

## 審議結果報告書

平成 22 年 11 月 24 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アンチスタックス

[一 般 名] 赤ブドウ葉乾燥エキス混合物

[申 請 者] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

[申請年月日] 平成 15 年 8 月 7 日

### [審 議 結 果]

平成 22 年 11 月 24 日開催された一般用医薬品部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、本品目は新有効成分含有医薬品に該当することから再審査期間は 8 年とし、生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

平成 22 年 11 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名]	アンチスタックス
[一般名]	赤ブドウ葉乾燥エキス混合物
[申請者]	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日]	平成 15 年 8 月 7 日
[申請区分]	一般用医薬品 区分 (1) 新有効成分含有医薬品
[特記事項]	特になし
[審査担当部]	一般薬等審査部

## 審査結果

平成 22 年 11 月 8 日作成

[販売名] アンチスタックス  
[一般名] 赤ブドウ葉乾燥エキス混合物  
[申請者] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社  
[申請年月日] 平成 15 年 8 月 7 日  
[成分・分量] 1 日量 2 カプセル中 赤ブドウ葉乾燥エキス混合物 450mg  
(赤ブドウ葉乾燥純エキス<sup>1</sup>として 360mg)

### [審査結果]

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量のもとで一般用医薬品として承認して差し支えないと判断し、一般用医薬品部会において審議されることが適当であると判断した。

なお、本剤は新有効成分含有医薬品に該当することから再審査期間は 8 年とすることが適当であり、原体及び製剤は毒薬又は劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 軽度の静脈還流障害（静脈の血流が滞ること）による次の諸症状の改善：  
足（ふくらはぎ、足首など）のむくみ、むくみに伴う足のだるさ・重さ・  
疲れ・つっぱり感・痛み

[用法・用量] 成人（20 歳以上）1 回 2 カプセルを 1 日 1 回、朝服用する。

---

<sup>1</sup> 赤ブドウ葉を水抽出して製した軟エキスの固形分換算量

## 審査報告

平成 22 年 11 月 8 日

### 1. 品目の概要

〔販売名〕	アンチスタックス
〔申請者〕	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
〔申請年月日〕	平成 15 年 8 月 7 日
〔成分・分量〕	1 日量 2 カプセル中 赤ブドウ葉乾燥エキス混合物 450mg (赤ブドウ葉乾燥純エキス <sup>1</sup> として 360mg)
〔申請時の効能・効果〕	下肢の血流障害により、ふくらはぎやくるぶし等の下肢がむくみ、それに伴い生じる、だるさ、重さ、疲れ、つっぱり感、痛みの軽減または予防
〔申請時の用法・用量〕	大人（15 歳以上）1 回 2 カプセルを 1 日 1 回朝、食前に服用する。

### 2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本品目については、一般用医薬品審査専門協議における議論を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）において審査がなされた。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付、20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本申請品目は、「赤ブドウ葉乾燥エキス混合物」を有効成分とする新有効成分含有医薬品（いわゆるダイレクト OTC）である。「赤ブドウ葉乾燥エキス混合物」は、ヨーロッパブドウ *Vitis vinifera* L. のうち、果皮が黒く、果肉の赤いブドウ（Teinturier）の乾燥葉を基原とし、これを水抽出して製した軟エキスに添加剤を加えて乾燥した成分である。製剤は、欧米諸国を中心に 20 数カ国で「下肢浮腫、下肢の重感または疲労感、緊張感、ピリピリ感と疼痛など、静脈瘤の関与する既知の慢性静脈不全が原因となる症状の予防と治療」を対象として承認されている一般用医薬品「Antistax」と同一であり、英国等の数カ国では同じ製品が食品サプリメントとして販売されている。本邦においては、現在赤ブドウ葉は「ブドウの葉」として食薬区分上効能効果を標榜しない限り非医薬品として取り扱われており、いわゆる健康食品に配合されている。

なお、いわゆる西洋ハーブを一般用医薬品とすることについて、平成 19 年に厚生労働省

---

<sup>1</sup> 赤ブドウ葉を水抽出して製した軟エキスの固形分換算量

より通知が発出された。「外国において一般用医薬品として汎用されている生薬製剤を一般用医薬品として製造販売承認申請する際の取扱いについて（平成19年3月22日付薬食審査発第0322001号審査管理課長通知、以下「審査管理課長通知」という。）」において「外国の審査当局に承認申請資料として提出された比較臨床試験等の精密かつ客観的な臨床試験成績が入手できるもの等は、日本人における安全性の確認を主たる目的とした臨床試験成績を提出することで承認の可否の判断が可能である」とされている。

赤ブドウ葉を有効成分とする製剤としては、1969年にドイツにおいて赤ブドウ葉乾燥純エキス並びにセイヨウトチノキの葉及び樹皮から得られるエスクリンとの配合剤が登録、販売されていたが、その後、赤ブドウ葉乾燥純エキス単味製剤（本剤と同一の製剤）が、新たに実施された臨床試験に基づき1999年に別途登録された。2000年1月にはオーストリアにおいて同一製剤が新たに登録（製品名：Antistax）され、その後、20数カ国において同一の製剤が承認、登録され、現在に至っている。

オーストリアの当該製薬企業により、本剤の定期的安全性最新報告（以下、「PSUR」という。）が作成され、他国の情報も含め、2000年3月15日～2001年9月15日の期間の副作用（ADR）2例4件が報告されている。これらはいずれもドイツからの非重篤な自発的報告で、内訳は湿疹、情緒不安、血圧上昇、脈拍数増加が各1件であった。また、これまでに全世界で収集された有害事象のうち、本剤との因果関係が否定できない重篤例19例について医学的検証がなされ、1例（肝細胞融解性肝炎、胆汁うっ滞性肝炎）については関連ありとされた。しかし、これは他のハーブ製剤及びアセトアミノフェンとの併用時に発現しその後回復した症例であり、過去に本剤のみを服用した際には、副作用は発現していないことが確認されている。

本剤は、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社（以下、「NBI」という。）より平成15年8月7日付で一般用医薬品申請区分（1）（新有効成分含有医薬品）として申請された。NBIは、本申請前に日本人による臨床試験の治験計画届書を当時の医薬品医療機器審査センター（以下、「審査センター」という。）に提出し、調査を受けた後に臨床試験を行う予定であったが、非げっ歯類の毒性試験が未実施であることの指摘を踏まえ、これを取り下げた。NBIは、本剤が欧米諸国で一般用医薬品として使用されていることを根拠に、日本国内での臨床試験成績がなくとも本邦での有効性及び安全性は担保されると判断し本申請に至った。

なお、この間、NBIと資本提携関係にあるエスエス製薬株式会社（以下、「SSP」という。）は平成■■～■■年に国内臨床試験を実施し、平成■■年■■月■■日付で本剤と同一の品目を一般用医薬品申請区分（2）（新一般用成分含有医薬品、いわゆるスイッチOTC）として申請した。機構は、SSPによる当該国内臨床試験についての薬事法に基づく治験届提出が確認できなかったことから、その旨厚生労働省医薬食品局審査管理課に伝達し対応を依頼、その後SSPは当該申請を取り下げた。他方、SSPによる当該臨床試験成績については、治



た。

### (2) 赤ブドウ葉乾燥エキス混合物

赤ブドウ葉乾燥エキス混合物は、赤ブドウ葉を水抽出して軟エキスを製し、これに軽質無水ケイ酸及び加水分解デンプン乾燥物を添加して乾燥したものである。規格及び試験方法は、[redacted]規格及び試験方法を準用し、設定された。

加水分解デンプン乾燥物は新添加物に該当するが、日局ブドウ糖や薬添規水アメと同じくデンプンを原料として加工されたものであり、評価の結果、規格、安定性、安全性に特段の問題はないと判断した。

### (3) 製剤

製剤の規格及び試験方法は海外での設定内容を準用し、本品3ロット各3回の試験結果、安定性試験成績及び赤ブドウ葉乾燥エキス混合物の含量規格を基に設定された。

機構は、海外で承認を得た規格及び試験方法との比較において、本申請でも設定するよう照会した。申請者は、赤ブドウ葉についての純度試験（[redacted]）及び微生物限度を追加で設定すると回答し、機構は了承した。

機構は、日局と異なる方法を設定している試験について、日局に準拠するよう照会した。申請者は以下の対応を行った。赤ブドウ葉については、日局一般試験法生薬試験法（以下、「生薬試験法」という。）に基づき酸不溶性灰分及びエキス含量が追加設定され、乾燥減量及び灰分は日局に準拠した方法に変更された。赤ブドウ葉乾燥エキス混合物は、生薬試験法に基づき純度試験（重金属、ヒ素）、エキス含量が設定され、乾燥減量、灰分、微生物限度は日局に準拠された。製剤については、乾燥減量、エキス含量が設定され、製剤均一性、崩壊性、微生物限度が日局に準拠された。また、記載方法についても全般的に現行日局に準拠し整備され、実測値資料が追加提出された。機構は、その結果も含めて回答を了承した。

機構は、審査管理課長通知に基づき、科学的手法による原生薬の同定方法に関する資料の提出を求めた。申請者は、赤ブドウ葉の確認試験でTLC [redacted]、赤ブドウ葉乾燥エキス混合物の確認試験でHPLC、TLC [redacted]を行っており、[redacted]により同定されていると回答した。機構は、遺伝子レベルでの同定を不要とする理由について説明を求めた。申請者は、ブドウは10,000種以上の品種が確認され、本剤の原生薬である *Vitis vinifera* 種においてもDNA鑑別法による多型解析が行われているが、現段階で区別できない品種の存在が報告され、現行の方法では未知混入物との鑑別可能性が保証できないことなどから、現時点で品質管理への利用は不可能と考える。本剤の品質管理は、指標成分及びGMPによるほか、①生薬の性状による [redacted]、②確認試験の [redacted]、③原料メーカーによる [redacted] を行い、現在対応可能な

最適と考えられる品質担保を行うと回答した。機構は、以上の回答を了承した。

## ハ、安定性に関する資料

### (1) 海外における安定性試験

海外で実施された安定性試験の試験条件は以下のとおりである。

試験	保存条件	包装形態	保存期間
長期 保存 試験	25°C/60%RH	PTP 包装 ( )	36 カ月
		PTP 包装 ( )	
	30°C/70%RH	PTP 包装 ( )	24 カ月
		PTP 包装 ( )	
加速 試験	40°C/75%RH	PTP 包装 (アルミ箔/ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン) をアルミ袋に充てん	36 カ月
		PTP 包装 ( )	
		PTP 包装 ( )	
加速 試験	40°C/75%RH	PTP 包装 (アルミ箔/ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン) をアルミ袋に充てん	6 カ月
		PTP 包装 ( )	
		PTP 包装 ( )	

試験の結果、PTP 包装 ( ) 及び PTP 包装 ( ) は各試験条件下で含量低下及び吸湿による %超の内容物質量の増加が見られ、安定性が懸念された。一方、PTP 包装 (アルミ箔/ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン) をアルミ袋に充てんしたものでは吸湿による影響が比較的少なく、内容物質量に最大約 %、30°C/70%RH の定量値 (成分含量) に約 %の増加が見られたが、他の測定項目に大きな変化は認められなかった。

### (2) 国内における安定性試験

本申請に際し、安定性試験実施方法のガイドライン (平成 3 年 2 月 15 日付薬審第 43 号及び平成 6 年 4 月 21 日付薬新薬第 30 号) に従い、海外試験で安定性を確認した PTP 包装 (アルミ箔/ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン) をアルミ袋に充てんしたもの 3 ロットを用いた加速試験 (40°C/75%RH) が行われた。その結果、保存開始時から大きな変化は認められず、室温 3 年間の安定性は問題ないと推定された。

機構は、苛酷試験が実施されていない理由につき詳細な説明を求めた。申請者は次のように回答した。苛酷試験は分解生成物の同定に役立つとされているが、最終包装形態を予定する PTP 包装 (アルミ箔/ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン) をアルミ袋に充てんしたものについては海外及び国内安定性試験における HPLC のクロマトグラフから分解生成物を示唆する変化は認められなかった。30°C/70%RH で約 %の定量値 (成分含量) の増加が認められたことについては、生薬成分であることや長期にわたる試験であることなどが要因と考えられるものの、分析法バリデーションを実施し問題ない方法であることを確認している。以上より苛酷試験を実施しなくとも安定性は保証できると回答し、機構は了承した。



機構は、海外長期保存試験で ■%超の内容物質量の増加がみられたことについて考察を求めた。申請者は、赤ブドウ葉乾燥エキス混合物の吸湿性が高く、PTP 包装のみの包装形態ではフィルムの水分透過性により水分率が上昇した結果、内容物質量が増加したものと推定した。一方、PTP 包装を更にアルミ袋に充てんした場合にはゼラチンカプセルの水分やアルミ袋内の湿度が影響したために質量増加を認めたものの、外界からの水分が遮断されたことで最大約■%の増加に抑えられ、成分含量も低下していないと回答した。

なお申請者は、最終包装形態を予定する「PTP 包装（アルミ箔／ポリ塩化ビニル／ポリ塩化ビニリデン）をアルミ袋に充てんしたもの」において海外長期保存試験（30℃/70%RH）で約■%の定量値増加が見られたこと、審査の過程で製剤規格として追加された項目があることから、自社担保にて加速試験（40℃/75%RH、6 カ月）及び長期保存試験（25℃/60%RH、36 カ月）を実施すると申し出、現在試験が実施されているところである。

機構は以上を了承し、PTP 包装（アルミ箔／ポリ塩化ビニル／ポリ塩化ビニリデン）を更にアルミ袋に充てんした形態においては室温 3 年間の安定性の担保は可能と判断した。ただし、現在継続実施中の試験において問題が生じた場合には報告することとされている。

## 二. 薬理作用に関する資料

本項については、海外にて一般用医薬品として登録された際の申請資料（International Dossier）が提出されており、国内において新たな試験は実施されていない。以下にその概略を示す。

### （1）抗浮腫作用

発現機序の異なる 3 種類の起炎物質（ヒスタミン、カラゲニン及びアルブミン）により引き起こされる浮腫に対する抑制効果を検討した。

- ① ヒスタミン：ラットに赤ブドウ葉エキス<sup>2</sup>100 又は 1,000mg/kg を 1 日 2 回 3 日間、更に 4 日目のヒスタミン注射 30 分前に経口投与（計 7 回）し、対照群には水を投与した。ヒスタミン誘発足蹠浮腫に対する作用を検討した結果、エキス投与両群でヒスタミン誘発浮腫が抑制された。
- ② カラゲニン：ラットに赤ブドウ葉エキス<sup>2</sup>10 又は 100mg/kg を 1 日 2 回 4 日間、さらに 5 日目のカラゲニン注射 30 分前に経口投与（計 9 回）し、対照群には水を投与した。カラゲニン誘発足蹠浮腫に対する作用を検討した結果、100mg/kg 群で有意な浮腫抑制作用が認められた。
- ③ アルブミン：ラットに赤ブドウ葉エキス<sup>2</sup>10 又は 100mg/kg を 1 日 2 回 4 日間、さらに 5 日目の卵白注射 30 分前に経口投与（計 9 回）し、対照群には水を投与した。アルブミン誘発足蹠浮腫に対する作用を検討した結果、100mg/kg 群で弱い浮腫抑制作用が観察された。

<sup>2</sup> 濃縮した赤ブドウ葉エキス（乾燥後の残留物は約 60%）

(2) 抗ヒスタミン作用

雌性モルモット摘出回腸を用い、ヒスタミンの平滑筋収縮に対する赤ブドウ葉エキス<sup>2</sup> ( $10^{-4}$ 、 $3 \times 10^{-4}$ 、又は  $10^{-3}$ g/mL) の作用を検討した。その結果、赤ブドウ葉エキスは回腸のヒスタミン収縮を濃度依存的に抑制し、 $3 \times 10^{-4}$ g/mL 以上の濃度で添加前後の値に有意差が認められた。

(3) 血液凝固系に対する作用

- ① ラットに赤ブドウ葉エキス<sup>2</sup>10 又は 100mg/kg を 1 日 2 回 4 日間、さらに 5 日目に経口投与 (計 9 回) し、最終投与 1 時間後にエーテル麻酔下で尾先端部を切断し、生理食塩水中で出血時間に対する作用を検討した。その結果、100mg/kg で水を投与した対照群と比較して有意な出血時間の延長が認められた。
- ② ラットの多血小板血漿を用いて赤ブドウ葉エキス<sup>3</sup> (6、20 又は 60 $\mu$ L/mL) のアラキドン酸誘発血小板凝集に及ぼす影響を *in vitro* 試験で検討した結果、赤ブドウ葉エキスは濃度依存的な抑制作用を示し、60 $\mu$ L/mL で添加前後の値に有意差が認められた。

(4) その他の薬理作用 (参考資料)

① 毛細血管透過性に対する作用

ウサギに、赤ブドウ葉エキス<sup>2</sup>10 又は 100mg/kg を反復経口投与 (計 9 回) し、エバンスブルーあるいはトリパンブルー静脈内投与の皮膚反射による毛細血管透過性への影響を検討した。その結果、赤ブドウ葉エキスはエバンスブルーでは 100mg/kg 群、トリパンブルーでは 10 及び 100mg/kg 群で水を投与した対照群より有意に高い拡散反射値を示し、毛細血管透過性抑制作用 (毛細血管シーリング効果) が認められた。

② 血管刺激に対する抑制作用

赤ブドウ葉エキス<sup>2</sup> 及びその成分であるクエルセチン-3-O- $\beta$ -D-グルクロニド、イソクエルシトリン及びクエルセチン 2 水和物について、鶏卵絨毛尿膜血管へのラウリル硫酸ナトリウムの刺激性に対する効果を検討した。その結果、赤ブドウ葉エキス、クエルセチン-3-O- $\beta$ -D-グルクロニド、イソクエルシトリン及びクエルセチン 2 水和物は血管のうっ血、出血及び融解の発現時間を用量依存的に延長させた。

③ 利尿作用

ラットに赤ブドウ葉エキス<sup>2</sup>10 又は 100mg/kg を反復経口投与 (計 9 回) し、利尿作用を検討した結果、両群で 4 時間までの尿量に対して明確な影響は認められなかった。

---

<sup>3</sup> 赤ブドウ葉 5g を 200mL の水で抽出したエキス

機構は、各薬理試験の位置づけについて説明を求めた。申請者は、慢性静脈不全は様々な要因が考えられ、発生機序が明確でなく確立した動物実験モデルが存在しないことから、関連する試験を実施し、探索的かつ多面的な評価を試みたものであると回答し、その結果多様な薬理作用を有すること、その作用が単一成分によるものではないと考えられることから、エキスに含まれる多様な成分全体で慢性静脈不全への効果を現すものと推察したと回答し、機構は了承した。

機構は、申請当初に抽出溶媒やブドウの種類が異なるエキスを用いた試験結果が多数添付されていたことについて、その目的と水抽出物である本品の薬理作用の検討における位置づけを説明するよう求めた。申請者は、海外で使用された資料を全て添付したが、探索的意味合いが強い試験で本品の作用の裏付けには該当しないことから削除すると回答し、二項全体が整備された。機構はこれを了承した。

機構は、統計解析において多重性が考慮されていないことについて、現在の科学水準に基づき考察を求めた。申請者は、次のように回答した。各試験は多重性を考慮した統計解析手法が一般的ではなかった 19[ ]～[ ]年代に行われ、当時の科学水準では妥当であったと考える。しかし現在の科学水準からみて、試験の信頼性を示す文献が確認できない鶏卵絨毛尿膜試験及びウサギ毛細血管透過性試験、また本品の作用が明確でなかったラット利尿試験は本品の作用を説明する上での意味合いが低いと考えられることから、評価資料ではなく参考資料とする。一方、他の試験は現在でも広く使用しており、現行の科学水準においても十分適合し得ると考える。機構は、以上の回答を了承した。

#### ホ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

薬物動態に関する試験は、海外での申請時においても実施されていない。

申請者は、その理由を以下のように述べている。生薬の抽出製剤は多くの場合、特定成分による薬効を期待するものではなく、生薬中に含有される様々な成分を総合し製剤全体として効果を示すものと考えられる。赤ブドウ葉エキスにおいても多くのポリフェノール類が含有され、特定成分による薬効を期待するものではないことから、薬物動態に関する試験は不要と考える。

機構は、説明は妥当と判断したが、指標となる成分の薬物動態について考察を求めた。申請者は、[ ]、[ ]、[ ]、[ ]について文献的に得られている内容を資料概要中にまとめ、機構は了承した。

機構は、海外で薬物相互作用を示唆する有害事象が発現していることから、他の成分との相互作用の可能性について考察を求めた。申請者は、次のように回答した。本剤の発売以降に確認された薬物相互作用はイギリスにおける 1 件で、ワルファリンとの相互作用による出血リスクが疑われた例である。医師により因果関係は Implied と判定され、投薬中止後に回復した。本剤の薬理作用として血小板凝集抑制が示唆されていることから、薬力

学的な相互作用の可能性が考えられるが、同効薬との併用を避けることで容易に回避可能である。なお、海外における基本製品情報では相互作用は不明とされている。本剤では、使用上の注意において医師の治療を受けている人は専門家に相談するよう注意喚起を行うことで、薬物相互作用に対する安全性は担保可能と考える。機構は、後述するとおり最終的には全ての抗血小板薬について併用禁忌とされた点も考慮し、回答を了承した。

#### へ. 毒性に関する資料

本項については、海外にて一般用医薬品として登録された際の申請資料が提出されており、国内において新たな試験は実施されていない。本剤の有効成分である赤ブドウ葉より抽出されたエキスについては、海外で単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験が行われており、以下にその概略を示す。

##### (1) 単回投与毒性試験

ラット及びマウスを用いた経口単回投与毒性試験が行われた。14日間の観察期間中、赤ブドウ葉エキスの最大投与量である10,000mg/kgまで、雌雄のいずれにも毒性及び死亡例は認められなかった。また、剖検についても病理学的変化は認められなかった。概略の致死量は、ラット及びマウスの雌雄ともに10,000mg/kg以上と推定された。

##### (2) 反復投与毒性試験

ラットを用いた経口反復投与毒性試験が行われ、赤ブドウ葉エキスについて0、25、125、250mg/kgの各用量が投与され、250mg/kg群では回復性試験が行われた。挿管の失敗により死亡した雌雄各3例のラットを除き、試験期間中に死亡例はみられなかった。また、試験期間中及び終了時の所見に本剤に起因する変化は認められなかった。無毒性量は250mg/kg/日以上と考えられた。

##### (3) 遺伝毒性試験

赤ブドウ葉エキスについて、遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳動物培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウス小核試験が行われた。

###### ① 細菌を用いた復帰突然変異試験

細菌に対する遺伝子突然変異誘発能を検討するため、ネズミチフス菌のTA98、TA100、TA1535、TA1537及びTA1538株を用いたAmes試験が実施された。その結果、赤ブドウ葉エキスは代謝活性化系の有無に関わらず、最高用量である5,000µg/プレートまで、再現性のある復帰変異コロニー数の増加は認められず、復帰突然変異誘発能を示さなかった。

###### ② 遺伝子突然変異試験

哺乳動物細胞に対する遺伝子突然変異誘発能を検討するため、チャイニーズハムスターV79細胞のHGPRT遺伝子を利用した遺伝子突然変異試験を実施した。その結果、赤ブドウ葉エキスは代謝活性化系の有無に関わらず、最高用量である

5,000 $\mu$ g/mLまで、突然変異コロニー数の増加は認められず、HGPRT 遺伝子に対して遺伝子突然変異誘発能を示さなかった。

③ マウスを用いた小核実験

生体内における染色体異常誘発作用を検討するため、マウスを用いた小核実験が赤ブドウ葉エキス 1.0、3.0 又は 10.0mL/kg の 3 用量で実施された。その結果、赤ブドウ葉エキスは多染性赤血球内の小核数を有意に上昇させず、生体内における染色体異常誘発作用を示さなかった。

(4) 生殖発生毒性試験

赤ブドウ葉エキスが妊娠ウサギ及び胎児に及ぼす影響が検討された。エキスは器官形成期に投与され、投与量は 300、1,000 又は 3,000mg/kg に設定された。高用量群で骨格発育遅延及び変異発生率のわずかな増加が認められ、また胸骨文節の不整に有意な増加が認められた。しかし、この変異は自然変動内と考え、母動物及び胎児に対する無毒性量は 3,000mg/kg/日以上であると判断した。

機構は、本剤が継続して長期投与される可能性を考慮し、ラット反復投与毒性試験における投与期間を 3 カ月で十分とする理由と妥当性について説明を求めた。申請者は、次のように回答した。欧州のハーブ医薬品の非臨床試験ガイドライン（以下、「HMPC」という。HMPC:Committee on herbal medicinal products）では反復投与毒性試験の投与期間が明示されていない。これは、伝統的に使用され多くの構成物が含まれるハーブ医薬品の場合、化成品とは非臨床試験のとらえ方が異なり、ヒトへの外挿のためではなく安全性プロファイルの確認の意味が大きいものとする。安全性プロファイルについては海外においてヒト安全性情報収集体制が整備されていることから、設定期間の根拠は明確ではないものの特段の問題となるものではないとする。機構は、海外での使用実績も考慮し、了承した。なお、本剤においては後述のとおり使用上の注意にて 3 カ月以上服用する場合には医師又は薬剤師に相談することとされている。

機構は、本剤が長期投与される可能性を考慮し、がん原性に関する検討の必要性について申請者の見解を求めた。申請者は、HMPC では発がんの可能性がない場合には不要とされているが、本剤は遺伝毒性試験の結果が陰性であったこと、長期間の使用実績があり、市販後調査においてもがん原性を示唆するデータは得られていないことから、安全性は担保可能と回答した。機構は、海外で長年使用されている実績も考慮し、了承した。

機構は、生殖発生毒性試験として器官形成期投与試験のみで安全性を担保できると判断した理由と妥当性について説明を求めた。申請者は、以下のように回答した。欧州の HMPC では、特別な懸念事項や陽性を示唆する所見、又は妊娠時の明確な毒性学的徴候が認められなければ生殖発生毒性試験は不要であり、十分な市販後調査成績等があれば動物試験も不要とされている。海外で確認された妊娠、産褥及び周産期状態での有害事象は 1 件、生殖器官系及び乳房の有害事象は 19 件でいずれも非重篤であり、先天性及び家族性の遺伝的障

害の報告はない。海外の製品基本情報において「妊娠及び授乳中の方に対する試験が実施されていないため使用は推奨されていない」と明示されていることから、本剤も使用上の注意において「妊婦、妊娠していると思われる人及び妊娠を希望する人」及び「授乳中の人」に対し禁忌とすることで安全性を確保する。機構は、海外の使用実績等から、懸念する毒性（初期胚発生に対する有害作用）の発現の可能性は低いものと考えられるが、完全に否定することは難しい。しかしながら、本邦では十分な情報提供を行い対象となる患者への使用を回避することで安全性を確保することは可能と考えた。そこで、使用上の注意に禁忌であることを記載するだけでなく、薬局・販売店及び使用者に対して正確な情報を提供するように求めた。申請者は、後述の解説書中に具体的内容を記載すると回答し、提出された案の内容も含めて機構は了承した。

機構は、器官形成期投与試験で胸骨文節不整の用量依存的かつ有意な増加が認められたが、これを毒性変化と判断しなかった理由の説明を求めた。申請者は、胸骨文節不整は自然発生的に認められ、最も多く見られた群(3,000mg/kg、5.5%)でも対照群での発生率(4.07±3.42%)の範囲内であったことから毒性学的変化ではないと回答した。機構は、本薬との関連性が否定できないことから更に考察を求めたところ、申請者はベンチマークドーズ法から無毒性量(NOEL)を約2,000mg/kgと推定し、これは体重50kgのヒトにおいて100,000mgに相当し、本薬1日量(360mg)の約280倍であることから、安全性は十分確保できると回答した。機構は、ベンチマークドーズの設定の妥当性に疑問が残るものの、明らかな無毒性量の1,000mg/kgでも安全域は140倍であり、臨床使用上問題となる可能性は低いものと判断した。

#### ト. 臨床試験に関する資料

本項については、海外にて一般用医薬品として登録された際の申請資料に用いられた第Ⅱ相二重盲検比較試験が添付されており、これにSSPが実施した国内一般臨床試験の成績をあわせ評価した(経緯はイ項に記載)。以下にその概略を示す。

##### (1) 第Ⅱ相比較試験(海外臨床試験)

ドイツにおいて、25~75歳の慢性静脈不全症(WidmerクラスⅠ及びⅡ)の患者を対象に、多施設、無作為割付、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験にて合計260例(赤ブドウ葉乾燥純エキスとして360mg/日服用する群(以下、「360mg/日群」という。):87例、赤ブドウ葉乾燥純エキスとして720mg/日服用する群(以下、「720mg/日群」という。):85例、プラセボ群:88例)で実施された。用法・用量は1日1回(朝)2カプセル、治験期間は16週間(2週間の観察期間の後、12週間の投与期間、その後2週間のフォローアップ期間)とされた。

有効性における主な解析対象症例として、ITT(Intent-To-Treat)サブセット群(治験薬を1回以上服用した患者群)が選択され、投与開始前に中止された3例を除外した257例

(360mg/日群：86例、720mg/日群：84例、プラセボ群：87例)が採用された。主要評価項目として、投与12週後における下腿容積変化(水置換後の重量)を投与開始日と比較した結果、360mg/日群で $-42.2 \pm 74.6\text{g}$ 、720mg/日群で $-66.2 \pm 108.9\text{g}$ であり、いずれもプラセボ群の $+33.7 \pm 96.1\text{g}$ に対して有意な減少を示した。副次評価項目として投与6週間後の下腿容積変化、投与6、12週後のふくらはぎ及びくるぶしの周径変化、投与12週後のVAS(Visual analogue scale)による自覚症状が評価され、360mg/日群及び720mg/日群はプラセボと比較して改善が認められた。なお、ふくらはぎ及びくるぶしの周径、VASによる自覚症状の評価の効果は概ね用量依存的であった。さらに、被験者及び治験責任医師による全般改善度評価は、360mg/日群及び720mg/日群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して有意に優れていた( $P=0.001$ 、 $\chi^2$ 検定)。

安全性については治験薬が投与された260例の全例が解析対象とされ、本治験期間中(観察期間からフォローアップ期間の16週間)に31例34件の有害事象が報告された。このうち治験薬との関連が否定できない副作用は5例6件に認められたが、実薬投与群で見られた副作用は2例2件であった。内訳は360mg/日群における「便秘」、「毛髪菲薄化」の各1件でいずれも軽度であり、720mg/日群には認められなかった。重篤な有害事象が2例2件(臍出血、関節症各1件)に認められたが、いずれも観察期間中(プラセボが投与されている)又はプラセボ群で発現したものであった。

臨床検査、医師による診察、バイタルサイン及び心電図においても、治験薬に起因すると考えられる異常変動及び異常所見は認められなかった。

また、投与12週後における全般的忍容性が4段階(良好、満足、不満足、不十分)で評価され、被験者による評価は、720mg/日群では良好93.8%、満足6.3%、360mg/日群では良好81.2%、満足18.8%であり、プラセボ群では良好67.9%、満足29.6%、不満足2.5%であった。

## (2) 第Ⅲ相一般臨床試験(国内臨床試験)

下肢の静脈還流障害により、ふくらはぎやくるぶし等がむくみ、それに伴い生じる「重量感・疲れ(だるさ)、つっぱり感、ピリピリ感、痛み、熱感、かゆみ」の症状を有する20歳以上の患者(Porter's分類のクラスIに該当し、ふくらはぎやくるぶし等のむくみ、触診による圧痕及び「重量感・疲れ(だるさ)」、「つっぱり感」、「ピリピリ感」、「痛み」、「熱感」、「かゆみ」のうち2症状以上を有する者)180例を対象とした一般臨床試験が実施された。用法・用量は海外製剤と同様「1日1回2カプセルを朝(午前中)に服用(赤ブドウ葉乾燥純エキスとして360mg/日)」とし、投与期間は12週間とされた。

有効性及び安全性についての主な解析対象集団としてFAS(Full Analysis Set)が選択された。有効性解析対象症例は、投与開始後の有効性評価がないまま中止となった1例を除く179例とされ、症状別重症度については重量感・疲れ(だるさ)が179例、つっぱり感156例、ピリピリ感53例、痛み100例、熱感107例、かゆみ43例が採用された。安全

性解析対象症例は治験薬が投与された 180 例の全例が、バイタルサイン・心電図・臨床検査値の解析対象症例は治験中止時に来院のなかった 1 例を除く 179 例が採用された。

有効性について、主要評価項目である FAS での全般改善度（自覚症状に基づく症状別重症度及び症状別改善度を総合的にスコア化）において「中等度改善」以上の改善率が 81.0%（145/179 例）であった。副次評価項目について、自覚症状別改善度（FAS）における「中等度改善」以上の改善率は、重量感・疲れ（だるさ）59.8%、つっぱり感 69.9%、ピリピリ感 79.2%、痛み 74.0%、熱感 61.7%、かゆみ 74.4%であった。ふくらはぎ及びくるぶしの周径変化（FAS）について、ふくらはぎの周径（cm）の平均値（平均値±標準偏差）は、組み入れ時は 33.5±2.99、投与 12 週後は 33.0±2.94 であった。くるぶしも同様に、組み入れ時 22.3±1.84、投与 12 週後は 21.9±1.82 であり、いずれも組み入れ時と比較して有意な減少を認めた。被験者の印象度は、解析対象例 179 例における「良くなった」以上の割合は 46.4%（83/179 例）であった。

安全性について、自覚症状・他覚所見に関する有害事象は 101 例 158 件にみられ、その発現率は 56.1%（101/180 例）であった。そのうち 12 例 13 件（6.7%、12/180 例）が副作用とされた。発現した副作用は、便秘 4 件、上腹部痛、腸炎、皮膚炎、皮下出血、蕁麻疹、過少月経、機能性子宮出血、性器出血、回転性眩暈が各 1 件であった。いずれも軽度で、回復又は軽快し、治験薬との関連は「関連あり」が 1 例（上腹部痛）、それ以外は全て「関連の疑いあり」であった。また、発現日別の発現件数を器官別大分類で見ると、「胃腸障害」（便秘、上腹部痛、腸炎）が投与後 1~21 日目の期間に発現する傾向が見られたが、その他の副作用では、投与期間が長くなることによる発現頻度の増加は認められなかった。なお、海外臨床試験で見られた胃腸障害関連の副作用は「便秘」1 例で、投与開始から 47 日目に発現していた。また、重篤な有害事象として 1 例 1 件（関節捻挫）が報告されたが、治験薬との関連はなしと判定された。副作用とされた 12 例 13 件以外の有害事象は、本剤との因果関係はなしと判定されている。

また、バイタルサイン・心電図・臨床検査値に関する有害事象は 23 例 28 件にみられ、その発現率は 12.8%（23/179 例）であった。そのうち 11 例 15 件（6.1%、11/179 例）が副作用とされた。その内訳は、尿中蛋白陽性 4 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 2 件、最高血圧上昇、最低血圧上昇、心拍数増加、白血球数減少、白血球数増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 1 件であった。いずれも無処置にて回復しており、治験薬との関連は全て「関連の疑いあり」であった。なお、被験者の背景と副作用の発現に関連はみられなかった。副作用とされた 11 例 15 件以外の有害事象は、本剤との因果関係はなしと判定されている。

機構は、国内臨床試験における主要評価項目を非客観的な指標とした理由と妥当性、また、副次評価項目であるふくらはぎ及びくるぶしの周径変化について、測定精度を含む評



価方法の妥当性、さらに水置換法等の客観的指標を設定しなかった理由の説明を求めた。申請者は、本剤は自覚症状の改善を目的とした一般用医薬品であり、使用される状況（一般の人が自己判断で薬を選び使用する）が反映されることが望ましいと考えること、文献によれば、海外で実施された類薬の試験においても主要評価項目に自覚症状、副次評価項目にふくらはぎ及びくるぶしの周径変化を設定した試験が存在することからも本試験デザインは妥当であると述べた。また、副次評価項目として容積測定法を検討したが、水置換法などの容積測定容器が入手困難な状況であったことなどから、他の客観的評価法として周径測定による評価を行うこととし、測定者によるバラツキが生じにくく、高精度とされる [REDACTED] を採用したと回答した。機構は、当該試験においてはある程度の測定誤差は避けられないものの、海外二重盲検比較試験では水置換法を用いた客観的指標による評価が行われていることを考慮し、国内一般臨床試験でのこれらの指標による評価と併せて、有効性を説明することで問題ないと判断した。

機構は、国内臨床試験の結果における症状別改善度と全般改善度との関係について検討を求めた。申請者は、試験の組み入れ時に症状を有していた項目の症状別改善度と全般改善度の関係を、Spearman の相関係数を用いて検討した結果、相関係数は重量感・疲れ（だるさ）が  $r=0.6986$  で最も強い相関を示し、次いでかゆみ 0.6286、つっぱり感 0.5911、熱感 0.5692、ピリピリ感 0.5478、痛み 0.4948 といずれも全般改善度と有意な相関を認めた ( $p<0.0001$ ) と回答し、機構は了承した。

機構は、安全性に関し自覚症状・他覚所見の有害事象が 101 例 158 件、バイタルサイン・心電図・臨床検査値の有害事象が 23 例 28 件であったことについて申請者の見解を求めた。申請者は、以下のように回答した。自覚症状・他覚所見で発現した有害事象を器官別大分類で見ると、「感染症および寄生虫症」55 件、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」22 件、「胃腸障害」20 件、「神経系障害」16 件、「傷害、中毒および処置合併症」11 件が多くを占め（計 124 件）、多く発現した症状は「感染症および寄生虫症」の鼻咽頭炎 29 件、「神経系障害」の頭痛 14 件、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の上気道の炎症 12 件で偶発的に発現したものがほとんどと考えられ、重症度別の発現件数は、軽度 155 件、中等度 2 件、高度 1 件であった。発現日別の発現件数は、投与後 1～21 日目 42 件、22～42 日目 28 件、43～63 日目 45 件、64～84 日目 43 件であり、投与期間が長くなることによる発現頻度の増加は認められなかった。発現件数の多かった器官別大分類ごとの発現時期にも特定の傾向は見られなかった。バイタルサイン・心電図・臨床検査値において発現した 28 件の内訳は、バイタルサイン 8 件、血液学的検査 4 件、血液生化学的検査 10 件、尿検査 6 件であり、転帰はいずれも回復又は軽快であった。重症度別の発現件数は、グレード 1 が 21 件、グレード 2 が 5 件、グレード 3 が 2 件であった。本治験は投与期間が 12 週間（84 日間）と比較的長いことが発現率の高さに影響しており、本剤とは別の医薬品で他社が過去に 24 週間の臨床試験を実施した際の有害事象発現率でも 65.7%（うち副作用は 7.9%）であったことから、本剤での発現率は特段高いものではないと考える、また、副作用の内容も海外で発

現している症状と同様であったと回答した。機構は、一般的に投与期間が長期にわたると偶発的な有害事象が多く現れる傾向にあると考えられること、さらに、既に記載したとおり副作用以外の有害事象は本剤との因果関係なしと判定されていることより、回答を了承した。

## ◎効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

### 効能・効果について

申請当初は、海外製剤で設定されている効能・効果及び臨床試験にて評価された項目に基づき、「下肢の血流障害により、ふくらはぎやくるぶし等の下肢がむくみ、それに伴い生じる、だるさ、重さ、疲れ、つっぱり感、痛みの軽減または予防」とされていたが、申請者は、静脈還流障害の症状には「熱感」「かゆみ」も認められ、国内臨床試験でこの2症状について評価した結果、改善傾向がみられたことから、具体的症状に追記すると申し出た。

機構は、「下肢の血流障害」を一般の使用者が自己判断可能であるのか説明を求めた。申請者は、他疾患に起因する症状が本剤の対象外であることを示すために設定しており、既承認の一般用医薬品に「末梢血行障害」の効能があること、海外でも同様の用語にて承認されていることから特段の問題はないと回答した。機構は、本剤の対象が静脈還流障害であること、他の要因による症状を除外することを明確にするため、効能・効果中に「静脈還流障害」の用語を設定し、さらに一般使用者が理解できるよう「(静脈の流れが滞る)」旨を追記するとともに、薬局・販売店及び使用者向け解説書(後述)においてその用語解説を行うことで一般の使用者が適切に使用することは可能と判断し、整備を求めたところ、申請者は適切に対応した。

機構は、海外及び国内臨床試験で検討されていない「予防」に対する効能を設定した根拠と妥当性について説明を求めた。申請者は、海外で登録されていることから設定したが、予防効果を示唆する明確な資料が存在しないことから削除すると回答し、機構は了承した。

機構は、申請時の効能・効果では「むくみ」そのものに対する改善効果が明確に読み取れず、「だるさ」以降の症状の発現部位が明確でなく誤解を招く恐れが考えられたこと、また後に追記された「熱感」「かゆみ」は、海外の臨床試験において評価がなされておらず効能として認められていないことから、再考を求めた。申請者は、最終的に本剤の効能・効果を「軽度の静脈還流障害(静脈の血流が滞ること)による次の諸症状の改善:足(ふくらはぎ、足首など)のむくみ、むくみに伴う足のだるさ・重さ・疲れ・つっぱり感・痛み」とすると回答し、機構はこれを妥当と判断した。

### 用法・用量について

用法・用量は、海外製剤での設定内容、海外及び国内臨床試験において有効性及び安全性を確認した投与方法(赤ブドウ葉乾燥純エキスとして360mg/日)に合わせ、設定された。

機構は、申請時に「成人(15歳以上)」と設定していた根拠について、臨床試験での患者

選択基準が海外では 25 歳以上、国内では 20 歳以上であることを踏まえて説明を求めた。申請者は、海外では「大人」への服用が推奨されており、各国の成人の定義により、例えばドイツでは 18 歳以上に対し市販されているが、本剤については国内臨床試験で有効性及び安全性が確認された「成人（20 歳以上）」を対象とすると回答した。機構は回答を了承した。

機構は、服用時期を朝とした根拠について、海外での設定経緯を含めて説明を求めた。申請者は、海外では臨床試験において服用時期を一定に保つため、その日中に現れる症状の軽減を期待して「朝」と設定したことによると述べ、機構は了承した。

### 使用上の注意（案）について

本剤の使用上の注意案は、「一般用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成 11 年 8 月 12 日付、医薬発第 983 号）に基づき、海外の同一製剤の使用上の注意及び既知の有害事象や臨床試験等を参考に設定された。

機構は、本剤は薬理試験より血小板凝集抑制作用が示唆されていることから、NSAIDs 以外の抗血小板薬との併用に関しても注意喚起を行う必要がないか検討を求めた。申請者は、医師の治療を受けている人を相談事項とすることで対応可能と回答したが、機構は、最終的には全ての抗血小板薬について併用禁忌とすることが適切と判断し、申請者は記載変更を行った。

機構は、オーストリアの PSUR で血圧上昇、脈拍数増加が報告され、国内臨床試験でも血圧上昇、心拍数上昇がみられたことから、これらに対し注意喚起を行うよう検討を求めた。申請者は、いずれの症例も重篤ではないが、これらの症状が現れた場合には医師又は薬剤師に相談するよう記載すると回答し、血圧上昇については自覚症状がないことからそれを示唆する自覚症状（めまい、頭痛、肩こり）を追記した。機構はこれを妥当と判断した。

機構は、医薬品を漫然と長期連用することは好ましくないことから、長期服用時の服用期間の目安の設定について検討を求めた。申請者は、海外及び国内臨床試験において 12 週間で有効性・安全性を評価していることに基づき、12 週を超えて服用する際には医師又は薬剤師に相談するよう注意喚起を記載すると回答し、機構はこれを了承した。

機構は、高齢者の服用に対する注意喚起の必要性について検討を求めた。申請者は、海外では 60 歳以上での服用実績があり、有効性及び安全性が異なるものとは考えていないが、国内臨床試験で 60 歳以上の日本人に対する確認を行っていないことから、服用に際しては医師又は薬剤師に相談するよう注意喚起を行うと回答し、機構は了承した。

機構は、販売時の情報提供の体制について申請者の考えを訊ねた。申請者は、薬局・販売店向けの解説書、使用者向けの服薬指導書をそれぞれ作成し、浮腫及び静脈還流障害に関する解説とともに本剤の対象となる症状の程度、他疾患との鑑別、使用上の注意の設定項目に関する解説、毎日の生活での注意点等について情報提供を行い、適正使用を徹底す

ると回答した。機構はその内容も含めて了承した。

### 3. 総合評価

以上のような検討を行った結果、機構は提出された申請内容について、以下の効能・効果、用法・用量において本品を承認して差し支えないと判断し、一般用医薬品部会において審議されることが適当であると判断した。

なお、本剤は新有効成分含有医薬品に該当することから再審査期間は 8 年とすることが適当であり、原体及び製剤は毒薬又は劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断した。

[効能・効果] 軽度の静脈還流障害（静脈の血流が滞ること）による次の諸症状の改善：  
足（ふくらはぎ、足首など）のむくみ、むくみに伴う足のだるさ・重さ・  
疲れ・つっぱり感・痛み

[用法・用量] 成人（20 歳以上）1 回 2 カプセルを 1 日 1 回、朝服用する。