

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領(1998年9月)に準拠して作成(一部2018に準拠)

トロンボキサン合成酵素阻害剤

気管支喘息治療剤

**ドメナン<sup>®</sup>錠 100mg**

**ドメナン<sup>®</sup>錠 200mg**

**DOMENAN<sup>®</sup> Tablets 100mg · DOMENAN<sup>®</sup> Tablets 200mg**

[オザグレル塩酸塩水和物錠]

剤形	フィルムコート錠
規格・含量	ドメナン <sup>®</sup> 錠 100mg : 1錠中 オザグレル塩酸塩水和物 100mg 含有 ドメナン <sup>®</sup> 錠 200mg : 1錠中 オザグレル塩酸塩水和物 200mg 含有
一般名	和名 : オザグレル塩酸塩水和物 (JAN) 洋名 : Ozagrel Hydrochloride Hydrate (JAN) ozagrel (INN)
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造・輸入承認年月日 : 1992年3月27日 薬価基準収載年月日 : 1992年5月22日 発売年月日 : 1992年6月1日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元 : <b>キッセイ薬品工業株式会社</b>
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	TEL. : FAX. :

本IFは2022年8月改訂(第1版)の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

右のGS1バーコードより「添文ナビ」アプリからもアクセスいただけます。

®:登録商標



(01)14987051442122

# IF 利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

### 2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。

### 3. IF の様式・作成・発行

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

### 4. IF の利用にあたって

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

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

# 目 次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	1
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	2
(1) 和名	2
(2) 洋名	2
(3) 名称の由来	2
2. 一般名	2
(1) 和名 (命名法)	2
(2) 洋名 (命名法)	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名 (命名法)	2
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	
1. 有効成分の規制区分	3
2. 物理化学的性質	3
(1) 外観・性状	3
(2) 溶解性	3
(3) 吸湿性	3
(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点	3
(5) 酸塩基解離定数	3
(6) 分配係数	4
(7) その他の主な示性値	4
3. 有効成分の各種条件下における安定性	4
4. 有効成分の確認試験法	4
5. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	5
(1) 剤形の区別及び性状	5
(2) 製剤の物性	5
(3) 識別コード	5
2. 製剤の組成	5
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	5
(2) 添加剤	5
3. 製剤の各種条件下における安定性	6
4. 混入する可能性のある夾雑物	7
5. 溶出試験	7
6. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
7. 製剤中の有効成分の定量法	7
8. 容器の材質	7
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	8
2. 用法及び用量	8
3. 臨床成績	8
(1) 臨床効果	8
(2) 臨床薬理試験: 忍容性試験	8
(3) 探索的試験: 用量反応探索試験	8
(4) 検証的試験	9
1) 無作為化平行用量反応試験	9
2) 比較試験	9
3) 安全性試験	9
4) 患者・病態別試験	9
(5) 治療的使用	10
1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	10
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	10
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11
2. 薬理作用	11
(1) 作用部位・作用機序	11
(2) 薬効を裏付ける試験成績	11
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	14
(1) 治療上有効な血中濃度	14
(2) 最高血中濃度到達時間	14
(3) 通常用量での血中濃度	14
(4) 中毒症状を発現する血中濃度	14
2. 薬物速度論的パラメータ	15
(1) 吸収速度定数	15
(2) バイオアベイラビリティ	15
(3) 消失速度定数	15
(4) クリアランス	15
(5) 分布容積	15
(6) 血漿蛋白結合率	15
3. 吸収	15
4. 分布	16
(1) 血液-脳関門通過性	16
(2) 胎児への移行性	16
(3) 乳汁中への移行性	16
(4) 髄液への移行性	16
(5) その他の組織への移行性	16
5. 代謝	17
(1) 代謝部位及び代謝経路	17
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	17
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	17
(4) 代謝物活性の有無及び比率	18
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	18

6. 排泄	18	X. 取扱い上の注意等に関する項目	
(1) 排泄部位	18	1. 有効期間又は使用期限	29
(2) 排泄率	18	2. 貯法・保存条件	29
(3) 排泄速度	18	3. 薬剤取扱い上の注意点	29
7. 透析等による除去率	18	4. 承認条件	29
(1) 腹膜透析	18	5. 包装	29
(2) 血液透析	18	6. 同一成分・同効薬	29
(3) 直接血液灌流	18	7. 国際誕生年月日	29
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>		8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	29
1. 警告内容とその理由	19	9. 薬価基準収載年月日	29
2. 禁忌内容とその理由	19	10. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の 年月日及びその内容	29
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	19	11. 再審査結果，再評価結果公表年月日及び その内容	29
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	19	12. 再審査期間	29
5. 重要な基本的注意とその理由	19	13. 長期投与の可否	29
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	20	14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	29
(1) 合併症・既往歴等のある患者	20	15. 保険給付上の注意	30
(2) 腎機能障害患者	20	<b>XI. 文献</b>	
(3) 肝機能障害患者	20	1. 引用文献	31
(4) 生殖能を有する者	20	2. その他の参考文献	32
(5) 妊婦	20	<b>XII. 参考資料</b>	
(6) 授乳婦	20	主な外国での発売状況	33
(7) 小児等	21	<b>XIII. 備考</b>	
(8) 高齢者	21	その他の関連資料	34
7. 相互作用	21		
(1) 併用禁忌とその理由	21		
(2) 併用注意とその理由	21		
8. 副作用	22		
(1) 重大な副作用と初期症状	22		
(2) その他の副作用	22		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	25		
10. 過量投与	26		
11. 適用上の注意	26		
12. その他の注意	26		
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>			
1. 一般薬理	27		
2. 毒性	27		
(1) 単回投与毒性試験	27		
(2) 反復投与毒性試験	27		
(3) 生殖発生毒性試験	28		
(4) その他の特殊毒性	28		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

1977年 Moncada らにより、イミダゾールにトロンボキサン (TX) 合成酵素阻害作用があることが報告され、さらに1978年 Yoshimoto らにより、1-(カルボキシアルキル) イミダゾール誘導体、特に1-(カルボキシヘプチル) イミダゾールが強力かつ選択的なTX合成酵素阻害作用を有することが明らかにされた。

キッセイ薬品工業株式会社と小野薬品工業株式会社は、1978年よりTX合成酵素阻害剤に関する共同研究を開始し、強力なTX合成酵素阻害作用を有し、種々の安全性試験でも毒性学的に問題がないオザグレル塩酸塩水和物が合成された。

近年、化学伝達物質の気管支喘息における関与について多くの研究がなされ、トロンボキサン A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) は気管支喘息の基本的病態である気道過敏性の亢進に重要な役割を担っていること、気管支喘息の重要な化学伝達物質であるロイコトリエン C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, 及び血小板活性化因子 (PAF) の気道収縮作用がTXA<sub>2</sub>を介して発現することなどが明らかにされた。また、気管支喘息患者の血漿中及び気管支・肺胞洗浄液中のTXB<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>代謝産物) 濃度が健康成人に比して高値を示すことが明らかにされたことを背景に、オザグレル塩酸塩水和物 (ドメナン錠) の気管支喘息に対する研究が進められた。その結果、薬効・薬理試験で明らかな抗喘息効果が認められ、臨床試験でも気管支喘息に対する有効性、安全性、有用性が確認され、1992年3月27日「気管支喘息」の効能・効果で製造承認を得た。

その後の市販後調査においても有効性・安全性の面で特に問題は認められず、2004年9月9日に再審査を終了し、現在に至っている。

### 2. 製品の特徴及び有用性

ドメナン錠は、気管支喘息の基本的病態である気道過敏性の亢進作用を有するTXA<sub>2</sub>の産生を選択的に抑制する新しいタイプの気管支喘息治療剤であり、下記の特徴を有する。

1. トロンボキサン合成酵素を選択的に阻害する。
2. 気管支喘息の基本的病態である気道過敏性を改善する。
3. 副作用発現率は2.0% (154例 / 7,694例, 194件) である。

主なものは, AST (GOT)・ALT (GPT) の上昇等 25 件 (0.32%), 嘔気 21 件 (0.27%), そう痒 16 件 (0.21%), 発疹 12 件 (0.16%), 胃・腹部不快感 9 件 (0.12%), 出血傾向 9 件 (0.12%) などである。  
(再審査終了時)

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名：ドメナン<sup>®</sup>錠 100mg  
ドメナン<sup>®</sup>錠 200mg

(2) 洋名：DOMENAN<sup>®</sup> Tablets 100mg  
DOMENAN<sup>®</sup> Tablets 200mg

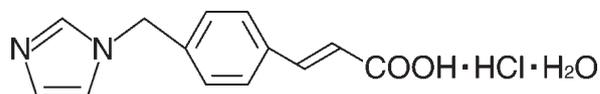
(3) 名称の由来：

### 2. 一般名

(1) 和名（命名法）：オザゲレル塩酸塩水和物（JAN）  
(2) 洋名（命名法）：Ozagrel Hydrochloride Hydrate（JAN）  
ozagrel（INN）

### 3. 構造式又は示性式

構造式：



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · HCl · H<sub>2</sub>O  
分子量：282.72

### 5. 化学名（命名法）

(*E*)-3-[*p*-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)phenyl]-2-propenoic acid hydrochloride monohydrate

### 6. 慣用名，別名，略号，記号番号

OKY-046 · HCl（開発記号）

### 7. CAS 登録番号

82571-53-7（ozagrel）  
78712-43-3（ozagrel hydrochloride）

### III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

2. 物理化学的性質

該当しない

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、酸味及び苦味がある。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒に対する溶解度 (25℃)

溶媒	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の表現
メタノール	225	溶けやすい
水	94	やや溶けやすい
エタノール (95)	25.3	やや溶けにくい
アセトン	$1.25 \times 10^{-1}$	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	$3.3 \times 10^{-4}$	ほとんど溶けない

2) 各種 pH 緩衝液に対する溶解度

pH	溶解度 (mg/mL)
1.2：日本薬局方崩壊試験の第 1 液	154
4.0：酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (0.05mol/L)	211
6.8：日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液 (1 → 2)	238
水：日本薬局方精製水	181
8.0：薄めた McIlvaine 緩衝液	212

(3) 吸湿性

ほとんど吸湿性を示さない。

吸湿率 (室温)

放置時間	相対湿度 (RH)			
	52%	72%	80%	91%
4 時間後	0.1% 以下	0.1% 以下	0.1% 以下	0.1% 以下
1 日後	同上	同上	同上	同上
5 日後	同上	同上	同上	同上
10 日後	同上	同上	同上	同上

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点：227 ~ 233℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

カルボキシル基の pKa=3.86 (中和滴定法)

イミダゾール基の pKa=6.62 (中和滴定法)

(6) 分配係数

各 pH ともほとんど水層に分配し、アルカリ側では特にその度合いが大きい。

本品の n-オクタノールと各 pH の緩衝液との間の分配係数

緩衝液の pH	2.0	4.2	6.8	9.0
分配係数 (n-オクタノール/水)	0.073	0.171	0.123	0.017

(7) その他の主な示性値

紫外吸収スペクル：269～273nm に吸収の極大を示す。

3. 有効成分の各種条件下における安定性

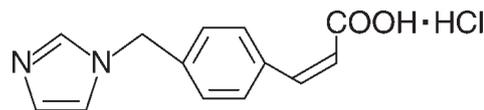
(1) 各種条件下における安定性

保存条件	保存形態	保存期間	外観	定量%	結果
40℃	ガラス瓶, 遮光, 密栓	3 か月	白色	100.3	変化なし
25℃, 75% RH	ガラスシャーレ, 遮光, 蓋開放	3 か月	白色	100.8	変化なし
40℃, 75% RH	ガラスシャーレ, 遮光, 蓋開放	3 か月	白色	99.7	変化なし
60℃, 80% RH	ガラスシャーレ, 遮光, 蓋開放	3 か月	白色	99.7	変化なし
1800lx	ガラスシャーレ	4 週間	白色	98.8	変化なし
25℃, 75% RH	ガラス瓶, 遮光, 密栓	24 か月	白色	100.2	変化なし

\* 開始時の外観は白色、定量値は開始時のオザゲレル塩酸塩水和物を 100% として表した。

(2) 強制分解による生成物

光に対する本品の分解物はオザゲレル塩酸塩のシス体である。



(Z)-3-[p-(1H-imidazol-1-ylmethyl)phenyl]-2-propenoic acid hydrochloride

4. 有効成分の確認試験法

- 1) 呈色沈殿反応
- 2) 紫外吸収スペクトル
- 3) 赤外吸収スペクトル
- 4) 日局塩化物定性反応 (2)

5. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別及び性状

販売名		ドメナン錠 100mg	ドメナン錠 200mg
外形	表面		
	裏面		
	側面		
直径 (mm)		約8.2	約9.2
厚さ (mm)		約3.6	約4.1
質量 (mg)		約188	約260
色 調		白色	白色
識別コード			

#### (2) 製剤の物性

フィルムコート錠（酸味及び苦味防止の目的でフィルムコーティングしている）

#### (3) 識別コード

ドメナン錠 100mg： 

ドメナン錠 200mg： 

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

ドメナン錠.100mg：1錠中にオザゲレル塩酸塩水和物100mg含有

ドメナン錠 200mg：1錠中にオザゲレル塩酸塩水和物 200mg含有

#### (2) 添加剤

ドメナン錠 100mg：乳糖水和物，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，マクロゴール，ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール

ドメナン錠 200mg：乳糖水和物，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール

### 3. 製剤の各種条件下における安定性

#### ドメナン錠 100mg :

長期安定性 (B法:25℃, 75% RH) 最終包装形態 (PTP包装, アルミピロー, 紙箱)

期間 項目	開始時	3か月	6か月	9か月	12か月	18か月	24か月
外観	白色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量(%)	99.8 (100)	101.1 (101.3)	100.7 (100.9)	102.5 (102.7)	101.6 (101.8)	102.2 (102.4)	99.4 (99.6)

40℃ : ガラス瓶, 遮光, 密栓

期間 項目	開始時	1か月	2か月	3か月
外観	白色	変化なし	変化なし	変化なし
定量(%)	99.0 (100)	101.2 (102.2)	99.4 (100.4)	99.9 (100.9)

60℃ : ガラス瓶, 遮光, 密栓

期間 項目	開始時	1週間	2週間	4週間
外観	白色	白色	微黄色	微黄色
定量(%)	99.2 (100)	99.9 (100.7)	99.7 (100.5)	99.9 (100.7)

25℃, RH75% : ガラスシャーレ, 遮光, 蓋開放

期間 項目	開始時	1か月	2か月	3か月
外観	白色	変化なし	変化なし	変化なし
定量(%)	99.0 (100)	101.2 (102.2)	101.6 (102.6)	99.1 (100.1)

40℃, RH75% : ガラスシャーレ, 遮光, 蓋開放

期間 項目	開始時	1か月	2か月	3か月
外観	白色	微黄色	微黄褐色	微黄褐色
定量(%)	99.0 (100)	100.4 (101.4)	100.0 (101.0)	100.8 (101.8)

1800ルクス : ガラスシャーレ

期間 項目	開始時	1週間	2週間	4週間
外観	白色	変化なし	変化なし	変化なし
定量(%)	99.0 (100)	98.1 (99.1)	100.1 (101.1)	100.4 (101.4)

40℃, RH75% : 最終包装形態  
(PTP, アルミピロー, 紙箱)

期間 項目	開始時	1か月	2か月	3か月
外観	白色	変化なし	変化なし	変化なし
定量(%)	99.2 (100)	98.6 (99.4)	100.1 (100.9)	100.5 (101.3)

40℃, RH75% : 最終包装形態  
(白色ポリエチレン瓶, 紙箱)

期間 項目	開始時	1か月	2か月	3か月
外観	白色	変化なし	変化なし	変化なし
定量(%)	99.2 (100)	98.8 (99.6)	99.0 (99.8)	100.7 (101.5)

#### ドメナン錠 200mg :

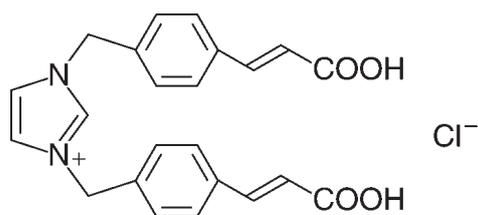
室温 : 最終包装形態  
(PTP, アルミピロー, 紙箱)

期間 項目	開始時	1か月	3か月	6か月
外観	白色	変化なし	変化なし	変化なし
定量(%)	102.5 (100)	101.3 (98.8)	102.4 (99.9)	101.7 (99.2)

40℃, RH75% : 最終包装形態  
(PTP, アルミピロー, 紙箱)

期間 項目	開始時	1か月	3か月	6か月
外観	白色	変化なし	変化なし	変化なし
定量(%)	102.5 (100)	99.6 (97.2)	99.7 (97.3)	101.5 (99.0)

4. 混入する可能性のある夾雑物



1,3-Bis[*p*-(*E*)-2-carboxyphenyl]phenylmethyl]imidazolium chloride

5. 溶出試験

局外規第三部「オザゲレル塩酸塩 100mg・200mg 錠」の溶出試験法による

[方法] 日局 溶出試験法第2法（パドル法）により試験を行う。

[条件] 回転数：50 回転 / 分

試験液：水 900mL

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
100mg	15 分	15 ~ 45%
	45 分	45 ~ 75%
	120 分	75%以上
200mg	15 分	10 ~ 40%
	45 分	40 ~ 70%
	120 分	85%以上

6. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 呈色沈殿反応
- (2) 紫外吸収スペクトル
- (3) 日局塩化物定性反応 (2)

7. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

8. 容器の材質

PTP 包装

PTP：アルミニウム，ポリ塩化ビニル

ピロー：アルミニウム，ポリエチレン，ポリプロピレン

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

気管支喘息

### 2. 用法及び用量

通常, 成人にはオザグレル塩酸塩水和物として 1 日量400mg を朝食後及び就寝前の 2 回に分けて経口投与する。

なお, 年齢, 症状により適宜増減する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果<sup>1~13)</sup>

- 1) 成人気管支喘息に対する二重盲検比較臨床試験において, 本剤の有用性が認められている。
- 2) 二重盲検比較試験を含む臨床試験において, 有用以上と判定された症例は 582 例中 266 例 (45.7%) である。

#### (2) 臨床薬理試験：忍容性試験<sup>14)</sup>

健康成人 14 名を対象にオザグレル塩酸塩水和物を 5, 10, 25, 50, 100, 200 及び 400mg の 7 用量で単回投与試験を行った。その結果, 6 名に出血時間の軽度延長を認めた以外, いずれの用量においても安全性に問題のないことを確認した。また, 健康成人 5 名にオザグレル塩酸塩水和物 1 回 200mg, 1 日 3 回, 5 日間連続経口投与した連続投与試験でも, 単回投与試験と同様, 出血時間の延長以外は安全性に問題のないことを確認した。

福島雅夫ほか：基礎と臨床 24 (6)：3215-3237, 1990

注) 本剤の用法及び用量は「通常, 成人にはオザグレル塩酸塩水和物として 1 日量 400mg を朝食後及び就寝前の 2 回に分けて経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。」である。

#### (3) 探索的試験：用量反応探索試験<sup>2)</sup>

成人気管支喘息患者 102 例を対象に, 本剤 400mg/ 日群 (1 回 100mg 1 日 4 回) と 800mg/ 日群 (1 回 200mg 1 日 4 回) で, 4 週間投与して比較試験を行った。その結果, 400mg/ 日群の全般改善率は 40.4% (19/47 例), 800mg/ 日群は 38.9% (14/36 例) であった。副作用はそれぞれ 7.4% (4/54 例) と 2.1% (1/48 例) 発現したが臨床上特に問題となるものはなかった。

また, 成人気管支喘息患者 20 例を対象に, 本剤 200mg/ 日 (1 回 50mg 1 日 4 回) を 4 週間投与後, 400mg/ 日 (1 回 100mg 1 日 4 回) に増量し, 4 週間投与して比較した。その結果, 200mg/ 日投与期間中の全般改善率は 5.0% (1/20 例) であり, 400mg/ 日に増量することにより 55.0% (11/20 例) に上昇した。

牧野荘平ほか：医学と薬学 24 (1)：151-162, 1990

注) 本剤の用法及び用量は「通常, 成人にはオザグレル塩酸塩水和物として 1 日量 400mg を朝食後及び就寝前の 2 回に分けて経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。」である。

#### (4) 検証的試験

##### 1) 無作為化平行用量反応試験<sup>3)</sup>

成人気管支喘息患者 266 例を対象に、本剤 1 回 100mg 1 日 4 回 (400mg/日:L 群) と 1 回 200mg 1 日 2 回 (400mg/日:H 群) 及びプラセボ (P 群) を 4 週間投与にて二重盲検比較試験を行った。その結果、全般改善率は P 群 16.5% (13/79 例)、L 群 42.5% (34/80 例)、H 群 48.1% (39/81 例) であり、L 群、H 群とも P 群より有意に優れていた。副作用は P 群 2.3% (2/87 例)、L 群 1.1% (1/90 例)、H 群 2.2% (2/89 例) にみられた。これらの結果より、本剤の至適用法・用量は服用上の簡便さも考慮して、400mg/日を朝食後及び就寝前の 2 回に分けて経口投与することが適当であると判断された。

宮本昭正ほか：医学のあゆみ 154(5・6)：385-406, 1990

注) 本剤の用法及び用量は「通常、成人にはオザゲレル塩酸塩水和物として 1 日量 400mg を朝食後及び就寝前の 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

##### 2) 比較試験<sup>1)</sup>

成人気管支喘息患者 234 例を対象に、本剤 400mg/日 (1 回 200mg 朝食後及び就寝前) を 8 週間投与し、アゼラスチン塩酸塩を比較対照薬とした二重盲検比較試験において本剤の有効性が確認された。

牧野荘平ほか：臨床医薬 6(10)：2131-2166, 1990

##### 3) 安全性試験<sup>10~13)</sup>

本剤 400mg/日 (1 回 200mg 朝食後及び就寝前) にて、成人気管支喘息患者 25 例を対象に 24 週間以上、23 例を対象に 20~52 週間、24 例を対象に 8~52 週間、22 例を対象に 24 週間以上長期投与した臨床試験において、重篤な副作用及び本剤の長期投与に起因すると考えられる安全性上の問題は認められなかった。

滝島 任ほか：診療と新薬 27(6)：1049-1063, 1990

高橋昭三ほか：臨床医薬 6(6)：1241-1263, 1990

中島道郎ほか：診療と新薬 27(5)：767-789, 1990

長野 準ほか：診療と新薬 27(6)：1065-1076, 1990

##### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

使用成績調査で有効性解析対象症例 6,589 例における改善率は 64.2%であった。一方、安全性解析対象症例 6,710 例中 106 例 131 件に副作用が認められ、副作用発現率は 1.6%であった。

長期使用に関する特別調査で、1年以上使用された有効性解析対象症例 159 例における改善率は 49.1%であった。一方、安全性解析対象症例 301 例中 19 例 22 件に副作用が認められ、副作用発現率は 6.3%であった。

1998 年 6 月に再審査申請を行った結果、2004 年 9 月に薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

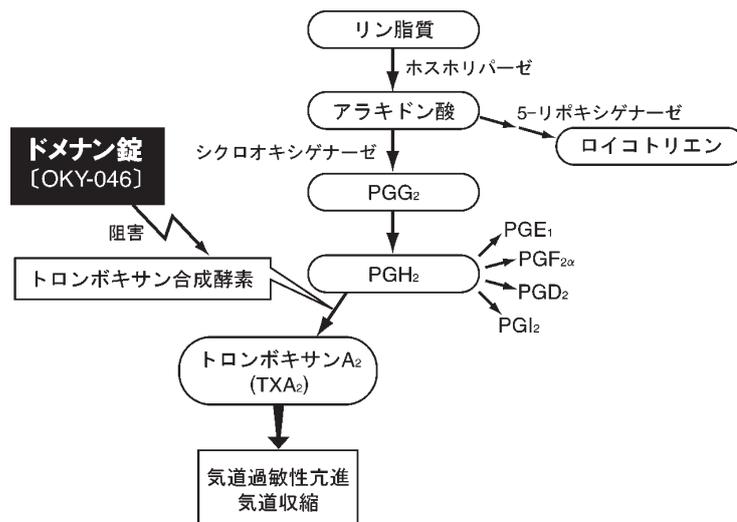
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

なし

2. 薬理作用

### (1)作用部位・作用機序

本剤はトロンボキサン合成酵素を選択的に阻害してトロンボキサン A<sub>2</sub> の産生を抑制することにより、気管支喘息の基本的病態である気道過敏性を抑制し、また、気道収縮も抑制する。



### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### 1) アラキドン酸代謝酵素に対する作用<sup>15~17)</sup>

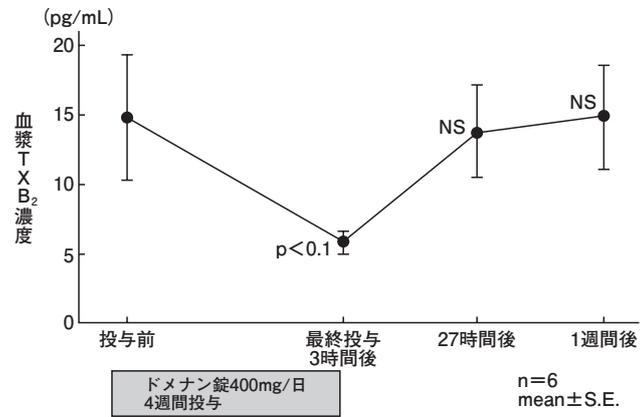
トロンボキサン (TX) 合成酵素に対し強い阻害作用を示し、その 50% 阻害濃度はヒト血小板、ウサギ肺及び血小板で 4 ~ 21nM, モルモット肺では 3.4μM である。シクロオキシゲナーゼ, プロスタグランジン (PG) I<sub>2</sub> 合成酵素, PGE<sub>2</sub> 合成酵素及び 5-リポキシゲナーゼには 1mM の高濃度でも影響を及ぼさない (*in vitro*)。

TX 合成酵素及び他のアラキドン代謝系酵素に及ぼす影響

酵 素	起 源	50% 抑制濃度
TX 合成酵素	ウサギ肺	4nM
	ウサギ血小板	4 ~ 21nM
	ヒト血小板	4nM
	モルモット肺	3.4μM
シクロオキシゲナーゼ	ヒツジ精嚢腺	>1mM
PGI <sub>2</sub> 合成酵素	ウシ大動脈	>1mM
PGE <sub>2</sub> 合成酵素	ヒツジ精嚢腺	>1mM
5-リポキシゲナーゼ	ラット好塩基性白血球	>1mM

## 2) TXA<sub>2</sub> 産生抑制作用

a) 気管支喘息患者に経口投与すると、血漿中 TXA<sub>2</sub> 量の低下傾向が認められる<sup>18)</sup>。

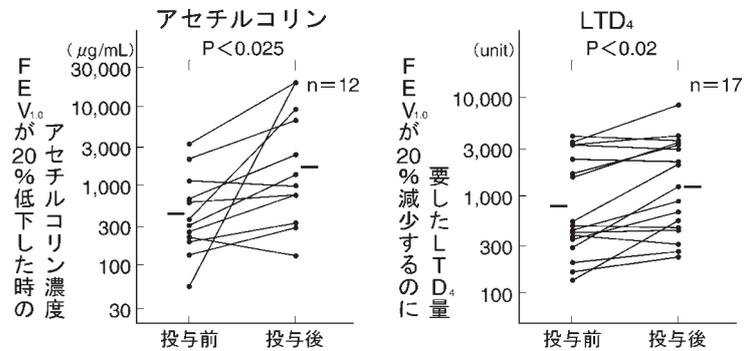


試験方法：成人気管支喘息患者 6 例に本剤 1 日 400mg/ 日 (1 回 200mg, 1 日 2 回投与) 4 週間経口投与後に末梢血中 TXB<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub> 代謝産物) 濃度を測定した。

b) 感作ラット及び感作モルモットのアレルギー性気道収縮モデル、モルモットの抗原、血小板活性化因子 (PAF) 及びフォルミル・メチオニル・ロイシル・フェニルアラニン (FMLP) 吸入気道過敏性モデルに経口または十二指腸内投与すると、気管支肺胞洗浄液中の TXA<sub>2</sub> 産生を抑制する<sup>19~22)</sup>。

### 3) 気道過敏性抑制作用

- a) 気管支喘息患者に経口投与すると、アセチルコリン又はロイコトリエン D<sub>4</sub> (LTD<sub>4</sub>) 吸入誘発試験において、気道過敏性を改善する<sup>23)</sup>。



対象: 成人気管支喘息患者

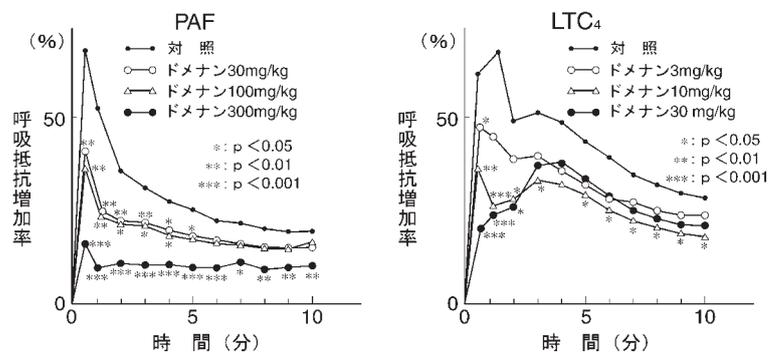
ドメナ錠: 1日400mg 2週間投与

試験方法: 成人気管支喘息患者に本剤1日400mg, 2週間経口投与した。本剤投与前及び投与終了後にLTD<sub>4</sub>及びアセチルコリンの吸入誘発試験を行い、気道過敏性に対する効果を検討した。

- b) モルモットの抗原, PAF 及び FMLP 吸入による気道反応性の亢進を経口又は十二指腸内投与で抑制する<sup>17, 19, 22, 24)</sup>。
- c) イヌのオゾン及び抗原吸入による気道反応性の亢進を経口又は静脈内持続投与で抑制する<sup>25, 26)</sup>。

### 4) 気道収縮抑制作用

- a) 感作ラット, 感作モルモットの抗原誘発気道収縮を経口又は十二指腸内投与で抑制する<sup>20)</sup>。
- b) モルモットのロイコトリエン C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>) 及び PAF 投与による気道収縮を経口投与で抑制する<sup>27)</sup>。



対象: モルモット (各群 n=7)

試験方法: PAF (0.3μg/kg) や LTC<sub>4</sub> (2μg/kg) を静脈内投与前にオザグレル塩酸塩水和物をそれぞれ30~300mg/kg, 3~30mg/kg 経口投与した。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

健康成人に本剤 200mg を単回及び 1 日 2 回 3 日間反復経口投与し、オザゲレル塩酸塩水和物と代謝物 (M-1, M-2) の血中濃度を HPLC 法で測定した<sup>28)</sup>。

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間<sup>28, 29)</sup>

200mg 単回経口投与時：1.3 時間

200mg 1 日 2 回 3 日間反復経口投与時：

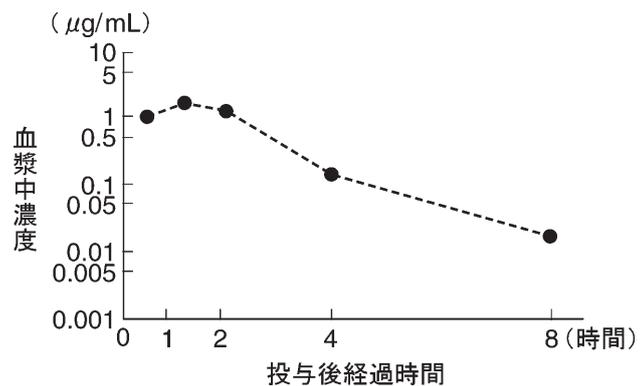
投与 1 日目第 1 回時：1.5 時間

投与 3 日目第 1 回時：1.7 時間

#### (3) 通常用量での血中濃度

##### 1) 単回投与試験<sup>28)</sup>

健康成人に本剤 200mg を単回経口投与したところ、血漿中濃度は約 1.3 時間で最高に達し、その濃度は約 1.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$  で、血漿中半減期は約 1.45 時間であった。



200mg 単回経口投与時の血漿中濃度推移

##### 2) 反復投与試験<sup>29)</sup>

健康成人に本剤 100mg 錠を 1 回 2 錠、1 日 2 回 3 日間反復経口投与した時の投与 1 日目第 1 回時と投与 3 日目第 1 回時の薬物動態は、それぞれ  $T_{\text{max}}$  は約 1.5 時間と約 1.7 時間、 $C_{\text{max}}$  は約 2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$  と約 1.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $T_{1/2}$  は約 0.74 時間と約 0.76 時間とほぼ同等であり、各回投与後の吸収に差はないものと考えられた。

#### (4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

薬物速度論的パラメータ<sup>28, 29)</sup>

	薬物・ 代謝物	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
単回経口投与	オザグレル	1.3	1928.8	3913.2	1.45
	M-1	1.5	1821.9	4151.7	—
	M-2	1.5	587.3	1132.5	—
3日間反復経口投与 投与1日目第1回投与時	オザグレル	1.5	2020	3360	0.74
	M-1	1.8	1160	3510	1.51
	M-2	1.5	230	700	1.84
3日間反復経口投与 投与3日目第1回投与時	オザグレル	1.7	1940	3500	0.76
	M-1	2.4	970	3440	1.63
	M-2	1.9	180	460	2.49

M-1, M-2 : 代謝物 (代謝の項参照)

### (1) 吸収速度定数

200mg 1日2回3日間反復経口投与時<sup>29)</sup>

投与1日目第1回時 ka : 5.34hr<sup>-1</sup>

投与3日目第1回時 ka : 1.20hr<sup>-1</sup>

### (2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

200mg 1日2回3日間反復経口投与時<sup>29)</sup>

投与1日目第1回時 ke : 1.25hr<sup>-1</sup>

投与3日目第1回時 ke : 0.85hr<sup>-1</sup>

### (4) クリアランス

該当資料なし

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (6) 血漿蛋白結合率<sup>30)</sup>

本剤 (62.5μM) の *in vitro*における蛋白結合率は、ヒト血清蛋白に対しては 54.0%、ヒト血清アルブミンに対しては 4.8%であった。

## 3. 吸収

該当資料なし

<参考><sup>31)</sup>

雌雄ラットに<sup>14</sup>C-オザグレル塩酸塩水和物を 30mg/kg 経口投与すると、ほぼ完全に吸収され、血漿中濃度は雄で 30 分後、雌で 25 分後に最高に達し、消失半減期は 58.1 分、62.3 分であった。

また、雄ラットの胃並びに一定の長さの十二指腸、小腸、大腸及び直腸にループを作成し、ループ内に<sup>14</sup>C-オザグレル塩酸塩水和物を 30mg/kg 注入した結果、投与 4 時間後までに胃では投与量の 6.6%、十二指腸では 81.4%、小腸では 94.8%、大腸では 48.3%、直腸からは 83.8%が吸収された。

#### 4. 分布

##### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考><sup>31)</sup>

ラットに<sup>14</sup>C-オザグレル塩酸塩水和物を30mg/kg単回経口投与したときの脳、小脳への分布はわずかであり、脳関門の通過性は低いものと推定された。

##### (2) 胎児への移行性

該当資料なし

<参考><sup>31)</sup>

妊娠ラットにおける<sup>14</sup>C-オザグレル塩酸塩水和物30mg/kg経口投与後の全身オートラジオグラフィでは、胎児への移行はほとんど認められなかった。また、胎児中濃度はいずれの時間においても母体血漿中濃度より低値で推移し、最高値は投与後30分で1.20 $\mu$ g eq/gと母体血漿中最高濃度の1/50で、胎児への移行は少ないと推定された。

##### (3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

<参考><sup>31)</sup>

母獣ラットに<sup>14</sup>C-オザグレル塩酸塩水和物を30mg/kg経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は血漿より遅れて1時間後に最高になったが、24時間後には0.18 $\mu$ g eq/mLに低下した。

母獣ラットにおける血漿中及び乳汁中放射能濃度

(単位： $\mu$ g eq/mL)

	15分後	30分後	1時間後	4時間後	9時間後	24時間後
血漿	27.16	19.47	9.36	0.29	0.23	0.06
乳汁	5.26	7.89	8.83	2.91	1.09	0.18

##### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

##### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考><sup>31)</sup>

雌雄ラットに<sup>14</sup>C-オザグレル塩酸塩水和物を30mg/kg単回経口投与すると、各臓器、組織への分布は速やかで、膀胱、腎臓及び肝臓に多く分布するが、脳、生殖器、胎児への移行は少なかった。投与後24時間以内にはほとんどの臓器、組織から消失し、性差はほとんど認められなかった。

また、同量を雄ラットに1日1回7日間反復経口投与すると、最終投与終了168時間後には大部分の臓器及び組織内濃度は単回投与24時間後の濃度と同じ程度に低下した。

雄ラットにおける  $^{14}\text{C}$ -オザゲレル塩酸塩水和物 30mg/kg 単回経口投与後の主要組織・臓器内分布

(単位:  $\mu\text{g eq/g}$  or mL)

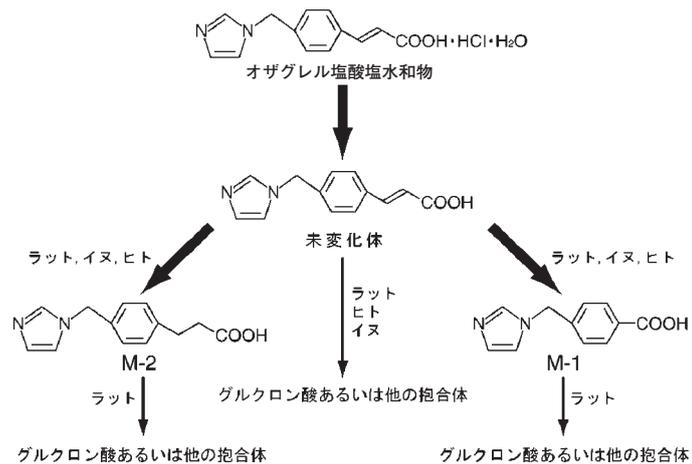
	15 分後	30 分後	1 時間後	4 時間後	24 時間後	72 時間後
血漿	43.75	36.85	19.64	0.23	0.01	N.D.
大脳	0.98	1.15	0.60	N.D.	N.D.	N.D.
小脳	1.31	1.32	0.70	0.03	0.01	N.D.
気管	14.36	13.73	9.12	0.28	0.09	N.D.
肺	20.04	16.18	10.32	0.33	N.D.	N.D.
心臓	22.24	16.83	10.28	N.D.	N.D.	N.D.
肝臓	98.20	72.29	48.46	2.93	0.46	0.27
脾臓	10.01	9.96	6.02	0.28	0.11	0.44
腎臓	117.87	114.67	107.41	3.70	N.D.	N.D.
副腎	15.44	15.81	9.96	0.44	0.09	N.D.
膀胱	40.36	575.79	84.72	19.58	0.06	N.D.

N.D.: 検出されず

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>28, 32)</sup>

血漿中及び尿中主要代謝物は、プロペン酸部の  $\beta$  酸化体 (M-1) 及び還元体 (M-2) であり、これらと未変化体の一部がグルクロン酸抱合体として尿中に排泄される。



### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

<参考><sup>30)</sup>

肝薬物代謝酵素系に対する作用

雄ラットに本剤を 10, 30 及び 1000mg/kg の用量で 1 日 1 回, 7 日間反復経口投与し, 肝重量, ミクロソーム蛋白量, チトクローム P450, グルコース-6-フォスファターゼ, アミノピリン N-脱メチル化酵素, アニリン水酸化酵素, NADPH チトクローム C 還元酵素および NADH フェリシアニド還元酵素活性を測定したところ, 30mg/kg の用量までは変化は認められなかった。しかし, 1000mg/kg 群ではチトクローム P450, アミノピリン N-脱メチル化酵素活性及びアニリン水酸化酵素活性の増加が認められた。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

## 6. 排泄

### (4) 代謝物活性の有無及び比率<sup>33)</sup>

ウサギ血小板を用いた実験で、オザグレルと比較して、M-1はTX合成酵素阻害作用では約1/400、血小板凝集抑制作用ではアラキドン酸による凝集が約1/10、コラーゲンによる凝集が約1/6と、活性は弱かった。一方、M-2はTX合成酵素阻害作用では約1/3、血小板凝集抑制作用ではアラキドン酸による凝集がほぼ同等、コラーゲンによる凝集が約1/3の強さであった。

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

「2. 薬物速度論的パラメータ」の項を参照

### (1) 排泄部位<sup>28)</sup>

主として尿中に排泄される。

### (2) 排泄率<sup>28)</sup>

200mg 単回投与時の累積尿中排泄率（健康成人男子）

薬物・代謝物	累積排泄率（%）			
	投与後の時間（hr）			
	0～4	0～8	0～24	0～48
オザグレル	38.1	40.0	40.0	40.0
M-1	18.2	23.6	24.9	25.0
M-2	7.9	9.5	9.5	9.7
合計	64.1	73.0	74.3	74.6

M-1, M-2：代謝物（代謝の項参照）

### (3) 排泄速度<sup>28)</sup>

健康成人にオザグレル塩酸塩水和物 200mg を単回経口投与すると、投与後 48 時間までに投与量の 74.6% が尿中に排泄され、その大部分が投与後 8 時間までに排泄された。

## 7. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析

該当資料なし

### (2) 血液透析

該当資料なし

### (3) 直接血液灌流

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 小児等 [9.7参照]

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

2.1 9.7. 小児等の項を参照

2.2 薬剤を使用する上での一般的な注意として設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は気管支拡張剤、ステロイド剤等と異なり、すでに起こっている発作を緩解する薬剤ではないので、このことは患者に十分説明しておく必要がある。

8.2 本剤を投与中、大発作をみた場合は、気管支拡張剤あるいはステロイド剤を投与する必要がある。

8.3 本剤投与によりステロイド維持量を減量し得た患者で、本剤の投与を中止する場合は、原疾患再発のおそれがあるので、注意すること。

8.4 本剤投与により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

(解説)

8.1, 8.2 本剤はその薬理作用から、気管支拡張剤、ステロイド剤等と異なり、すでに起こっている発作を緩解する薬剤ではないことから設定した。

8.3 本剤の併用によりステロイド維持量を減量し得た患者において、本剤の投与を中止した場合には、本剤併用による上乗せ効果がなくなることによって、原疾患が再発するおそれがあることから設定した。

8.4 本剤の効果は投与開始から徐々に現れ、ほぼ6～8週間で有効率がプラトーに達し、それ以上投与しても有効率が上昇する可能性が低いので、他の治療への変更を考慮する必要があるため設定した。効果の有無の判断時期は8週間目が目安となる。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 出血している患者

出血を助長する可能性がある。

9.1.2 長期ステロイド療法を受けている患者

本剤投与によりステロイドの減量をはかる場合は十分な管理下で徐々に行うこと。

(解説)

9.1.1 本剤の薬理作用（トロンボキサン合成酵素阻害作用による血小板凝集の抑制）により、出血が発現した場合に、本剤が出血を助長することが考えられるため設定した。

9.1.2 長期のステロイド剤使用によって、副腎皮質機能が低下していることが考えられ、ステロイドの減量をはかる場合は、喘息発作の状態を見ながら徐々に行うのが望ましいことから設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

(解説)

妊娠ラットに  $^{14}\text{C}$ - オザグレル塩酸塩水和物を 30mg/kg 経口投与したとき胎児への移行はほとんど認められず、またラットとウサギの生殖発生毒性試験においても催奇形作用は認められなかったが、妊婦への安全性は確立していないので設定した。市販後の調査で、妊婦への本剤投与例が 2 例報告されており、1 例は妊娠 12 週より出産 1 か月後まで服用したが、母体、新生児とも異常は認められていない。もう 1 例は妊娠 5 週から 7 週間服用したが、その後来院せず、母体及び新生児についての追跡調査は不能であった。

(6) 授乳婦

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）で乳汁への移行が認められている。また、ラットの周産期及び授乳期投与において大量投与（1000mg/kg）で新生児に体重増加抑制が報告されている。

## 7. 相互作用

(解説)

母獣ラットに  $^{14}\text{C}$ - オザゲレル塩酸塩水和物を 30mg/kg 経口投与したとき、乳汁中に分布が認められたこと、ラットの周産期及び授乳期投与において大量投与 (1000mg/kg) で新生児に体重増加抑制が報告されていることより設定した<sup>34)</sup>。

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

投与しないこと。小児気管支喘息患者を対象とした臨床試験において、副作用として関節痛が報告されている。 [2.1参照]

(解説)

小児 (15 歳未満) への本剤投薬例は少なく、安全性が確立されていないこと、また小児気管支喘息の治験時に、副作用として関節痛の報告がなされたことから設定した。なお、市販後の使用成績調査では本剤の小児投与例が 59 例報告されており、その中では副作用の発現例は無かったが、関節痛の副作用自発報告の多くが小児投与例であった。

### (8) 高齢者

設定されていない

#### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

#### (2) 併用注意とその理由

#### 10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗血小板剤 チクロピジン 血栓溶解剤 ウロキナーゼ 抗凝血剤 ヘパリン ワルファリン	これらの薬剤と併用することにより出血傾向の増強をきたすおそれがある。 観察を十分に行い、用量を調節するなど注意すること。	本剤は血小板凝集能を抑制するため、類似の作用を持つ薬剤を併用することにより作用を増強する可能性がある。

(解説)

本剤の薬理作用 (トロンボキサン合成酵素阻害作用による血小板凝集の抑制) から、出血傾向を増強する可能性が否定できないことから併用注意として設定した。

## 8. 副作用

<参考><sup>35)</sup>

テオフィリンの体内薬物動態に及ぼす本剤の影響

成人気管支喘息患者に、本剤1日400mgを7日間又は24週間経口投与したところ、本剤はテオフィリンの吸収・排泄に影響を及ぼさないことが示された。

### 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。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

#### (2) その他の副作用

#### 11.2 その他の副作用

	1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒	
消化器	嘔気、胃・腹部不快感、嘔吐、腹痛、食欲不振、便秘	下痢、腹部膨満感
肝臓	AST・ALTの上昇等	アルカリフォスファターゼの上昇
循環器	心悸亢進	
血液	出血傾向	血小板減少
精神神経系	頭痛、眠気、しびれ感	めまい、振戦
その他	浮腫、発熱、倦怠感	下肢痛、筋肉痛、胸部圧迫感、関節痛、月経異常（月経過多・月経延長）

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況

	承認時迄の調査	承認時以降の調査	合計
調査症例数	683 例	7,011 例	7,694 例
副作用発現症例数	29 例	125 例	154 例
副作用発現件数	41 件	153 件	194 件
副作用発現率	4.25 %	1.78 %	2.00 %

副作用の種類別一覧

副作用の種類	副作用発現件数 (%) (但し器官分類別の項は発現例数 (%))		
	承認時迄の調査	承認時以降の調査	合計
皮膚・皮膚付属器障害	4 (0.59)	26 (0.37)	30 (0.39)
そう痒	2 (0.29)	14 (0.20)	16 (0.21)
発疹	1 (0.15)	9 (0.13)	10 (0.13)
皮疹	1 (0.15)	1 (0.01)	2 (0.03)
蕁麻疹	—	2 (0.03)	2 (0.03)
筋・骨格系障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
筋肉痛	—	1 (0.01)	1 (0.01)
筋痙直	—	1 (0.01)	1 (0.01)
中枢・末梢神経系障害	2 (0.29)	11 (0.16)	13 (0.17)
頭痛	1 (0.15)	5 (0.07)	6 (0.08)
頭重感	—	2 (0.03)	2 (0.03)
顔面しびれ	1 (0.15)	—	1 (0.01)
手指しびれ感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
めまい	—	4 (0.06)	4 (0.05)
振戦	—	1 (0.01)	1 (0.01)
自律神経系障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
発汗	—	1 (0.01)	1 (0.01)
精神障害	1 (0.15)	2 (0.03)	3 (0.04)
眠気	1 (0.15)	1 (0.01)	2 (0.03)
いらいら感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
消化管障害	7 (1.02)	40 (0.57)	47 (0.61)
嘔気	1 (0.15)	17 (0.24)	18 (0.23)
悪心	2 (0.29)	1 (0.01)	3 (0.04)
嘔吐	2 (0.29)	1 (0.01)	3 (0.04)
食欲不振	1 (0.15)	5 (0.07)	6 (0.08)
食思不振	—	1 (0.01)	1 (0.01)
腹痛	1 (0.15)	6 (0.09)	7 (0.09)
胃不快感	1 (0.15)	3 (0.04)	4 (0.05)
腹部不快感	1 (0.15)	4 (0.06)	5 (0.06)
心窩部不快感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
心窩部痛	—	1 (0.01)	1 (0.01)
胃腸障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
便秘	1 (0.15)	2 (0.03)	3 (0.04)
下痢	—	4 (0.06)	4 (0.05)
口腔粘膜腫脹	—	1 (0.01)	1 (0.01)
肝臓・胆管系障害	6 (0.88)	13 (0.19)	19 (0.25)
AST (GOT) 上昇	5 (0.73)	3 (0.04)	8 (0.10)
ALT (GPT) 上昇	5 (0.73)	2 (0.03)	7 (0.09)

副作用の種類	副作用発現件数 (%) (但し器官分類別の項は発現例数 (%))		
	承認時迄の調査	承認時以降の調査	合計
肝機能障害	—	8 (0.11)	8 (0.10)
γ-GTP 上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
胆道系酵素上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
代謝・栄養障害	3 (0.44)	6 (0.09)	9 (0.12)
ALP 上昇	—	5 (0.07)	5 (0.06)
血清カリウム上昇	1 (0.15)	—	1 (0.01)
遊離脂肪酸の上昇	1 (0.15)	—	1 (0.01)
遊離脂肪酸の低下	1 (0.15)	—	1 (0.01)
トリグリセライドの上昇	1 (0.15)	—	1 (0.01)
尿糖	—	1 (0.01)	1 (0.01)
心拍数・心リズム障害	1 (0.15)	4 (0.06)	5 (0.06)
心悸亢進	1 (0.15)	3 (0.04)	4 (0.05)
動悸	—	1 (0.01)	1 (0.01)
血管 (心臓外) 障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
毛細血管拡張	—	1 (0.01)	1 (0.01)
呼吸器系障害	1 (0.15)	5 (0.07)	6 (0.08)
痰のからみ (感)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
喀痰増加	—	2 (0.03)	2 (0.03)
咳	1 (0.15)	2 (0.03)	3 (0.04)
咽頭異和感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
赤血球障害	—	2 (0.03)	2 (0.03)
貧血	—	2 (0.03)	2 (0.03)
白血球・網内系障害	—	3 (0.04)	3 (0.04)
好酸球増多	—	1 (0.01)	1 (0.01)
白血球減少	—	1 (0.01)	1 (0.01)
リンパ球減少	—	1 (0.01)	1 (0.01)
血小板・出血凝血障害	4 (0.59)	7 (0.10)	11 (0.14)
尿潜血	2 (0.29)	1 (0.01)	3 (0.04)
歯肉出血	1 (0.15)	1 (0.01)	2 (0.03)
プロトロンビン減少	—	1 (0.01)	1 (0.01)
プロトロンビン時間延長	1 (0.15)	—	1 (0.01)
血尿	—	1 (0.01)	1 (0.01)
血小板減少	—	2 (0.03)	2 (0.03)
脳幹出血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
泌尿器系障害	1 (0.15)	4 (0.06)	5 (0.06)
尿異臭・刺激感	1 (0.15)	—	1 (0.01)
尿蛋白陽性	—	2 (0.03)	2 (0.03)
腎機能障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
BUN 上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
一般的全身障害	3 (0.44)	13 (0.19)	16 (0.21)
浮腫 (顔面)	1 (0.15)	2 (0.03)	3 (0.04)
浮腫 (下肢)	—	3 (0.04)	3 (0.04)
下肢痛	—	1 (0.01)	1 (0.01)
発熱	1 (0.15)	—	1 (0.01)
けん怠感	1 (0.15)	3 (0.04)	4 (0.05)
気分不良	—	1 (0.01)	1 (0.01)
顔のほてり	—	1 (0.01)	1 (0.01)
胸部不快感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
前胸部痛	—	1 (0.01)	1 (0.01)

再審査終了時

◆基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

市販後の使用成績調査 6,710 例，長期使用に関する特別調査 301 例における背景別副作用発現率は次のとおりである。

		使用成績調査		特別調査	
		調査症例数	副作用発現症例数	調査症例数	副作用発現症例数
総計		6,710	106 (1.6%)	301	19 (6.3%)
性別	男性	3,512	53 (1.5%)	149	9 (6.0%)
	女性	3,198	53 (1.7%)	152	10 (6.6%)
年齢	～15歳未満	59	0 (0.0%)	0	0 (—)
	15歳～65歳未満	4,266	72 (1.7%)	217	17 (7.8%)
	65歳以上	2,373	34 (1.4%)	84	2 (2.4%)
	不明・未記載	12	0 (0.0%)	0	0 (—)
投与前重症度	軽症	2,919	45 (1.5%)	141	10 (7.1%)
	中等症	3,214	47 (1.5%)	121	7 (5.8%)
	重症	533	11 (2.1%)	30	1 (3.3%)
	不明・未記載	44	3 (6.8%)	9	1 (11.1%)
合併症	無	2,991	40 (1.3%)	139	6 (4.3%)
	有	3,716	66 (1.8%)	162	13 (8.0%)
	不明・未記載	3	0 (0.0%)	0	0 (—)
内訳	成人病	1,501	28 (1.9%)	57	2 (3.5%)
	肺疾患	1,071	19 (1.8%)	17	1 (5.9%)
	肝疾患	277	5 (1.8%)	9	1 (11.1%)
	腎疾患	69	1 (1.4%)	5	0 (0.0%)
病型	アトピー型	1,246	20 (1.6%)	74	4 (5.4%)
	混合型	3,468	58 (1.7%)	135	8 (5.9%)
	感染型	1,946	28 (1.4%)	91	7 (7.7%)
	不明・未記載	50	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)
	発作型	2,393	40 (1.7%)	112	3 (2.7%)
	慢性型	4,176	63 (1.5%)	186	16 (8.6%)
	不明・未記載	141	3 (2.1%)	3	0 (0.0%)
	季節型	563	8 (1.4%)	24	0 (0.0%)
	季節型＋非季節型	770	15 (1.9%)	25	1 (4.0%)
	非季節型	5,318	80 (1.5%)	251	17 (6.8%)
不明・未記載	59	3 (5.1%)	1	1 (100%)	
併用薬	無	150	3 (2.0%)	3	0 (0.0%)
	有	6,560	103 (1.6%)	298	19 (6.4%)

◆薬物アレルギーに対する注意及び試験法

発疹・そう痒等があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

動物実験では，本剤に対する抗原抗体反応は認められていないが，薬剤アレルギーが生じる可能性も否定できないので，過敏体質の患者には異常が認められないか特に注意する。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 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洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理

30mg/kg 以上の投与群で胆汁分泌亢進（十二指腸内投与，ラット），一過性の血圧降下，心拍数減少（静脈内投与，ウサギ，イヌ）が認められたほか，高用量群でストリキニン痙攣の抑制，鎮痛作用，カラゲニン足蹠浮腫の増強作用，高濃度で摘出子宮筋の自動運動抑制等が認められたが，いずれもオザゲレル塩酸塩水和物の高用量，高濃度による非特異的な作用と考えられた<sup>36～39)</sup>。

### 2. 毒性

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>40)</sup>

急性毒性試験（LD<sub>50</sub>，mg/kg）

経路	動物種		マウス		ラット		イヌ	
	性		♂	♀	♂	♀	♂	♀
経口			4,074	3,844	6,840	6,620	> 5,000	—
皮下			1,929	1,980	2,049	2,314	—	—
静脈内			503	552	714	727	—	—

用量に応じ自発運動の減少，呼吸不全，チアノーゼ，振戦，痙攣などが観察され，死因は循環障害，呼吸不全が推察された。

#### (2) 反復投与毒性試験

##### 1) 亜急性毒性<sup>41, 42)</sup>

ラットに 50, 150, 500 及び 1500mg/kg を 3 か月間経口投与したところ，500mg/kg 以上投与群で尿中 Na<sup>+</sup>，尿中 K<sup>+</sup>，白血球数の増加及び血清 Ca の減少，1500mg/kg 投与群で尿中 Ca，尿中クレアチニンの増加が認められた。無影響量は 150mg/kg と推察された。

イヌに 100, 300 及び 1000mg/kg を 3 か月間経口投与したところ，300mg/kg 以上投与群で APTT の僅かな延長，1000mg/kg 投与群で血小板数，血清中性脂質，肝臓及び腎臓重量の増加が認められたが，いずれも休薬により回復した。無影響量は 100mg/kg と推察された。

##### 2) 慢性毒性<sup>43, 44)</sup>

ラットに 30, 100, 300 及び 1000mg/kg を 52 週間経口投与したところ，100mg/kg 投与群で尿 pH の低下，300mg/kg 以上投与群で摂餌量及び白血球数の減少，1000mg/kg 投与群で体重増加抑制，尿量，肝臓及び腎臓重量の増加，赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，血小板数の減少が認められた。病理学的所見では雄の肝臓に脂肪変性が認められたが，いずれも休薬により回復ないし回復傾向を示した。無影響量は 300mg/kg と推察された。

イヌに 30, 100 及び 300mg/kg を 52 週間経口投与したところ，300mg/kg 投与群で血小板数，肝臓，副腎及び甲状腺重量の増加が認められたが，いずれも休薬により回復した。病理学的所見では 300mg/kg 投与群で副腎皮質の空胞の出現頻度の増加が認められた。無影響量は 100mg/kg と推察された。

### (3)生殖発生毒性試験<sup>35, 45, 46, 47)</sup>

ラットの妊娠前、妊娠初期及び器官形成期に50mgないし2000mg/kgを経口投与したところ、妊娠前及び妊娠初期の2000mg/kg投与群で胎児体重の低値が認められたが、生殖能力への影響、催奇形作用は認められなかった。器官形成期の2000mg/kg投与群で胎児体重の低値が認められたが、催奇形作用及び新生児の生育、生殖能力への影響は認められなかった。周産期及び授乳期に50mgないし1000mg/kgを経口投与したところ、500mg/kg以上投与群で分娩時の出血傾向、出生率の低下が、1000mg/kg投与群で新生児に軽度の生後体重の増加抑制が認められたが、新生児の生殖能力への影響は認められなかった。また、ウサギの器官形成期に75mgないし600mg/kgを経口投与したところ、催奇形作用及び胎児の生育への影響は認められなかった。

### (4)その他の特殊毒性

#### 1)依存性試験

一般薬理試験において中枢神経系に対する作用は認められず、ラット及びイヌの慢性毒性試験における5週間休薬期間において、体重の減少をはじめモルヒネ型及びバルビタール型の禁断症状は認められなかった。以上より薬物依存性作用がないことが推察されたため依存性試験は実施していない。

#### 2)抗原性試験

ウサギでの間接赤血球凝集反応及び受身皮膚アナフィラキシー反応、モルモットでの全身アナフィラキシー反応及び受身皮膚アナフィラキシー反応、またラットの受身皮膚アナフィラキシー反応において抗原性は認められなかった。

#### 3)変異原性試験

チャイニーズハムスターの培養細胞を用いた染色体異常試験では、直接法で異常は認められなかったが、代謝活性化法で細胞増殖を抑制する高濃度で異常が認められた。しかし、微生物における復帰変異試験及びマウスにおける小核試験において変異原性は認められなかった。

#### 4)がん原性試験

マウスに80週間、ラットに104週間経口投与した実験では、発がん性は認められなかった。

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	有効期限：3年
2. 貯法・保存条件	室温保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	<b>20. 取扱い上の注意</b> アルミピロー包装開封後は遮光して保存すること。
4. 承認条件	該当しない
5. 包装	〈ドメナン錠100mg〉 100錠 [10錠 (PTP) ×10] 〈ドメナン錠200mg〉 100錠 [10錠 (PTP) ×10]
6. 同一成分・同効薬	同 効 薬：セラトロダスト
7. 国際誕生年月日	1992年3月27日
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	ドメナン錠 100mg 製造承認年月日：1992年3月27日 承認番号：20400AMZ00777000  ドメナン錠 200mg 製造承認年月日：1992年3月27日 承認番号：20400AMZ00778000
9. 薬価基準収載年月日	ドメナン錠 100mg：1992年5月22日 ドメナン錠 200mg：1992年5月22日
10. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない
11. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果通知年月日：2004年9月9日 薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。
12. 再審査期間	6年間 1992年3月27日～1998年3月26日（再審査終了）
13. 長期投与の可否	本剤は，投与期間に関する制限は定められていない。
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	ドメナン錠 100mg：4490012F1026 ドメナン錠 200mg：4490012F2022

15. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 牧野荘平ほか：臨床医薬 6(10)：2131-2166, 1990 ID：03406
- 2) 牧野荘平ほか：医学と薬学 24(1)：151-162, 1990 ID：03429
- 3) 宮本昭正ほか：医学のあゆみ 154(5・6)：385-406, 1990 ID：03423
- 4) 真野健次ほか：医学と薬学 23(6)：1339-1356, 1990 ID：03446
- 5) 高納 修ほか：基礎と臨床 24(6)：3254-3267, 1990 ID：03450
- 6) 佐竹辰夫ほか：診療と新薬 27(7)：1147-1163, 1990 ID：03421
- 7) 川合 満ほか：Ther Res 11(7)：2331-2344, 1990 ID：03422
- 8) 牧野荘平ほか：医学と薬学 24(1)：164-179, 1990 ID：03428
- 9) 藤村政樹ほか：新薬と臨床 39(7)：1331-1345, 1990 ID：03437
- 10) 滝島 任ほか：診療と新薬 27(6)：1049-1063, 1990 ID：03430
- 11) 高橋昭三ほか：臨床医薬 6(6)：1241-1263, 1990 ID：03440
- 12) 中島道郎ほか：診療と新薬 27(5)：767-789, 1990 ID：03447
- 13) 長野 準ほか：診療と新薬 27(6)：1065-1076, 1990 ID：03431
- 14) 福島雅夫ほか：基礎と臨床 24(6)：3215-3237, 1990 ID：03451
- 15) Hiraku S. et al.：Jpn J Pharmacol 41(3)：393-401, 1986 ID：03333
- 16) Naitoh J. et al.：Eur J Pharmacol 91(1)：41-48, 1983 ID：05848
- 17) 竹花泰雄ほか：基礎と臨床 24(5)：2707-2714, 1990 ID：03378
- 18) 木野稔也ほか：アレルギーの臨床 11(3)：217-220, 1991 ID：04370
- 19) Komatsu H. et al.：Eur J Pharmacol 184(1)：87-95, 1990 ID：05543
- 20) 竹花泰雄ほか：日本薬理学雑誌 95(3)：121-130, 1990 ID：03442
- 21) Nanbu F. et al.：Prostaglandins 39(6)：623-637, 1990 ID：05574
- 22) 竹花泰雄ほか：日本薬理学雑誌 95(1)：21-30, 1990 ID：03491
- 23) 湯川龍雄ほか：日本胸部疾患学会雑誌 25(12)：1309-1314, 1987 ID：03561
- 24) Takehana Y. et al.：Jpn J Pharmacol 52(4)：621-630, 1990 ID：03484
- 25) 南部文男ほか：日本薬理学雑誌 95(5)：271-277, 1990 ID：03483
- 26) Chung KF. et al.：Am Rev Respir Dis 134(2)：258-261, 1986 ID：05708
- 27) 南部文男ほか：応用薬理 39(4)：397-404, 1990 ID：03439
- 28) 福島雅夫ほか：基礎と臨床 24(6)：3215-3237, 1990 ID：03451
- 29) 健康成人反復投与試験（社内資料） ID：L1140
- 30) 澤田正文ほか：基礎と臨床 24(8)：3791-3801, 1990 ID：03433
- 31) 西山雅彦ほか：基礎と臨床 24(8)：3763-3789, 1990 ID：03434
- 32) 清水正郎ほか：医薬品研究 17(2)：298-309, 1986 ID：03377
- 33) 代謝物の薬理活性（社内資料） ID：03379
- 34) 内藤 惇ほか：基礎と臨床 24(7)：3721-3739, 1990 ID：03453
- 35) Kawakatsu K. et al.：Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 28(4)：158-163, 1990 ID：05554
- 36) 竹花泰雄ほか：基礎と臨床 23(13)：4865-4875, 1989 ID：03513
- 37) 草間 寛ほか：基礎と臨床 23(13)：4877-4890, 1989 ID：03515
- 38) 桶川忠夫ほか：基礎と臨床 23(13)：4891-4905, 1989 ID：03514
- 39) 桶川忠夫ほか：基礎と臨床 23(13)：4907-4913, 1989 ID：03512
- 40) 伊坂哲男ほか：基礎と臨床 24(7)：3457-3467, 1990 ID：03462
- 41) 内藤 惇ほか：基礎と臨床 24(7)：3491-3511, 1990 ID：03460
- 42) 橋口淳一ほか：基礎と臨床 24(7)：3535-3576, 1990 ID：03458
- 43) 今井 清ほか：基礎と臨床 24(7)：3577-3627, 1990 ID：03457
- 44) 橋口淳一ほか：基礎と臨床 24(7)：3629-3688, 1990 ID：03456
- 45) 内藤 惇ほか：基礎と臨床 24(7)：3689-3701, 1990 ID：03455
- 46) 今井憲次ほか：基礎と臨床 24(7)：3703-3720, 1990 ID：03454
- 47) 中川博司ほか：基礎と臨床 24(7)：3741-3752, 1990 ID：03452

ID：文献参照番号

## 2. その他の参考文献

---

## XII. 参考資料

主な外国での発売状況

該当しない

### XIII. 備考

その他の関連資料

