

## 審議結果報告書

令和 2 年 9 月 14 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ベルフェミン  
[一 般 名] セイヨウトチノキ種子エキス  
[申 請 者] ゼリア新薬工業株式会社  
[申請年月日] 平成 27 年 3 月 20 日

### [審議結果]

令和 2 年 9 月 9 日に開催された要指導・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、本品目は要指導医薬品に該当し、再審査期間は 4 年とされた。

審査報告書

令和 2 年 8 月 11 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]	ベルフェミン
[一般名]	セイヨウトチノキ種子エキス
[申請者]	ゼリア新薬工業株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 3 月 20 日
[申請区分]	一般用医薬品 区分（3）-①
[特記事項]	なし
[審査担当部]	一般薬等審査部

## 審査結果

令和2年8月11日作成

[販売名]	ベルフェミン
[一般名]	セイヨウトチノキ種子エキス
[申請者]	ゼリア新薬工業株式会社
[申請年月日]	平成27年3月20日
[成分・分量]	1日量2カプセル中 セイヨウトチノキ種子エキス 552 mg (セイヨウトチノキ種子として 2.65 g)

### [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・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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（18歳以上）1回1カプセル、1日2回朝夕食前に服用する。

## 審査報告

令和2年8月11日

### 1. 申請品目

- [販売名] ベルフェミン  
[一般名] セイヨウトチノキ種子エキス  
[申請者] ゼリア新薬工業株式会社  
[申請年月日] 平成27年3月20日  
[成分・分量] 1日量2カプセル中 セイヨウトチノキ種子エキス 552 mg  
(セイヨウトチノキ種子として 2.65 g)  
[申請時の効能・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・かゆみ・夜間のこむらがえり・むずむず感・知覚異常(触るとチクチク・ピリピリする感じ)  
[申請時の用法・用量] 成人(18歳以上) 1回1カプセル、1日2回朝夕服用する。

### 2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」という。)における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本剤については専門協議を実施し、当該専門委員は、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日付け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

ベルフェミン(以下、「本剤」という。)は、セイヨウトチノキ種子エキスを有効成分とする生薬製剤である。

本剤は、「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日付け薬食審査発第0322001号。以下、「審査管理課長通知」という。)に基づき、申請区分(3)-① 新効能医薬品として申請された。なお、セイヨウトチノキ種子エキスは、本邦において、医療用医薬品としては内用の軟部腫瘍治療剤に、また、一般用医薬品としては内用及び外用の痔疾用剤に有効成分として配合されている(表1)。

表1 セイヨウトチノキ種子エキスを含有する本邦での医薬品の例

販売名	ベルフェミン (本剤)	ベノスタジンカプセル (現在販売していない)	内服ボラギノール EP
製造販売元	ゼリア新薬工業(株)	日本新薬(株)	天藤製薬(株)
分類	要指導医薬品	医療用医薬品	一般用医薬品
剤形	硬カプセル剤(徐放コーティング顆粒を含有)	軟カプセル剤	散剤
成分・分量 (1日量)	セイヨウトチノキ種子エキス 552 mg (原生薬換算 2.65 g)	セイヨウトチノキ種子エキス 150 mg	セイヨウトチノキ種子エキス 100 mg (原生薬換算 600 mg)
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	術後・外傷後の腫脹、痔核の症状(出血、疼痛、腫脹、痒感)の緩解	次の場合の症状の緩和: 痔核(いぼ痔)、きれ痔、痔出血
用法・用量	成人(18歳以上)1回1カプセル、1日2回朝夕食前に服用する。	1回20~50 mg、1日3回服用	1回1包、1日2回服用

申請者は、本剤について、以下のように述べている。

本剤は、ドイツを含む22カ国で承認され、15カ国で販売されている製剤と同一の製剤である(2020年6月現在)。

European Medicines Agency(以下、「EMA」という。)は2009年に、医薬用途の参考となるデータや評価結果を含む、セイヨウトチノキ種子に関する評価報告書<sup>1</sup>(以下、「EMA評価報告書」という。)を発表し、Community herbal monograph<sup>2</sup>(以下、「Community herbalモノグラフ」という。)を発出している。Community herbalモノグラフで示された「下肢の慢性静脈不全症の諸症状に対して科学的根拠に基づく有効性及び安全性が実証された“Well-established use”の医薬品」の主な条件(表2)に、本剤は適合している。

本剤は、海外で1968年5月1日から2010年4月5日までに推定■■万人が服用しており、海外定期的安全性最新報告において、1968年5月1日から2013年1月22日までに報告された副作用は982件(非重篤947件、重篤35件)であった。主な副作用は、恶心(103件)、下痢(49件)、そう痒症(48件)、腹部不快感(44件)、頭痛(35件)、嘔吐(34件)、紅斑(30件)であった。重篤な副作用35件のうち、死亡例はなく、複数件認められた副作用は高血圧(3件)、喘息(2件)のみであった。

<sup>1</sup> Assessment Report on *Aesculus Hippocastanum L.*, Semen. London. European Medicines Agency; 16 July 2009.

<sup>2</sup> Community herbal monograph on *Aesculus Hippocastanum L.*, Semen. London. European Medicines Agency; 16 July 2009.

表 2 Community herbal モノグラフで示された “Well-established use” の医薬品の主な条件

- ・エキスは 40~80%エタノールにより抽出され、エスシンとして 16~28%のトリテルペングリコシドを含有するように標準化されている。
- ・用法・用量は、標準化されたエキス（エスシンとして換算したトリテルペングリコシド 50 mg）を 1 日 2 回服用する。

申請者は、本剤の有効成分について、以下のように述べている。

本剤に使用されるセイヨウトチノキ種子エキス（以下、「本エキス」という。）は、■%エタノールにより抽出し、このエキスに含まれるトリテルペングリコシドの含量を、1カプセルあたりエスシンとして 50 mg となるように ■ を用いて標準化している。

ベノスタジンカプセル及びベノスタジン注射液（いずれも現在販売していない）には、本剤と同一の海外製造元が製造するセイヨウトチノキ種子エキスが用いられていたことを確認している。ベノスタジンカプセル及びベノスタジン注射液のセイヨウトチノキ種子エキスと本エキスは、原生薬及び製造方法が同等である。また、ベノスタジンカプセル及びベノスタジン注射液のセイヨウトチノキ種子エキスも、外国の公定書（表 3）に記載のとおり、トリテルペングリコシドの含量により標準化されていたことを確認している。

表 3 セイヨウトチノキ種子エキス又はセイヨウトチノキ種子が収載されている外国の公定書の一覧

種類	公定書等の名称	日本語訳	トリテルペングリコシド含量 <sup>1)</sup>
セイヨウトチノキ種子エキス	Deutsches Arzneibuch 2010	ドイツ薬局方 2010	16~20%
セイヨウトチノキ種子	Deutsches Arzneibuch 2007	ドイツ薬局方 2007	—
	The Complete German Commission E Monographs	コミッショニ E モノグラフ	16~20%
	Community herbal monograph	Community herbal モノグラフ	16~28%
	WHO monographs on selected medicinal plants volume 2	WHO 植物薬モノグラフ 第 2 卷	16~20%

—：記載なし

1) セイヨウトチノキ種子エキスに含まれるエスシン換算の含量

申請者は、本剤を要指導・一般用医薬品として開発した経緯及び意義を以下のように述べている。

- ・慢性静脈不全症とは、静脈の逆流病変や閉塞病変により静脈還流障害が生じ、その結果として静脈高血圧を呈するために多様な静脈うつ滞症状が生じる疾患群である。慢性静脈不全症の代表的疾患である一次性下肢静脈瘤は、罹患者の非常に多い一般的な疾患である。一次性下肢静脈瘤では、長時間の立位等の姿勢による静脈うつ滞等、静脈の拡張、進展・延伸、蛇行等が生じて形成される。一次性下肢静脈瘤は、積極的に

治療する必要があり、低侵襲の治療法であることが重要であると考えられている。

- ・ 外国では慢性静脈不全症に対する一般用医薬品が普及しているが、本邦では 2013 年にアンチスタックス（表 4、承認整理済み）が発売されたものの、それまでに軽度の静脈還流障害に対処する要指導・一般用医薬品は存在していない。したがって、本剤を要指導・一般用医薬品として提供することにより、軽度の疾患に対処する手段が増加する。
- ・ Community herbal モノグラフでは、アンチスタックス及び本剤のそれぞれの有効成分について同等の効能・効果が認められている。加えて、本剤の有効成分は欧米のガイドライン<sup>3</sup>で慢性静脈不全症に対する薬物療法として推奨され、本剤は 40 年以上もの間、慢性静脈不全症患者の健康に寄与し続けている。

表 4 アンチスタックスとの比較

販売名	ベルフェミン	アンチスタックス
製造販売元	ゼリア新薬工業（株）	エスエス製薬（株）
承認年月日	一	平成 23 年 1 月 21 日 (承認整理済み)
分類	要指導医薬品	要指導医薬品
成分・分量 (1 日量)	セイヨウトチノキ種子エキス 552 mg (原生葉換算 2.65 g)	赤ブドウ葉乾燥エキス混合物 450 mg (赤ブドウ葉乾燥純エキスとして 360 mg に相当)
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	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（18 歳以上）1 回 1 カプセル、1 日 2 回朝夕食前に服用する。	成人（20 歳以上）1 回 2 カプセル、1 日 1 回朝服用

## ロ. 物理的化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

### ロ-1 セイヨウトチノキ種子

本エキスの原生葉は、トチノキ科 (*Hippocastanaceae*) のセイヨウトチノキ (*Aesculus hippocastanum* Linné) の種子を乾燥して得られるセイヨウトチノキ種子である。

セイヨウトチノキ種子の規格として、基原、含量規格〔トリテルペングリコシド含量（エスシンとして）〕、生葉の性状、確認試験（■■■、■■）、純度試験（■■■、■■■、■■■  
及び ■■■）、乾燥減量、灰分、微生物限度並びに定量法が設定されている。  
規格及び試験方法に関する資料として、セイヨウトチノキ種子について実施された 4 ロットの実測値が提出された。

### ロ-2 セイヨウトチノキ種子エキス

本エキスは、粉碎したセイヨウトチノキ種子を ■% エタノールにより抽出して濃縮後、

<sup>3</sup> Nicolaides A N, et al. Int Angiol. 2008;27(1):1-59

セイヨウトチノキ種子抽出物（濃縮液中の固形分）の量の [ ] % の [ ] を加え、[ ] して得られる乾燥エキスである。セイヨウトチノキ種子の量とセイヨウトチノキ種子抽出物の量の比から得られる原生薬比は、4.5～5.5：1 である。本エキス 552 mg は、セイヨウトチノキ種子 2.65 g に相当する。

本エキスの規格として、含量規格〔トリテルペングリコシド含量（エシンとして）〕、性状、確認試験（[ ] 及び [ ] ）、純度試験（[ ] 及び [ ] [ ] ）、乾燥減量、灰分、微生物限度並びに定量法が設定されている。セイヨウトチノキ種子エキスの規格及び試験方法に関する資料として、本エキスについて実施された 4 ロットの実測値が提出された。

### ロ-3 製剤

製剤は、1 カプセル中に本エキス 276 mg を含有する硬カプセル剤である。セイヨウトチノキ種子エキスが刺激性を有することから、本エキスから製した顆粒には徐放性コーティングが施されている。製剤には、デキストリン [ ] 、タルク、コポリビドン、クエン酸トリエチル、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマー（タイプ A）、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマー（タイプ B）が添加剤として含まれる。

製剤の規格として、含量規格〔トリテルペングリコシド含量（エシンとして）〕、性状、確認試験（[ ] 及び [ ] ）、純度試験（[ ] ）、製剤均一性、崩壊性、溶出性、微生物限度及び定量法が設定されている。規格及び試験方法に関する資料として、製剤について実施された 4 ロット（微生物限度については 3 ロット）の実測値が提出された。

## ハ. 安定性に関する資料

### ハ-1 セイヨウトチノキ種子エキス

セイヨウトチノキ種子エキスの安定性に関する資料として、本エキスの検体 2 ロットを用いた長期保存試験成績が提出された。

### ハ-2 製剤

製剤の安定性に関する資料として、長期保存試験、加速試験及び中間的試験の成績が提出された。いずれの試験も、PTP 包装された、本剤 2 ロット、及び、本剤とはカプセルの [ ] のみが異なる製剤 1 ロットを用いて実施された。また、規格に設定された試験項目に [ ] が追加された。

長期保存試験、加速試験及び中間的試験において、[ ] の上昇が認められたものの、長期保存試験の最終時点（36 カ月時点）まで、[ ] は規定された判定基準（[ ] % 以下）に適合した。

長期保存試験及び中間的試験の結果に基づき、製剤の有効期間は 3 年間と設定された。

## ニ. 薬理作用に関する資料

薬理作用に関する資料として、以下の資料が添付資料として提出された。本項は海外の公表文献等がまとめられたものであり、本邦において新たな試験は実施されていない。なお、一部の参考資料も抜粋し、記載している。

### ニ-1 効力を裏付ける試験

統計学的な検定方法が未記載である資料が含まれることから、統計学的な有意差の検定について、記載の有無、記載がある場合はその検定方法を明記した。

#### ニ-1-1 非臨床における薬理作用

##### ニ-1-1-1 静脈容量に対する減少作用（添付資料ニ-1）

覚醒下のイヌ（雑種）雄3頭にプラセボ又は本エキス40、80及び160mg/頭を経口投与し、投与前、投与後20、40、60、80、100及び120分に、40mmHgの圧により前肢の肘関節上部の静脈血流を堰き止め、前肢の肘関節下部10cmでの静脈容量を測定した。

その結果、40、80及び160mg/頭投与群では静脈容量が減少し（表5）、静脈容量の減少と時間との間に用量依存的で統計学的に有意な相関が認められた（ $2p < 0.001$ 、検定方法は未記載）。

表5 セイヨウトチノキ種子エキスの単回経口投与における覚醒イヌ前肢の静脈容量に対する減少作用

投与量	例数	静脈容量における投与前値に対する変化率（%）					
		投与後の時間（min）					
		20	40	60	80	100	120
プラセボカプセル（対照群）	12	0.5	—	-1.98	0.95	2.26	0.66
40 mg/頭	6	0.1	-0.1	1.3	-5.3	-0.2	-2.5
80 mg/頭	6	-0.2	0.1	-2.9	-16.7	-5.0	-6.1
160 mg/頭	6	3.0	-4.5	-10.1	-17.5	-8.0	-2.5

※平均値

—：未実施

#### ニ-1-2 ヒトにおける薬力学的作用

##### ニ-1-2-1 毛細血管濾過係数（血管透過性）に対する抑制作用

###### ニ-1-2-1-1 健康成人における臨床薬理試験1（添付資料ニ-2）

ドイツにおける健康成人26例を対象としたプラセボ対照試験により、毛細血管濾過係数（血管透過性）に対する本剤1カプセルの単回経口投与の効果を検討した。大腿を60mmHgで15分間加圧し、その間の下腿の静脈容量を測定した。加圧を続けたときにはほぼ直線状に増加する容量増加の傾きから毛細血管濾過係数を求めた。

その結果、プラセボ投与群において、投与前と比較して毛細血管濾過係数（血管透過性）

に変化はなかった。本剤投与群では、投与前と比較して投与後の毛細血管濾過係数（血管透過性）が統計学的に有意に低下した（ $p<0.001$ 、検定方法は未記載）。

#### ニ-1-2-1-2 健康成人における臨床薬理試験2（添付資料ニ-3）

ドイツにおける健康成人12例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験により、毛細血管濾過係数（血管透過性）に対する本剤2カプセルの単回経口投与の効果を検討した。大腿を60mmHgで16分間加圧し、その間の下腿の静脈容量を測定した。加圧を続けたときにはほぼ直線状に増加する容量増加の傾きから毛細血管濾過係数を求めた。

その結果、プラセボ投与群において、投与前と比較して投与後1～3時間の毛細血管濾過係数（血管透過性）に変化はなかった。本剤投与群では、投与前と比較して投与後1～3時間の毛細血管濾過係数（血管透過性）が統計学的に有意に低下した（検定方法は未記載）。また、投与後3時間での毛細血管濾過係数は投与前値から約40%低下した。

#### ニ-1-2-1-3 慢性静脈不全症患者における臨床薬理試験（添付資料ニ-4）

ドイツにおける慢性静脈不全症患者24例（女性）を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験により、毛細血管濾過係数（血管透過性）に対する本剤2カプセルの単回経口投与の効果を検討した。大腿を60mmHgで20分間加圧し、その間の下腿の静脈容量を測定した。加圧を続けたときにはほぼ直線状に増加する容量増加の傾きから毛細血管濾過係数を求めた。

その結果、本剤投与群はプラセボ投与群と比較して投与後3時間での毛細血管濾過係数の差（血管透過性）が統計学的に有意に低下した（ $p=0.006$ 、 $t$ 検定）。

### ニ-1-2-2 静脈容量に対する減少作用

#### ニ-1-2-2-1 臨床薬理試験1（添付資料ニ-3）

ドイツにおける健康成人12例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験により、静脈容量に対する本剤2カプセルの単回経口投与の効果を検討した。大腿を60mmHgで16分間加圧し、その後の下腿の静脈容量を測定した。

その結果、プラセボ投与群において、投与前と比較して投与後1～3時間の静脈容量に変化はなかった。本剤投与群では、投与前と比較して投与後1～3時間の静脈容量が統計学的に有意に減少した（検定方法は未記載）。また、投与後3時間での静脈容量は投与前値から約10%減少した。

#### ニ-1-2-2-2 臨床薬理試験2（添付資料ニ-5）

ドイツにおけるヒト14例（男女）を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験により、静脈容量に対するベノスタジンカプセル4カプセル（セイヨウトチノキ種子エキスとして80mg）の単回経口投与の効果を検討した。大腿を20mmHgから80mmHg

(静脈還流を阻止し、血液の流れを 0 としたときの圧として)まで 10 mmHg ずつ加圧し、下腿の静脈圧-容量曲線を測定した。

その結果、プラセボ投与群において、投与前と比較して投与後の静脈圧上昇に伴う静脈容量の増加に統計学的に有意な変化はなかった。ベノスタジンカプセル投与群では、投与前と比較して投与後の静脈圧上昇に伴う静脈容量の増加が減少した。また、プラセボ投与群において、投与前と比較して投与後の 80 mmHg 加圧時の静脈容量に変化はなかった。ベノスタジンカプセル投与群では、投与前と比較して投与後の 80 mmHg 加圧時の静脈容量が統計学的に有意に減少した ( $p < 0.001$ 、Wilcoxon 検定)。

#### ニ-1-2-3 静脈血液粘度に対する低下作用（添付資料ニ-6）

ドイツにおける静脈瘤患者 30 例を対象とした非対照試験により、本剤 1 回 2 カプセル、1 日 3 回の 12 日間反復経口投与による静脈血液粘度への効果を検討した。肘静脈から採血し、37°C、剪断速度 200/秒での粘度を測定した。

その結果、投与後 12 日の静脈血液粘度は投与前と比較して統計学的に有意に低下した ( $p < 0.001$ 、対応のある Student's  $t$  検定)。また、投与後 14 日の静脈血液粘度は投与前と比較して統計学的に有意に低下した ( $p < 0.005$ 、対応のある Student's  $t$  検定)。

#### ニ-1-2-4 静脈血流速度に対する増加作用（添付資料ニ-6）

ドイツにおける静脈瘤患者 30 例を対象とした非対照試験により、本剤 1 回 2 カプセル、1 日 3 回の 12 日間反復経口投与による静脈血液速度への効果を検討した。 $^{133}\text{Xe}$  を足背表在静脈に投与し、踝上部 10 cm から鼠径部に達するまでの時間を測定し、その時間と踝上部 10 cm から鼠径部までの距離により静脈血流速度を算出した。

その結果、投与後 12 日の静脈血流速度は投与前と比較して統計学的に有意に増加した ( $p < 0.001$ 、対応のある Student's  $t$  検定)。また、投与後 14 日の静脈血流速度は投与前と比較して統計学的に有意に増加した ( $p < 0.001$ 、対応のある Student's  $t$  検定)。

### ニ-1-3 作用機序

#### ニ-1-3-1 本剤のリソゾーム酵素活性に対する低下作用（添付資料ニ-7）

ドイツにおける静脈瘤患者 15 例（男性 8 例、女性 7 例）を対象とした二重盲検試験により、血清中リソゾーム酵素活性（ $\beta$ -N-アセチルグルコサミニダーゼ活性、 $\beta$ -グルクロニダーゼ活性及びアリルスルファターゼ活性）に対する本剤 3 カプセル/日の効果を検討した。プラセボ 3 カプセル/日を 3 日間、本剤 3 カプセル/日を 12 日間、プラセボ 3 カプセル/日を 3 日間の順で反復経口投与を行った。

その結果、投与 5、10 及び 15 日では、投与 0 及び 3 日の値の平均値と比較して血清中  $\beta$ -N-アセチルグルコサミニダーゼ活性が統計学的に有意に低下し（それぞれ  $p < 0.01$ 、検定方法は  $t$  検定又は Wilcoxon 検定）、 $\beta$ -グルクロニダーゼ活性が統計学的に有意に低下した（そ

それぞれ  $p < 0.05$ 、 $p < 0.05$  及び  $p < 0.01$ 、検定方法は  $t$  検定又は Wilcoxon 検定)。また、投与 15 日では、投与 0 及び 3 日の値の平均値と比較して血清中アリルスルファターゼ活性が統計学的に有意に低下した ( $p < 0.01$ 、検定方法は  $t$  検定又は Wilcoxon 検定)。投与 18 日においても、投与 0 及び 3 日の値の平均値と比較して血清中  $\beta$ -N-アセチルグルコサミニダーゼ活性、 $\beta$ -グルクロニダーゼ活性及びアリルスルファターゼ活性が統計学的に有意に低下した (それぞれ  $p < 0.01$ 、検定方法は  $t$  検定又は Wilcoxon 検定)。

## ニ-2 副次的薬理・安全性薬理

### ニ-2-1 副次的薬理（参考資料）

エスシンはラットにおいて胃酸分泌及び胃粘膜損傷を抑制した。

### ニ-2-2 安全性薬理（参考資料）

安全性薬理に関しては、毒性試験成績等から主にヒトで生じうる有害作用との関連性について考察された。また、心血管系についてはセイヨウトチノキ種子エキス及びエスシンの薬理作用に関する公表論文も用いて考察された。

その結果、中枢神経系、心血管系及び呼吸系において、セイヨウトチノキ種子エキスが臨床において安全性上の問題となる可能性は低いと考えられた。

## ニ-3 その他の薬理

### ニ-3-1 薬力学的薬物相互作用（参考資料）

EMA 評価報告書には、抗凝固薬の効果を増強する可能性があると考えられるが、この薬物相互作用に関する症例の文献報告及び自発報告は確認されていないと記載されている。

### ニ-3-2 エスシンの薬理作用一覧（参考資料）

本項には、エスシン、 $\alpha$ -エスシン、 $\beta$ -エスシン、エスシン Ia、エスシン Ib、エスシン IIa 及びエスシン IIb の薬理作用がまとめられた。

## ホ 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

### ホ-1 非臨床試験における薬物動態試験

非臨床試験における薬物動態試験に関する資料として、以下の資料が添付資料として提出された。

#### ホ-1-1 薬物動態学的薬物相互作用

##### ホ-1-1-1 セイヨウトチノキ種子エキスの肝薬物代謝酵素活性に対する作用

ホ-1-1-1-1 ヒト初代培養肝細胞における CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4 活性に対する作用（添付資料ホ-1）

ヒト初代培養肝細胞を用いて、CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4 活性に対するセイヨウトチノキ種子エキスの影響を検討した。

その結果、本エキスは、フェナセチンの脱メチル化活性、デキストロメトルファンの O-脱メチル化活性及びテストステロンの 6 $\beta$ -水酸化活性を 9.85~985  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で完全に阻害した。

#### ホ-1-1-1-2 ヒト初代培養肝細胞における CYP2C19 及び CYP2E1 活性に対する作用（添付資料ホ-2）

ヒト初代培養肝細胞を用いて、CYP2C19 及び CYP2E1 活性に対するセイヨウトチノキ種子エキスの影響を検討した。

その結果、本エキスは、4.9~492  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で S-メフェニトイントイン水酸化活性に影響を及ぼさなかった。一方、クロルゾキサゾン水酸化活性において、本エキスは、4.9 及び 49.3  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で対照群と比較してそれぞれ約 26% 及び 16% 抑制したが、統計学的な有意差は認められなかった。492  $\mu\text{g}/\text{mL}$  では対照群と比較して約 47% 抑制した ( $p<0.05$ 、 $t$  検定)。

#### ホ-1-1-1-3 ヒト CYP 分子種発現系ミクロソームにおける CYP2D6 活性に対する作用（添付資料ホ-3）

ヒト CYP2D6 発現系ミクロソームを用いて、CYP2D6 活性に対するセイヨウトチノキ種子エキスの影響を検討した。

その結果、本エキスは、デキストロメトルファンの O-脱メチル化活性を 9.85、98.5 及び 985  $\mu\text{g}/\text{mL}$  でそれぞれ約 21%、約 16% 及び約 43% 抑制した。

#### ホ-1-1-1-4 ヒト CYP 分子種発現系ミクロソームにおける CYP3A4 活性に対する作用（添付資料ホ-4）

ヒト CYP3A4 発現系ミクロソームを用いて、CYP3A4 活性に対するセイヨウトチノキ種子エキス（0.01~3,500  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）の影響を検討した。

その結果、セイヨウトチノキ種子エキスは、テストステロンの 6 $\beta$ -水酸化活性を 1,173  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ( $\text{IC}_{50}$ ) で阻害した。

#### ホ-1-1-2 Caco-2 細胞におけるセイヨウトチノキ種子エキスのジゴキシン透過性に対する作用（添付資料ホ-4）

Caco-2 紹介におけるジゴキシンの吸収及び分泌に対するセイヨウトチノキ種子エキスの影響を検討した。

その結果、本エキスは、Caco-2 紹介の頂端膜側（A）から側底膜側（B）へのジゴキシンの透過（A-B）を 9.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で僅かに減少させ、98  $\mu\text{g}/\text{mL}$  では影響せず、980  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で増加させた。一方、本エキスは、側底膜側から頂端膜側へのジゴキシンの透過（B-A）を 9.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で僅かに増加させ、98  $\mu\text{g}/\text{mL}$  及び 980  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で減少させた。

Caco-2 細胞におけるジゴキシンの側底膜側から頂端膜側へのジゴキシンの透過 (B-A) は、頂端膜側から側底膜側へのジゴキシンの透過 (A-B) より大きかった。このことから、ジゴキシンの正味の透過は側底膜側から頂端膜側への透過（管腔側への分泌）を表す。本エキスは、139 µg/mL (IC<sub>50</sub>) でジゴキシンの正味の透過（管腔側への分泌）を減少させた。

## ホ-2 臨床試験における薬物動態試験

### ホ-2-1 単回経口投与時の相対的生物学的利用能

#### ホ-2-1-1 エスシンとして 50 mg の溶液投与、75 mg のカプセル剤投与と本剤の比較試験 (添付資料ホ-6)

ドイツにおける健康成人 24 例（男性 24 例）を対象とした無作為化非盲検クロスオーバー試験により、本エキス（エスシンとして 50 mg）溶液に対する、本剤及び本エキス（エスシンとして 75 mg）を含有するカプセル剤の相対的生物学的利用能を評価した（表 6、7）。

表 6 健康成人男性にセイヨウトチノキ種子エキス又は本剤を単回経口投与後のエスシンの薬物動態学的パラメータ（添付資料ホ-6）

投与群	エスシン（血清中）		
	本エキス（エスシンとして 50 mg）溶液	本剤	本エキス（エスシンとして 75 mg）を含有するカプセル剤
エスシン投与量 (mg)	50	50	75
T <sub>max</sub> (h)	0.98 (0.46~2.11)	1.99 (1.01~3.94)	2.70 (1.67~4.35)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	7.86 (3.15~19.61)	3.66 (1.87~7.19)	5.52 (2.88~10.59)
t <sub>1/2</sub> (h)	16.36 (10.77~24.85)	16.47 (11.34~23.93)	16.38 (12.51~21.46)
AUC <sub>0-48h</sub> (ng · h/mL)	111.81 (61.04~204.83)	60.41 (33.07~110.33)	98.99 (60.84~161.09)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng · h/mL)	133.36 (73.42~242.26)	74.46 (41.49~133.63)	116.42 (72.39~187.25)
MRT <sub>0-∞</sub> (h)	22.74 (15.00~34.47)	24.00 (16.72~34.45)	23.84 (18.40~30.91)

※幾何学平均値（-幾何学標準偏差～+幾何学標準偏差）

表 7 薬物動態学的パラメータの比較（添付資料ホ-6）

	本剤/溶液	エスシン 75 mg/溶液	エスシン 75 mg/本剤
C <sub>max</sub>	0.47 (0.35~0.63)	0.47 (0.35~0.63)	1.00 (0.78~1.29)
AUC <sub>0-48h</sub>	0.54 (0.43~0.69)	0.59 (0.48~0.73)	1.09 (0.93~1.29)
AUC <sub>0-∞</sub>	0.56 (0.44~0.70)	0.58 (0.47~0.72)	1.04 (0.89~1.22)

※平均比（90%信頼区間）

※エスシン 75 mg 投与は、50 mg 投与に換算した

#### ホ-2-1-2 エスシンとして 100 mg 投与時の溶液投与と本剤の比較試験（添付資料ホ-7）

ドイツにおける健康成人 24 例（男性 12 例、女性 12 例）を対象とした無作為化非盲検クロスオーバー試験により、セイヨウトチノキ種子エキスの溶液（エスシンとして 100 mg/150 mL）150 mL 及び本剤 2 カプセル（エスシンとして 100 mg）の相対的生物学的利用能を評価した（表 8）。

表 8 健康成人にセイヨウトチノキ種子エキスの溶液及び本剤 2 カプセルを単回経口投与後のエスシンの薬物動態学的パラメータ（添付資料ホ-7）

	エスシン（血清中）	
	溶液投与群 (エスシンとして 100 mg)	本剤投与群 (エスシンとして 100 mg)
T <sub>max</sub> (h)	1.23±1.1 (0.9)	2.57±1.1 (2.3)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	25.4±28.9 (14.7)	13.3±9.9 (11.2)
t <sub>1/2</sub> (h)	19.1±5.3 (18.5)	21.2±9.3 (19.6)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng · h/mL)	343.4±278 (264)	290.4±168.5 (253)

※算術平均値±算術標準偏差（幾何学平均値）

#### ホ-2-2 食事の影響

##### ホ-2-2-1 空腹時、食前及び食後に本剤 2 回経口投与の比較試験（添付資料ホ-8）

ドイツにおける健康成人 8 例（男性 8 例）を対象とした無作為化非盲検クロスオーバー試験により、食事の影響を評価した。本剤 1 回 1 カプセル（エスシンとして 50 mg）を空腹時（投与前 3 時間以上及び投与後 3 時間以上の絶食）、食事 1 時間前及び食事 1 時間後に 12 時間間隔で 2 回投与後、血清中 β-エスシン濃度を測定した。

その結果、いずれのパラメータも、空腹時投与群と比較して食前及び食後投与群では低値であった（表 9）。

表 9 健康成人に本剤 1 回 1 カプセルを 12 時間間隔で 2 回経口投与後の β-エスシンの薬物動態学的パラメータにおける食事の影響（添付資料ホ-8）

	空腹時投与群	食前投与群	食後投与群
T <sub>max</sub> (h)	11.88±6.10 (9.14)	10.50±8.11 (6.56)	13.00±7.25 (10.88)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	5.90±1.58 (5.71)	4.12±2.04 (3.75)	2.54±0.469 (2.50)
t <sub>1/2</sub> (h)	25.19±7.42 (24.34)	33.16±14.44 (30.67)	36.78±18.04 (32.71)
AUC <sub>0-60h</sub> (ng · h/mL)	156.0±48.26 (150.2)	112.9±38.08 (107.4)	90.71±14.10 (89.81)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng · h/mL)	197.3±55.43 (191.0)	157.5±53.25 (150.4)	139.2±38.73 (134.6)
MRT <sub>0-∞</sub> (h)	38.92±9.06 (38.09)	49.58±18.00 (46.96)	57.72±21.98 (54.04)
CL/F (L/h)	539.58±136.86 (523.56)	692.40±197.10 (664.68)	766.98±202.56 (742.68)

※算術平均値±算術標準偏差（幾何学平均値）

本剤の食事の影響を検討するため、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-60h</sub> における幾何学平均比及び 90% 信頼区間にについて統計学的な解析を行った。その結果、いずれのパラメータも食事により減少し、食事の影響を受けることが示された（表 10）。

表 10 薬物動態学的パラメータの比較（添付資料ホ-8）

	食前投与／空腹時投与	食後投与／空腹時投与
C <sub>max</sub>	0.657 (0.515~0.838)	0.438 (0.344~0.559)
AUC <sub>0-60h</sub>	0.715 (0.607~0.842)	0.598 (0.508~0.704)

※幾何学平均比（90% 信頼区間）

### ホ-2-3 本剤を標準製剤として用いた生物学的同等性試験

#### ホ-2-3-1 単回投与試験（添付資料ホ-5、7 及び 9）

ドイツにおける健康成人を対象とした無作為化非盲検クロスオーバー試験により、本剤及びセイヨウトチノキ種子エキスを含有する製剤（エスシンとして 50 mg）に対する単回投与後の生物学的同等性を検証することを目的として実施された試験が報告されている。用いられたセイヨウトチノキ種子エキスを含有する製剤の剤形は、糖衣錠（添付資料ホ-5）、腸溶性フィルムコーティング錠（添付資料ホ-9）、腸溶性フィルムコーティングペレット剤（カプセルに充填）（添付資料ホ-9）又は徐放性製剤（添付資料ホ-7）であった。

同等性の基準について、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の対数値の平均値の差の 95% 信頼区間（添付資料ホ-5）又は 90% 信頼区間（添付資料ホ-9）が  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲にあるとき、生物学的に同等と判定された。

その結果、いずれの試験も同等性は確認されなかった。なお、添付資料ホ-7においては、統計学的な生物学的同等性は検討されていない。

#### ホ-2-3-2 反復投与試験（添付資料ホ-7、10、11 及び 12）

ドイツにおける健康成人を対象とした無作為化クロスオーバー試験（非盲検：添付資料ホ-7、11 及び 12、二重盲検：添付資料ホ-10）により、本剤及びセイヨウトチノキ種子エキスを含有する製剤（エスシンとして 50 mg）を反復投与後、定常状態における生物学的同等性を検証した試験が報告されている。用いられたセイヨウトチノキ種子エキスを含有する製剤の剤形は、速放性糖衣錠（添付資料ホ-10）、腸溶錠（添付資料ホ-11）又は徐放性製剤（添付資料ホ-7 及び 12）である。

同等性の基準について、各パラメータの対数値の平均値の差の 90% 信頼区間が、 $C_{max}$  では  $\log(0.70) \sim \log(1.43)$  の範囲にあるとき、 $AUC$  では  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲にあるとき、生物学的に同等と判定された。

6 日間反復経口投与時の生物学的同等性試験において、本剤と速放性糖衣錠とで同等性は示されず、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-12h}$  ともに本剤が低値であった（添付資料ホ-10）。

7 日間反復経口投与時の生物学的同等性試験において、本剤と腸溶錠とで同等性は示されず、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  ともに本剤が低値であった（添付資料ホ-11）。

6 日間又は 7 日間反復経口投与時の生物学的同等性試験において、本剤と徐放性製剤は  $C_{max}$  及び  $AUC$  ともに同等と判定された（添付資料ホ-7 及び 12）。

### ヘ. 毒性に関する資料

毒性に関する資料として、以下の資料が添付資料及び参考資料として提出された。

#### ヘ-1 単回投与毒性

##### ヘ-1-1 経口投与毒性試験（セイヨウトチノキ種子エキス）（添付資料ヘ-1）

マウス、ラット、モルモット及びウサギを用いた単回経口投与毒性試験が実施された（表11）。

**表 11 各動物種におけるセイヨウトチノキ種子エキス及び本剤の単回経口投与毒性試験一覧（添付資料へ-1）**

動物種	マウス	ラット	モルモット	ウサギ	イヌ
系統	NMRI 系	SIV 系	Pirbright White 系	ニュージーランドホワイト及びチンチラの交配種	雑種
性	雌雄	雌雄	雌雄	雌雄	雌雄
死亡例	下痢を伴う死亡：数例				—
一般状態	活動量の減少、無関心、呼吸低下				嘔吐
体重	増加の減少（数日の内に体重増加を伴い所見が回復）				—
摂餌量	減少				—
摂水量	減少				—
血液生化学的検査	血中尿素の増加				—
尿検査	尿蛋白の増加				—
病理組織学的検査	糸球体濾過の障害：数例				—
	尿細管の変性及びネフローゼ	遠位尿細管の障害	近位尿細管及びヘンレの係蹄での障害		—
	肝臓	肝臓の障害（部分的に壞死を伴う実質組織変性）：高用量投与群 <sup>1)</sup>			—
	腸	腸粘膜病変（死後自己融解過程による影響も排除し得ない所見）			—
LD <sub>50</sub>	990 mg/kg <sup>2)</sup> 950 mg/kg <sup>3)</sup>	2,150 mg/kg <sup>2)</sup>	1,120 mg/kg <sup>2)</sup>	1,530 mg/kg <sup>2)</sup>	致死量 >130 mg/kg <sup>2)</sup>

—：特記すべき所見なし

1) 腎臓の障害と比較して明白ではなかった

2) セイヨウトチノキ種子エキス

3) 本剤（セイヨウトチノキ種子エキスとしての用量）

#### へ-1-2 経口投与毒性試験（ベノスタジンカプセルのセイヨウトチノキ種子エキス）（添付資料へ-2）

ベノスタジンカプセルのセイヨウトチノキ種子エキスをマウス雌雄に単回経口投与したときの LD<sub>50</sub> は、雄で 1,999 mg/kg、雌で 1,869 mg/kg と推定された。

#### へ-1-3 経口投与毒性試験（80%エタノールで抽出したセイヨウトチノキ種子エキス）（参考資料）

##### へ-1-3-1 ハムスター

ハムスター（シリアン）雌 6 匹に 80%エタノールで抽出したセイヨウトチノキ種子エキス（セイヨウトチノキ種子として 8,600、10,200、12,000 及び 14,100 mg/kg）を単回経口投与し、一般状態を観察し、その後動物を剖検した。

その結果、すべての投与群での所見は重度で速やかなものであった。抑うつ（活動低下及び群居性低下等）が認められた後に腹痛兆候が認められ、さらにその後、よろめき後に脱水を伴う瀕死が認められた。投与後 24 時間までに、死亡例が 8,600 mg/kg 群の 2 例、10,200 mg/kg 群の 3 例、12,000 mg/kg 群の 3 例及び 14,100 mg/kg 群の 5 例に認められた。剖検所見では、胃及び小腸にうつ血が認められた。

したがって、80%エタノールで抽出したセイヨウトチノキ種子エキスをハムスターに単回経口投与したときの LD<sub>50</sub> はセイヨウトチノキ種子として 10,700 mg/kg であり、致死量はセイヨウトチノキ種子として 8,600 mg/kg 以下であると推定された。

#### ～-1-3-2 ヒヨコ

ヒヨコ（レグホン）6 羽に 80%エタノールで抽出したセイヨウトチノキ種子エキス（セイヨウトチノキ種子として 7,200、10,000、13,900 及び 19,400 mg/kg）を単回経口投与し、一般状態を観察した。

その結果、抑うつがすべての投与群で認められた。かき乱れている羽を伏せ、眼を閉じた状態での立位、麻痺及び昏睡並びに筋協調運動障害が 13,900 及び 19,400 mg/kg で認められた。生存した動物において、7,200 mg/kg 群の抑うつは回復性を示し、10,000 mg/kg 群（3 例）及び 13,900 mg/kg 群（1 例）で認められた毒性所見は回復性を示した。

死亡例が 10,000 mg/kg 群の 3 例、13,900 mg/kg 群の 5 例（投与後 7 時間までに 2 例、投与当日の夜までに 3 例）及び 19,400 mg/kg 群の全例（投与後 6 時間に麻痺及び昏睡が現れ、その後死亡が 2 例、筋協調運動障害、重度の抑うつ後投与翌朝までに死亡が 4 例）に認められた。

したがって、80%エタノールで抽出したセイヨウトチノキ種子エキスをヒヨコに単回経口投与したときの LD<sub>50</sub> はセイヨウトチノキ種子として 10,600 mg/kg であり、致死量はセイヨウトチノキ種子として 10,000 mg/kg であると推定された。

#### ～-1-4 腹腔内投与毒性試験（ベノスタジン注射液）（添付資料～-1）

NMRI 系マウス雌雄にベノスタジン注射液を単回腹腔内投与したときの LD<sub>50</sub> は、セイヨウトチノキ種子エキスとして 342 mg/kg と推定された。

#### ～-1-5 静脈内投与毒性試験（ベノスタジン注射液）（添付資料～-1）

マウス、ラット、モルモット及びウサギを用いた、ベノスタジン注射液の単回静脈内投与毒性試験が実施された（表 12）。

表 12 各動物種におけるベノスタジン注射液の単回静脈内投与毒性試験一覧（添付資料へ-1）

動物種		マウス	ラット	モルモット	ウサギ
系統		NMRI 系	SIV 系	Pirbright White 系	ニュージーランドホワイト及びチンチラの交配種
性		雌雄	雌雄	雌雄	雌雄
死亡例	投与後 24~48 時間	多數例			
	投与後 6 日まで	数例			
一般状態		活動量の減少、無関心、呼吸低下			
体重		増加の減少（数日の内に体重増加を伴い所見が回復）			
摂餌量		減少			
摂水量		減少			
血液生化学的検査		血中尿素の増加			
尿検査		尿蛋白の増加			
病理組織学的検査	腎臓	糸球体濾過の障害：数例			
		尿細管の変性及びネフローゼ	遠位尿細管の障害	近位尿細管及びヘンレの係蹄での障害	
	肝臓	肝臓の障害（部分的に壊死を伴う実質組織変性）：高用量投与群 <sup>1)</sup>			
LD <sub>50</sub> <sup>2)</sup>		138 mg/kg	165 mg/kg	465 mg/kg	180 mg/kg

1) 腎臓の障害と比較して明白ではなかった

2) セイヨウトチノキ種子エキスとしての用量

## ヘ-2 反復投与毒性

### ヘ-2-1 経口投与毒性試験

#### ヘ 2-1-1 ラット 13 週間反復強制経口投与毒性試験（参考資料）

Wistar 系ラット雌雄各 10 匹に 37% エタノールで抽出したセイヨウトチノキ種子エキス製剤 1.6 mL/kg を 13 週間強制経口投与した。

その結果、死亡例は認められず、一般状態、体重推移、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検所見及び病理組織学的検査において、セイヨウトチノキ種子エキス製剤の投与の影響は認められなかった。

#### ヘ 2-1-2 ラット 34 週間混餌投与毒性試験（添付資料へ-1）

SIV 系ラット雌雄各 20 匹にセイヨウトチノキ種子エキス 100、200 及び 400 mg/kg を 34 週間混餌投与した。

その結果、すべての投与群で死亡例は認められなかった。体重増加、摂餌量及び摂水量において、投与群と対照群との間に軽度の差が認められたが、統計学的な有意差は認められず、用量依存性も認められなかった。血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査・簡易腎機能検査、剖検所見及び病理組織学的検査において、セイヨウトチノキ種子エキス投与の影響は認められなかった。

したがって、セイヨウトチノキ種子エキスをラットに 34 週間混餌投与したときの無毒性

量は 400 mg/kg/日以上と推定された。

#### ～2-1-3 イヌ 34 週間反復強制経口投与毒性試験（添付資料～1）

イヌ（ビーグル）雌雄各 2 頭にセイヨウトチノキ種子エキス 20、40 及び 80 mg/kg を 34 週間強制経口投与した（5 日/週）。

その結果、すべての投与群で死亡例は認められなかった。投与後 8 週に 80 mg/kg/日投与群の数例で嘔吐が認められた。その他的一般状態に異常は認められず、順調な体重推移を示した。また、摂餌量にセイヨウトチノキ種子エキス投与の影響は認められなかった。血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検所見及び病理組織学的検査において、セイヨウトチノキ種子エキス投与の影響は認められなかった。

したがって、セイヨウトチノキ種子エキスをイヌに 34 週間反復強制経口投与したときの無毒性量は 80 mg/kg/日以上と推定された。

#### ～2-2 ラット 8 週間反復静脈内投与毒性試験（添付資料～1）

SIV 系ラット雌雄各 15 匹にベノスタジン注射液をセイヨウトチノキ種子エキスとして 9、30 及び 90 mg/kg を 8 週間静脈内投与した。また、投与後 4 週及び 8 週に雌雄各 5 匹について、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検及び病理組織学的検査を実施した。

その結果、投与後 1 日において、死亡例が 90 mg/kg/日群の 8 例で認められた。投与後 3 日又は 4 日において、平均体重の軽度の減少が 90 mg/kg/日群で認められたが、瀕死動物によるものであり、瀕死動物の死後ではこの群での平均体重は速やかに対照群の値まで回復した。生存例では順調な体重推移を示した。摂水量の増加が 30 mg/kg/日群で認められたが、統計学的な有意差は認められなかった。

#### ～3 遺伝毒性

*in vitro* 試験としてネズミチフス菌（TA98 及び TA100）を用いた復帰突然変異試験（添付資料～3）、*in vivo* 試験として OF1 系マウスを用いた小核試験（添付資料～4）が実施され、遺伝毒性は示されなかった。

#### ～4 がん原性

外国における一般用医薬品として長年の使用実績及び臨床試験成績より本剤にがん原性を示す報告がないこと、長期（34 週間）反復経口投与毒性試験において毒性所見は認められておらず、前がん病変は確認されていないこと、及び、セイヨウトチノキ種子エキスの遺伝毒性において問題がないと判断したことから、がん原性試験は実施されていない。

#### ～5 生殖発生毒性

ラット（経口、静脈内）及びウサギ（経口、静脈内）を用いた器官形成期投与試験成績が

提出された（添付資料へ-1）。また、ラットを用いた妊娠前、妊娠期及び授乳期経口投与試験成績並びにウサギを用いた器官形成期経口投与試験成績が参考資料として提出された。いずれの試験においても催奇形性は認められなかった。

#### へ-6 局所刺激性

局所刺激性について、本剤の海外定期的安全性最新報告において胃腸障害が報告されている。

動物実験では以下の結果が得られている。

セイヨウトチノキ種子エキス及び本剤のマウス、ラット、モルモット及びウサギの単回経口投与において認められた腸粘膜病変は、毒性学的意義に乏しい変化であると結論付けられている（表11）。また、セイヨウトチノキ種子として8,600 mg/kgをハムスターに単回経口投与した試験において、胃及び小腸にうっ血が認められた（へ-1-3-1 参照）。また、モルモットの上部小腸内にエスシン35、50及び100 mg/kgを投与した結果、35 mg/kg以上の用量群において腸粘膜障害が認められた（引用文献<sup>4</sup>）。ラットにおける13週間反復経口投与（1.6 mL/kg/日以上）（へ2-1-1 参照）並びにラット（400 mg/kg/日以上）及びイヌ（80 mg/kg/日以上）における34週間反復経口投与（へ2-1-2 及びへ2-1-3 参照）において、胃及び腸に対する毒性所見は認められていない。

したがって、セイヨウトチノキ種子エキスによる粘膜刺激性が発現する可能性が考えられる。

#### へ-7 免疫otoxicity

免疫otoxicity試験は実施されていない。

#### へ-8 光毒性

モルモットの背部皮膚にセイヨウトチノキ種子エキス0.1mLを30分間適用した後、波長320～400 nmの光（ $1.0 \times 10^8$  erg/cm<sup>2</sup>）を2時間照射し、24、48及び72時間後の照射部位の皮膚症状を観察したところ、異常は認められなかった（参考資料）。

#### へ-9 その他の毒性

##### へ-9-1 依存性試験

依存性試験は実施されていない。

##### へ-9-2 抗原性試験（添付資料へ-1）

モルモット雄にベノスタジン注射液をセイヨウトチノキ種子エキスとして60 mg/kgを7日間腹腔内投与し、モルモットを感作した。感作終了後3週にベノスタジン注射液を静脈内

<sup>4</sup> Uebel H. Arzneimittelforschung. 1960; 10(4): 280-284

投与し、アナフィラキシー反応を惹起させた。

その結果、ベノスタジン注射液は能動的アナフィラキシー反応を示した。

#### ト. 臨床試験に関する資料

臨床試験に関する資料として、海外試験 8 試験の成績が評価資料として提出された（添付資料ト-1～8）。これら 8 試験は、EMA が Community herbal モノグラフを作成する際に評価資料として使用され、かつ外国の審査当局（ドイツ、ノルウェー、他）への評価資料に用いられた臨床試験である。さらに、審査管理課長通知に基づき、安全性の確認を主たる目的として国内で実施された一般臨床試験 1 試験の成績が提出された（添付資料ト-9）（表 13）。

表 13 臨床試験一覧

試験デザイン	実施国	対象患者	期間	治療	例数	資料番号
無作為化部分的二重盲検 プラセボ・陽性対照 並行群間比較試験	ドイツ	下肢の慢性静脈不全症患者	12 週間	本剤	95	添付資料ト-1
				ストッキング圧迫	99	
				プラセボ	46	
無作為化二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較試験	フランス	下肢の慢性静脈不全症患者	60 日間	本剤	15	添付資料ト-2
				プラセボ	15	
無作為化二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較試験	ドイツ	下肢の慢性静脈不全症患者	8 週間	本剤	36	添付資料ト-3
				プラセボ	38	
無作為化二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較試験	ドイツ	下肢の慢性静脈不全症患者	28 日間	本剤	19	添付資料ト-4
				プラセボ	20	
無作為化二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較試験	ドイツ	下肢の慢性静脈不全症患者	20 日間	本剤	28	添付資料ト-5
				プラセボ		
無作為化二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー試験	ドイツ	下肢の慢性静脈不全症患者又は下肢静脈瘤患者	各 20 日間	本剤	95	添付資料ト-6
				プラセボ		
無作為化二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー試験	ドイツ	下肢静脈瘤患者	各 20 日間	本剤	226	添付資料ト-7
				プラセボ		
無作為化二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー試験	ドイツ	下肢の慢性静脈不全症患者の妊婦	各 2 週間	本剤	50	添付資料ト-8
				プラセボ		
非対照試験	日本	下肢の静脉還流障害患者	12 週間	本剤	70	添付資料ト-9

#### ト-1 臨床試験（添付資料ト-1）

プラセボ及びストッキング圧迫を対照とした無作為化部分的二重盲検並行群間比較試験をドイツで実施した。262 例の下肢の慢性静脈不全症患者が本試験に登録され、解析対象例は 240 例（本剤群：95 例、ストッキング圧迫群：99 例、プラセボ群：46 例）であった。

本剤又はプラセボを 1 回 1 カプセル、1 日 2 回、12 週間投与した。また、ストッキング圧

迫群には最初の 1 週間利尿剤を 1 日 1 回投与し、その後 11 週間ストッキング圧迫療法を行った。

有効性評価項目として、下肢の体積変化を調査した。投与開始時からの 12 週間投与後における下肢の体積変化量は、プラセボ群 9.8 mL の増加に対し、本剤群 43.8 mL の減少、ストッキング圧迫群 46.7 mL の減少を示した。本剤群及びストッキング圧迫群は、それぞれプラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められ（本剤群： $p=0.005$ 、ストッキング圧迫群： $p=0.002$ ）、また、本剤群とストッキング圧迫群の間には統計学的に有意な差は認められなかつた。

安全性については、有害事象の発現頻度に各群間での差は認められず、重篤な副作用の発現もなかつた。

#### ト-2 臨床試験（添付資料ト-2）

プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験をフランスで実施した。30 例の下肢の慢性静脈不全症患者が本試験に登録され、解析対象例も 30 例（本剤群：15 例、プラセボ群：15 例）であった。

本剤又はプラセボを 1 回 1 カプセル、1 日 2 回朝夕食前、60 日間投与した。

有効性評価項目として、下肢（足首、ふくらはぎ）の周径変化、自覚症状（浮腫、重感、疼痛、錯覚感/蟻走感、下肢静止不能/筋痙攣）及び全般改善効果（医師、被験者による評価）等を調査した。

投与開始時からの 60 日間投与後における足首の周径は、本剤群の右足及び左足で、それぞれ 7.7 mm 及び 11.3 mm の減少を示し、左右いずれも本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（右足： $p=0.03$ 、左足： $p=0.02$ ）。ふくらはぎの周径では、本剤群で改善傾向が認められたものの、本剤群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差はなかつた。自覚症状については、浮腫を含め調査したすべての症状で視覚的評価スケール（Visual Analog Scale、以下「VAS」という。）スコアが減少し、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善した（ $p<0.001$ ）。医師、被験者が評価した全般改善効果は、いずれも本剤群がプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した（医師： $p<0.001$ 、被験者： $p<0.001$ ）。

安全性については、本剤群に副作用は発現せず、プラセボ群では胃腸障害が 1 例に認められた。

#### ト-3 臨床試験（添付資料ト-3）

プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験をドイツで実施した。80 例の下肢の慢性静脈不全症患者が本試験に登録され、解析対象例は 74 例（本剤群：36 例、プラセボ群：38 例）であった。

本剤又はプラセボを 1 回 1 カプセル、1 日 2 回、8 週間投与した。

有効性評価項目として、浮腫誘発前後の下肢の体積変化、浮腫誘発前後の下肢の周径変化（ふくらはぎ、踝、足背上部の踵）、自覚症状（筋緊張、そう痒、浮腫重症度、下肢腫脹、疲労、下肢痛）及び全般改善効果（医師による評価）を調査した。また、浮腫誘発前後それぞれの、投与前からの 8 週間投与後における下肢の体積及び周径の減少量を浮腫抑制効果として評価し、浮腫誘発による下肢の体積及び周径の変化量について、治療前後の差を算出し、浮腫予防効果として評価した。

下肢の体積の浮腫抑制効果は、浮腫誘発前では、本剤群 16.5 mL、プラセボ群 3.8 mL、浮腫誘発後では、本剤群 21.0 mL、プラセボ群 -0.2 mL であった。下肢の体積の浮腫予防効果は、本剤群 4.6 mL、プラセボ群 -4.1 mL であった。また、下肢の周径のうち、足背上部の踵の周径で本剤群はプラセボ群と比較して、統計学的に有意な浮腫抑制効果 ( $p < 0.01$ ) 及び浮腫予防効果 ( $p < 0.001$ ) が示された。自覚症状はいずれも本剤群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善した ( $p < 0.05$ )。また、全般改善効果に関しても、本剤群の結果はプラセボ群と比較して統計学的に有意に優れていた ( $p < 0.05$ )。

安全性評価項目である医師による忍容性の評価では、両群間に差が認められなかった。

#### ト-4 臨床試験（添付資料ト-4）

プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験をドイツで実施した。40 例の下肢の慢性静脈不全症患者が本試験に登録され、解析対象例は 39 例（本剤群：19 例、プラセボ群：20 例）であった。

本剤又はプラセボを 1 回 1 カプセル、1 日 2 回、28 日間投与した。

有効性評価項目として、下肢の体積変化（朝、夜に測定）、下肢の周径変化（朝、夜にふくらはぎ、足首を測定）、自覚症状（両下肢痛、下肢そう痒、疲労、筋緊張、こむらがえり）及び全般改善効果（医師、被験者による評価）を調査した。静脈容量への治療の影響を検討するため、下肢の体積は下肢挙上及び動脈血供給遮断（血流減少固定）前後を調査した。

本剤群の下肢の体積は、朝・夜、また血流減少固定前後いずれも治療後に減少し、その変化量はプラセボ群に対して統計学的に有意に大きかった ( $p < 0.001$ )。なお、両群の静脈容量に差はなかったため、本剤群の下肢の体積の減少は、静脈外の浸出液の減少による浮腫抑制効果であることが示唆された。ふくらはぎ及び足首の周径変化量は、いずれも夜測定時に本剤群がプラセボ群に対して統計学的に有意に大きかった（ふくらはぎ： $p < 0.05$ 、足首： $p < 0.01$ ）。こむらがえりを除く自覚症状及び医師、被験者が評価した全般改善効果は、本剤群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善した（自覚症状： $p < 0.05$ 、全般改善効果： $p < 0.001$ ）。

安全性については、本剤群、プラセボ群ともに副作用は発現しなかった。

#### ト-5 臨床試験（添付資料ト-5）

プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験をドイツで実施した。30 例の

下肢の慢性静脈不全症患者が本試験に登録され、解析対象例は 28 例であった。

本剤又はプラセボを 1 回 1 カプセル、1 日 2 回朝夕食前、20 日間投与した。

有効性評価項目として、下肢の周径変化（ふくらはぎ、足首、足背上部の踵）を調査した。投与開始時からの 20 日間投与後における本剤群及びプラセボ群の下肢の周径は、それぞれ、ふくらはぎでは 0.5 cm 及び 0.1 cm、足首では 0.7 cm 及び 0.3 cm、足背上部の踵では 0.8 cm 及び 0.1 cm の減少を示した。足背上部の踵で認められた本剤群の周径変化量は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった ( $p < 0.05$ )。

安全性については、本剤群、プラセボ群いずれも副作用は発現しなかった。

#### ト-6 臨床試験（添付資料ト-6）

プラセボを対照とした無作為化二重盲検クロスオーバー試験をドイツで実施した。118 例の下肢の慢性静脈不全症患者又は下肢静脈瘤患者が本試験に登録され、解析対象例は 95 例であった。

本剤又はプラセボを 1 回 1 カプセル、1 日 2 回、20 日間ずつ投与した。

有効性評価項目として、自覚症状（浮腫、こむらがえり、疼痛、下肢そう痒、疲労・重感）及び全般改善効果（被験者による評価）を調査した。浮腫、こむらがえり、疼痛及び疲労・重感は、プラセボ治療と比較して、本剤治療により統計学的に有意に改善した ( $p < 0.05$ )。また、下肢そう痒は改善傾向がみられた。全般改善効果の評価においては、58%の被験者は本剤治療が、20%の被験者はプラセボ治療が優れていると評価し、本剤はプラセボと比較し統計学的に有意に優れていた ( $p < 0.01$ )。

安全性については、本剤服用で 2 例 (1.7%)（胃腸障害、そう痒症）、プラセボ服用で 3 例 (2.5%)（胃腸障害、発疹、末梢性浮腫）が有害事象により治験薬投与を中止したが、発現頻度は両治療間で差は認められなかった。

#### ト-7 臨床試験（添付資料ト-7）

プラセボを対照とした無作為化二重盲検クロスオーバー試験をドイツで実施した。233 例の下肢の下肢静脈瘤患者が本試験に登録され、解析対象例は 226 例であった。

本剤又はプラセボを 1 回 1 カプセル、1 日 2 回、20 日間ずつ投与した。

有効性評価項目として、自覚症状（浮腫、疼痛、こむらがえり、下肢そう痒、疲労・重感）を調査した。浮腫、疼痛、下肢そう痒及び疲労・重感は、本剤治療の結果がプラセボ治療と比較して統計学的に有意に改善した ( $p < 0.05$ )。こむらがえりは改善傾向がみられた。

安全性については、本剤服用で胃腸障害による 1 例 (0.4%)、プラセボ服用で胃腸障害による 1 例 (0.4%) が有害事象のため試験を中止した。

#### ト-8 臨床試験（添付資料ト-8）

プラセボを対照とした無作為化二重盲検クロスオーバー試験をドイツで実施した。52 例

の下肢の慢性静脈不全症患者の妊婦が本試験に登録され、解析対象例は 50 例であった。

本剤又はプラセボを 1 回 1 カプセル、1 日 2 回、2 週間ずつ投与した。

有効性評価項目として、下肢の体積変化、下肢の周径変化（ふくらはぎ、足首、足背上部の踵）及び自覚症状（疼痛、疲労、腫脹、そう痒）を調査した。下肢の体積、下肢の周径は、浮腫誘発前及び誘発後の値を測定した。

浮腫誘発前の下肢の体積は、本剤治療期間で減少、プラセボ治療期間で増加した。両治療期間の変化量の差は、統計学的に有意であった ( $p < 0.01$ )。浮腫誘発後の体積変化も同様であった。下肢の周径は、3 部位すべてで、本剤治療期間に減少し、その変化量はプラセボ治療期間の変化量に比べ統計学的に有意な減少を示した。また、調査したすべての自覚症状は、本剤治療期間では改善し、プラセボ治療期間では不变又は悪化した。

安全性については、副作用は、本剤服用では胃腸障害又は潮紅の 5 例 (9.6%)、プラセボ服用では胃腸障害 3 例 (5.8%) であった。

#### ト-9 本邦における臨床試験（添付資料ト-9）

非対照の一般臨床試験を実施した。72 例の下肢の静脈還流障害患者が本試験に登録され、解析対象例は 70 例であった。対象年齢について、選択基準において 18 歳以上 75 歳未満が対象とされ、18～72 歳が本試験に登録された。

本剤又はプラセボを 1 回 1 カプセル、1 日 2 回朝夕食前、12 週間投与した。

有効性評価項目として、下肢の周径変化（膝頭下縁、ふくらはぎ、足首）、下肢の体積変化、自覚症状〔重感、疼痛、疲労（だるさ）、つっぱり感、そう痒、夜間のこむらがえり、知覚異常、むずむず感、熱感〕及び全般改善効果（医師、被験者による評価）を調査した。

12 週時における下肢の周径はいずれも減少し、その変化量はそれぞれ膝頭下縁 0.09 cm、ふくらはぎ 0.07 cm 及び足首 0.20 cm であった（表 14）。12 週時における下肢の体積変化量は  $10.06 \text{ cm}^3$  の減少であり、統計学的に有意な改善を認めた ( $p=0.015$ )（表 15）。自覚症状の VAS スコアは、夜間のこむらがえりの 12 週時を除き、すべての症状で継時に減少した。また、そう痒の 8 週時を除き、すべての症状、評価時期（4、8、12 週時）で投与開始時（観察期）からの VAS スコアの変化量に統計学的に有意な差が認められた ( $p < 0.05$ )（表 16）。12 週時の全般改善効果の改善割合（非常に改善／改善／変化なし／悪化の 4 段階評価のうち、非常に改善及び改善の割合）は、医師による評価では 70.1%、被験者による評価では 88.1% であった。

安全性については、有害事象の発現例数は 11 例であった。副作用は 5 例（軟便 2 例、便秘 1 例、恶心 1 例、局所腫脹 1 例）に発現したが、重篤な副作用は報告されなかった。副作用の発現割合は 7.1% であり、いずれも軽度又は中等度の副作用であった。なお、本治験には 20 歳未満の未成年 5 例及び 65 歳以上の高齢者 3 例が組み入れられたが、いずれの患者にも副作用は発現しなかった。

表 14 下肢の周径の推移

項目	観察時期	例数	下肢の周径 (cm)		変化量 (cm)	
			平均値	95%信頼区間	平均値	95%信頼区間
膝頭下縁	観察期	70	32.78	(32.19, 33.38)		
	4週時	68	32.69	(32.09, 33.29)	0.02	(-0.07, 0.10)
	8週時	67	32.66	(32.10, 33.21)	0.08	(-0.04, 0.20)
	12週時	67	32.49	(31.94, 33.03)	-0.09	(-0.19, 0.01)
ふくらはぎ	観察期	70	35.73	(35.17, 36.28)		
	4週時	68	35.57	(35.01, 36.13)	-0.05	(-0.12, 0.02)
	8週時	67	35.47	(34.95, 35.99)	-0.03	(-0.13, 0.07)
	12週時	67	35.43	(34.92, 35.94)	-0.07	(-0.17, 0.04)
足首	観察期	70	21.92	(21.60, 22.25)		
	4週時	68	21.88	(21.56, 22.21)	-0.01	(-0.08, 0.06)
	8週時	67	21.75	(21.43, 22.07)	-0.10	(-0.20, 0.00)
	12週時	67	21.66	(21.35, 21.96)	-0.20	(-0.29, -0.10)

表 15 下肢の体積の推移

観察時期	例数	下肢の体積 (cm <sup>3</sup> )		変化量 (cm <sup>3</sup> )	
		平均値	95%信頼区間	平均値	95%信頼区間
観察期	70	1714.78	(1645.62, 1783.93)		
4週時	68	1706.60	(1635.06, 1778.13)	-1.95	(-7.93, 4.04)
8週時	67	1694.78	(1624.69, 1764.87)	-1.35	(-10.92, 8.21)
12週時	67	1686.08	(1617.47, 1754.69)	-10.06	(-18.14, -1.97)

表 16 自覚症状別 VAS スコアの推移

項目	観察時期	例数	VAS スコア (mm)		変化量 (mm)	
			平均値	95%信頼区間	平均値	95%信頼区間
重感	観察期	69	52.78	(47.43, 58.12)		
	4週時	67	30.27	(25.05, 35.49)	-21.99	(-27.36, -16.61)
	8週時	66	25.05	(20.76, 29.34)	-27.09	(-32.69, -21.49)
	12週時	66	20.94	(17.13, 24.75)	-31.20	(-36.93, -25.47)
疼痛	観察期	49	33.32	(25.93, 40.71)		
	4週時	49	14.70	(9.38, 20.02)	-18.63	(-25.68, -11.57)
	8週時	48	10.79	(6.15, 15.42)	-22.27	(-30.06, -14.48)
	12週時	48	9.10	(4.67, 13.54)	-23.95	(-31.82, -16.09)
疲労(だるさ)	観察期	70	52.12	(46.49, 57.75)		
	4週時	68	29.86	(24.78, 34.95)	-21.76	(-27.25, -16.28)
	8週時	67	23.20	(19.05, 27.34)	-28.57	(-34.21, -22.92)
	12週時	67	20.00	(16.08, 23.92)	-31.77	(-37.56, -25.98)
つっぱり感	観察期	59	27.55	(21.72, 33.38)		
	4週時	57	14.22	(9.78, 18.65)	-12.31	(-17.69, -6.94)
	8週時	56	11.35	(6.73, 15.96)	-15.06	(-20.71, -9.40)
	12週時	56	11.01	(6.37, 15.64)	-15.39	(-20.70, -10.09)
そう痒	観察期	31	18.55	(10.39, 26.71)		
	4週時	29	9.73	(3.89, 15.57)	-7.38	(-14.18, -0.57)
	8週時	28	9.48	(3.19, 15.77)	-7.51	(-15.61, 0.60)
	12週時	28	6.61	(0.96, 12.26)	-10.38	(-18.11, -2.65)
夜間のこむらがえり	観察期	40	14.34	(7.82, 20.85)		
	4週時	38	5.60	(2.00, 9.21)	-7.34	(-11.84, -2.83)
	8週時	37	4.78	(1.25, 8.32)	-7.49	(-12.58, -2.40)
	12週時	37	5.54	(1.24, 9.84)	-6.73	(-11.27, -2.19)
知覚異常	観察期	31	20.75	(12.39, 29.12)		
	4週時	30	9.32	(4.59, 14.05)	-10.37	(-18.12, -2.63)
	8週時	29	9.30	(3.93, 14.66)	-10.16	(-18.85, -1.46)
	12週時	29	6.97	(1.75, 12.19)	-12.49	(-20.94, -4.03)
むずむず感	観察期	32	24.50	(15.81, 33.19)		
	4週時	30	13.61	(6.49, 20.72)	-10.22	(-16.93, -3.52)
	8週時	29	12.83	(5.71, 19.95)	-11.10	(-18.16, -4.03)
	12週時	29	8.81	(2.87, 14.75)	-15.12	(-22.28, -7.96)
熱感	観察期	43	26.84	(18.34, 35.33)		
	4週時	42	13.66	(7.31, 20.01)	-12.25	(-19.80, -4.69)
	8週時	41	13.36	(7.37, 19.34)	-13.04	(-21.24, -4.84)
	12週時	41	10.34	(4.24, 16.44)	-16.05	(-24.94, -7.16)

### その他の資料

#### ○新添加剤に関する資料

本剤のセイヨウトチノキ種子エキスの製造には、デキストリン■が使用されており、新添加剤に関する資料が提出された。

#### <審査の概略>

本審査では、本剤を要指導・一般用医薬品として使用する際に留意すべき事項として以下の検討を行った。

## ○規格及び試験方法について

機構は、純度試験のうちヒ素の規格を設定しない理由を尋ねた。

申請者は、以下のとおり説明した。セイヨウトチノキ種子2ロット、セイヨウトチノキ種子エキス5ロット及び製剤5ロットにおいて、ヒ素の結果はいずれも極めて低値又は定量限界以下であった。また欧州薬局方セイヨウトチノキ種子及びセイヨウトチノキ種子エキスにおいてもヒ素は設定されておらず、海外の製造元が日本で流通させる製剤にのみヒ素の規格を設定することは困難である。したがって、セイヨウトチノキ種子、セイヨウトチノキ種子エキス及び製剤のいずれにおいても設定する必要はないと考える。しかしながら、「■ ppm 以下」の基準を設けて定期的かつ自主的に■中のヒ素をモニタリングすることとする。

機構は、以下のように考える。ヒ素は有毒な物質であり、品質管理上、規格に設定することが望ましい。ヒ素は天然に由来する不純物であることから、数ロットの成績をもって恒常に低値で管理可能と判断することは困難ではないかと考えたため、規格を設定してヒ素を管理する必要があるか専門委員に意見を求めた。

専門委員からは、以下の意見を得た。ヒ素は、生薬においては多くの場合、土壌に由来して混入するものと考えられている。日本薬局方においても、鉱物生薬や菌類等の例外はあるものの、基本的には地下部を使用部位とする生薬にのみ設定されている。したがって、ヒ素を規格に設定する必要はないと考える。

機構は、セイヨウトチノキ種子は地下部を使用部位とする生薬ではないこと、定期的かつ自主的にモニタリングする旨が説明されていること並びに提示された試験成績及び海外の承認規格の情報に加えて、専門委員の意見も踏まえ、ヒ素の規格を不要と判断した。

機構は、以上から、本剤の規格及び試験方法に特段の問題はないと判断した。

## ○新添加剤について

申請者は、デキストリン■の規格について、以下のとおり説明した。本剤は製剤を輸入して販売するため、製造所においては■により管理されている。デキストリンを除く添加剤は日本薬局方又は医薬品添加物規格に適合するが、デキストリンについては日本薬局方等の本邦公定書に適合しないため、規格を「別紙規格」として申請した。なお、反復投与毒性試験において問題となるような毒性は認められておらず、また、デキストリンは本邦において医薬品、医薬品の添加剤、食品及び化粧品、外国において医薬品並びに医薬品及び食品の添加剤として汎用されている。したがって、安全性にも問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。日本薬局方に収載された成分については、原則として、規格を「日本薬局方」とし、申請すべきである。ただし、本剤は審査管理課長通知に基づき申請された製剤であって、本剤の主要な有効性及び安全性は、海外臨床試験成績及び海外における使用経験により確認されたものである。そのため、別紙規格について検討したが、デキ

ストリン■について、規格は■に適合しており、また、安全性にも特段の懸念はないと考える。

機構は、以上から、デキストリン■の規格に特段の問題はないと判断した。なお、日本薬局方に収載されているものと混同される名称は望ましくないことから、審査の過程において、承認申請書における成分名を「デキストリン」から「デキストリン■」に変更させた。

#### ○剤形及び安定性について

本剤の剤形は、即放性製剤の硬カプセル剤として申請された。一方で、セイヨウトチノキ種子エキスに刺激性があることから、セイヨウトチノキ種子エキスから製された顆粒には徐放性コーティングが施されている。

機構は、機能として徐放性を有する顆粒を含有し、薬物動態においても徐放性が認められていること（ホ-2-3 参照）を踏まえると、硬カプセル剤であっても本剤は徐放性製剤に該当し、新剤形医薬品に該当すると考える。

機構は、本剤は申請区分（3）－② 新剤形医薬品にも該当すると述べ、製剤の苛酷試験成績を提出するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。機構の指摘を考慮し、本剤を徐放性製剤と位置付けるよう変更するが、以下の理由から苛酷試験成績の提出は不要と考える。

- ・ 「徐放性製剤（経口投与製剤）の設計及び評価に関するガイドライン」（昭和 63 年 3 月 11 日付け薬審 1 第 5 号）では、最終製剤について検討すべき放出特性の評価として、長期保存試験による溶出性の実施が求められているが、苛酷試験に関する記載はない。
- ・ 「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603001 号）によれば、苛酷試験（製剤）の定義には光安定性試験や特定の製剤についての特殊試験が含まれるとされ、光安定性試験は、必要に応じ、1 つ以上の基準ロットについて行うと示されている。しかし、本剤は紙箱に入れて流通するため、過度の光に曝される可能性は低い。
- ・ 加速試験の保存条件下（40°C/75%RH）で、本剤は湿気の影響による■の上昇が大きかったため、加速試験の保存条件は十分苛酷であると考える。したがって、加速試験以上の苛酷な条件で試験をする必要はない。なお本剤は長期保存試験及び中間的試験において、■の上昇と比較して溶出性の変化は小さく、また溶出性を含むすべての試験項目は判定基準に適合した。したがって、本剤における■は品質に影響を及ぼすものではない。

機構は、以下のように考える。徐放性製剤については、原則として、徐放化による影響を

確認するために苛酷試験成績を提出し、光や熱による影響を説明する必要がある。一方で、有効成分は徐放性コーティングされ更にカプセルに封入されていること、製剤は紙箱に入れられることを踏まえると、光に曝される可能性は低いという申請者の回答は概ね受け入れ可能と考える。また、海外と同一製剤であって、海外において光や熱に起因する問題は報告されていないことを踏まえると、苛酷試験を省略することは可能と考える。

機構は、以上から、本剤の剤形及び安定性に特段の問題はないとした。

#### ○薬理作用及び薬物動態について

申請者は、本剤の薬理作用について以下のように述べている。

外国で実施されたセイヨウトチノキ種子エキス及びその薬効に直接関わる成分であるエスシンの薬理学的研究の結果から、本剤は、静脈内皮細胞への白血球への接着を抑制し、白血球からの血清中リソゾーム酵素の放出を抑制することで、血管内皮細胞間の隙間（小腔）の数を減少及び大きさを縮小させ、下肢の血管透過性亢進の抑制を介して（シーリング作用により）、慢性静脈不全症の下肢のむくみ等を改善すると考えられる。静脈容量の減少、血流量の増加、血流速度の増加及び血液粘度の低下においても、血管透過性亢進の抑制等の関与が考えられる。また、抗酸化作用によって虚血による静脈内皮細胞等の障害が抑制されると考えられる。さらに、PGF<sub>2α</sub>遊離を介した静脈収縮により静脈容量が減少すると考えられる。

機構は、以下のように考える。

本剤は多成分系のエキス製剤であり、有効性及び安全性に寄与する成分を特定し、その薬理作用を厳密に評価することは困難である。一方で、セイヨウトチノキ種子エキス及びエスシンの薬理学的研究の結果は、本剤の效能・効果と矛盾する内容ではない。したがって、外国における本剤の長年の使用実績及び提示された試験成績を踏まえ、本邦においても外国と同様の効果が期待できると考える。

#### ○毒性試験について

非臨床試験において粘膜刺激性が発現する可能性が考えられた。

機構は、海外定期的安全性最新報告において胃腸障害に関連した副作用が認められているものの、多くは非重篤な副作用であって複数件認められた重篤な副作用は高血圧（3件）及び喘息（2件）のみであったこと、本邦で実施された臨床試験において問題となる副作用が発現していないことを踏まえ、特段の問題はないとした。

遺伝毒性について、申請時には、細菌を用いる復帰突然変異試験から「遺伝子突然変異能は弱い陽性」と判断され、「遺伝毒性に問題ない」という考察がされた。

申請者は、以下の理由から、海外及び本邦において医療用医薬品及び一般用医薬品として

豊富な販売実績を有するセイヨウトチノキ種子エキスの遺伝毒性は、ヒトで懸念となる可能性が低く、問題ないと述べた。

- ・当該復帰突然変異試験でのセイヨウトチノキ種子エキスの濃度は高濃度であることから弱い陽性を示した可能性が考えられる。
- ・マウスを用いる小核試験において、セイヨウトチノキ種子エキスの小核誘発能が陰性であった。
- ・ $\alpha$ -エスシンについて、ネズミチフス菌 (TA1538、TA1978) を用いてDNA修復試験を行った結果、DNA損傷誘発能は陰性であった。
- ・ $\beta$ -エスシンについて、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞株V79細胞を用いて染色体異常試験を行った結果、 $\beta$ -エスシンの発現頻度の増加は陽性対照のマイトマイシンCに対して弱かった。また、有糸分裂中の染色体当たりの姉妹染色分体交換数の発現頻度を算出した結果、増加は認められなかった。

機構は、当該復帰突然変異試験の陽性結果がセイヨウトチノキ種子エキスが高濃度であったことに起因する根拠が示されていないこと、小核試験は遺伝子突然変異誘発性を評価できる試験系ではないこと、本剤を構成する一部の成分 ( $\alpha$ -エスシン、 $\beta$ -エスシン) のみでなく、本剤の突然変異誘発性について説明する必要があること等を踏まえ、本剤が遺伝子突然変異誘発性を示す可能性は否定できないと述べた。

申請者は、以下のように述べた。改めて細菌を用いる復帰突然変異試験を実施した結果、セイヨウトチノキ種子エキスの遺伝子突然変異誘発能が陰性であることを確認した（添付資料へ-3）。また、前述のとおり、マウスを用いる小核試験において、セイヨウトチノキ種子エキスの小核誘発能が陰性であったことを確認している。以上から、セイヨウトチノキ種子エキスの遺伝毒性はヒトで懸念となる可能性は低く、問題ないと考える。なお、申請時に提出した復帰突然変異試験成績は参考資料とする。

機構は、試験成績に違いが生じた理由について、考察するよう求めた。

申請者は、申請時に提出した復帰突然変異試験はセイヨウトチノキ種子エキスが高濃度であり、また、1濃度の試験であって用量依存性が考慮されていなかったことから他の試験と結果に違いが生じたと考えると述べた。

機構は、申請者の回答を了承した。

機構は、以上から、本剤の毒性試験に特段の問題はないと判断した。

#### ○臨床データパッケージについて

審査管理課長通知において、「臨床試験については、国内で承認申請を予定している生薬製剤と品質が同等と考えられる製剤を用いて、同様の効能又は効果、用法及び用量で実施され、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の論文があるので、これらの臨床試験成績又は論文が提出できる生薬製剤につ

いては、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場合がある」ことが規定されている。

機構は、以下のように考える。添付資料ト-1～8に関して、ドイツをはじめとした外国の審査当局で評価資料として用いられたことを踏まえると、審査管理課長通知において要求される水準を満たしているものと考える。

機構は、以上から、臨床データパッケージに特段の問題はないと判断した。

#### ○有効性及び安全性について

申請者は、本剤の有効性及び安全性について、以下のように述べている。

外国で実施した複数の臨床試験の結果は、下肢の慢性静脈不全症患者に対して本剤が有効であること、及び本剤の安全性に問題がないことを示している。また、本邦で実施した臨床試験において、非対照試験において、副作用の発現頻度は外国で実施した臨床試験と同程度であること、重篤な副作用が認められなかったこと、及び日本人に特有な事象が発現していないことから、本剤は日本人に対しても安全性を有することが明らかとなった。有効性についても本邦で実施した臨床試験の結果は外国での臨床試験結果と同様であった。さらに1968年5月1日から2010年4月5日までの本剤の販売カプセル数から推定すると、その期間中の本剤服用者数は████万人に達しており、本剤は販売実績も豊富である。以上の結果は、本剤が本邦でも有用性の高い要指導・一般用医薬品になり得ることを示している。

機構は、以上から、本剤の有効性及び安全性に特段の問題はないと判断した。

#### ○効能・効果について

本剤は、ドイツを含む22カ国で承認されている製剤と同一の製剤である。ただし、Community herbalモノグラフ及び欧州各国ではそれぞれ異なる効能・効果で承認されている(表17)。

表 17 セイヨウトチノキ種子に関する Community herbal モノグラフで認められた効能・効果及び欧州で承認されている本剤の効能・効果の一覧

国名	効能・効果	浮腫 (腫脹)	疲労	重感	緊張	疼痛	そう痒	こむらがえり	静脈瘤
ドイツ	下肢静脈疾患(慢性静脈不全症)の症状(例えば、下肢の疼痛・重感、夜間のこむらがえり、そう痒、下肢腫脹)の治療。	○	-	○	-	○	○	○	-
オーストリア	次の下肢静脈疾患による機能不全(慢性静脈不全症の症状): 下肢疼痛、重感、そう痒、夜間のこむらがえり、下肢腫脹、緊満感、下肢疲労感、体液貯留(浮腫)のような症状を伴う静脈瘤、静脈炎症(静脈炎、血栓性静脈炎)。	○	○	○	○	○	○	○	○
スイス	静脈瘤の症状(例えば、下肢疼痛、下肢重感、夜間のこむらがえり、緊満感を伴う下肢腫脹、組織内体液貯留(静脈疾患の浮腫))の補助療法。	○	-	○	○	○	-	○	-
イタリア	静脈不全及び毛細血管脆弱状態に起因する症状の治療。	-	-	-	-	-	-	-	-
ノルウェー	慢性静脈不全症(CVI)の治療。慢性静脈不全症は通常、静脈瘤、下肢腫脹(浮腫)、ふくらはぎの重感や疼痛、疲労感、そう痒、緊張感やこむらがえり等の症状を伴う。	○	○	○	○	○	○	○	○
スウェーデン	慢性静脈不全症(静脈瘤が関与し、腫脹や重感、痛み、疲労、そう痒、緊張、こむらがえり等が特徴)として知られる、下肢の静脈血流障害による症状の治療。	○	○	○	○	○	○	○	○
ハンガリー	慢性静脈不全症(静脈瘤や下肢浮腫、また、疼痛、重感、下肢疲労、夜間のこむらがえり、緊張、そう痒等の自覚症状を伴う)に対する対症療法。	○	○	○	○	○	○	○	○
キプロス	下肢静脈疾患(慢性静脈不全症)に関する症状の治療。この症状には、下肢疼痛、下肢重感、夜間のこむらがえり、そう痒、下肢腫脹が含まれる。	○	-	○	-	○	○	○	-
Community herbal モノグラフ	下肢腫脹、静脈瘤、重感、疼痛、疲労、そう痒、緊張及びこむらがえりにより特徴づけられる慢性静脈不全症の治療のための生薬製剤。	○	○	○	○	○	○	○	○

○: 記載あり、-: 未記載

機関は、申請された効能・効果における全ての症状に対して有効性が確認されているか、また、統計学的に検証するにあたって多重性が考慮されているか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。また、臨床試験における各症状に対する有効性(統計学的な有意差の有無)がまとめられた(表 18)。

- 提出資料の臨床試験全般において、検定の多重性は考慮されていない。
- 添付資料ト-1~8に関しては、EMA が Community herbal モノグラフを作成する際に評

価資料として使用した臨床試験であり、かつ外国の審査当局（ドイツ、ノルウェー、他）への評価資料に用いられており、検定の多重性を考慮していないとしても、当該試験のエビデンスレベルを損なうものではないと考える。

- 評価項目に関しては、1) 下肢周径又は体積、2) 自覚症状、の2つに大きく分けられる。
  - ✓ 1) の評価項目は、客観的な指標であり、検定手法に依らず、対照群あるいは本剤投与前との測定値の比較によっても臨床的な解釈が可能であり、複数の臨床試験で有意な結果が得られている。
  - ✓ 2) の評価項目は、自覚症状であり、全被験者が対象となる症状を有しているとは限らない。ただし、1) の評価項目同様に複数の試験で有意な結果が得られており、再現性が確認されている。

表18 各症状に対する有効性

	外国								本邦 非対照 試験
	無作為化二重盲検プラセボ対照 並行群間比較試験 <sup>1)</sup>					無作為化二重盲検プラセボ 対照クロスオーバー試験			
添付資料 番号	ト-1	ト-2	ト-3	ト-4	ト-5	ト-6	ト-7	ト-8	ト-9
下肢体積	○	—	▲	○	—	—	—	○	○
下肢周径	—	○	○	○	○	—	—	○	▲
自 覚 症 状	浮腫	—	○	○	—	—	○	○	—
	腫脹	—	—	○	—	—	—	▲	—
	疲労	—	—	○	○	—	○	○	○ <sup>2)</sup>
	重感	—	○	—	—	—	○	—	○
	緊張	—	—	○	○	—	—	—	○ <sup>3)</sup>
	疼痛	—	○	○	○	—	○	○	▲
	そう痒	—	—	○	○	—	▲	○	○
	こむら がえり	—	○	—	NS	—	○	▲	○ <sup>4)</sup>
	下肢静 止不能	—		—	—	—	—	—	○ <sup>5)</sup>
	蟻走感	—	○	—	—	—	—	—	○ <sup>6)</sup>
	錯覚	—		—	—	—	—	—	○ <sup>7)</sup>
	灼熱感	—	—	—	—	—	—	—	—

○：統計学的に有意な改善が認められた項目 ▲：改善傾向が認められた項目

NS：改善傾向が認められなかった項目 —：未記載又は評価なし

1) 添付資料ト-1は、プラセボ対照に加えてストッキング圧迫による陽性対照を含む部分的二重盲検

2) 「疲労（だるさ）」として評価 3) 「つっぱり感」として評価

4) 「夜間のこむらがえり」として評価 5) 「むずむず感」として評価

6) 「知覚異常」として評価 7) 「熱感」として評価

機構は、以下のように考える。検定の多重性が考慮されていないこと、少ない症例数で実施された臨床試験があることから、各臨床試験における評価項目で有意差が検出されたことのみを以て評価することは困難である。アンチスタックスの効能・効果に追加された「かゆみ」、「夜間のこむらがえり」、「むずむず感」及び「知覚異常」の4つの症状については、

海外臨床試験において十分に有効性が確認されたとは判断できない。一般使用者の利便性の観点も踏まえると、アンチスタックスに合わせることが妥当と考える。

機構は、以上を踏まえ、アンチスタックスに合わせることが適切ではないか尋ねた。

申請者は、機構の意見を踏まえ、「かゆみ」、「夜間のこむらがえり」、「むずむず感」及び「知覚異常」は効能・効果から削除し、アンチスタックスの効能・効果と同一にするとした。

機構は、申請者の回答を了承した。

機構は、以上から、本剤の効能・効果に特段の問題はないと判断した。

#### ○用法・用量について

申請時の用法では「1日2回朝夕に服用する」ことが規定され、「食前」の規定はされていなかった。

機構は、国内臨床試験の用法は「朝夕食前」で実施されたこと、本剤の薬物動態が食事の影響を受けることが説明されていることを踏まえ、用法を検討するよう求めた。

申請者は、以下の理由から、用法に「食前」を設定する必要はないと考えると回答した。

- ・ 食事の影響については、空腹時投与に対する食前及び食後の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-60h}$  が減少したため「食事の影響を受けることが示された」と資料概要に記載したが、食前にに対する食後のパラメータを比較した訳ではない。
- ・ Community herbal モノグラフの “Well-established use” の用法では、食前と規定されていない。
- ・ 用法・用量が食前の医薬品は、飲み忘れが多い傾向にあるため、服用コンプライアンスの低下が危惧される。

機構は、以下のように考える。食前と食後を直接比較したデータがないことをもって、食前を規定しない理由にはならない。表13の海外臨床試験では2試験（添付資料ト-2及びト-5）が「食前」で実施され、ドイツの本剤の承認用法は「1日2回朝夕食前に服用する」となっており、海外のモノグラフで規定がなくても、国によって「食前」の規定がなされている。また、国内臨床試験が「朝夕食前」で実施されたことを踏まえると、「朝夕食前」と設定することが適切と考える。

申請者は、機構の意見を踏まえ、用法を「朝夕食前」に変更すると回答した。

機構は、以上から、本剤の用法・用量に特段の問題はないと判断した。

#### ○使用上の注意について

使用上の注意は、「一般用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成23年10月14日付け薬食発1014第3号）に従い作成された。また、資料概要において、アンチスタックス、ベノスタジンカプセル及び内服ボラギノールEPの添付文書、並びに、ドイツ、イス

及びオーストリアで販売されている本剤の添付文書の記載内容との対比表が提示されている。

機構は、高血圧、糖尿病、動脈硬化症及び脳血管障害の人について、アンチスタックスでは「してはいけないこと」に設定されていることを踏まえ、本剤でも同様に設定する必要がないか尋ねた。

申請者は、以下のように述べた。高血圧、糖尿病及び動脈硬化症について、「してはいけないこと」に設定する。脳血管障害について、アンチスタックスでは、有効成分である赤ブドウ葉エキスが血小板凝集抑制作用を持つことが確認されていることを理由に設定している。一方で本剤では、ヒトでの血小板凝集抑制作用を示す可能性がないと考えられること、セイヨウトチノキ種子エキスを配合した本邦の承認前例で脳血管障害に対する注意喚起が設定されていないこと、セイヨウトチノキ種子エキスを主薬とした医療用医薬品に脳血管障害の適応が認められていたことから、「してはいけないこと」に設定する必要はないと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

機構は、以上より、本剤の使用上の注意に特段の問題はないと判断した。

#### ○適正使用について

本剤の適正使用に資する資料として、使用者向け及び薬局・販売店向け情報提供資料並びにセルフチェックシートが作成されている。

申請者は、本剤服用の自己判断の可否について、以下のように述べている。

下肢に生じたむくみの原因が静脈還流障害ではない別の疾患である場合、使用者自らが本剤の服用対象外であることを判断できる必要がある。本剤は下肢に生じるむくみを対象としているため、全身性のむくみを呈する疾患との判別は容易である。一方、局所性のむくみのうち、静脈還流障害と同じく下肢に限局してむくみを呈する疾患はリンパ浮腫である。リンパ浮腫は、罹患者の9割以上が乳癌や子宮癌等の治療でリンパ節の切除や放射線治療を行った後に発生する続発性の疾患であるため、使用者への適切な注意喚起によりリンパ浮腫患者を除外することは可能である。加えて、激しい痛みや皮膚病変等を有する人を対象外とすることで、症状が進行した慢性静脈不全症等の可能性が除外できる。したがって、これらの内容を確認事項に設定したセルフチェックシートを提供することで、服用希望者は自らの症状が軽度の静脈還流障害による下肢のむくみであることを的確に判断することが可能である。

薬局・販売店向け情報提供資料において、妊婦又は妊娠していると思われる人に関し、「妊

婦を対象とした本剤の臨床試験では、妊婦に特有な副作用は確認されなかつた」旨が記載されていた。

機構は、妊婦を対象とした臨床試験が海外で実施されている旨やその症例数等、薬剤師の判断に必要な事項を薬局・販売店向け情報提供資料に追記するよう求め、対応された。

薬局・販売店向け情報提供資料において、授乳中の人に関し、内服の痔疾用薬等として本邦で長年用いられてきたことを根拠に「安全性が高い」旨が記載されていた。

機構は、内服の痔疾用薬では授乳中の人に対する安全性が確立したものであるか尋ねた。

申請者は、痔核の症状の緩解等を効能・効果とする医療用医薬品であるヨーチミンN（効成分：セイヨウトチノキ種子エキス）は、授乳中の人に対する注意がなく、1980年に再評価が終了しているため、「安全性が高い」と記載したが、再考し、当該文言を削除し、記載を修正すると述べた。

機構は、申請者の回答を了承した。

機構は、以上より、修正された使用者向け及び薬局・販売店向け情報提供資料並びにセルフチェックシートについて現段階で特段の問題はないと判断するが、販売にあたっては、適正使用されるための対策が十分になされることが重要と考える。従って、製造販売後調査において、適正使用状況も含めて十分に確認し、必要に応じて適切な措置を検討する必要があると考える。

### 3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 3-1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 3-2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（添付資料ト-9）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 4. 総合評価

以上の検討を行った結果、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・用量において本剤を承認して差し支えないと判断した。なお、本剤は新効能医薬品に該当することから再審査期間を4年とすることが適当であり、要指導医薬品に該当すると考える。

[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（18歳以上）1回1カプセル、1日2回朝夕食前に服用する。