

審議結果報告書

令和3年6月4日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] コルペルミン
[一 般 名] セイヨウハッカ油
[申 請 者] ゼリア新薬工業株式会社
[申請年月日] 平成24年12月25日

[審 議 結 果]

令和3年6月2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3年5月13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]	コルペルミン
[一 般 名]	セイヨウハッカ油
[申 請 者]	ゼリア新薬工業株式会社
[申請年月日]	平成24年12月25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3年5月13日作成

〔販 売 名〕	コルペルミン
〔一 般 名〕	セイヨウハッカ油
〔申 請 者〕	ゼリア新薬工業株式会社
〔申請年月日〕	平成24年12月25日
〔成分・分量〕	1カプセルあたり セイヨウハッカ油 187mg

〔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〕 過敏性腸症候群の次の諸症状の緩和：腹痛又は腹部不快感を伴い、繰り返し又は交互に現れる下痢及び便秘（以前に医師の診断・治療を受けた人に限る。）

〔用法・用量〕 成人（15歳以上） 1回1カプセルを食前又は食間に1日3回服用

なお、一般名「ペパーミント油」に関しては、同一有効成分の既承認品目と同一名称とするため、「セイヨウハッカ油」に変更された。

審査報告

令和3年5月13日

1. 申請品目

〔販売名〕	コルペルミン
〔一般名〕	ペパーミント油
〔申請者〕	ゼリア新薬工業株式会社
〔申請年月日〕	平成24年12月25日
〔成分・分量〕	1カプセルあたり ペパーミント油 187mg
〔申請時の効能・効果〕	過敏性腸症候群による次の諸症状の改善： 腹痛又は腹部不快感、腹部膨満感、腹鳴、鼓腸（ガスがたまる）、 残便感、急な便意、排便時のいきみ、下痢、便秘
〔申請時の用法・用量〕	成人（15歳以上）1回1カプセル、1日3回服用

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

本剤は、セイヨウハッカ油（別名「ペパーミントオイル」。以下、「本薬」という。）を有効成分とする新効能医薬品であり、過敏性腸症候群（Irritable Bowel Syndrome. 以下、「IBS」という。）の諸症状の改善に使用する腸溶性の硬カプセル剤である。

本剤は、Tillotts Pharma AG（スイス）により開発され、1983年にスイスにおいて一般用医薬品（薬局販売用医薬品）として承認されたColperminとは、規格及び試験方法を除いて同一の製剤である。また、2004年にドイツにおいて一般用医薬品（薬局販売用医薬品）として承認されたMedakalmと同一の製剤である。「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、本薬は、本邦において、一般用医薬品の健胃薬の有効成分として承認されている。

本薬は、海外の複数の公定書等（欧州薬局方、スイス薬局方、英国薬局方、米国薬局方、ドイツコミッションEモノグラフ及びWHO植物薬モノグラフ）に収載されている。また、欧州医薬品庁（European Medicines Agency. 以下、「EMA」という。）のハーブ医薬品に関する

る委員会（Committee on Herbal Medicinal Products. 以下、「HMPC」という。）が作成した本薬の COMMUNITY HERBAL MONOGRAPH では、IBS を適用とする腸溶性製剤（1 回 0.2～0.4mL、1 日 2～3 回）が “Well-established use” として記載されている。

本剤は、2020 年 10 月現在、スイス、英国、ドイツを始めとする 38 カ国・地域において一般用医薬品として承認、販売されている。

海外においては、2020 年 4 月までに約■■■カプセルが販売されており、19■■■年から 20■■■年■■■月までに報告された副作用のうち、10 件以上報告された副作用は、下痢（67 件）、上腹部痛（49 件）、悪心（45 件）、腹痛（38 件）、鼓腸（34 件）、嘔吐（29 件）、腹部不快感（26 件）、消化不良（25 件）、排尿困難（17 件）、便秘（15 件）、薬効欠如（14 件）、味覚不全（15 件）、発疹（13 件）、肛門直腸不快感（11 件）であった。また、重篤な副作用は、腹痛が 2 件、下痢、吐血、メレナ、胃腸出血、大腸炎、腫脹、歩行不能、過敏症、感染、関節痛、関節腫脹、粘膜の灼熱感、昏睡、不随意性筋収縮、自然流産、呼吸困難、喘息、そう痒症、紅斑、高血圧が各 1 件であった。なお、死亡例は報告されていない。

本剤の効能・効果である IBS は慢性的な疾患であり、腸に器質的異常がないにもかかわらず、腹痛や腹部不快感を伴う下痢や便秘等の便通異常が再発改善を繰り返す。本邦における有病率は 2011 年の報告で 13.5%と推定されている（機能性消化管疾患診療ガイドライン 2020—過敏性腸症候群（IBS）. 改訂第 2 版.2020 年.東京:南江堂;P.2）。IBS は下痢型、便秘型、混合型及び分類不能型に分類される。

本邦の「機能性消化管疾患診療ガイドライン 2020—過敏性腸症候群（IBS） 日本消化器病学会 編」（以下、「ガイドライン」という。）には、「ペパーミントオイルについては治療に用いることを提案する」、エビデンスレベル「A」（質の高いエビデンス）と記載されている。また、海外では、世界消化器病学会、米国消化器病学会、米国臨床消化器病学会、カナダ消化器病学会及び英国国立医療技術評価機構の診療ガイドラインにおいて、本薬は、IBS の全般的症状の改善のために使用が推奨されている。なお、いずれのガイドラインにおいても下痢型、便秘型、混合型及び分類不能型の下位分類は特定されていない。

本邦における IBS を効能・効果とする一般用医薬品としては、セレキノロン S（一般名：トリメブチンマレイン酸塩）が、「過敏性腸症候群の次の諸症状の緩和：腹痛又は腹部不快感を伴い、繰り返し又は交互に現れる下痢及び便秘（以前に医師の診断・治療を受けた人に限る。）」の効能・効果で、2013 年 5 月 10 日に承認されている。

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。

- ・ 既に承認されたトリメブチンマレイン酸塩製剤と異なる作用機序を持ち、国内外のガイドラインにおいて一定の評価を受けている本薬を要指導・一般用医薬品として開発することで、IBS による QOL 低下を余儀なくされている使用者に対し、新たな治療の選択

- ・ 本薬は IBS の症状を改善する薬として海外において 40 年以上にわたり一般用医薬品として汎用されている安全性の高い医薬品である。
- ・ IBS の症状である腹痛や腹部不快感、下痢や便秘等の便通異常は自覚可能であることから、過去に IBS と診断された者にとって、IBS が再発した場合の症状は自己判断可能であると考えられる。なお、器質的疾患が疑われる場合に医療機関の受診を促すため、使用者が IBS の再発であることを確認し、器質的疾患の疑いがないかを判別するためのチェックシートを準備し、他疾患の早期発見、早期治療につなげる。

施された3ロット（性状については6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. 本薬

本薬の安定性に関する資料として、3ロットを用いた長期保存試験成績が提出された。いずれの試験においても経時的な変化は認められなかったことから、本薬は、金属製気密容器で室温保存するとき12カ月間は安定であると判断された。なお、苛酷試験については、本薬は本剤の製造に使用するまで金属製の気密容器で室温に保存されることから、苛酷な温湿度及び光の影響を受けることはないため、実施する必要はないと判断された。

ハ-2. 製剤

製剤の安定性に関する資料として、Colpermin 3ロット（性状の内容物のみ2ロット）を用いた長期保存試験、加速試験及び中間的試験成績が提出された。本剤は、Colpermin からバンドシール中の[]を除いた製剤であり、バンドシールの色が無色であることを除き、Colpermin と同一の製剤である。バンドシールは、内容物をカプセルに充填した後にカプセルの外側に施され、内容物と接触しないことから、内容物の安定性に影響を及ぼすことはない。さらに、本剤のバンドシールは[]が除かれており無色であることから、退色の可能性はない。したがって、本剤の安定性は Colpermin の安定性試験結果によって評価できると判断された。

36 カ月間の長期保存試験において、全ての測定項目で変化は認められなかった。加速試験及び中間的試験において、性状（外観）にカプセル及びバンドシールが退色する変化が認められたが、その他の測定項目で変化は認められなかった。カプセルの退色は、高温高湿度保存による[]の退色によるものであると考えられた。Colpermin は長期保存試験、加速試験及び中間的試験において、性状（外観）を除く全ての試験項目が判定基準に適合していることから、この退色は Colpermin の内容物及び腸溶性コーティングの品質を損なうものではないと判断された。以上から、本剤は PTP 包装で室温保存するとき3年間は安定であると判断された。

ニ. 薬理作用に関する資料

薬理作用に関する資料として、以下の資料が提出された。本項は海外申請時に使用した公表文献、「EMEA Assessment Report」（Assessment Report on *Mentha x piperita* L., folium and aetheroleum. European Medicines Agency; 15 January 2020）、「WHO 植物薬モノグラフ」（WHO monographs on selected medicinal plants volume 2. 2002. p.188-198）又は「ESCOP モノグラフ」（ESCOP monographs second edition. 2003. p.329-336）に記載・評価されている公表文献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、本薬の主要成分である L-メントールに関する資料も含まれている。

「ニ. 薬理作用に関する資料」、「ホ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料」、「ヘ. 毒性に関する資料」に関する記載においては、本薬との同一性が確認できていないペパーミントオイルの成績が存在するため、「本薬」ではなく「ペパーミントオイル」と表記している。

ニ-1. 効力を裏付ける試験

ニ-1-1. モルモット、ウサギ、ラットの空腸、回腸、結腸に対する収縮抑制作用

① モルモット摘出結腸紐の収縮薬誘発収縮及びモルモット摘出遠位結腸の自発収縮に対する抑制作用（参考資料ニ-1）

モルモットより摘出した結腸紐切片の縦走筋方向の等尺性張力を測定した結果、ペパーミントオイル（8.6～430 μ g/mL）は、カルバコール（300 nmol/L）による収縮反応を濃度依存的に抑制した。その IC_{50} は 22.1 μ g/mL であり、86 μ g/mL でほぼ完全に抑制した。また、ペパーミントオイル（86 μ g/mL）は、カルバコール（ 3×10^{-8} ～ 3×10^{-5} mol/L）、ヒスタミン（ 3×10^{-7} ～ 10^{-5} mol/L）、5-HT（ 10^{-7} ～ 10^{-4} mol/L）、サブスタンス P（ 10^{-8} ～ 3×10^{-5} mol/L）、CaCl₂（ $\sim 10^{-2}$ mol/L）及び KCl（ 10^{-3} ～ 10^{-1} mol/L）による収縮反応をそれぞれ抑制した。

また、モルモットより摘出した遠位結腸切片の縦走筋方向の等尺性張力を測定した結果、ペパーミントオイル（8.6～430 μ g/mL）は、自発収縮を濃度依存的に抑制し、その IC_{50} は 25.9 μ g/mL であった。

② ウサギ摘出空腸の自発収縮に対する抑制作用（参考資料ニ-1）

ウサギより摘出した空腸切片の縦走筋方向の等尺性張力を測定した結果、ペパーミントオイル（0.86～1,000 μ g/mL）は、自発収縮を濃度依存的に抑制し、その IC_{50} は 15.2 μ g/mL であった。

③ モルモット摘出回腸の電気刺激誘発収縮に対する抑制作用（参考資料ニ-2）

モルモットより摘出した回腸切片の縦走筋方向の等尺性張力を測定した結果、ペパーミントオイル（0.6～200 μ g/mL）は、電気刺激による収縮反応を濃度依存的に抑制し、その IC_{50} は 26 μ g/mL であった。

④ ラット摘出回腸における 5-HT 誘発収縮に対する抑制作用（参考資料ニ-4）

ラットより摘出した回腸切片の等張性収縮を測定した結果、ペパーミントオイル（0.01～0.32 μ L/mL）は、5-HT（10 μ mol/L）による収縮反応を濃度依存的に抑制し、0.32 μ L/mL で約 80%の抑制率を示した。また、*L*-メントール（10～1,000 μ mol/L）も、5-HT（10 μ mol/L）による収縮反応を濃度依存的に抑制し、1,000 μ mol/L で約 80%の抑制率を示した。

ニ-1-2. 作用機序

① モルモット回腸縦走筋膜タンパクを用いた Ca^{2+} チャネルに対する親和性 (参考資料ニ-7)

モルモットより摘出した回腸縦走筋の膜タンパクを用い、 $[\text{H}]$ ニトレンジピン及びペパーミントオイル (15.6~156 $\mu\text{g/mL}$) 又はメントール (15.6 $\mu\text{g/mL}$ ~) を添加し、反応液中でインキュベーションした。その結果、ペパーミントオイル及びメントールの $[\text{H}]$ ニトレンジピン結合に対する IC_{50} は、それぞれ 49 $\mu\text{g/mL}$ 及び 80 $\mu\text{g/mL}$ であった。

② ウサギ空腸縦走筋平滑筋細胞を用いた Ca^{2+} チャネルに対する抑制作用 (参考資料ニ-1)

ウサギより単離した空腸縦走筋平滑筋細胞の Ca^{2+} チャネル電流を測定した。 Ca^{2+} チャネル電流は-60 mV を保持した細胞が-40 mV まで脱分極されたときに引き起こされる。ペパーミントオイル (4.3~430 $\mu\text{g/mL}$) は、そのピーク電流を濃度依存的に抑制し、 IC_{50} は 40~50 $\mu\text{g/mL}$ であった。また、ペパーミントオイル (43 $\mu\text{g/mL}$) は、保持電位-60 mV を 10 mV 間隔で 30 mV まで電位固定 (持続時間: 200 msec、15 秒間隔) したときに発生した Ca^{2+} チャネル電流を 0 mV での Ca^{2+} チャネル電流で標準化したときの電流振幅と電位との関係曲線を、上方に移動させた。さらに、ペパーミントオイル (43 $\mu\text{g/mL}$) は、 Ca^{2+} チャネル電流が 50%にまで減衰するのに要する時間 (50%減衰時間) を短縮させ、50%減衰時間と電位との U 型関係曲線を平板化した。

申請者は、以上のデータを踏まえ、以下のように考察している。

ペパーミントオイルは、ピーク電流を抑制し、電流振幅と電位との関係曲線を上方に移動させ、50%減衰時間を短縮させたことから Ca^{2+} チャネル電流を抑制することが明らかとなった。また、50%減衰時間と電位との U 型関係曲線を平板化したことから、ペパーミントオイルの Ca^{2+} チャネル電流抑制作用はジヒドロピリジン系 Ca^{2+} 拮抗薬の作用に類似しており、高閾値活性型 Ca^{2+} チャネルを介していると考えられた。

③ マウス由来神経芽細胞腫細胞 N1E-115 を用いた試験 (参考資料ニ-4)

5-HT₃ 受容体及び電位依存性 Na^{+} チャネルが発現しているマウス由来神経芽細胞腫細胞 N1E-115 におけるベラトリジン¹ (300 $\mu\text{mol/L}$) 及び 5-HT (100 $\mu\text{mol/L}$) による $[\text{C}^{14}]$ グアニジニウムの取り込み (Na^{+} 取り込みの指標) を測定した結果、ペパーミントオイル (0.01~1 $\mu\text{L/mL}$) は濃度依存的に $[\text{C}^{14}]$ グアニジニウムの取り込みを抑制し、0.32 $\mu\text{L/mL}$ で対照と比較して、20.60% (ベラトリジン誘発) 及び 21.23% (5-HT 誘発) の取り込み率であった。なお、5-HT₃受容体拮抗薬であるトロピセトロンは 5-HT による $[\text{C}^{14}]$ グアニジニウムの取り込みを抑制した (取り込み率: 対照の 0.83%)。

¹ Na^{+} チャネル開口薬。

④ モルモット摘出結腸縦走筋を用いた試験（参考資料ニ-1）

モルモットより摘出した結腸縦切片の縦走筋方向の等尺性張力を測定した結果、ペパーミントオイルは、カルバコール（300 nmol/L）による収縮反応を抑制した。この収縮抑制作用はフェントラミン²（1 μmol/L）及びプロプラノロール³（1 μmol/L）の影響を受けなかった。また、この収縮抑制作用におけるペパーミントオイルの IC₅₀（25.9 μg/mL）は、テトロドトキシン⁴（6 μmol/L）により 48.3 μg/mL へと僅かに高濃度側に移動した。

⑤ モルモット摘出回腸縦走筋を用いた試験（参考資料ニ-8）

モルモットより摘出した回腸切片の縦走筋方向の等尺性張力を測定した結果、ペパーミントオイルはアセチルコリン（10⁻⁷ mol/L）、ヒスタミン（10⁻⁷ mol/L）及び電気刺激による収縮反応を抑制した。この収縮抑制作用はフェントラミン、プロプラノロール及び ODQ⁵の影響を受けなかった。イソプレナリン⁶（10⁻⁶ mol/L）の腸管収縮抑制作用はペパーミントオイルにより増強した（腸管収縮抑制率 28.9%が 42.3%へ増強）。これはイソプレナリンの腸管収縮抑制作用がトレキシン⁷（1×10⁻⁷ mol/L）により増強したことと同様であった（腸管収縮抑制率 22.6%が 41.8%へ増強）。なお、ペパーミントオイルは KCl（60 mmol/L）による収縮反応を抑制したが、クロモカリム⁸（10⁻⁶ mol/L）は KCl による収縮反応に影響を及ぼさなかった。

以上から、申請者は、本薬の作用機序について以下のように考察している。

本薬は Ca²⁺チャネルに作用し、細胞外から細胞内への Ca²⁺チャネルを介した Ca²⁺流入を抑制する。この Ca²⁺流入抑制作用により下部消化管平滑筋の収縮及び腸液分泌を抑制し、この Ca²⁺拮抗作用は本薬の主要成分である *l*-メントールが担っていることが考えられた。なお、イソプレナリンによる腸管収縮抑制作用が非選択的ホスホジエステラーゼ阻害薬により増強したのと同様にペパーミントオイルにおいても増強したことから、本薬の収縮抑制作用の一部に平滑筋細胞内の cAMP 濃度の上昇が関与する可能性が考えられた。また神経細胞内への Na⁺流入の抑制作用が関与する可能性が考えられた。

ニ-1-3. ヒトにおける腸管収縮抑制作用

前述の *in vitro* の試験成績のほか、ヒトにおける腸管収縮抑制作用に関する海外論文が提出されている（表 1）。

² α₁、α₂受容体遮断薬。

³ β₁、β₂受容体遮断薬。

⁴ 神経伝達遮断薬（Na⁺チャネル選択的阻害薬）。

⁵ 選択的可溶性グアニル酸シクラーゼ阻害薬。

⁶ β₁、β₂受容体作動薬。

⁷ 非選択的ホスホジエステラーゼ阻害薬。

⁸ K⁺チャネル開口薬。

表 1. ヒトにおける腸管収縮抑制作用に関する海外論文一覧

対象	例数	ペパーミントオイルの投与量	投与経路	試験結果	資料番号
健康成人	6	0.2 mL	結腸内投与	ネオスチグミン0.5mg筋肉内投与により誘発した大腸運動に対しペパーミントオイル投与群は運動が抑制された。	参考資料 ニー9
大腸内視鏡検査患者	20	未記載	結腸内投与	内視鏡より肉眼的に観察された結腸痙攣は、ペパーミントオイル投与30秒以内に緩和された。	参考資料 ニー10
バリウム注腸検査患者	124	0.24 mL	注腸	X線検査において、ペパーミントオイル投与群はプラセボ（水）投与群と比較して結腸痙攣発現症例数を減少させた。	参考資料 ニー11
健康成人	12	90 mg/ヒト	経口	ペパーミントオイル投与群は、プラセボ（生理食塩液）投与群と比較してロー盲腸通過時間を延長させた。	参考資料 ニー12
過敏性腸症候群患者	38	未記載 （MENTACUR （1カプセル中に ペパーミントオイル0.2 mLを 含有する腸溶性製剤）を使用）	経口	MENTACUR投与群では投与後2週のロー盲腸通過時間及び腸管通過時間が投与後1週の値と比較して延長した。また、MENTACUR投与群では投与後2週の排便回数が投与後1週の値と比較して減少した。一方、プラセボ投与群では、これらについて投与後1週及び2週の間で変化は認められなかった。	参考資料 ニー13

ニ - 2. 副次的薬理試験

ニ - 2 - 1. ラットの胆汁分泌に対する促進作用（参考資料ニー14）

麻酔下の胆管カニューレ敷設ラット雄において、ペパーミントオイル 25 及び 50 mg/kg 腹腔内投与群は、いずれも薬物投与後 120 分（30 分毎に測定）まで対照群（生理食塩液）と比較して胆汁漏出容量を増加させた。また、メントール 25 及び 50mg/kg 腹腔内投与群においても胆汁漏出容量を増加させた。

ニ - 2 - 2. 大腸菌に対する作用（参考資料ニー15）

液体培地希釈法により、最小発育阻止濃度（以下、「MIC」という。）の測定を行った結果、ペパーミントオイルの MIC は、腸管出血性大腸菌（O157:H7, *Enterohemorrhagic E. Coli*）で 400µg/mL であった。また、同様に、メントール及びメントンの MIC がそれぞれ 400µg/mL であった。

ニ - 3. 安全性薬理試験

公表文献から、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する本薬の影響が検討された（表 2）。なお、中枢神経系に関する文献は、本申請にあたり申請者が検索・抽出したものであり、海外申請時に使用した公表文献及び「EMA Assessment Report」、「WHO 植物薬モノグラフ」又は「ESCOP モノグラフ」に収載・評価されている公表文献ではない。

表 2. ペパーミントオイルの中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する薬理作用の一覧

試験項目		動物種、雌雄 又は試験条件、例数/ 群	投与経路	投与量又は 処理濃度	試験結果 (µg/mL)	資料番号
中枢神経系	運動量	マウス、雄、20 例/群	単回腹腔 内投与	100～800 mg/kg	運動活性増加： 400、800 mg/kg	Pharmacol Biochem Behav. 2001;69:38 3-390
心血管系	心筋収縮抑制	ラット 摘出左心房標本、 5～7 例/群	<i>in vitro</i>	～750 µg/mL	EC ₅₀ : 68.5	参考資料 二一7
		ラット 摘出乳頭筋標本、 5～7 例/群			EC ₅₀ : 21.6	
		モルモット 摘出左心房標本、 5～7 例/群			EC ₅₀ : 16.6	
		モルモット 摘出乳頭筋標本、 5～7 例/群			EC ₅₀ : 22.7	
	心筋拍動抑制	ニワトリ単離心筋細 胞、4 例以上/群	<i>in vitro</i>	濃度未記載	40 nL/mL で自発 拍動を停止させた	参考資料 二一19
	細胞内への [³ H]アデノシ ン取り込み阻 害	仔ウシ単離大動脈内 皮細胞、4 例以上/群	<i>in vitro</i>	濃度未記載	IC ₅₀ : 800 nL/mL	参考資料 二一19
呼吸系	気管収縮抑制	モルモット摘出気管 標本、6 例/群	<i>in vitro</i>	0.6～600 µg/mL	EC ₅₀ : 87	参考資料 二一2
		ラット摘出気管標 本、7 例/群	<i>in vitro</i>	1～300 µg/mL	EC ₅₀ : 106.33	参考資料 二一20

申請者は、中枢神経系、心血管系及び呼吸系への影響について、以下のように説明している。

中枢神経系への影響について、本剤 1 回量中のペパーミントオイル量 (187mg) 及びヒトの体重 (50kg) から算出した量 3.74mg/kg は、運動活性の増加が認められたペパーミントオイルの投与量 (400 及び 800 mg/kg) との乖離がそれぞれ約 107 及び 214 倍である。また、「へ、毒性に関する資料」に示した結果においても、中枢神経系に異常は認められていないことから、ヒトにおいて中枢神経系に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

心血管系及び呼吸系への影響について、ペパーミントオイル中に最も多く含有されている *l*-メントールは、ヒトにおいて心血管系及び呼吸系に対して影響を及ぼす血漿中濃度が明らかとなっている。*l*-メントールは吸収後、速やかに代謝を受け、また、代謝を受けた薬物はその活性を失うことから、*l*-メントールは未変化体とその薬理作用を示すと考えられる。ヒトに本剤 1 回量を単回経口投与した時の *l*-メントールの C_{max} は明らかとなっていないことから、以下のように *l*-メントールの推定 C_{max} を算出した。

- ・ 本剤とほぼ同量のペパーミントオイル 180 mg を含有する腸溶性カプセルをヒトに経

口投与した時の l -メントール及びそのグルクロン酸抱合体の合計 $C_{\max}$ は 1.196 $\mu\text{g/mL}$ であり (ホ - 1 - 2.)、この $C_{\max}$ を本剤 1 回量投与時の合計 $C_{\max}$ と仮定する。

- ・ 本剤 1 回量中の l -メントール量 $\blacksquare$ mg (規格値の平均) とほぼ同量の l -メントール 80 mg を含有する液剤をヒトに胃内投与した時の l -メントールの $C_{\max}$ が 32.89 ng/mL (a) であり、そのグルクロン酸抱合体の $C_{\max}$ が 5617.46ng/mL (b) であることから (ホ - 3 - 2.)、この時の l -メントールとそのグルクロン酸抱合体の合計 $C_{\max}$ に対する l -メントールの $C_{\max}$ の比率は 5.82×10^{-3} ($a / (a+b)$) であり、この比率を本剤 1 回量投与時の l -メントールとそのグルクロン酸抱合体の合計 $C_{\max}$ に対する l -メントールの $C_{\max}$ と仮定する。
- ・ 以上から、ヒトにおける本剤 1 回量を単回経口投与した時の l -メントールの推定 $C_{\max}$ は、 $\blacksquare$ $\mu\text{g/mL}$ と算出した。

心血管系では、本剤 1 回量投与時の l -メントールの推定 $C_{\max}$ とペパーミントオイルが薬理作用を示した濃度 (l -メントール濃度換算) との乖離は約 $\blacksquare$ 倍以上である。また、「へ. 毒性に関する資料」に示した結果においても、心血管系に異常は認められていないことから、ヒトにおいて心血管系に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

呼吸系では、本剤 1 回量の l -メントールの推定 $C_{\max}$ とペパーミントオイルが薬理作用を示した濃度 (l -メントール濃度換算) との乖離は約 $\blacksquare$ 倍以上である。また、「へ. 毒性に関する資料」に示した結果においても、臨床用量から考えて問題のある異常は認められていないことから、ヒトにおいて呼吸系に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

ニ - 4. 薬力学的薬物相互作用

ペパーミントオイルが収載されている「EMEA Assessment Report」には、カルシウム拮抗薬の効果に影響する可能性がある」と記載されている。また、ペパーミントオイルはカルシウム拮抗作用を有する。そのため、申請者は、ペパーミントオイルとカルシウム拮抗作用を有する薬物との併用により、各々のカルシウム拮抗作用を増強する可能性が考えられる」と説明している。

ホ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

吸収・分布・代謝・排泄に関する資料として、以下の資料が提出された。本項は海外申請時に使用した公表文献及び、「EMEA Assessment Report」、「WHO 植物薬モノグラフ」又は「ESCOP モノグラフ」に収載・評価されている公表文献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、本薬の主要成分である l -メントールに関しては、公表文献をもとに説明されている。

ホ-1. ペパーミントオイルの薬物動態

ホ-1-1. イヌにおける吸収及び硬カプセルによる薬物の吸収抑制（参考資料ホ-1）

一晩絶食したイヌ雄雌にペパーミントオイル 100mg を含有する軟又は硬ゼラチンカプセルをそれぞれ 1 カプセル単回経口投与し、血漿中のメントール（メントール及びメントールのグルクロン酸抱合体）濃度を測定した。その結果、軟ゼラチンカプセル投与群では、投与後 0.8 時間に C_{max} である $6.27\mu\text{g/mL}$ に達し、 $t_{1/2}$ は 1.40 時間であった。MRT、 $AUC_{0-12\text{hr}}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は、それぞれ 1.65 時間、 $8.01\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 及び $8.23\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ であった。硬ゼラチンカプセル投与群では、投与後 1.1 時間に C_{max} である $3.38\mu\text{g/mL}$ に達し、 $t_{1/2}$ は 1.91 時間であった。MRT、 $AUC_{0-12\text{hr}}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は、それぞれ 2.59 時間、 $6.56\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 及び $6.81\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ であった。

ホ-1-2. ドイツでのヒトにおける吸収及び腸溶性カプセルによる大腸送達性（参考資料ホ-2）

健康成人男性 15 例にペパーミントオイル 90mg 及びキャラウェイオイル 50mg を含有する腸溶性カプセル 2 カプセル、又はペパーミントオイル 36mg 及びキャラウェイオイル 20mg を含有する非腸溶性カプセル 5 カプセルを空腹時に経口投与し、血漿中のメントール（メントール及びメントールのグルクロン酸抱合体）濃度を測定した。その結果、腸溶性カプセル投与群では、投与後 3.0 時間に C_{max} である $1,196\text{ ng/mL}$ に達し、 $t_{1/2}$ は 3.5 時間、 $AUC_{0-\infty}$ は $3,272\text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ であった。非腸溶性カプセル投与群では、投与後 1.7 時間に C_{max} である $1,492\text{ ng/mL}$ に達し、 $t_{1/2}$ は 4.4 時間、 $AUC_{0-\infty}$ は $3,226\text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ であった。

ホ-1-3. 英国でのヒトにおける尿中排泄（添付資料ホ-1）

健康成人 13 例（男性 6 例、女性 7 例）に Colpermin 3 カプセルを空腹時に経口投与し、尿を 2 時間毎に投与後 14 時間まで採取し、さらに投与後 24 時間に採取し、尿を β -グルクロニダーゼにより処理し尿中メントール及びメントールのグルクロン酸抱合体の総量を測定した。ラグタイム、 T_{max} 、吸収相の $t_{1/2}$ 、終末相の $t_{1/2}$ 、 $AUC_{0-19\text{hr}}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ については、6 例（男性 1 例、女性 5 例）のデータが分析に不適格で解析から除外したため、7 例（男性 5 例、女性 2 例）のデータよりラグタイム有の 2-コンパートメントモデルにて算出した。その結果、ラグタイムは 1.07 時間、 T_{max} は 5 時間、吸収相の $t_{1/2}$ は 1.2 時間、終末相の $t_{1/2}$ は 3.6 時間、 $AUC_{0-19\text{hr}}$ は 79.5mg 、及び $AUC_{0-\infty}$ は 84.0mg であった。メントール及びメントールのグルクロン酸抱合体について、投与後 24 時間までの累積尿中排泄量は 95.5mg であった。申請者は、本剤 3 カプセル中のペパーミントオイル量（ 561mg ）、ペパーミントオイル中の *l*-メントール含量（ $\text{■}\%$ ）及びメンチル酢酸エステル含量（ $\text{■}\%$ ）から、本剤 3 カプセル中の *l*-メントール量は $\text{■}\text{mg}$ に相当するため、本報告における累積尿中排泄量をふまえ、投与量に対する尿中排泄率を $\text{■}\%$ と算出した。

ホ-1-4. 英国でのヒトにおける尿中排泄及び Colpermin による薬物の吸収抑制及び持続性
(添付資料ホ-2)

健康成人 6 例 (男性 4 例、女性 2 例) に、Colpermin 又は同量のペパーミントオイルを含有する軟ゼラチン (非腸溶性) カプセルそれぞれ 2 カプセルを空腹時に経口投与し、尿を β -グルクロニダーゼにより処理してメントールのグルクロン酸抱合体の量を測定した。その結果、投与量に対する尿中排泄率は、Colpermin 投与群で ■% (64mg)、軟ゼラチンカプセル投与群で ■% (74mg) であり、両群間で類似していた。一方、Colpermin 投与群は軟ゼラチンカプセル投与群と比較して、 U_{max} は低下し、 T_{max} の遅延が認められた。

ホ-1-5. 英国でのヒトにおけるペパーミントオイル大腸送達性 (添付資料ホ-2)

健康成人 6 例 (男性 4 例、女性 2 例) 又は回腸瘻を施した成人 6 例 (男女各 3 例) に、Colpermin 又は同量のペパーミントオイルを含有する軟ゼラチン (非腸溶性) カプセルそれぞれ 2 カプセルを空腹時に経口投与し、尿を β -グルクロニダーゼにより処理し、メントールのグルクロン酸抱合体の投与後 24 時間までの累積尿中排泄量を測定した。その結果、回腸瘻施行者に Colpermin を投与したときの累積尿中排泄量は 31mg であり、健康成人の 64mg に対して 51.6%減少した。一方、回腸瘻施行者に軟ゼラチンカプセルを投与したときの累積尿中排泄量は 55mg であり、健康成人の 74mg に対して 25.7%減少した。また、軟ゼラチンカプセル投与群の回腸瘻液中の総メントール量は投与量の 29%であったのに対し、Colpermin 投与例 5 例の総メントール量は投与量のそれぞれ 64%、72%、77%、100%及び 22%であった。

ホ-2. ペパーミントオイルの薬物動態学的薬物相互作用

ホ-2-1. 肝薬物代謝酵素に対する作用

① ヒト肝ミクロソームにおける肝薬物代謝酵素 (CYP3A4) に対する作用 (参考資料ホ-3)

ヒトの肝ミクロソームを用い、CYP3A4 に対するペパーミントオイルの影響を検討した結果、ペパーミントオイルは CYP3A4 の基質であるニフェジピンの代謝を可逆的に阻害し、ニフェジピンに対する阻害定数は $35.9\mu\text{g/mL}$ であった。

② ヒト各 CYP 分子種発現系ミクロソームにおける肝薬物代謝酵素に対する作用 (参考資料ホ-4)

ヒト CYP と類似した活性を示す昆虫細胞発現バキュロウイルス由来の CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 発現系ミクロソームを用い、各 CYP 分子種に対するペパーミントオイルの影響を検討した。その結果、ペパーミントオイルは CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 のそれぞれの基質の代謝を阻害し、その時の IC_{50} は約 $100\mu\text{g/mL}$ であった。また、ペパーミントオイルは CYP1A2 及び CYP2D6 のそれぞれ

の基質の代謝も阻害し、その時の IC_{50} は $100\mu\text{g/mL}$ 以上であった。一方、CYP3A4 の基質の代謝阻害は $500\mu\text{g/mL}$ で 20% であった。

ホ-2-2. 薬物相互作用

① Caco-2 細胞におけるシクロスポリンの吸収に対する作用（参考資料ホ-5）

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞を用いてシクロスポリンの吸収及び分泌に対するペパーミントオイルの影響を検討した結果、ペパーミントオイル処理群のシクロスポリン吸収は対照群と比較して増加し、分泌は減少した。

② ヒト肝ミクロソームにおけるシクロスポリンの水酸化反応に対する作用（参考資料ホ-6）

ヒトの肝ミクロソームを用い、シクロスポリン ($10\mu\text{mol/L}$) とペパーミントオイル ($20\sim 500\mu\text{g/mL}$) を共培養し、反応液中のシクロスポリンの代謝物濃度を測定した結果、各ペパーミントオイル処理群 ($50\sim 500\mu\text{g/mL}$) のシクロスポリンの代謝物の比率はペパーミントオイル未処理群の比率と比較して減少した。

③ ラットにおけるシクロスポリンとの薬物相互作用（参考資料ホ-6）

ラットにシクロスポリン 25mg/kg 及びペパーミントオイル 50 又は 100mg/kg を単回経口投与し、血漿中のシクロスポリン濃度を測定した。なお、対照群にはシクロスポリンのみを投与した。その結果、ペパーミントオイル 100mg/kg 投与群におけるシクロスポリンの C_{max} 、 T_{max} 、 $AUC_{0-24\text{hr}}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は、それぞれ対照群と比較して増加した。また、ペパーミントオイル 100mg/kg 投与群におけるシクロスポリンの CL/F 及び V_{dss}/F は、対照群と比較して減少した。一方、ペパーミントオイル 50mg/kg 投与群の全てのパラメータ並びにペパーミントオイル 100mg/kg 投与群の $AUC_{0-6\text{hr}}$ 、 $t_{1/2}$ 及び MRT_{oral} は、対照群と比較して変化がなかった。

④ 米国でのヒトにおけるフェロジピンとの薬物相互作用（参考資料ホ-3）

健康成人 12 例（男性 9 例、女性 3 例）に、フェロジピン 10mg を含有する製剤と共に、ペパーミントオイル 300mg を含有するゼラチンカプセルを 2 カプセル及び水 300mL （ペパーミントオイル投与群）、グレープフルーツジュース（以下、「GF」という。） 300mL （GF 投与群）又は水 300mL （対照群）を空腹時に経口投与し、血漿中フェロジピン及びジヒドロフェロジピン濃度を測定した。その結果、ペパーミントオイル投与群におけるフェロジピンの $AUC_{0-8\text{hr}}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は、対照群と比較して増加した。ペパーミントオイル投与群におけるジヒドロフェロジピンの $AUC_{0-8\text{hr}}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は、対照群と比較して増加した（対照群に対してそれぞれ 128%、137% 及び 125%）。一方、GF 投与群におけるフェロジピンの $AUC_{0-8\text{hr}}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は、それぞれ対照群と比較して増加し

た（対照群に対してそれぞれ 161%、168%及び 180%）。GF 投与群におけるジヒドロフェロジピンの AUC_{0-8hr} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は、対照群と比較して増加した（対照群に対してそれぞれ 128%、139%及び 133%）。ペパーミントオイル投与及び GF 投与はフェロジピン及びジヒドロフェロジピンの T_{max} 及び $t_{1/2}$ に影響を及ぼさなかった。

⑤ 米国でのヒトにおけるシンバスタチンとの薬物相互作用（参考資料ホ-7）

健康成人 12 例にシンバスタチン 40mg を含有する錠剤と共に、ペパーミントオイル 600mg を含有するゼラチンカプセル及び水 300mL（ペパーミントオイル投与群）、GF（GF 投与群）又は水 300mL（対照群）を経口投与し、血中シンバスタチン濃度を測定した。その結果、ペパーミントオイル投与群におけるシンバスタチンの AUC は対照群と比較して増加したが（対照群に対して 130%）、ペパーミントオイル投与はシンバスタチンの C_{max} に影響を及ぼさなかった。一方、GF 投与群におけるシンバスタチンの AUC 及び C_{max} は対照群と比較して増加した（対照群に対してそれぞれ 404%及び 414%）。

申請者は、以上の試験結果から、ペパーミントオイルの薬物動態学的薬物相互作用について以下のように考察している。

本薬は CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 及び CYP3A4 を阻害すると考えられ、これらのうち CYP3A4 の阻害の程度が最も強かった。一方、本薬 1 回投与量とほぼ同量のペパーミントオイル 180 mg をヒトに単回経口投与した時のメントール及びメントールのグルクロン酸抱合体の合計の C_{max} は 1.196 μ g/mL である。本薬中のメントールの平均含有比率は ■■■% であることから、ペパーミントオイルの推定 C_{max} は約 ■■■ μ g/mL と算出される。この推定 C_{max} と CYP3A4 における阻害定数（35.9 μ g/mL）との乖離は約 ■■■倍、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 における IC_{50} （約 100 μ g/mL）との乖離は約 ■■■倍であることから、ヒトにおいて本剤 1 回量投与時にペパーミントオイルによる CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 阻害作用が発現する可能性は小さいと考えられるが、CYP3A4 阻害作用が発現する可能性が考えられる。

ホ-3. メントールの薬物動態

メントールに関しては、申請者が調査した医療用医薬品ミンクリア内用散布液 0.8%（有効成分として *L*-メントールを含む）に関する公表文献から説明されている。

ホ-3-1. 非臨床における吸収、分布、代謝、排泄（薬理と治療.2011 年.39 巻 8 号.Page695-707）

L-メントールは吸収された後、肝臓においてグルクロン酸抱合を受け、また、肝臓の CYP3A4 及び CYP2B6 により酸化されることが確認されている。ラット、イヌ及びヒトの肝細胞のいずれにおいても、主要代謝物は *L*-メントールのグルクロン酸抱合体である *L*-メント

ールグルクロイド (M1)、水酸化体であるジヒドロキシ *l*-メントール及び *trans-p*-メントール-3,8-ジオールであった。それらの排泄部位は糞中及び尿中であつた。ヒト血漿及び4%ヒト血清アルブミン溶液における *l*-メントール (0.1~10 μ g/mL) の蛋白結合率は、それぞれ 81.5~84.7%及び 70.0~71.0%であつた。0.1% α 1-酸性糖蛋白溶液における *l*-メントール (0.1~10 μ g/mL) の蛋白結合率は、濃度の増加に伴い低下した (0.1 μ g/mL : 77.4%、1 μ g/mL : 69.8%、10 μ g/mL : 28.2%)。また、メタノール抽出による放射能回収率が 92.6~101.6%であつたことから、4%ヒト血清アルブミン溶液及び 0.1% α 1-酸性糖蛋白溶液への結合は可逆的であると考えられている。

ホ - 3 - 2. 日本人における単回胃内投与試験 (Clin Pharmacol Ther. 2011;90(2):221-228)

日本人の健康成人男性 6 例に、ミンクリア内用散布液 0.8%を 10、20 及び 40 mL (*l*-メントールとして 80、160 及び 320mg) の用量で空腹時に単回胃内散布し、血漿中及び尿中の *l*-メントール及びメントールのグルクロン酸抱合体濃度を測定した。その結果、*l*-メントールの AUC_{0- ∞} 及び C_{max} は投与量に相関する傾向がみられ (それぞれ $r^2=0.95$ 及び 0.85)、*l*-メントールのグルクロン酸抱合体の AUC_{0- ∞} 及び C_{max} は用量相関性が示された ($r^2=0.99$)。T_{max}、t_{1/2} 及び MRT_{0-24hr} は投与量の増加に伴う変化は認められなかった。*l*-メントール及びメントールのグルクロン酸抱合体の投与量に対する尿中排泄率は投与量によらずほぼ一定であつた (65~68%)。

l-メントール 40mL (320mg) 投与群の血漿中の主要代謝物はメントールのグルクロン酸抱合体 (M1) 及び硫酸抱合体 (M29) であつた。また、*l*-メントール 40 mL (320 mg) 投与群の尿中の主要代謝物はメントールのグルクロン酸抱合体 (M1) であり、その他の微量の代謝物はヒドロキシメントールのグルクロン酸抱合体 (M3~M11) 及びジヒドロキシメントールのグルクロン酸抱合体 (M19~M21) であつた。

へ. 毒性に関する資料

毒性に関する資料として、以下の資料が提出された。本項は、海外申請時に使用した公表文献並びに「EMA Assessment Report」、「WHO 植物薬モノグラフ」又は「ESCOP モノグラフ」に収載・評価されている公表文献の他、申請者が調査した公表文献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、外国においてペパーミントオイルは古くから多岐に渡り臨床使用されており、一般用医薬品も汎用されている。毒性学的研究も多く行われており、すでにその作用が明らかにされ公表がなされている。そのため、その概要及び結果を一覧表にまとめて掲載した (表 3)。

表 3. 毒性試験成績一覧

試験項目	動物種/系統、雌雄又は試験条件	投与経路、期間/処理条件	投与量又は処理濃度	試験結果	資料番号
単回投与毒性試験	マウス /NMRI 系、雌雄	経口投与	3,000、4,000 及び 5,000 mg/kg	LD ₅₀ : 4,000 mg/kg 以上	参考資料 へー1
	マウス	経口投与	未記載	LD ₅₀ : 2,490 mg/kg	参考資料 へー2
	ラット /Wistar 系、雌雄	経口投与	3,000、4,000 及び 5,000 mg/kg	LD ₅₀ : 4,000 mg/kg 以上	参考資料 へー1
	ラット	経口投与	未記載	LD ₅₀ : 4,440 mg/kg	参考資料 へー3
	ラット /Wistar 系、雄	経口投与	2.0、4.0 及び 8.0 mL/kg (1,804、3,608 及び 7,217 mg/kg)	LD ₅₀ : 2,426 mg/kg	参考資料 へー4
	ラット /Wistar 系、雄	腹腔内投与	0.5、1.0 及び 2.0 mL/kg (451、902 及び 1,804 mg/kg)	LD ₅₀ : 819 mg/kg	
反復投与毒性試験	ラット /Wistar 系、雌雄	1 日 1 回経口投与、 28 日間	10、40 及び 100 mg/kg/日	無毒性量 : 10 mg/kg/日	参考資料 へー5
	ラット /Wistar 系、雄	1 日 1 回経口投与、 5 週間	20、150 及び 500 mg/kg/日	無毒性量 : 150 mg/kg/日	参考資料 へー1
	イヌ (ビーグル)、 雌雄	1 日 1 回経口投与、 5 週間	25 及び 125 mg/kg/日	無毒性量 : 125 mg/kg/日以上	
	ラット /Wistar 系、雌雄	1 日 1 回経口投与、 90 日間	10、40 及び 100 mg/kg/日	無毒性量 : 40 mg/kg/日	参考資料 へー6
遺伝毒性試験	本剤の有効成分であるペパーミントオイル				
	復帰突然変異試験	プレート法			添付資料 へー1
		ネズミチフス菌 (<i>Salmonella</i> <i>typhimurium</i>) TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA102	代謝活性化無し	16~1,500 µg/プレート	陰性
			代謝活性化有り	16~1,500 µg/プレート	陰性
		ブレインキュベーション法			
			代謝活性化無し	33~600 µg/プレート	陰性
			代謝活性化有り	33~600 µg/プレート	陰性
	マウスリンフォーマ 細胞試験	マウスリンフォーマ 細胞 (Mouse lymphoma cell L5178Y)	24 時間処理 代謝活性化無し	28~160 µg/mL	添付資料 へー2
			4 時間処理 代謝活性化無し	5.3~300 µg/mL	
			4 時間処理 代謝活性化有り	5.3~300 µg/mL	
	小核試験 ラット	ラット/Spague- Dawley 系、雌雄	経口投与、 18~24 時間処理	675、900、1,350 mg/kg/日	陰性 添付資料 へー3
	復帰突然 変異試験	ネズミチフス菌 (<i>Salmonella</i> <i>typhimurium</i>) TA98、TA100、 TA1535、TA1537	代謝活性化無し	6.4~800 µg/プレート	参考資料 へー7
			代謝活性化有り	6.4~800 µg/プレート	

試験項目		動物種/系統、雌雄又は試験条件	投与経路、期間/処理条件	投与量又は処理濃度	試験結果	資料番号
遺伝毒性試験 (続き)	スポットテスト	ショウジョウバエ ORR/ORR; <i>flr³/In (3LR) TM3,ri</i> <i>P^o sep1 (3) 89Aa</i> <i>bx^{34c} e Ba^d</i> (雌) 及び <i>mwh</i> (雄) の幼虫	蛹化するまでの 48 時間処理	0.10、0.25、0.75、 1.00 及び 1.50%	スポットを有する翅 毛の発現比率の増加 (濃度依存性な し)、小型スポット 数：増加翅毛のス ポット数、大型のス ポット数及びダブル スポット数に影響 なし	参考資料 へー8
	染色体異常試験	チャイニーズハム スター肺線維芽細胞	連続処理法の 24 時間 (代謝活性 化無し)	0.15、0.2 及び 0.25 mg/mL	構造異常細胞の出 現頻度：7% (0.25 mg/mL)	染色体異常 試験データ 集 改訂 1998 年版. エル・ア イ・シ ー;1999. p. 11-23, 379, 540, 551
			連続処理法の 48 時間 (代謝活性 化無し)	0.15、0.2 及び 0.25 mg/mL	陰性	
		ヒト末梢血 リンパ球	連続処理法の 24 時間 (代謝活性 化無し)	0.10~0.30 µL/mL	陰性	参考資料 へー8
	マウスリン フオーマ TK 試験	マウスリンフオ ーマ細胞 (L5178Y TK ⁺ cell)	未記載	150 µL/mL	陰性	参考資料 へー9
	ラット肝細胞に おける 不定期 DNA 合成 試験	ラット肝細胞	未記載	155 µg	陰性	
がん原性試験	姉妹染色分体 交換試験	ヒト末梢血 リンパ球	未記載	0.10~0.30 µL/mL	陰性	参考資料 へー8
		マウス /ICI 系、雄	1 日 1 回経口投 与、80 週間	4 及び 16 mg/kg/日	腫瘍性病変なし	参考資料 へー10
		ラット/Fisher344 系、 雌雄	混餌投与、 103 週間	<i>dl</i> -メントール 3,750 及び 7,500 ppm/日	腫瘍性病変なし	参考資料 へー11
		マウス/B6C3F1 系、雌 雄	混餌投与、 103 週間	<i>dl</i> -メントール 2,000 及び 4,000 ppm/日	腫瘍性病変なし	

試験項目			動物種/系統、雌雄又は試験条件	投与経路、期間/処理条件	投与量又は処理濃度	試験結果		資料番号	
(生殖発生毒性試験 器官形成期投与試験)			妊娠ラット/Wistar 系、雌	経口投与、妊娠 6～15 日目	dl-メントール 2.18～218 mg/kg/日 (l-メントール 1.09～109 mg/kg/日)	催奇形性なし、胚・胎児毒性なし	メントールの無毒性量	109 mg/kg 日以上	参考資料 へー13
			妊娠マウス/CD-1 系、雌	経口投与、妊娠 6～16 日目	dl-メントール 1.85～185 mg/kg/日 (l-メントール 0.925～92.5 mg/kg/日)			92.5 mg/kg 日以上	
			妊娠ゴールデンハムスター、雌	経口投与、妊娠 6～10 日目	dl-メントール 4.05～405 mg/kg/日 (l-メントール 2.025～202.5 mg/kg/日)			202.5 mg/kg 日以上	
			妊娠ウサギ(ダッチベルテッド)、雌	経口投与、妊娠 6～18 日目	dl-メントール 4.25～425 mg/kg/日 (l-メントール 2.125～212.5 mg/kg/日)			212.5 mg/kg 日以上	
局所刺激性試験			ヒト皮膚	パッチ試験	ペパーミントオイル(濃度未記載)	皮膚刺激性あり		参考資料 へー14	
			ウサギ	眼に滴下	5%溶液メントール 0.005 mL/眼	重度の障害		参考資料 へー15	
			ウサギ	1 日 1 回、9 カ月間吸入	1%溶液エアロゾルメントール	鼻孔及び鼻腔に障害		参考資料 へー16	
			ラット	1 日 6.75 時間、約 5 日/週、26～58 回吸入暴露	0.087～0.259 ppmメントール	肺に炎症性的変化(0.259 ppm)		参考資料 へー17	
その他の毒性試験	免疫毒性試験	宿主抵抗性試験	マウス/CD-1 系、雌	経口投与、5 日間(投与 3 日後にリステリア菌を静脈内投与)	313、625 及び 1,250 mg/kg	生存率の低下及び生存期間の短縮(625 及び 1,250 mg/kg/日)		参考資料 へー18	
		ブラーク形成細胞試験	マウス/CD-1 系、雌	経口投与、単回(投与 5 日後にヒツジ赤血球を注射)	313、625 及び 1,250 mg/kg	影響なし			
	光毒性試験	ヘアレスマウス	背部皮膚に 30 分間適用、紫外線 A (3 W/m ²) を 1 時間又はキセノン光 (0.1667 W/m ²) を 40 分間照射	100%	皮膚に異常なし		参考資料 へー9		
		ミニブタ		100%	皮膚に異常なし				

申請者は、本薬の毒性について、以下のように説明している。

ペパーミントオイル及びその主要成分であるメントールを用いた単回投与毒性試験、回復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、免疫毒性試験及び光毒性試験において問題となるような毒性は認められず、さらに、依存性及び抗原性等を示唆する毒性も認められていない。局所刺激性に関して、ラット単回経口投与試験でペパーミントオイル投与量 3,000 mg/kg 以上の群において胃粘膜への影響が認められた。また、5%メントール溶液 0.005 mL の点眼がウサギの眼に、1%メントール溶液のエアロゾル吸入がウサギの鼻孔及び鼻腔に、0.259 ppm メントールの吸入暴露がラットの肺に、それぞれ障害を与えた。以上のことから、過量のペパーミントオイルは粘膜刺激性を有すると判断した。

本剤 1 日量中のペパーミントオイルは 561mg であり、ヒトの体重を 50kg とした場合、1

日投与量は 11.22mg/kg である。これと、ラット単回経口投与試験で胃粘膜の影響が認められた 3000mg/kg との乖離は約 267 倍である。また、本剤と同様の大腸送達性を有するアサコール錠 400mg のデータから本剤投与後の大腸粘膜中のメントール濃度を推定すると ■■■ mg/mL となる。この濃度と、ウサギの眼に障害を示した濃度 (5% : 50mg/mL)、ウサギの鼻孔及び鼻腔に障害を示した濃度 (1% : 10mg/mL)、ラットの肺に障害を示した濃度 (0.259 ppm : 0.259 µg/mL) との乖離は、それぞれ ■■■ 倍、■■■ 倍及び ■■■ 倍である。以上のことから、粘膜障害は過量投与時のみに認められる変化であり、本剤の臨床使用にあたってペパーミントオイルの粘膜刺激性が問題となる可能性は低いと推察された。

ト. 臨床試験に関する資料

臨床試験に関する資料として、Colpermin を用いた公表文献に掲載された海外臨床試験 1 試験の成績が提出された (添付資料ト-1)。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-2)。

ト-1. 海外臨床試験 (添付資料ト-1)

中国人の IBS 患者 (年齢未記載) を対象として、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が実施された。110 例 (Colpermin 群 : 55 例、プラセボ群 : 55 例) が登録され、治療期間に来院せず有効性のデータが存在しない 9 例を除く 101 例 (本剤群 : 52 例、プラセボ群 : 49 例) が解析対象集団とされた。投与方法は、1 回 1 カプセル、1 日 3~4 回食前で、4 週間投与された。

有効性として、腹痛、腹部膨満、腹鳴、鼓腸、排便頻度の 5 症状において、投与 4 週後に症状がなかった患者の割合は、Colpermin 群がプラセボ群より統計学的に有意に高かった (表 4)。おくび (げっぷ)、胸やけ、嘔気の 3 症状では、2 群間に統計学的に有意な差は認めなかった。

また、排便頻度の低下に伴い、便粘度の改善 (水様便から軟便あるいは普通便への変化) が認められた。

表 4. 投与前後における症状の重症度

症状	重症度	Colpermin				プラセボ			
		Week 0		Week 4		Week 0		Week 4	
		症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%
腹痛	None	3	5.8	29	55.8 ^{a)}	0	0	4	8.2
	Mild	10	19.2	19	36.5	10	20.4	17	34.7
	Moderate	27	51.9	3	5.8	26	53.1	22	44.9
	Severe	12	23.1	1	1.9	13	26.5	6	12.2
腹部膨満	None	3	5.8	27	51.9 ^{a)}	3	6.1	5	10.2
	Mild	12	23.1	19	36.5	9	18.4	19	38.8
	Moderate	34	65.3	6	11.6	34	69.4	23	46.9
	Severe	3	5.8	0	0	3	6.1	2	4.1
排便頻度	None	5	9.6	31	59.6 ^{a)}	5	10.2	12	24.4
	Mild	15	28.85	16	30.8	16	32.6	19	38.8
	Moderate	17	32.7	5	9.6	19	38.8	14	28.6
	Severe	15	28.85	0	0	9	18.4	4	8.2
腹鳴	None	6	11.5	32	61.6 ^{a)}	4	8.2	9	18.4
	Mild	21	40.4	17	32.7	22	44.9	26	53.1
	Moderate	22	42.3	2	3.8	21	42.8	13	26.5
	Severe	3	5.8	1	1.9	2	4.1	1	2.0
鼓腸	None	4	7.7	37	71.1 ^{a)}	7	14.3	12	24.5
	Mild	23	44.2	11	21.2	24	49.0	24	49.0
	Moderate	21	40.4	3	5.8	16	32.6	13	26.5
	Severe	4	7.7	1	1.9	2	4.1	0	0
おくび (げっぷ)	None	35	67.3	46	88.5	32	65.3	37	75.5
	Mild	11	21.2	5	9.6	15	30.6	11	22.5
	Moderate	6	11.5	1	1.9	2	4.1	1	2.0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0
胸やけ	None	49	94.2	51	98.1	45	91.8	46	93.9
	Mild	3	5.8	1	1.9	4	8.2	3	6.1
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔気	None	49	94.2	52	100.0	48	98.0	48	98.0
	Mild	3	5.8	0	0	1	2.0	1	2.0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0

a) プラセボと比較し、消失が有意に高い。p<0.05, Two-tailed Mann-Whitney U-test

安全性について、副作用として、本剤群に胸やけ 1 例、両腕の軽度の皮疹 1 例が認められた。なお、4 週間の試験終了後に症状再発のために本剤を 1~2 カ月間追加投与した 29 例を含め、肝機能検査値に異常は認められなかった。

ト - 2. 国内臨床試験（添付資料ト - 2）

日本人の 15 歳以上 64 歳以下の IBS 患者を対象として一般臨床試験が実施された。69 例が本登録され、全症例が解析対象集団とされた。投与方法は、1 回 1 カプセル、1 日 3 回食前で、4 週間投与された。

有効性について、機能的消化管障害の治験における主要評価項目の尺度には「主症状に関する患者の主観的な報告および/または全体的な疾患重篤度の包括的評価が必ず含まれていなければならない」（ROME III（日本語版）.2008.東京:協和企画;p. 479-513）とされていることから、被験者による全般改善効果、また、その確実性を確認するため医師による全般改善効果が、それぞれ評価項目として設定された。被験者による全般改善効果は投与2週時で71.6%、投与4週時で85.1%であった（表5）。また、医師による全般改善効果は投与2週時で73.1%、投与4週時で85.1%であった（表6）。

なお、投与開始後中止した症例が2例存在し、それぞれ6日目及び7日目に投与中止されており、中止時点で有効性が評価されている。全般改善効果は、被験者による全般改善効果及び医師による全般改善効果いずれにおいても、1例が「1：観察期中に比べ、IBS症状は良くなった」、1例が「0：観察期中に比べ、IBS症状は変わらない」であった。

表 5. 被験者による全般改善効果の改善割合

時期	被験者による全般改善効果の程度 ^{a)}				解析対象例数	改善例数 ^{b)}	改善割合 ^{c)} (%) [95%信頼区間]
	-1	0	1	2			
2週時	0	19	39	9	67	48	71.6 [59.4, 81.9]
4週時	2	8	42	15	67	57	85.1 [74.3, 92.6]

a) 「-1：観察期中に比べ、IBS症状は悪くなった、0：観察期中に比べ、IBS症状は変わらない、1：観察期中に比べ、IBS症状は良くなった、2：観察期中に比べ、IBS症状は非常に良くなった」で評価。

b) 全般改善効果が「1」及び「2」の合計数

c) 解析対象例数における改善例数の割合

表 6. 医師による全般改善効果の改善割合

時期	被験者による全般改善効果の程度 ^{a)}				解析対象例数	改善例数 ^{b)}	改善割合 ^{c)} (%) [95%信頼区間]
	-1	0	1	2			
2週時	0	18	40	9	67	49	73.1 [61.0, 83.2]
4週時	2	8	39	18	67	57	85.1 [74.3, 92.6]

a) 「-1：観察期中に比べ、IBS症状は悪化した、0：観察期中に比べ、IBS症状は変わらない、1：観察期中に比べ、IBS症状は改善した、2：観察期中に比べ、IBS症状は非常に改善した」で評価。

b) 全般改善効果が「1」及び「2」の合計数

c) 解析対象例数における改善例数の割合

また、被験者による各症状に対する本剤の効果については、投与2週時において、腹痛あるいは腹部不快感、腹部膨満感、腹鳴、鼓腸、残便感、便意切迫感、排便時のいきみの7症状の重症度スコアはそれぞれ観察期と比べ低下する傾向を示し、投与4週時では、さらに胸やけの重症度スコアも低下する傾向を示した。一方、おくび（げっぷ）、嘔気の重症度スコアは、観察期から変化が認められなかった（表7）。

表 7. IBS 症状別重症度スコアの変化量

IBS の症状	時期及び 解析対象例数 ^{a)}		IBS 症状別重症度スコア ^{b)} の変化量 ^{c)}					平均値の 95%信頼区間
			平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	
腹痛あるいは 腹部不快感	2 週時	67	-0.53	0.53	-1.9	-0.60	0.9	[-0.66, -0.41]
	4 週時	67	-0.57	0.70	-2.6	-0.60	1.4	[-0.73, -0.40]
腹部膨満感	2 週時	62	-0.50	0.62	-2.3	-0.40	0.5	[-0.65, -0.34]
	4 週時	62	-0.55	0.79	-2.3	-0.50	1.3	[-0.74, -0.35]
腹鳴	2 週時	58	-0.17	0.47	-1.9	-0.10	0.7	[-0.29, -0.05]
	4 週時	58	-0.24	0.58	-1.9	-0.20	1.7	[-0.39, -0.09]
鼓腸	2 週時	55	-0.27	0.57	-1.9	-0.10	0.9	[-0.42, -0.12]
	4 週時	55	-0.39	0.76	-2.4	-0.30	1.7	[-0.60, -0.19]
残便感	2 週時	65	-0.26	0.58	-2.3	-0.20	1.0	[-0.39, -0.12]
	4 週時	65	-0.39	0.60	-2.3	-0.30	0.6	[-0.53, -0.24]
便意切迫感	2 週時	58	-0.21	0.45	-1.7	-0.10	1.0	[-0.32, -0.10]
	4 週時	58	-0.27	0.53	-2.0	-0.10	1.0	[-0.40, -0.13]
排便時のいきみ	2 週時	59	-0.24	0.57	-1.9	-0.30	1.0	[-0.38, -0.09]
	4 週時	59	-0.43	0.58	-2.3	-0.40	0.6	[-0.57, -0.28]
おくび（げっぷ）	2 週時	36	-0.03	0.49	-1.3	0.00	1.0	[-0.19, 0.13]
	4 週時	36	-0.19	0.59	-1.8	-0.05	1.4	[-0.38, 0.01]
嘔気	2 週時	26	-0.12	0.50	-1.8	-0.05	0.9	[-0.31, 0.08]
	4 週時	26	-0.21	0.65	-2.4	-0.10	1.4	[-0.47, 0.05]
胸やけ	2 週時	38	-0.13	0.55	-1.8	-0.10	1.1	[-0.31, 0.05]
	4 週時	38	-0.23	0.65	-2.3	-0.10	1.3	[-0.44, -0.02]

- a) 観察期及び各評価時期において、全てが「なし（全く症状がない）」の場合は解析対象例数から除いて集計。
b) 「0：なし（全く症状がない）、1：軽度（症状があるが、日常生活に支障はない）、2：中等度（症状があり日常生活に支障はあるが、日常生活の変更の必要はない）、3：高度（症状があり、日常生活の変更を必要とする）」で評価。
c) 「治験薬投与後（治療期 2 週来院時、治療期 4 週来院時）の IBS 症状別重症度スコア」から「本登録判定時の IBS 症状別重症度スコア」を引いて算出。

本邦における臨床試験の結果を IBS の下位分類別にみると、被験者による全般改善効果はいずれの下位分類でも高い改善割合を示した（表 8）。また、便秘型では、排便回数が増加する傾向が認められ、下痢型では、投与 2 週時に便形状スコアが減少する傾向が認められた（表 9、表 10）。

表 8. IBS の下位分類別の被験者による全般改善効果の改善割合（4 週時）

IBS の 下位分類	被験者による全般改善効果の程度 ^{a)}				解析対 象例数	改善 例数 ^{b)}	改善割合 ^{c)} (%) [95%信頼区間]
	-1	0	1	2			
便秘型	0	2	13	3	18	16	88.9 [65.3, 98.6]
下痢型	2	5	17	9	33	26	78.8 [61.1, 91.0]
混合型	0	1	12	3	16	15	93.8 [69.8, 99.8]

- a) 「-1：観察期中に比べ、IBS 症状は悪くなった、0：観察期中に比べ、IBS 症状は変わらない、1：観察期中に比べ、IBS 症状は良くなった、2：観察期中に比べ、IBS 症状は非常に良くなった」で評価。
b) 全般改善効果が「1」及び「2」の合計数
c) 解析対象例数における改善例数の割合

表 9. 排便回数スコアの変化量

IBS の下位分類	時期及び 解析対象例数 ^{a)}	排便回数スコア ^{b)} の変化量 ^{c)}					平均値の 95%信頼区間
		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	
便秘型	2 週時 18	0.21	0.34	-0.4	0.20	1.0	[0.04, 0.37]
	4 週時 18	0.17	0.30	-0.5	0.20	0.7	[0.03, 0.32]
下痢型	2 週時 33	-0.02	0.42	-1.1	0.00	0.7	[-0.16, 0.13]
	4 週時 33	0.09	0.57	-0.9	0.10	1.5	[-0.10, 0.29]
混合型	2 週時 16	0.13	0.43	-0.9	0.25	0.9	[-0.10, 0.36]
	4 週時 16	0.04	0.42	-1.0	0.05	0.6	[-0.18, 0.26]
計	2 週時 67	0.08	0.41	-1.1	0.10	1.0	[-0.02, 0.17]
	4 週時 67	0.10	0.47	-1.0	0.10	1.5	[-0.01, 0.21]

- a) 観察期及び各評価時期において、全てが「なし（全く症状がない）」の場合は解析対象例数から除いて集計。
b) 評価時点直近 7 日間における 1 日の排便回数の平均値。
c) 「治験薬投与後（治療期 2 週来院時、治療期 4 週来院時）の排便回数スコア」から「本登録判定時の排便回数スコア」を引いて算出。

表 10. 便形状スコアの変化量

IBS の下位分類	時期及び 解析対象例数 ^{a)}	便形状スコア ^{b)} の変化量 ^{c)}					平均値の 95%信頼区間
		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	
便秘型	2 週時 18	0.22	1.45	-1.7	0.05	4.5	[-0.49, 0.94]
	4 週時 18	0.09	0.85	-1.1	0.00	2.3	[-0.33, 0.51]
下痢型	2 週時 33	-0.39	0.65	-2.2	-0.30	0.9	[-0.61, -0.16]
	4 週時 33	-0.14	0.67	-1.7	-0.10	1.0	[-0.38, 0.09]
混合型	2 週時 16	0.11	1.29	-1.6	0.05	2.7	[-0.57, 0.79]
	4 週時 16	0.04	1.23	-2.6	0.00	1.9	[-0.61, 0.69]
計	2 週時 67	-0.11	1.10	-2.2	-0.30	4.5	[-0.37, 0.16]
	4 週時 67	-0.04	0.87	-2.6	0.00	2.3	[-0.25, 0.17]

- a) 観察期及び各評価時期において、全てが「なし（全く症状がない）」の場合は解析対象例数から除いて集計。
b) 評価時点直近 7 日間における 1 日で最も代表的な Bristol 便形状スケールの平均値。
c) 「治験薬投与後（治療期 2 週来院時、治療期 4 週来院時）の便形状スコア」から「本登録判定時の便形状スコア」を引いて算出。

有害事象は 14 例 17 件認められ、その発現割合は 20.3%（14 例/69 例）であった（表 11）。これら有害事象のうち 2 例 3 件は、治験薬との因果関係が否定されず副作用と判断された。その内訳は、湿疹 1 例、呼気臭及び過敏症の 2 事象が発現した 1 例であった。湿疹は中等度、過敏症及び呼気臭は軽度であり、湿疹に関しては副作用発現により治験中止、薬による処置がされている。なお、これらの副作用はいずれも回復が確認された。

表 11. 有害事象及び副作用

解析対象例数	69					
	有害事象			副作用		
	発現 件数	発現 例数	発現割合 (%)	発現 件数	発現 例数	発現割合 (%)
全事象	17	14	20.3	3	2	2.9
感染症および寄生虫症	5	5	7.2	0	0	0.0
鼻咽頭炎	4	4	5.8	0	0	0.0
中耳炎	1	1	1.4	0	0	0.0
免疫系障害	1	1	1.4	1	1	1.4
過敏症	1	1	1.4	1	1	1.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	1.4	0	0	0.0
上気道の炎症	1	1	1.4	0	0	0.0
胃腸障害	1	1	1.4	1	1	1.4
呼気臭	1	1	1.4	1	1	1.4
肝胆道系障害	1	1	1.4	0	0	0.0
肝機能異常	1	1	1.4	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	1	1.4	1	1	1.4
湿疹	1	1	1.4	1	1	1.4
腎および尿路障害	1	1	1.4	0	0	0.0
緊張性膀胱	1	1	1.4	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	1.4	0	0	0.0
発熱	1	1	1.4	0	0	0.0
臨床検査	5	5	7.2	0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	2	2.9	0	0	0.0
血圧上昇	1	1	1.4	0	0	0.0
尿中ブドウ糖陽性	1	1	1.4	0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	1.4	0	0	0.0

MedDRA/J Ver.15.0

＜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

本剤の申請後の 2014 年に EMA の HMPC によって、プレゴン及びメントフランを含むハーブ医薬品の毒性に関する提言に関する再評価が開始され、2016 年 7 月に検討結果が示された（https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/public-statement-use-herbal-medicinal-products-containing-pulegone-menthofuran-revision-1_en.pdf（最終確認日：2021 年 3 月 25 日））。その概要は以下のとおりである。

- ・ 近年の毒性試験から、プレゴン及びメントフランが標的とする臓器は肝臓及び腎臓であり、その毒性の作用機序として反応性代謝物の関与が挙げられる。
- ・ 肝臓及び腎臓への毒性は細胞保護作用を示すグルタチオン量が急激に減少したときに、比較的高用量のプレゴンにより引き起こされる。この際、明らかな閾値があることが示

されている。

- ・ 毒性試験において、腫瘍性病変は雌ラットの膀胱及び雌雄マウスの肝臓で観察された。作用機序はプレゴン（及びメントフラン）が細胞毒性を有する反応代謝物へと活性化されることであり、この代謝物は非遺伝毒性である。
- ・ ヒトでの用量と比較して過剰量であるプレゴン及びメントフランの長期にわたる持続的暴露を要する作用機序であることを考慮すると、げっ歯類の腫瘍性病変とヒトでのがん原性との関連性がないことは確かと思われる。
- ・ 市販後医薬品安全性監視に新たなデータはないものの、ヒトでの肝臓毒性とペパーミントオイル又はミントオイルの使用の関連事象はないということが有力な意見である。
- ・ 3 カ月間反復投与毒性試験に基づき、経口投与の無毒性量として 37.5 mg/kg 体重/日を採用した。50 倍の安全域として、許容暴露量の限界を 0.75 mg/kg 体重/日と提案する。したがって、体重 50 kg の成人での 1 日摂取許容量は 37.5 mg/ヒト/日とした。
- ・ 一生涯にわたり長期暴露されたときの安全性を考慮し、生薬製剤としてプレゴンとメントフランの合計量で 37.5 mg/ヒト/日の摂取が許容される。1 年未満の投与であれば、合計量で 75 mg/ヒト/日が許容される。間隔をあけて投与する場合には、総投与日数が 1 年を超えないようにすべきである。

これを受けて、本剤の導入元の CTD（Common Technical Document）が改定され、本薬のクロマトグラフィックプロファイルの規格において、プレゴン及びメントフランのそれぞれの量並びに合計量の規格が変更された。また、申請時には本剤の規格としてクロマトグラフィックプロファイルが設定されていなかったが、本薬と同様の規格が新たに設定された。なお合わせて、本薬のクロマトグラフィックプロファイル（ 、 ）及び純度試験、本剤の含量規格及び についても変更された。

機構は、規格変更後の製剤と臨床試験に使用した製剤との差異、また、規格変更後の製剤の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

臨床試験に用いた製剤は、性状、クロマトグラフィックプロファイルのプレゴン及びメントフランの合計値、並びに の一部を除き、変更後の製剤の規格に適合している。また、臨床試験に用いた製剤は、プレゴンとメントフランの合計値が変更後の製剤の規格を上回っているが、HMPC が公表した 1 日摂取許容量を超えないため、安全性は確保されていると判断している。規格変更後の製剤の規格は、プレゴンとメントフランの合計量の限度値を % とし、さらに、それぞれの量の規格値を % 以下、 % と設定した。これは、欧州における Colpermin の 1 日最大投与量 6 カプセル及び 1 カプセル中のペパーミントオイルの量を考慮し、設定している（6 カプセル×187 mg× %= mg）。本剤の用法・用量は 1 日 3 カプセルであり、HMPC が提言した 1 日摂取許容量以下となるため、安全性に問題はない。

機構は、申請者の説明を踏まえて、提出された臨床試験成績を本剤の審査に使用すること、及び、設定された規格及び試験方法について、問題はないと判断した。

○新添加剤について

製剤には、経口投与における使用前例量を超える新添加剤であるラッカセイ油が含有されている。

機構は、規格及び試験方法については、日本薬局方適合品であり特段の問題はないと判断した。また機構は、安全性についても、提出された資料から今回の使用量における安全性上の問題点はないものと判断した。

○安定性について

「○規格及び試験方法について」で述べたとおり、製剤の規格のうち、クロマトグラフィックプロファイル等は、HMPC の提言を踏まえて申請後に新たに設定された規格である。規格の設定とともに、これらに関する安定性データが追加提出された。

機構は、当該安定性データにおいて、プレゴン及びメントフランの合計量の値が変更された規格を上回っているロットが認められることを踏まえ、承認後には恒常的に規格適合を担保できるのか、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

製剤のクロマトグラフィックプロファイルは申請後に追加した規格であるため、製剤の安定性試験では、参考として原薬の規格への適合性を評価している。しかしながら、製剤の長期保存試験、加速試験及び中間的試験において、保存期間を通して各成分のクロマトグラフィックプロファイルはほぼ変動しなかった。したがって、製造時に規格に適合していれば、恒常的に品質を担保できると考える。

機構は、以上の申請者の説明を踏まえ、プレゴン及びメントフランの合計量の値について、製剤において3年の間に大きな変動がないことから、製造時に規格の範囲内であれば、本剤の保管期間内に規格値を上回り毒性を示すような値になることはないと推察できるため、問題ないと判断した。

機構は、製剤の安定性に関して、苛酷試験が行われていない理由を尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤は、加速試験（40°C/75%RH）3 カ月保存でカプセルが退色し、判定基準に適合しなかったことから、加速試験の保存条件は十分苛酷であると考えた。したがって、加速試験の保存条件よりも苛酷な条件で試験を実施する必要がないと判断し、苛酷試験を実施していない。また、「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る。しかし、本剤は紙箱に入れて流通することから、過度の光

に曝される可能性が低いと判断した。

機構は、有効成分は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た。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から、長期保存試験の結果も踏まえて、苛酷試験を省略することは可能と考えた。

以上より、機構は、本剤の安定性に特段の問題はないと判断した。

○薬理作用及び薬物動態について

薬理作用及び薬物動態の資料については、全て本薬のデータではなく、本薬と異なるペパーミントオイル及びその主要成分である L-メントールを使用した文献が提出されている。機構は、申請者に、本薬と異なるペパーミントオイル等のデータを使用する妥当性について、本薬との相違を明確にした上での説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

提出した資料のペパーミントオイルには、欧州薬局方 Peppermint oil、英国薬局方 Peppermint oil のほか、成分組成の示されたペパーミントオイル、その他のペパーミントオイルが含まれる。本薬は現在の [] に適合したものであるが、 [] は収載されて以降、基原植物、使用部位及び製法に変更はない。英国薬局方 Peppermint oil は少なくとも 1980 年以降、欧州薬局方と基原植物、使用部位及び製法は同一である。成分組成の示されたペパーミントオイルについては、文献中に示されている成分の測定値はいずれも [] が規定するクロマトグラフィックプロファイルの規格にほぼ適合している。その他のペパーミントオイルについては、文献中に詳細が記されていないため、本薬との相違を示すことはできないが、ペパーミントオイルは長年に亘る使用実績があること、1960 年代には現在の [] による製造方法が確立されていたことを考慮すると、本質に大きな相違はないと考える。以上より、当該文献を申請資料に用いることは妥当である。

機構は、一般に生薬製剤はその基原、使用部位、製法等により本質が変わりうるが、 [] 及び [] は本薬と同一であること、成分組成の示されたペパーミントオイル及びその他のペパーミントオイルはそれらが明確ではないものの、ペパーミントオイルが古くから広く欧州で使用されていることも踏まえると本質に大きな違いがあるものではないことが推察できることから、申請に用いることは差し支えないと判断した。

ただし、機構は、本薬は多成分を含む生薬由来であること、単一成分の結果や特別な条件下での結果であること、本薬の薬理作用及び薬物動態について十分な検討が行われているとは言えないことから、これらの文献は参考情報として取り扱うこととした。

安全性薬理のうち、心血管系及び呼吸系作用に関しては、*l*-メントールが有効成分である胃内投与の液剤ミンクリア内用散布液 0.8%投与時の C_{max} (32.89 ng/mL) から、腸溶性カプセルである本剤の *l*-メントールの C_{max} (■■■■■ µg/mL) を推定した上で、安全性が考察されている。

機構は、投与経路及び剤形が異なるミンクリア内用散布液 0.8%のデータを以て本剤の血中濃度を推定することの適切性は疑問であり、申請者の説明を受け入れることは困難と考える。しかしながら、本剤が欧州において長年の使用経験がある一方で、心血管系及び呼吸系の問題が発生していないことも踏まえ、本剤の安全性薬理について懸念される事項はないと考える。

機構は、 Ca^{2+} チャネル以外のイオンチャネル、受容体等の関与について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- ・ モルモット摘出結腸紐におけるカルバコール誘発収縮に対するペパーミントオイルの収縮抑制作用について、神経伝達遮断薬によって IC_{50} は高濃度側へ移動したが、僅かであったこと (ニ-1-2. ④) から、壁内神経叢の関与は小さいと考えられる。
- ・ モルモット摘出結腸紐及び摘出回腸におけるペパーミントオイルの腸管収縮抑制作用はアドレナリン α 及び β 受容体拮抗薬並びに可溶性グアニル酸シクラーゼ阻害薬の影響を受けなかったこと (ニ-1-2. ④、⑤) から、アドレナリン α 及び β 受容体並びに cGMP の関与は小さいと考えられる。
- ・ モルモット摘出回腸における結果 (ニ-1-2. ⑤) から、ペパーミントオイルの K^{+} チャネルへの直接的な作用はないと考察されたことから、 K^{+} チャネルの関与は小さいと考えられる。
- ・ モルモット摘出回腸において、イソプレナリンによる腸管弛緩作用が非選択的ホスホジエステラーゼ阻害薬により増強したのと同様に、ペパーミントオイルにおいても増強したこと (ニ-1-2. ⑤) から、ペパーミントオイルの腸管収縮抑制作用には細胞内 cAMP 濃度の上昇が関与していると考えられる。
- ・ ラット摘出回腸におけるペパーミントオイルの収縮抑制作用に、壁内神経叢の神経細胞上の 5-HT₃ 受容体及び Na^{+} チャネルを介する細胞内への Na^{+} 流入抑制作用が関与していると考察されていること (参考資料ニ-4) から、ペパーミントオイルの腸管収縮抑制作用に細胞内への Na^{+} 流入の減少が関与していると考えられる。
- ・ *l*-メントールは温度感受性チャネルである TRPM8 (transient receptor potential cation channel subfamily M member 8) に作用する。 Ca^{2+} チャネルを形成する TRPM8 が開口すると細胞内に Ca^{2+} が流入することから、他の文献で認められている消化管平滑筋収縮抑制作用とは相反している。そのため、ヒト結腸での収縮抑制作用における *l*-メントールの Ca^{2+} チャネルに対する作用は TRPM8 を介する作用ではないと考える。また、ヒト

胃体部に TRPM8 mRNA の発現が報告されているが、本剤は小腸下部及び大腸に本薬を送達させる製剤であるので、胃体部に発現している TRPM8 に影響を及ぼすことはない。以上のことから、ペパーミントオイルの収縮抑制作用の一部には、カルシウム拮抗作用以外に、平滑筋細胞内の cAMP 濃度の上昇及び神経細胞内への Na⁺流入の抑制が関与する可能性が考えられる。

機構は、本薬の作用機序には主に Ca²⁺チャネルの抑制が関与していること、それ以外の作用も関与していることが推察可能と考えるが、本薬は多成分を含む生薬由来であること、種々の受容体等に対する作用について十分な検討が行われていないことから、本薬が Ca²⁺チャネル以外に作用することで、効果を示す可能性も否定できないと考える。

機構は、「EMA Assessment Report」にペパーミントオイルがカルシウム拮抗薬の効果に影響する可能性があることと記載されていること、複数の文献において CYP3A4 阻害作用が示唆されていることを踏まえ、薬物相互作用に関する注意喚起の必要性について申請者に検討を求めた。

申請者は以下のように説明した。

「EMA Assessment Report」に、ペパーミントオイルはカルシウム拮抗薬の効果に影響する可能性があることと記載されているが、いずれの外国の添付文書にも、カルシウム拮抗薬に関する注意喚起は記載されていない。ペパーミントオイルは、GF と同等以下で CYP3A4 を阻害することが報告されているが、いずれの外国の添付文書にも、CYP3A4 に関する注意喚起は記載されていない。また、海外において、薬物相互作用に関する副作用報告はない。したがって、添付文書への記載は不要と考えるが、販売店向け情報提供資料に情報を追記する。

機構は、申請者の説明を了承して差し支えないと判断した。

以上より、機構は、本剤の薬理作用及び薬物動態について特段の問題はないと判断した。

○毒性について

「○規格及び試験方法について」で述べたとおり、ペパーミントオイルに含まれるプレゴン及びメントフランによる肝臓及び腎臓への毒性に関し、HMPC による検討結果が示されている。「へ、毒性に関する資料」として提出された資料では、ラット 28 日間反復経口投与毒性試験において軽度の肝細胞の解離又は空胞化（参考資料へー5）、また、ラット 90 日間反復経口投与毒性試験において腎臓の近位尿管上皮細胞の小型の細胞内硝子滴の増加（参考資料へー6）が認められている。

申請者は以下のように説明している。

ラット 28 日間反復経口投与毒性試験において肝細胞の解離又は空胞化が 40 mg/kg/日群及び 100mg/kg/日群で認められたが、その程度は軽度であり、用量依存性も認められず、血

液生化学的検査、器官重量及び剖検所見においてもその他の肝臓に関する所見は認められなかった。また、より長期間のラット、イヌの毒性試験では同様な病理所見は認められなかった。さらに、臨床試験及び市販後副作用において重篤な肝臓に関連した副作用が認められていない。以上より、ヒトに投与した際に同様の所見が発現する可能性は低いと考える。

ラット 90 日間反復経口投与毒性試験において雄ラットで認められた腎臓の近位尿細管上皮細胞の小型の細胞内硝子滴の増加については、実際に雄ラットにペパーミントオイルの含有成分である 1,8-シネオール又は α -リモネンを 28 日間反復経口投与したとき、 α 2 μ -グロブリン蓄積が認められたという報告がある (Toxicol Lett. 1995;80(1-3):147-152)。したがって、本剤のラット 90 日間経口投与毒性試験で認められたこの所見の一部は、本剤に含まれる 1,8-シネオール及び α -リモネンによるものであると推察される。 α 2 μ -グロブリンを有するのはラットの雄だけであること (Toxicol Lett. 1995;80(1-3):147-152) から、ラットで認められた α 2 μ -グロブリン腎症はラットの雄に特異的な毒性所見であると考えられる。また、本剤を用いたマウス、ラットの雌及びイヌにおける反復投与毒性試験においても腎臓に関する同様の毒性所見は認められていない。さらに、臨床試験及び市販後副作用において重篤な腎臓に関連した副作用は認められていない。以上のことから、ヒトでは同様な腎臓変性は発現しないものと推察される。

機構は、以下のように考える。

肝臓における器質的な変化は再現性に乏しい変化であること、臨床試験及び現在までの市販後副作用報告において重篤な肝臓に関連した副作用が認められていないことから、肝臓に認められた所見について毒性学的意義は乏しいと判断することは可能と考える。

ラット 90 日間反復経口投与毒性試験にて雄ラットで認められた腎臓における変化は、 α 2 μ -グロブリン腎症に関連した所見であると推察できる。 α 2 μ -グロブリン腎症は、性成熟した雄ラットにおいてアンドロゲン制御下で合成される α 2 μ -グロブリンが薬物と結合し近位尿細管上皮に異常に蓄積する病態であり、 α -リモネンは代表的な α 2 μ -グロブリン腎症を引き起こす薬物である (新毒性病理組織学.西村書店.2017年.P.313)。 α 2 μ -グロブリンはヒトや他の動物種には存在しないことから、ラットで認められた α 2 μ -グロブリン腎症はヒトへの外挿性はないとされている (Toxicol Pathol.2007;35:533-540)。以上のことから、臨床試験及び現在までの市販後副作用報告において腎障害を示唆する報告件数の増加等も認められていないことも踏まえ、ヒトへの外挿性は低い変化であると考ええる。

以上より、機構は、本剤の毒性について特段の問題はないと判断した。

○有効性について

国内臨床試験では、IBS 症状別重症度スコアの変化に比べ、排便回数スコアは便秘型、便形状スコアは下痢型の 2 週時にしか変化が認められなかった。機構は、症状別スコアと便に関するスコアの変化の傾向に差異が生じた理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

IBS 症状別重症度スコアの解析対象例数は、69 例中 55～69 例と、各症状の変化量を検出するうえで十分な検出力を有していたと考えられた。一方、排便回数スコア及び便形状スコアは評価項目の特徴から IBS の下位分類毎に集計解析する必要があるため、解析対象例数は 69 例中、便秘型が 18 例、下痢型が 35 例、混合型が 16 例であり、検出力が低下したことが要因として考えられた。

機構は、国内臨床試験において、IBS 症状別重症度スコアのうち、おくび、嘔気、胸やけ等で、他の項目に比較して改善が乏しい傾向が見られた理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

IBS 患者では、下部消化管症状以外に、悪心、嘔吐、胸やけなどの上部消化管症状が現れることがある。おくび、嘔気、胸やけの症状に対しては、一般的に、防御因子増強剤、制酸剤、健胃消化剤、消化管運動調節剤（消化管運動亢進作用）、胃酸分泌抑制剤が効果を示すが、ペパーミントオイルにこれらの作用はないため、おくび、嘔気、胸やけの症状に対して、他の項目に比較して改善が乏しい傾向が認められたと考えられる。

機構は、国内外の臨床試験成績から、本剤は IBS の全般的症状に対し、一定程度の効果はあると考える。しかしながら、排便頻度及び便形状に対する本剤の効果は、明確ではないと考える。また、同様に、申請時の効能・効果に設定されている各症状に対する本剤の効果は確認できていないと考える。

○安全性について

本剤の安全性に関しては、薬理試験及び薬物動態試験において薬物相互作用、毒性試験において肝毒性及び腎毒性が懸念されている。機構は、これらについて、示された臨床試験成績及び海外市販後副作用の集積状況から、現時点で臨床使用において問題はないと考える。しかしながら、本邦における使用成績は限られているため、製造販売後の使用成績調査において、本剤の使用実態下の安全性を確認し、必要に応じて適切な対策を講じる必要があると考える。

◎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

申請時の効能・効果は、「過敏性腸症候群による次の諸症状の改善：腹痛又は腹部不快感、腹部膨満感、腹鳴、鼓腸（ガスがたまる）、残便感、急な便意、排便時のいきみ、下痢、便秘」と設定されていた。機構は、「○有効性について」の項で記載したとおり、国内外の臨床試験成績からは、特定の症状に対する効果は確認できないと考えること、また、IBS の診断には他の器質的な疾患であることを除外する必要がある自己判断が困難であるため以前に医師の診断・治療を受けた人に限るべきと考えることから、再検討を求めた。

申請者は、既承認品目セレキノソ S と同じ効能・効果である「過敏性腸症候群の次の諸症状の緩和：腹痛又は腹部不快感を伴い、繰り返し又は交互に現れる下痢及び便秘（以前に医師の診断・治療を受けた人に限る。）」と変更すると述べた。

機構は、変更後の効能・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・用量は、欧州で承認されている同一の製剤の用法・用量を基に「成人（15歳以上）1回1カプセル、1日3回服用」と設定されていた。

機構は、服用時期について明確にするよう検討を求めた。

申請者は、スイスで承認販売されている Colpermin の添付文書に「本剤を食事と同時に服用することはできるだけ避けてください。」と記載されていることを踏まえ、服用時期を「食前又は食間」と規定した。

機構は、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）に基づき、ガイドライン、本剤の臨床試験成績、スイス、英国、ドイツで販売されている本剤の添付文書、セレキノソ S の添付文書を参考に設定された。

機構は、本剤の承認によって、本邦で IBS の効能をもつ要指導・一般用医薬品が複数存在することになるため、本剤と同じ効能をもつ薬の併用について、注意喚起することを求めた。また、ペパーミントオイルやメントールは、食品やサプリメントにも含まれているため、注意事項を設定する必要はないか検討を求めた。

申請者は以下のように述べた。

添付文書の「してはいけないこと」に、本剤を使用している間は「過敏性腸症候群（IBS）の症状改善薬」を服用しない旨を追記する。

ペパーミントオイルやメントールを含む食品との併用については、次のように考える。国際精油香料貿易協会、国際食品香料工業協会（米国食品香料製造業者協会、欧州食品香料協会、日本香料工業会）から提供されたデータをもとに報告された文献において、食品としてのペパーミントオイルの推定摂取量は 3.2 mg/ヒト/日と報告されている（Food Chem Toxicol. 2020;135:110870）。これは、本剤中のペパーミントオイルの 1 日服用量 561 mg の 0.57% であり、極微量である。一方、平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金（食品の安全性安全確保推進研究事業）「食品添加物の安全性確保のための研究」から、食品としてのメントールの推定摂取量は 3.3 mg/ヒト/日と報告されている。これは本剤中のメントールの 1 日服用量 ■■■ mg の ■■■ % であり、極微量である。また、外国の添付文書においても、食品やサプリメントとの併用に関する注意喚起はなされていない。以上のことから、食品のペパーミントオイルやメントールの含量は、本剤の有効性及び安全性に影響しないと考えられる

ことから、ペパーミントオイルやメントールを含む食品との併用に関する注意事項を設定する必要はないと判断した。

一方、IBS に効用があるように宣伝されたペパーミントオイル含有のダイエタリー・サプリメントには、ペパーミントオイルを多く含む可能性があることから、本剤との併用は望ましくないと考える。しかしながら、これらのダイエタリー・サプリメントの出店数は限られていることから、併用に関する注意事項を添付文書に記載せずに、販売店向け情報提供資料の Q&A にて注意喚起を行う。

機構は、併用に関する申請者の説明及び対応を含め、本剤の使用上の注意に特段の問題はないと判断した。

○適正使用及び情報提供資料について

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。

IBS においては、薬剤師による薬の情報提供のみだけでなく、IBS の病態及び分類、発症に影響する食事、生活習慣やストレスのケア等についても情報提供が必要と考えられることから、これらについて、使用者向け及び薬局・販売店向け情報提供資料に記載されている。また、本剤の対象は、以前に医師により器質的疾患が除外され、IBS の診断・治療を受けた人に限られることから、添付文書の記載項目のほか、チェックシートの冒頭に再発であることを確認する項目が設けられている。さらに、過去に IBS と診断された後、長期間医療機関を受診しておらず、今回の症状が IBS によるものか明確ではない人も除外できるようにチェックシートが作成されている。

機構は、本剤の用法・用量は食前又は食間の服用であるが、食後に服用した場合の有効性及び安全性に及ぼす影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤を食事とともに投与したスウェーデンにおけるプラセボ及び実薬対照二重盲検比較試験 (Opmeer, 1989;34:55-57) では、本剤投与群の症状重症度スコア、患者による全般評価において治療効果が認められており、本剤投与群とプラセボ投与群の間で、副作用の発現割合に統計学的に有意な差は認められなかった (本剤投与群に認められた副作用: 30 例中口内乾燥 4 件、霧視 1 件、胸やけ 1 件)。このことから、本剤を食後投与した場合の有効性及び安全性について、問題はないと考える。

しかしながら、スイスの添付文書において、「本剤を食事と同時に服用することはできるだけ避けてください。これはカプセルが早く溶解し、放出されたペパーミントオイルが胸やけを引き起こすことがあるからです。」と記載されていることから、本剤を食後に服用した場合、胸やけを引き起こす可能性があると考え。そのため、その旨を添付文書にて注意喚起する。

機構は、スウェーデンにおける臨床試験成績は症例数が限られており、これを以て本剤の

食後服用時の有効性及び安全性について判断することは困難と考える。しかし、本剤を食後服用した場合、胸やけが発現する可能性があるとして海外の添付文書で注意喚起されていることを踏まえ、本邦の添付文書においても同様に注意喚起するとの申請者の回答を了承した。

機構は、以上より、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られる。したがって、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. 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であることから、再審査期間は4年、要指導医薬品に該当すると判断する。

〔効能・効果〕 過敏性腸症候群の次の諸症状の緩和：腹痛又は腹部不快感を伴い、繰り返し又は交互に現れる下痢及び便秘（以前に医師の診断・治療を受けた人に限る。）

〔用法・用量〕 成人（15歳以上） 1回1カプセルを食前又は食間に1日3回服用