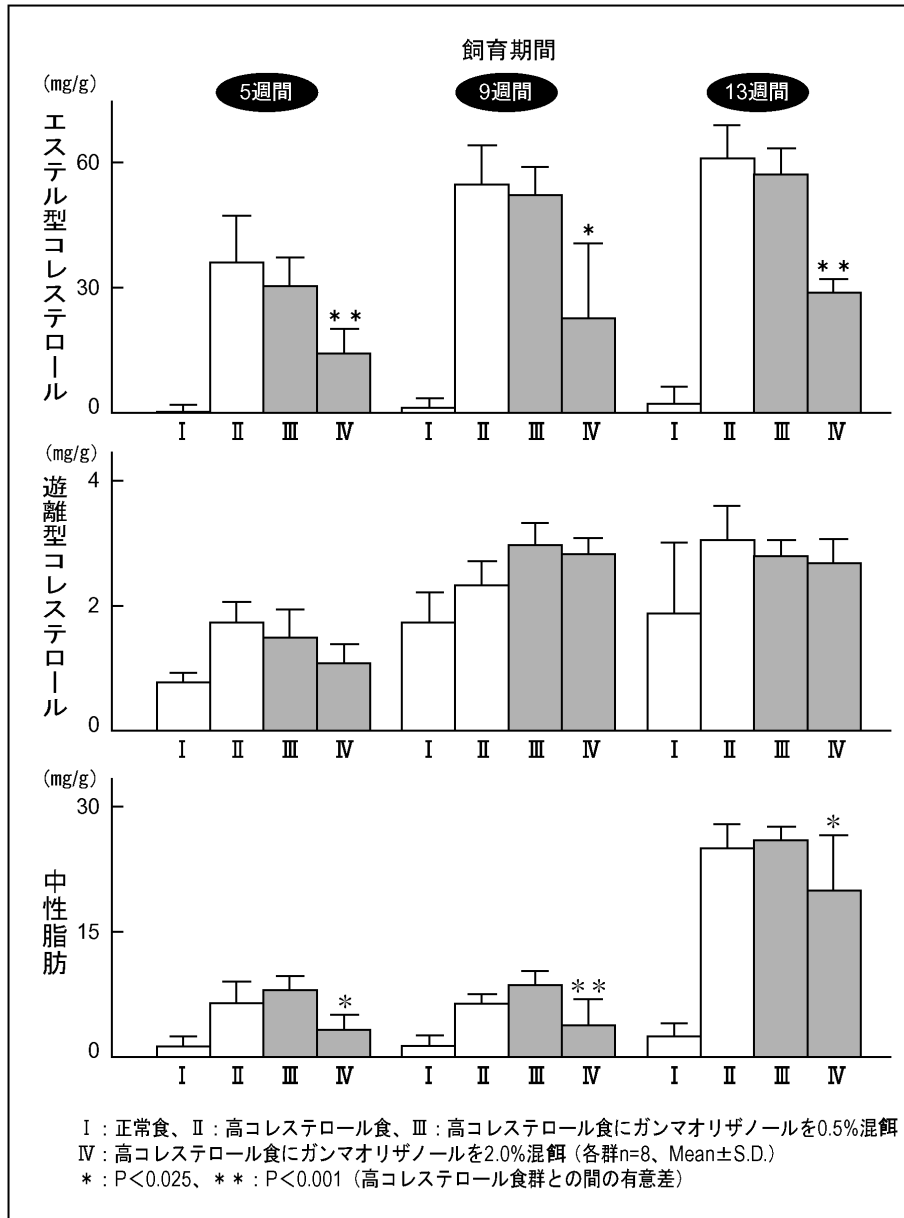


図 10 肝臓脂質低下作用 (ラット)

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。

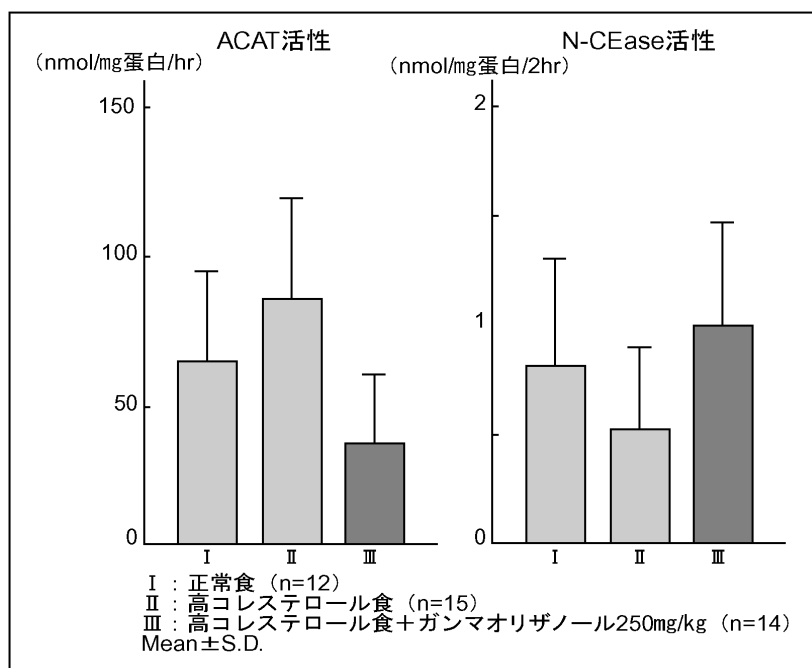


図 11 動脈壁における作用（ラット）

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。

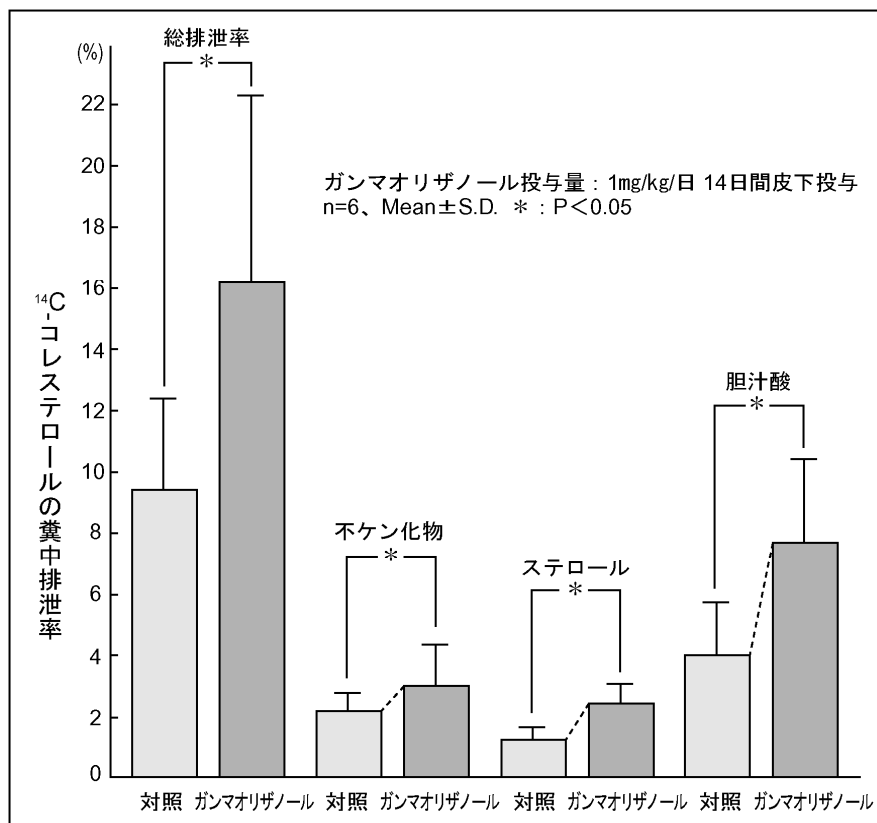


図12 コレステロールの糞中排泄促進作用（マウス）

正常マウスにガンマオリザノールを皮下投与後、¹⁴C-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¹⁴C-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。

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

(3) 通常用量での血中濃度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。

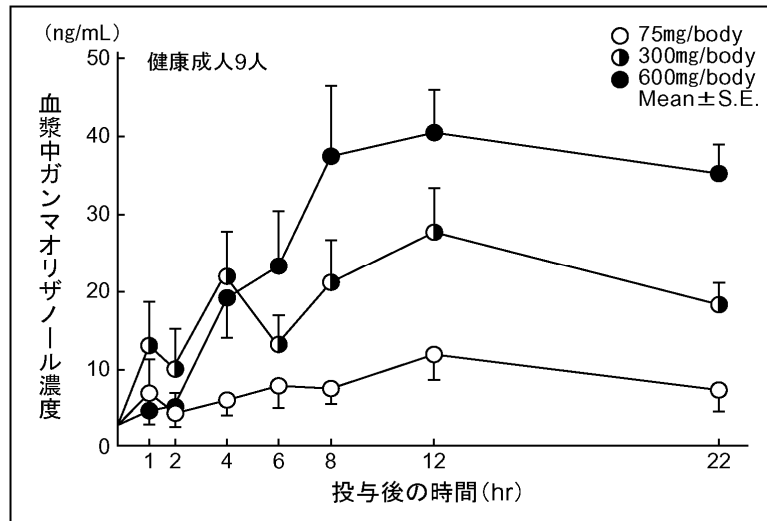


図 13 ガンマオリザノール単回投与での血漿中濃度推移

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、「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 (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・抑うつには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。」です。

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

表11 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

- (3) 消失速度定数
該当資料なし
- (4) クリアランス
該当資料なし
- (5) 分布容積
該当資料なし
- (6) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

3. 吸収

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⁾。

4. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性
該当資料なし

- (2) 胎児への移行性
該当資料なし
[参考：ラット]

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) 乳汁中への移行性
該当資料なし
[参考：ラット]

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) の分子種とその比率
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）

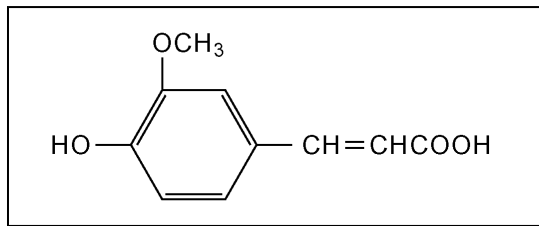


図14 フェルラ酸の構造式

(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

(2) 排泄率

(3) 排泄速度

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⁾。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ネティックパラメータを示す。

表12 フェルラ酸のファーマコカイネティックパラメータ

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. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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

該当しない

3. 効能・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・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)

症状を増悪させるおそれがある。また肝機能障害、AST (GOT) の上昇が報告されている。

(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 (「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ることから、慎重投与とした。

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。
- (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。

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 (併用に注意すること) 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）

1) 重大な副作用と初期症状

該当しない

2) その他の副作用

表 13 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。

(2) 項目別副作用発現率及び臨床検査値異常(副作用として)一覽

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。

表14 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覽表

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)

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・出血凝血障害			
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。

(3) 基礎疾患、合併症、重傷度及び手術の有無等背景別の副作用発現率

表15 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)

表16 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)

(4) 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

- (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。]

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)。

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. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

《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。]

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、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。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)²⁶⁾、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²⁷⁾では、腫瘍誘発性は認められなかった。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

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²⁷⁾。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験^{28, 29)}

LD₅₀ (mg/kg)

表17 ガンマオリザノールのLD₅₀ (mg/kg) 値

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

表18 フェルラ酸 (主要代謝物) のLD₅₀ (mg/kg) 値

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^{30, 31)}

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、無影響量は1,000mg/kg/dayであった³⁰⁾。

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、無影響量は600mg/kg/dayであった³¹⁾。

(3) 生殖発生毒性試験^{32~35)}

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、無影響量は母獣・胎児において1,200mg/kg/dayであった³²⁾。

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、無影響量は母獣・胎児において1,200mg/kg/day、新生児において60mg/kg/dayであった³³⁾。

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、無影響量は母獣において1,200mg/kg/day、新生児において300mg/kg/dayであった³⁴⁾。

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、無影響量は母獣において300mg/kg/day、胎児において1,200mg/kg/dayであった³⁵⁾。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性³⁶⁾

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。

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。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。

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、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）²⁶⁾、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²⁷⁾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³⁸⁾

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。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 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）（室温 5 年の安定性試験の成績より）

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

なし

4. 承認条件

該当しない

5. 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）

ハイゼット細粒20%：100g・500g（プラスチックボトル入）

0.5g×200包（HS）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬

オルル錠50、オルル細粒20%、ガンマ-ジャスト50、ガンマ-ジャスト細粒20%、γ-パルトックスン50、γ-パルトックスン細粒

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

7. 国際誕生年月日

1964年1月23日

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

表19 承認年月日等

販売名	製造承認年月日	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		21800AMX10146000
ハイゼット細粒20%	2006年2月16日	21800AMX10333000

9. 薬価基準収載年月日

表20 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
ハイゼット錠50mg	
ハイゼット細粒20%	

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

表21 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

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

表22 再評価結果等

販売名	再評価結果公表年月日*	再評価結果通知後の効能・効果	備考
ハイゼット錠25mg ハイゼット錠50mg ハイゼット細粒20%	1986年12月3日	<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 	(注1)
	1989年9月5日	<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 	(注2)
	1997年6月5日	<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)における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ 	(注3)

*：販売名変更前の製品についての公表年月日

(注1)：再評価結果公表前の効能・効果を以下に示す(下線部が再評価の対象となった)。

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

(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)

下記疾患における自律神経失調による諸症状

(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

(*：ハイゼット錠25mg・50mgのみ適用)

(注2)：「頭部・頸部損傷に伴う次の諸症状の改善」が対象となった。

(注3)：更年期障害、咽喉・喉頭・食道神経症（咽喉・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、易疲労感が再評価対象となった。

表23 再審査結果等

販売名	再審査結果公表年月日*	備 考
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	対象：高脂質血症

*：販売名変更前の製品についての公表年月日

12. 再審査期間

再審査終了

13. 長期投与の可否

本剤は、平成18年3月6日付 厚生労働省告示第107号（改正：平成20年3月19日付 厚生労働省告示第97号）に基づき、投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しないが、投薬量は予見することができる必要期間に従ったものとする。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

表24 薬価コード等

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード
ハイゼット錠25mg	2900002F4065
ハイゼット錠50mg	2900002F5274
ハイゼット細粒20%	2900002C1167

15. 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) 並木正義ほか：臨床と研究, **61**(1), 222-230, 1984
- 3) 並木正義ほか：臨床と研究, **63**(5), 1657-1669, 1986
- 4) 九嶋勝司ほか：産婦人科の実際, **25**(12), 1099-1111, 1976
- 5) 秦 葭哉ほか：Geriat. Med., **19**(12), 1813-1840, 1981
- 6) 味村啓司ほか：Geriat. Med., **20**(12), 2089-2096, 1982
- 7) 熊谷 明ほか：Geriat. Med., **21**(6), 1078-1098, 1983
- 8) 五島雄一郎ほか：Geriat. Med., **21**(11), 2039-2057, 1983
- 9) 折茂 肇ほか：新薬と臨床, **32**(10), 1542-1561, 1983
- 10) 蔵田貴司：社内資料, 1986
- 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) 植村家顕ほか：社内資料, 1982
- 25) 森田誠治ほか：社内資料, 1978
- 26) 大滝義博ほか：社内資料, 1988
- 27) 清水康資ほか：社内資料, 1988
- 28) 檜山隆司ほか：薬物療法, **5**(12), 2617-2626, 1972
- 29) 竹内雅也ほか：社内資料, 1982
- 30) 羽里彦左衛門ほか：基礎と臨床, **8**(11), 3417-3435, 1974
- 31) 仲澤政雄ほか：社内資料, 1982
- 32) 板橋正文ほか：社内資料, 1978
- 33) 板橋正文ほか：社内資料, 1978
- 34) 板橋正文ほか：社内資料, 1978
- 35) 板橋正文ほか：社内資料, 1978
- 36) 長谷川隆司ほか：社内資料, 1982
- 37) 市村悦子ほか：社内資料, 1982
- 38) Tsushimoto, G., et al. : J. Toxicol. Sci., **16**(4), 191-202, 1991

2. その他の参考文献

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。

XIII. 備考

1. その他の関連資料
該当資料なし

版数表示

ハイゼット錠 25mg・50mg、細粒 20% インタビューフォーム

2003年10月	1-0	(新様式第1版)
2005年7月	2-0	(改訂第2版)
2006年9月	3-0	(改訂第3版)
2008年8月	4-0	(改訂第4版)
2009年10月	5-0	(改訂第5版)