

貯法：室温保存
有効期間：60箇月

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
ガンマオリザノール錠

	ハイゼット錠25mg	ハイゼット錠50mg
承認番号	21800AMX10145	21800AMX10146
販売開始	1970年6月	1971年1月

ハイゼット錠[®]25^{mg}
ハイゼット錠[®]50^{mg}
Hi-z[®] tablets 25^{mg}・50^{mg}

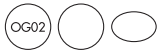

XD01X2B07

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
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 ブレン、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 デンブレン、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

3.2 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

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈高脂質血症〉

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。

6. 用法及び用量

〈高脂質血症〉

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。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈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〉

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。

8. 重要な基本的注意

〈高脂質血症〉

- 8.1 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。
- 8.2 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の
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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳
の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で
乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下し
ている。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分
に行い、異常が認められた場合には投与を中止するな
ど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	めまい・ふら つき、浮上感	眠気	頭痛・頭重感、 いらいら感等
消化器	嘔気・嘔吐、 腹痛、下痢、 便秘、腹部膨 満感、食欲不 振	腹部不快感、腹 鳴、胸やけ、げっ しぶ、無味感、口内 炎等	
過敏症	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、ALT上 昇等の肝機能 障害
その他		倦怠感、体のほて り、不快感、夜間 頻尿	口渇、浮腫、 脱力感

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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肺炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人9例にガンマオリザノール75mg^{注)}、300mg及び600mg^{注)}を食後単回経口投与した時、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³⁾。

16.5 排泄

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³⁾。

注)本剤の1日用量は、高脂質血症300mg、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10~50mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈高脂質血症〉

17.1.1 国内臨床試験

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⁴⁻⁶⁾。

〈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〉

17.1.2 国内臨床試験

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⁷⁻⁹⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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^{10,11)}。

18.2 脂質代謝

18.2.1 血清脂質低下作用

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^{10,12,13)}。

18.2.2 血清過酸化脂質低下作用

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¹⁴⁾。

18.2.3 肝臓脂質に対する効果

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^{12,13)}。

18.2.4 動脈壁における効果

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¹⁵⁾。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¹³⁾。

18.2.5 血小板凝集抑制作用

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経口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¹⁶⁾。

18.3 内分泌・自律神経系

18.3.1 卵巣を摘出したマウスにおいて発情作用を示した¹⁷⁾。

18.3.2 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⁾。

18.3.3 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)}。

18.3.4 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⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

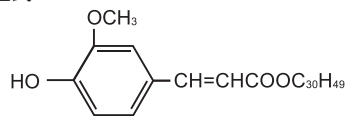
一般的名称：ガンマオリザノール〔Gamma Oryzanol(JAN)〕

分子式：C₄₀H₅₈O₄

分子量：602.89

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。

化学構造式：



22. 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)

23. 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：Geriat Med. 1982；20(12)：2089-2096。
- 5) 石垣健一：新薬と臨床。1982；31(6)：969-976。
- 6) 中村治雄 ほか：基礎と臨床。1981；15(8)：3866-3870。
- 7) 佐藤芳昭 ほか：産婦人科の世界。1974；26(5)：615-617。
- 8) 並木正義 ほか：臨床と研究。1984；61(1)：222-230。
- 9) 並木正義 ほか：臨床と研究。1986；63(5)：1657-1669。
- 10) 三谷公互 ほか：動脈硬化。1983；11(2)：411-416。
- 11) 中村治雄：RADIOISOTOPES. 1966；15(6)：371-374。
- 12) 篠宮正樹 ほか：動脈硬化。1983；10(6)：1069-1075。
- 13) 平松和子 ほか：動脈硬化。1981；9(5)：813-820。
- 14) 和田一成 ほか：Geriat Med. 1981；19(8)：1183-1186。
- 15) 篠宮正樹 ほか：動脈硬化。1982；10(1)：137-141。
- 16) 野崎宏幸 ほか：動脈硬化。1981；9(5)：829-834。
- 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：日薬理誌。1979；75(4)：399-403。
- 19) 板谷公和 ほか：日薬理誌。1976；72(4)：475-481。
- 20) 松山隆司：応用薬理。1978；16(6)：1095-1101。
- 21) 水田和孝 ほか：日薬理誌。1978；74(4)：517-524。

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大塚製薬株式会社 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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 大塚製薬株式会社
Otsuka 東京都千代田区神田司町2-9