

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2013に準拠して作成

網膜・硝子体・小児喘息・甲状腺疾患治療剤
処方箋医薬品

ヨウレチン®錠「50」

ヨウレチン®錠「100」

ヨウレチン®散 0.02%

JOLETHIN®

剤形	糖衣錠・散剤			
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）			
規格・含量	ヨウレチン®錠「50」：1錠中ヨウ素レシチン 0.75 mg（ヨウ素量 50 µg）を含有する。 ヨウレチン®錠「100」：1錠中ヨウ素レシチン 1.5 mg（ヨウ素量 100 µg）を含有する。 ヨウレチン®散 0.02%：1g中ヨウ素レシチン 3.0 mg（ヨウ素量 200 µg）を含有する。			
一般名	和名：ヨウ素レシチン（JAN） 洋名：Lecithin-Bound Iodine（JAN）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日		ヨウレチン®錠「50」	ヨウレチン®錠「100」	ヨウレチン®散 0.02%
	製造承認年月日	1960年9月22日	1960年9月22日	2009年7月1日 （販売名変更）
	薬価基準収載年月日	1958年3月10日	1970年8月1日	2009年11月13日 （販売名変更）
発売年月日	1958年4月1日	1970年9月1日	1969年3月1日	
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一薬品産業株式会社			
医薬情報担当者の 連絡先	下記「問い合わせ窓口」参照			
問い合わせ窓口	第一薬品産業株式会社 TEL：(03)3666-6773 FAX：(03)3666-0598 医療関係者向けホームページ http://www.j-ichiyaku.com/			

本IFは2015年9月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

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

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(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)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会ではe-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。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、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 2
2. 一般名 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、略名、記号番号 2
7. CAS 登録番号 2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
3. 有効成分の確認試験法 4
4. 有効成分の定量法 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 5
2. 製剤の組成 6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 6
4. 製剤の各種条件下における安定性 7
5. 調整法及び溶解後の安定性 8
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 8
7. 溶出性 9
8. 生物学的試験法 9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 9
10. 製剤中の有効成分の定量法 9
11. 力価 9
12. 混入する可能性のある夾雑物 9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 9
14. その他 9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 10
2. 用法及び用量 10
3. 臨床成績 10

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 15
2. 薬理作用 15

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 18
2. 薬物速度論的パラメータ 19
3. 吸収 20
4. 分布 20
5. 代謝 20
6. 排泄 21
7. トランスポーターに関する情報 21
8. 透析等による除去率 21

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 22
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) 22
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 22
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 22
5. 慎重投与内容とその理由 22
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 22
7. 相互作用 22
8. 副作用 22
9. 高齢者への投与 23
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 23
11. 小児等への投与 23
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 23
13. 過量投与 23
14. 適用上の注意 24
15. その他の注意 24
16. その他 24

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 25
2. 毒性試験 25

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 26
2. 有効期間又は使用期限 26
3. 貯法・保存条件 26
4. 薬剤取扱い上の注意点 26
5. 承認条件等 26
6. 包装 26

7. 容器の材質	26
8. 同一成分・同効薬	26
9. 国際誕生年月日	27
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	27
11. 薬価基準収載年月日	27
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	27
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	27
14. 再審査期間	27
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	27
16. 各種コード	27
17. 保険給付上の注意	27

XI. 文献

1. 引用文献	28
2. その他の参考文献	28

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	29
2. 海外における臨床支援情報	29

XIII. 備考

その他の関連資料	29
----------	----

Ⅰ.概要に関する項目

1. 開発の経緯

東京医科歯科大学教授の柳金太郎は、バセドウ病の対する甲状腺の制御につき、ヨウ素微量投与の観点から研究を行っていた。柳によれば、日本人の生理的ヨウ素必要量は1日当たり最低150 μ gから最高300 μ gの間であって、ほぼ200 μ gがその中央値だという。¹⁾

当時、ルゴール液・ヨウ化カリウムなどの無機ヨウ素剤が使用され、人間の1日ヨウ素必要量が200~300 μ gであるにもかかわらず、mg単位の投与量となり、かつ定量が困難であった。これらの無機ヨウ素剤は特異な味のため服用しづらく、さらに胃腸障害、ヨード疹等の副作用がある欠点があった。

これらの諸問題を解決したのが、1955年柳が創製した有機ヨウ素剤のヨウ素レシチンである。²⁾ 柳は天然に広く分布するレシチンに着目し、天然物である、大豆レシチンのヨウ素結合体(6.5~7%のヨウ素を含む)を作製して、ヨウ素の微量・定量投与を可能とした。

その後、弊社がヨウ素レシチンを製剤化するにあたり、甘草末と乳糖を賦形剤とし、1錠中にヨウ素50 μ g、100 μ gを含むヨウレチン錠を開発し、1958年に薬価収載され発売した。また、甘草エキスと乳糖を賦形剤とした、1g中ヨウ素200 μ gを含むヨウレチン末(2009年にヨウレチン散へと販売名変更)を1969年製品化し、小児も服用しやすく、 μ g単位という微量で投与量を調整できる錠剤と散剤が供給されることとなった。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) エビデンス

- 1) 従来の報告によると、主な作用機序は「ヨウレチン内服により体内に摂取されたヨウ素の20-30%が甲状腺に取り込まれ、甲状腺ホルモンとして合成され、全身的新陳代謝の亢進作用を励起する」という間接的作用とされ、眼科領域においてワルブルグ検圧法やERGなど、他覚的評価によってその作用が証明されている。
- 2) 近年は、内服による臨床薬理効果と同一の薬理効果が有効成分であるヨウ素レシチンそのものを培養細胞に添加した系で確認された事例が、アレルギー性の気管支喘息や糖尿病性の網膜症で報告されるなど、炎症によって傷害された細胞への直接的作用が示唆されている。

(2) 安全性について

- 1) 伊藤らは急性毒性³⁾、亜急性慢性毒性⁴⁾、催奇性⁵⁾、薬力学的安全性⁶⁾を調査し、他のヨウ素製剤と比べ極めて安全性が高く、常用量の1200倍⁶⁾という安全係数を報告している。
- 2) 排泄は速やかに行われ、甲状腺ホルモン合成に利用されない過剰ヨウ素はヨウ素イオンとして排出される。⁷⁾
- 3) 過去の臨床報告からも、胃腸障害・ヨード疹等の副作用が比較的少ないことが報告されている。
- 4) 併用禁忌の報告が無く、他剤との併用療法においても有用な薬剤であり、眼科領域では循環系作用酵素剤や蛋白分解酵素剤、ビタミン剤などとの併用例が多数報告されている。

(3) 特性

- 1) ヨウレチンは、錠剤と散剤があり、錠剤は糖衣錠、散剤は賦形剤として乳糖等を添加している。これにより、ヨウ素特有の苦味やにおいを抑えた服用しやすい製剤としている。
- 2) 血中のヨウ素イオンは甲状腺に取り込まれ、甲状腺ホルモンとなり、血中に蛋白結合甲状腺ホルモンとして放出され全身をまわる。⁷⁾

II.名称に関する項目

1. 販売名

(1) **和名**: ヨウレチン錠「50」
ヨウレチン錠「100」
ヨウレチン散 0.02%

(2) **洋名**: JOLETHIN TABLETS「50」
JOLETHIN TABLETS「100」
JOLETHIN POWDER 0.02%

(3) **名称の由来**: レシチンにヨウ素を反応して得られた物質に由来している。

2. 一般名

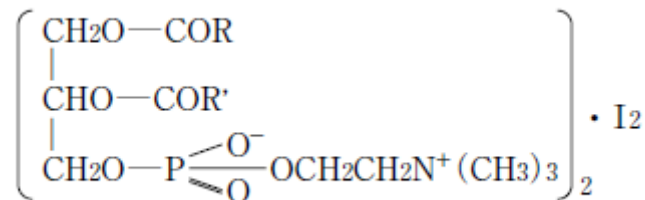
(1) **和名(命名法)**: ヨウ素レシチン (JAN)

天然物である大豆レシチンにヨウ素を反応させて得た物質ゆえ、ヨウ素レシチンが一般的名称として用いられている。

(2) **洋名(命名法)**: Lecithin-Bound Iodine

(3) **ステム**: 不明

3. 構造式又は示性式



COR : リノール酸残基 COR' : ステアリン酸残基

4. 分子式及び分子量

分子式: $\text{C}_{88}\text{H}_{168}\text{O}_{16}\text{N}_2\text{P}_2\text{I}_2$

分子量: 1826.06

5. 化学名(命名法)

化学名: 付加されていない

6. 慣用名・別名・略号・記号番号

なし

7. CAS登録番号

なし

III.有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

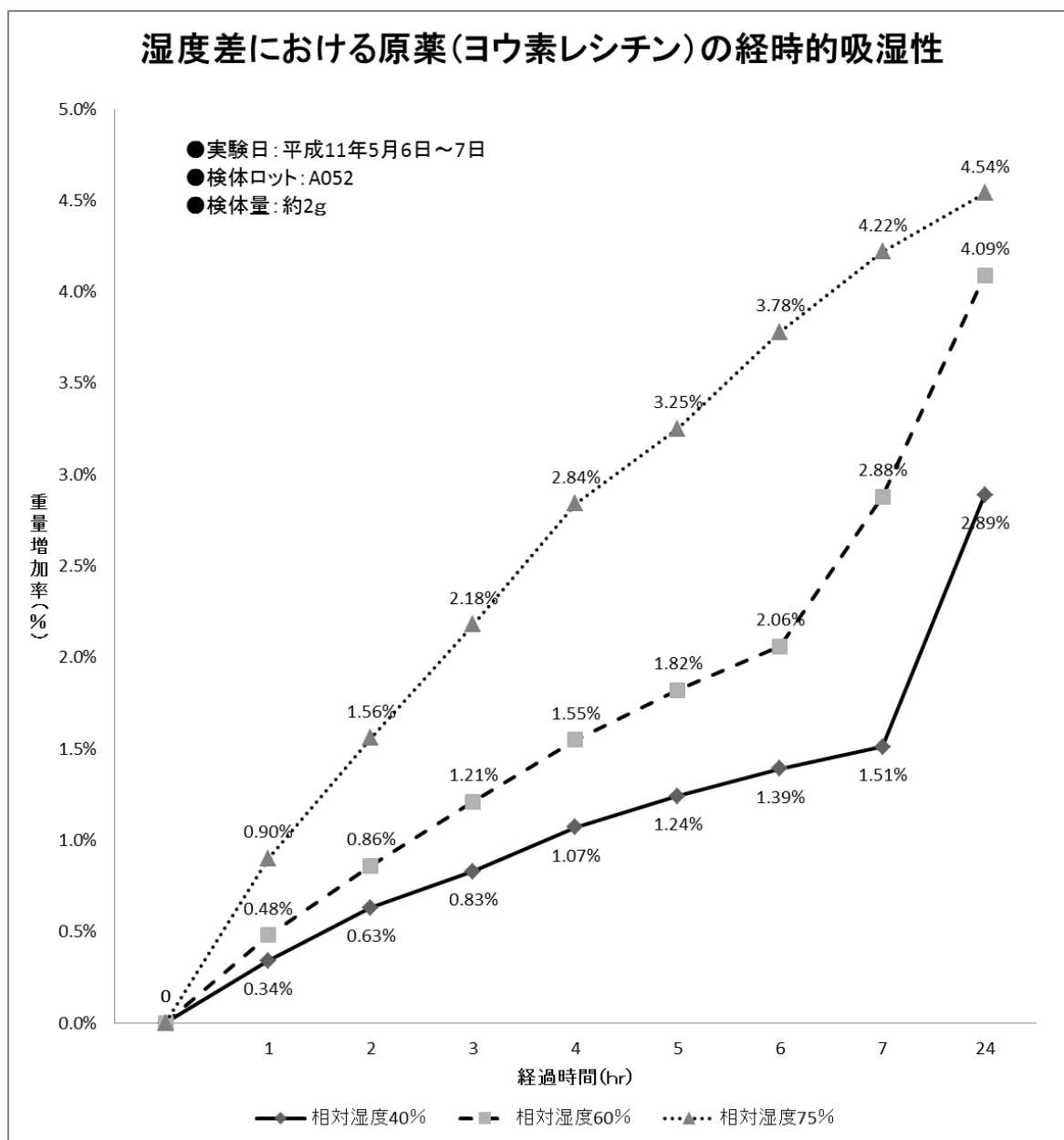
淡黄白色～黄褐色の粉末または粒状で特有の甘味とにおいがある。

(2) 溶解性

クロロホルム・ジクロロメタンに溶けやすくエーテル・エタノール・熱エタノールには殆ど溶けない。水にはコロイド溶液となる。

(3) 吸湿性

相対湿度40%・60%・75%に調整したデシケーター中に入れ、24時間放置し、その重量増加率を測定して得られた吸湿平衡曲線は下記に示すとおりである。



(4) 融点(分解点)・沸点・凝固点

融点(分解点) : 160~167°Cで分解する。

(5) 酸塩基解離定数

p K a =3.83

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

ヨウ素レシチン : ①紫外吸収 :

290nm付近 極大

360nm付近 極大

②ヨウ素価 : 50~62

③窒素 : 0.7~0.9重量%

2. 有効成分の各種条件下における安定性

※2016年1月から、長期保存試験データ蓄積中

3. 有効成分の確認試験法

IV9を参照

4. 有効成分の定量法

IV10を参照

以下空白

IV.製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

1) 区別：錠剤（糖衣錠）、散剤

2) 外観及び性状：

販売名	外観	色調	直径	厚さ
ヨウレチン錠「50」	糖衣錠	橙色	8.0～8.2mm	4.3mm～4.6mm
ヨウレチン錠「100」	糖衣錠	白色	8.0～8.2mm	4.3mm～4.6mm
ヨウレチン散 0.02%	細粒状	淡黄白色※		

※原料であるカンゾウエキスは天然物のため、色の濃い粒子が混じることがありますが、
効能・効果に問題はありませぬ。

(2) 製剤の物性

1) ヨウレチン錠「50」、「100」

崩壊試験	日局、一般試験法 規格60分以内	実測値 29～46分 平均：36分
重量偏差試験	日局、一般試験法 規格227～233mg	実測値 227.4～232.9mg 平均：229.8mg
水分値	自社規格 0.7～2.5%	実測値 1.22～1.99% 平均：1.55%

※実測値のロット№B001～B050（製造日：2016年1月～5月）

2) ヨウレチン散0.02%

- ・水分：0.5%以下
- ・粒度分布

18号残留 (>850µm)	30号残留 (850～500µm)
0%	10%以下

(3) 識別コード

錠剤表面にはないがPTPシートの耳および本体に下記表示。

		PTPシートの耳	PTPシート本体
ヨウレチン錠「50」	表	ヨウレチン錠「50」	J50
	裏	Jolethin Tab「50」	ヨウレチン 50µg ヨウレチン錠「50」
ヨウレチン錠「100」	表	ヨウレチン錠「100」	J100
	裏	Jolethin Tab「100」	ヨウレチン 100µg ヨウレチン錠「100」

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

- ヨウレチン錠「50」 : 1錠中ヨウ素レシチン0.75mg(ヨウ素量50 μ g)を含有
 ヨウレチン錠「100」 : 1錠中ヨウ素レシチン1.5mg(ヨウ素量100 μ g)を含有
 ヨウレチン散 0.02% : 1g 中ヨウ素レシチン3.0mg(ヨウ素量200 μ g)を含有

(2) 添加物

ヨウレチン錠「50」	ヨウレチン錠「100」	ヨウレチン散0.02%
カンゾウ末、乳糖水和物、沈降炭酸カルシウム、結晶セルロース、硬化油、タルク、ステアリン酸マグネシウム、白糖、ゼラチン、ポリオキシエチレン (105) ポリオキシプロピレン (5) グリコール、アラビアゴム末、白色セラック、マクロゴール6000、カルナウバロウ		カンゾウエキス、乳糖水和物、白色セラック、ヒマシ油
黄色5号		

※カンゾウ末、カンゾウエキス添加量

ヨウレチン散0.02%におけるカンゾウエキス量は、平成11年以後、それ以前の1/4以下に減らし2.45%とした。

従って、各製剤の成人1日最大服用量(ヨウ素量としては600 μ g相当量)当り、カンゾウ末・カンゾウエキス摂取量はカンゾウ末換算で下表の通り。

ヨウ素600 μ g投与	ヨウレチン錠「50」	ヨウレチン錠「100」	ヨウレチン散0.02%
1日最大服用量	12錠	6錠	3g
カンゾウ末摂取量	0.27g	0.13g	0.30g

添付文書にカンゾウ末・カンゾウエキスの副作用注意事項記載を要するのは1日最大カンゾウ末1g以上(薬発158号:S58.02.13、医薬品情報21:H15.07.27)であり、本製剤はその30%以下の摂取量なので通常副作用の心配はない。

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

—————以下空白—————

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 安定性試験一覧表(長期保存試験)

保存条件：常温

測定項目		規格	測定開始時	12カ月	24カ月	36カ月	48カ月	60カ月
性状	色	「50」-SP製品 橙色	橙色	変化なし	変化なし	変化なし	僅かに 退色化	僅かに 退色化
		「100」-SP製品 白色	白色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	形状	散0.02%(瓶) 淡黄白色 細粒状	淡黄白色 細粒状	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験	ヨウ素	「50」-SP製品 紫紅色呈色	紫紅色	紫紅色	紫紅色	紫紅色	紫紅色	紫紅色
		「100」-SP製品 紫紅色呈色	紫紅色	紫紅色	紫紅色	紫紅色	紫紅色	紫紅色
		散0.02%(瓶) 紫紅色呈色	紫紅色	紫紅色	紫紅色	紫紅色	紫紅色	紫紅色
	リン	「50」-SP製品 黄色沈殿	黄色沈殿	黄色沈殿	黄色沈殿	黄色沈殿	黄色沈殿	黄色沈殿
		「100」-SP製品 黄色沈殿	黄色沈殿	黄色沈殿	黄色沈殿	黄色沈殿	黄色沈殿	黄色沈殿
		散0.02%(瓶) 黄色沈殿	黄色沈殿	黄色沈殿	黄色沈殿	黄色沈殿	黄色沈殿	黄色沈殿
定量値	吸光度法	「50」-SP製品 90-110%	100.7%	99.9%	98.7%	96.8%	95.9%	94.8%
		「100」-SP製品 90-110%	102.6%	101.8%	101.0%	98.9%	98.4%	98.0%
		散0.02%(瓶) 90-110%	99.2%	98.5%	98.3%	97.9%	97.6%	97.0%
崩壊試験	水	「50」-SP製品 60分以内	28分	28分	28分	31分	33分	35分
		「100」-SP製品 60分以内	24分	25分	27分	29分	31分	33分
乾燥減量	乾燥機 105℃ 3hr	散0.02%(瓶) 1.0%以内	0.20%	0.26%	0.31%	0.33%	0.40%	0.45%

※PTP包装品の長期保存試験は2014年2月から蓄積中につき、参考としてSP包装品の長期保存試験結果を記載した。

以下空白

(2) 安定性試験一覧表 (加速試験)

保存条件：40±1℃・75±5%
 包装形態：PTPピロー包装品
 試験年月：2012年2月～8月（3ロット）
 製造年月：2012年2月

測定項目		規格	測定開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	色 形状	「50」 PTP製品 橙色の錠剤	橙色の糖衣錠	変化なし	変化なし	変化なし
		「100」 PTP製品 白色の錠剤	白色の糖衣錠	変化なし	変化なし	変化なし
確認 試験	ヨウ素	「50」 PTP製品 紫紅色の呈色	紫紅色	紫紅色	紫紅色	紫紅色
		「100」 PTP製品 紫紅色の呈色	紫紅色	紫紅色	紫紅色	紫紅色
	リン	「50」 PTP製品 黄色の沈殿	黄色の沈殿	黄色の沈殿	黄色の沈殿	黄色の沈殿
		「100」 PTP製品 黄色の沈殿	黄色の沈殿	黄色の沈殿	黄色の沈殿	黄色の沈殿
定量 値	吸光光度法	「50」 PTP製品 90～110%	101.9%	102.5%	100.4%	100.6%
		「100」 PTP製品 90～110%	98.9%	98.7%	97.9%	98.1%
崩壊 試験	水	「50」 PTP製品 60分以内	39分	39分	41分	40分
		「100」 PTP製品 60分以内	35分	35分	35分	34分

(3) 無包装及び粉碎後の安定性

保存条件：室温室内散光下

- ・温度：10～25℃
- ・湿度：30～60%RH
- ・照度：室内蛍光灯下（夜間及び休日は消灯）

保存形態：ガラス製シャーレ開放

- ・無包装：50錠をPTP包装から取り出し直径約10cmのガラス製シャーレにとり放置
- ・粉碎後：50錠分の錠剤粉碎後粉末を直径約10cmのガラス製シャーレにとり放置

試験年月（ロットNo.）：2013年1月21日（C009）

試験日：2013年2月12日開始

試験項目	保存期間				
	製造直後	2 週間		4 週間	
		無包装	粉碎後	無包装	粉碎後
水分(%)	1.8	1.9	2.0	1.9	2.0
定量値(%)	99.5(100)	98.6(99)	96.7(97)	98.0(98)	95.8(96)

()内：製造直後を100%として換算した数値

5. 調整法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

デンプン（水分の存在により徐々にヨウ素デンプンの発色が認められる）

7. 溶出性

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1)本品を粉末とし、表示量にしたがい「ヨウ素」0.2mgに対応する量を取り、8mol/L水酸化カリウム試液1.5mLを加え、灰化する。残留物に温湯5mLを加え溶解し、ろ紙を用いてろ過し、ろ液を塩酸性とし、冷後クロロホルム2mLおよび過酸化水素水2~3滴を加えて振り混ぜるとき、クロロホルム層は紫紅色を呈する。(ヨウ素)
- (2)本品を粉末とし、その1gを灰化し、残留物を希硝酸5mLに溶解し、ろ過し、そのろ液にモリブデン酸アンモニウム試液2mLを加えるとき、黄色の沈殿を生じる。(リン酸)

10. 製剤中の有効成分の定量法(例 ヨウレチン錠「100」)

本品 20 個以上をとり、その重量を精密に量ったのち、これを粉末とし、ヨウ素約 1 mg に対応する量を精密に量り、8mol/L 水酸化カリウム試液 6mL を加えて、はじめ弱く加熱し、さらに強熱して灰化する。冷後残留物を 20mL の微温湯で溶かし、冷後ろ過する。ろつば、ろ紙およびロートを熱湯 20mL で洗い、さらに水 10mL ずつで 2~3 回洗い、ろ液と洗液を合し、約 150mL とし試料溶液とする。

別に定量用ヨウ化カリウムを 105℃で 4 時間乾燥し、その約 750 mg を精密に量り、水を加えて正確に 500mL とする。その溶液 50mL を正確に量り、水を加えて正確に 500mL とする。その溶液 10mL を正確に量り、水を加えて約 150mL とし標準溶液とする。

試料溶液および標準溶液に 3mol/L 硫酸 10mL を加え、冷後過酸化水素水 2mL を加え、さらにクロロホルム 10mL を正確に加えて、水で冷し、ときどき振り混ぜながら約 15 分間放置して、生成するヨウ素をクロロホルム層に移す。クロロホルム層に無水硫酸ナトリウムを加えて脱水する。試料溶液および標準溶液より得たクロロホルム層につき、それぞれ 512nm の吸光度 A_T および A_S を測定する。

$$\text{ヨウ素の量 (mg)} = S \times A_T / A_S$$

S : 標準溶液中のヨウ素の量 (mg)

A_T : 試料溶液の吸光度

A_S : 標準溶液の吸光度

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V.治療に関する項目

1. 効能又は効果

- (1) ヨード不足による甲状腺腫、ヨード不足による甲状腺機能低下症
- (2) 中心性網膜炎※、網膜出血、硝子体出血・混濁、網膜中心静脈閉塞症
- (3) 小児気管支喘息、喘息様気管支炎
※眼科学会等では近年は中心性漿液性網脈絡膜症と称されています。

2. 用法及び用量

(1) 用法及び用量

ヨウ素として、通常成人1日300～600 μ gを1日2～3回に分割経口投与する。

(ヨウレチン錠「50」で1日6～12錠、ヨウレチン錠「100」で1日3～6錠、ヨウレチン散0.02%は1日1.5～3.0gを分割投与する。年齢、症状により適宜増減する。)

(2) 小児用量

- ・小児気管支喘息及び小児における喘息様気管支炎の場合、未熟児又は新生児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)
- ・その他の疾患の場合、未熟児、新生児、乳児、幼児または小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)

(3) 高齢者用量

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意する。

(4) 腎及び肝障害時の用量

該当資料なし

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ(2009年4月以降承認品目)

該当しない

(2) 臨床効果

国内で実施された臨床試験の概要は次のとおりである。

表中の数字:有効例/試験例(有効率%)

甲状腺腫	84.7%	(177/209)
甲状腺機能低下症	80.0%	(4/5)
中心性網膜炎	56.6%	(43/76)
網膜出血	54.1%	(20/37)
硝子体混濁・出血	71.7%	(33/46)
網膜中心静脈閉塞症	75.0%	(15/20)
小児気管支喘息	69.7%	(170/244)

※薬効再評価の際、1979年に厚生省へ提出した資料による

(2)-1 臨床データ

各科におけるヨウレチンの臨床効果を検討した文献の一部を以下に示す。

1) 中心性網膜炎(眼科学会等では近年は中心性漿液性網脈絡膜症と称されています。)

- 二重盲検法により、ヨウレチンの眼科における臨床的効果の検討をし、以下の結果が得られた。中心性網脈絡膜炎に対しては、視力・中心比較暗点・黄斑部の浮腫の3症状の変化を、それぞれ6点を満点とする採点法により臨床的効果の判定をおこなった。なお、対象は33～65歳までの中心性網脈絡膜炎患者43例中、ヨウレチン投与例21例、プラセボ投与例22例である。その結果、

- ① ヨウレチン使用例においては、視力では平均 3.10 ± 2.06 、中心比較暗点では平均 3.00 ± 2.09 、浮腫では平均 3.85 ± 2.19 であった。

② 一方プラセボ使用例においては、視力では平均 2.30 ± 2.59 、中心比較暗点では平均 2.47 ± 2.52 、浮腫では平均 3.64 ± 2.40 であった。

このように治療効果の平均点数の上では、視力で0.8点、中心比較暗点では0.5点、浮腫では0.2点、ヨウレチン使用例の方がプラセボ使用例よりも高かった。⁸⁾

●41例の中心性網膜炎患者のうち18例にヨウレチンの投与を行い、視力・変視・暗点・腫脹について評価を行った結果、8例中、15例(83.3%)に視力、自他覚症状の軽快が見られ、内、11例(61.1%)は自他覚症状が全く消失していた。⁹⁾

●20例の中心性網膜炎患者に対し、ヨウレチンを投与した結果を以下に示す。なお、視力が正常に戻り、浮腫が完全に消失する時点で治癒と判定した。また、1ヵ月以内の治癒を著効、3ヵ月以内の治癒を有効、治癒に3ヵ月以上要したものをやや有効とした。¹⁰⁾

- ・著効：4例
- ・有効：4例
- ・やや有効：10例
- ・無効：2例

2) 硝子体混濁

●硝子体混濁の患者21名に28日間から364日間のヨウレチン投与を行った結果、21例中、10例に有効、11例は不変または無効で、悪化した例は1例もみられなかった。また、副作用と思われるものは全くみられなかった。¹¹⁾

●網膜静脈閉塞症による網膜出血及び硝子体混濁症20例に1日6錠(ヨウ素量 $600\mu\text{g}$)を毎食後分3服用させ、症例によっては降圧剤、止血剤または脂質代謝改善剤を併用した結果、硝子体混濁症14例、硝子体出血1例及び網膜中心静脈閉塞症5例で、最短2週間、最長6ヵ月で視力の回復、混濁の消失等有効例19例あり、1例のみ変化を見られなかった。¹²⁾

3) 網膜出血

●網膜静脈閉塞による網膜出血患者12名にヨウレチンの長期投与(3年4ヵ月から5年10ヵ月)を行った結果、

- ・実際に作用しているかわからない群：2例
- ・効果があったと認めてよい群：8例
- ・全く効果がないとは言えないが再発する群：1例
- ・全く効果のない群：1例

長期投与にもかかわらず、副作用は1例も、ただ1回も認められなかった。¹³⁾

4) 小児気管支喘息

●主要抗原に対して特異抗体が陰性であった乳幼児の気管支喘息29例にヨウ素量 $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 相当のヨウレチンを継続的に内服させ、 15.6 ± 5.6 ヵ月後に効果を判定し以下の結果を得た。

- ① 全般改善度では、著明改善10例・改善11例・やや改善5例、不変・悪化3例で、改善以上の効果を示したものは72.4%であった。また、保護者の評価も高かった。
- ② 性別・年齢別・重症度別など背景別全般改善度に大きな差異はなかった。
- ③ 効果は使用後1ヵ月でみられたものもあるが、7ヵ月以前に効果を示したものは約半数であり症例によって差があった。
- ④ ヨウレチンによる治療後の検査で、IgEの上昇をみたものは30%であった。特異抗体検査実施例の90.9%は陰性のままであり、何れかの抗原に陽性になった症例は8例(27.6%)であった。
- ⑤ 治療後の甲状腺機能検査で何れかにやや高値を示した症例もみられたが、臨床症状はなく、生化学検査でも異常を認めたものはなかった。¹⁴⁾

- 喘息患者20例にヨウレチン錠を服用させて、去痰作用、重症度の改善、ステロイド剤の減量乃至中止の成績は以下の通り
 - ① 去痰作用：発作時とその前後に喀痰をみない2例を除いた18例中、喀痰が容易になったもの13例（73.3%）、不変（22.2%）、困難となったもの1例（5.5%）。喀痰量は減少3例、不変12例、増加3例
 - ② 重症度：より重篤なⅢ～Ⅳ度の例数が減少し、軽度なⅠが増加し、症例の半分以上を占めた。
 - ③ ステロイド剤使用例に関する効果：ヨウレチン錠の使用開始時、種々のステロイド剤の投与を受けていた症例10例中、ステロイド剤を中止できたもの3例、減量できたもの4例であった。¹⁵⁾

- 成人の感染型気管支喘息に以下の3群に分けて、主に易感染性の減少を目安にその効果をみた。ヨウレチン錠は1日量150～600 μ gを投与、2年以上使用者を対象とした。
 - ・A群（19名）：主としてヨウレチン錠を使用し、一部細菌製剤を使用したもの
 - ・B群（13名）：ステロイド剤を持続又は時々使用したもの
 - ・C群（15名）：抗生物質を主とし、一部細菌製剤を使用したもの
 易感染性の減少を各群で比較すると、A群は19例中著効3例、有効12例で有効率は78.9%、B群は13例中有効なく無効で、死亡2例、C群は15例中有効5例¹⁶⁾

- 気管支喘息13例にヨウレチンを使用し、1年間ぐらいの治療観察を行った結果、全例とも呼気性呼吸困難とWheezingを認めるもので、発作に対して著効4例、有効9例、無効なしで有効率は100%であった。¹⁷⁾

- 気管支喘息と発育遅延の面よりヨウレチンの効果を検討した。対象児は脱感作療法経過のおもわしくないもの6例、骨年齢遅延6例、正常例8例の合計20例である。投与量は年齢により50～150 μ g/日、投与日数は10～330日、観察期間は3ヵ月～1年である。効果は著効5例（25%）、有効9例（45%）、無効6例（30%）であった。著効例では2週間以内に著名な改善をみた。また、投与例中15例につき、投与前と投与2か月後の肺機能を測定してみると、著効・有効例に顕著な改善を示すものが多かった。¹⁸⁾

- 気管支喘息と湿疹を交互に反復する小児に対し、体質改善療法としてヨウレチンを内服した。乳児にはヨウ素量として40～60 μ g、幼児は100 μ g、学童は100～200 μ gを20日間内服、10日間休薬し、1ヵ月以上経過を観察した結果、41例中、33例（80.5%）が良好であった。患児の食欲は増進し、かぜを引き易いのが治り、したがって、体力の増進、抵抗力の増進を相俟って、喘息発作は間隔が永くなり、起こっても軽く、皮膚湿疹に対しても、健康皮膚面にまで持ち来す効果がある。¹⁹⁾

- ヨウレチンを喘息予防の目的で使用したもので、使用対象は気管支喘息38名、喘息用気管支炎18名の患児である。投与量は乳児50 μ g/日、幼児100～200 μ g/日、学童100～300 μ g/日で、一部の症例では途中より増量して乳児100 μ g、幼児250 μ g、学童450 μ gを投与した。投与期間は6ヵ月～2年6ヵ月であった。
 - ① 気管支喘息38名中、著効5名、有効19名で有効率63.2%
 - ② 喘息様気管支炎18名中、著効8名、有効8名で有効率88.9%
 - ③ 年少者ほど有効率が高く、3歳以下では90%以上の有効率であったが、10歳以上では最も低い有効率であった。
 - ④ 気管支喘息では1年半以内では50%の有効率にすぎないが、1年半以上の投与では85～100%の有効率を示した。²⁰⁾

● ヨウレチンを小児喘息53名に投与した結果は以下の通り

① 使用量及び使用期間

使用量をA：7 μ g/kg、B：7～14 μ g/kg、C：14～20 μ g/kgの3段階に分け、使用期間をI：3ヵ月以内、II：4～6ヵ月、III：7～12ヵ月、IV：1～2年に分けた結果、B・C、II～IVに効果が見られた。

② 喘息発作に対する効果

使用前の発作係数（1ヵ月の発作回数×100）が164.7であったものが、投与1年の終わりには79.2となり、2年の終わりには52.0、3年の終わりには22.2となった。即ち発作回数は1年で1/2、2年で1/3、3年後には1/8となった。重症度を比較すると、著効9例（17.1%）、有効28例（53.2%）、無効8例（15.2%）、悪化1例（1.9%）、死亡1例（1.9%）これは痰による窒息死である。

③ 効果の評価

5年間の観察で、53例中9例に著効（17.1%）、23例に有効（53.2%）、6例にやや有効（11.4%）、3例無効（15.2%）で有効以上は70.3%であった。また、1年後の効果は53例中32例（60.8%）、2年後32例中23例（71.3%）、3年後16例中14例（88.2%）、4年後2例中2例（100%）、5年後1例中1例（100%）有効で、就学前小児及び小学児童に顕著であった。即ち効果は服用量の多いほど、また服用期間の長いほど顕著であった。²¹⁾

● 原因抗原を明らかに出来ず、感冒に罹患するたびに発作を繰り返す症例に対してヨウレチンを使用した。2例を除き2年以上ヨウレチンを使用した気管支喘息症例で、年齢は1歳2ヵ月から8歳8ヵ月までの小児32例、中20例はヨウレチン単独使用、残り12例は非特異的療法、特異的減感作療法併用例である。

重要度分類で2段階以上の効果があり、発作のほとんど消滅したものを「著効」、1段階以上の明らかな効果のみられたものを「有効」、発作回数の減少、気管支拡張剤使用量の減少したものを「やや有効」、変化ないか、発作回数の増加したものを無効とした。²²⁾

- ① 単独投与の効果は、20例中著効5例（25%）、有効6例（30%）、やや有効（15%）でやや有効まで含めれば、有効率は70%であった
- ② 重症度別に有効率を検討した結果、中等症より軽症に高い傾向が見られた
- ③ 単独投与で喘息のタイプ別に有効度をみると、感染型の有効率が最も低く、混合型が最も有効率が高かった
- ④ 投与量と治療効果を単独投与例について検討したが、明らかな関係はなかった
- ⑤ 他剤との併用例12例と単独投与例との有効率の差はなかった。

(3) 臨床薬理試験 忍容性試験

健康成人10例に対して本剤をヨウ素量として27mg/日を28日間投与した結果、

- ① 本剤服用により、速やかな血中、尿中ヨウ素の増加が認められた。
- ② 本剤服用後、血中freeT₄の軽度な減少に伴い、投与後5日目より血中TSH及びTgの増加が認められた。すべての変動は正常範囲内であった。また投与中止により、こうした変動は投与前のレベルまで回復した。
- ③ 本剤投与により軽度の羞明感を訴える者が2名あったが、投与中に自然回復した。また、臨床検査値の異常変動および重篤な自覚、他覚的副作用は認められなかった。²³⁾

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

—————以下空白—————

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験 (二重盲検等)

該当資料なし

3) 安全性試験

V-3-(3)を参照

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

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

—————以下空白—————

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

※ヨウ素製剤としてヨウ化カリウム・ヨウ化ナトリウム・ルゴール液などがあるが、適応症ならびに薬効薬理は異なる。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

- ・作用部位：全身的、特に甲状腺²⁴⁾²⁵⁾
- ・作用機序：消化管より血液中に無機のヨウ素イオンの形で吸収され、²⁶⁾甲状腺に取り込まれて甲状腺ホルモンに合成され、この甲状腺ホルモンが血中に分泌され作用を発揮すると考えられている。²⁷⁾

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 甲状腺に対する作用

ヨウ素レシチンはラットおよび健康成人男子において血液中に吸収され、ヨウ素イオンとして作用する。²⁶⁾そして甲状腺にとりこまれて、ヨード不足による甲状腺腫²⁴⁾・甲状腺機能低下症²⁵⁾²⁸⁾に奏効する。

2) 眼科における作用

- ① 正常白色家兎に、ヨウ素レシチンをヨウ素量にして体重1kgに対し、1 μ g、2 μ g、6 μ g、18 μ gの各量につき同一量を連日経口投与し、1及び3週間後の網膜組織呼吸をワールブルグ検圧法新法により測定した結果、2 μ g服用3週間、6 μ g服用1及び3週間、18 μ g服用1及び3週間において、呼吸作用、解糖作用ともに亢進が認められた。²⁷⁾
- ② 成熟白色家兎に、ヨウ素レシチンを内服し、3週間及び3ヵ月にわたるERG^{*1}律動様小波^{*2}の変化を観察した。
 - ・ 2 μ g/kg/day群では、3週後には有意な振幅増加はみられなかったが、3ヵ月後には有意あるいは高度に振幅の増加、時間因子の短縮がみられた。
 - ・ 6 μ g/kg/day群では、3週後に有意な振幅増加がみられたが、3ヵ月後では高度に有意に振幅増加・潜時の短縮がみられた。
 - ・ 18 μ g/kg/day群では、3週後、3ヵ月後ともにすべての成分で有意あるいは高度に振幅の増加がみられ、3ヵ月後のすべての成分における潜時の短縮が高度に有意にみられた。以上より、ヨウ素レシチンは成熟白色家兎ERG律動様小波に対して促進的に働き、その結果はヨウ素量18 μ g/kg/dayの投与群で最も著明であり、連用により増加されると考えられた。²⁸⁾
※1：ERG（網膜電位）は光刺激により網膜から発生した電位を計測することによって、網膜活動の有無減弱を推測することのできる検査方法である。
※2：律動様小波（op波）とはERGによって計測された波形成分の1つで、内顆粒層のアマクリン細胞の活動に由来すると考えられている。糖尿病網膜症によって律動様小波の遅延・減弱が認められる。

- ③ In vitroでヨウ素レシチンの色素上皮への保護効果を検討した。

[方法]

ヒト培養網膜色素上皮細胞におけるARPE-19に50 μ g/mLのヨウ素レシチンを添加し、24時間後に1mM塩化コバルトによる6時間の低酸素刺激を行い、細胞間接着をZO-1に対する免疫染色法にて観察した。同時に培養上清を回収し、MCP-1・IL-6・IL-8・Eotaxinの濃度をELISA法により測定した（n=4）。

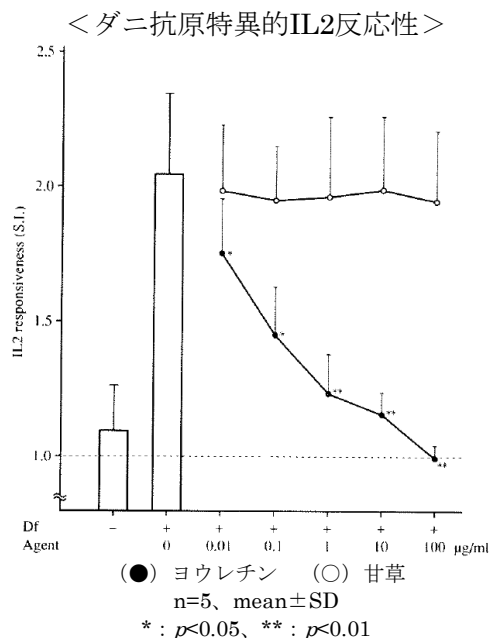
[結果]

- ・ 塩化コバルトによる細胞間接着の傷害はヨウ素レシチン処置により軽減した。
- ・ MCP-1濃度は未処置で279.7 \pm 68.3（平均 \pm 標準偏差, pg/mL）であったが塩化コバルトにより

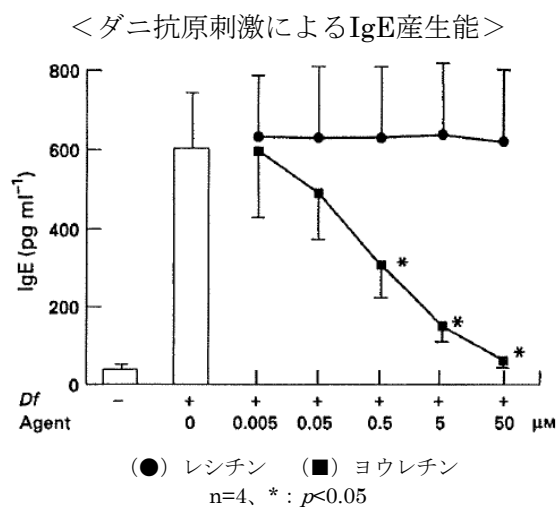
340.8±43.3と増加した。ヨウ素レシチン処置後に塩化コバルトを加えると182.6±23.8と有意に低下した (non-repeated ANOVA, $p<0.05$)。²⁹⁾

3) 喘息に対する作用

- ① ダニ抗原で感作された気管支喘息患児の末梢血リンパ球にヨウレチンを添加培養し、それぞれの刺激により誘導されるIL2反応性に与える効果を検討した結果、それぞれの刺激によるリンパ球のIL2反応性に対して、ヨウレチンは濃度依存性に抑制作用を示した。³⁰⁾³¹⁾

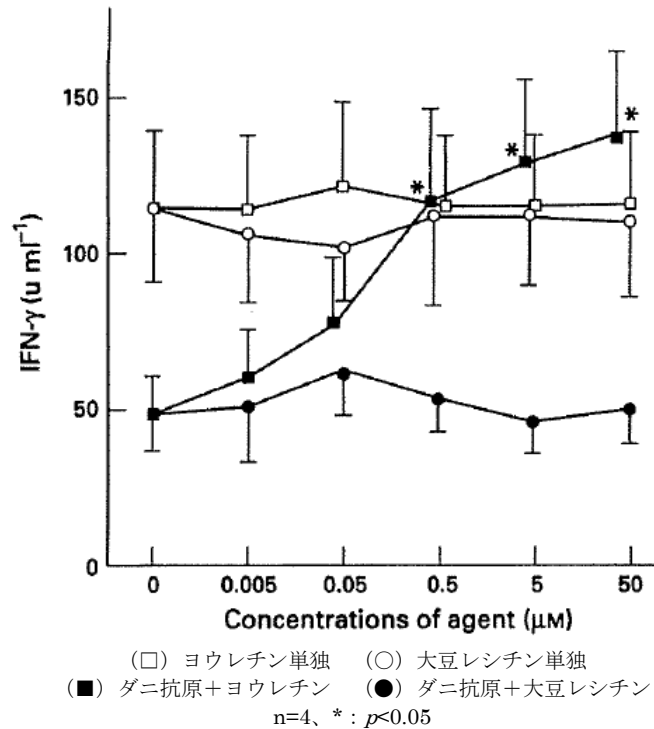


- ② 気管支喘息患児の末梢血リンパ球にヨウレチンを添加培養し、ダニ抗原刺激で誘導されるIgE産生及びIL4産生に与える効果を検討した結果、ダニ抗原刺激で誘導されるIgE及びIL4産生はヨウレチン添加により濃度依存性に抑制された。³²⁾

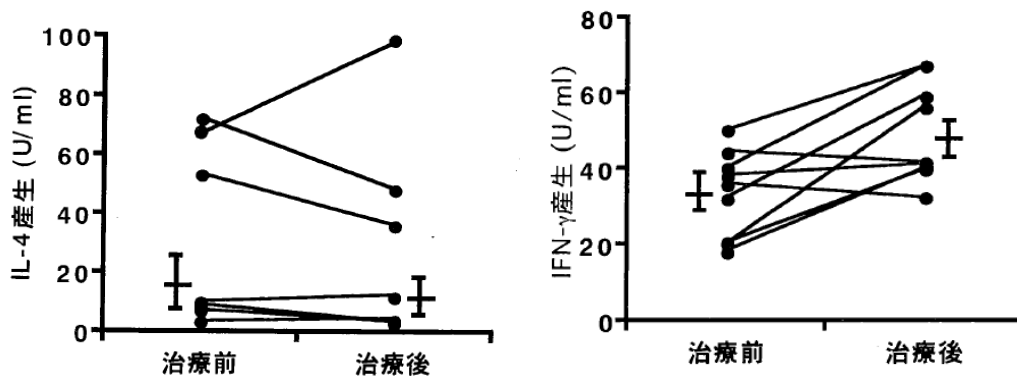


- ③ 気管支喘息患児末梢血リンパ球にヨウレチンを添加培養しダニ抗原刺激で誘導される IFN- γ 産生に与える効果について検討した結果、ダニ抗原刺激で誘導される IFN- γ はヨウレチン添加により濃度依存性に増強された。³²⁾

<ダニ抗原刺激によるIFN- γ 産生能>



- ④ In vivo でヨウレチン治療前後での IL-4・IFN- γ 産生能の比較を検討した。可逆的に反復する呼吸性の呼吸困難などの臨床症状及び血清総 IgE 値、ダニ抗原に対する RAST スコアなどの検査所見などにより、気管支喘息と診断された患者 9 例 (男児 5 例、女児 4 例) を対象とし、ヨウレチン (20 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を 8 週間内服し、その前後で末梢血単核細胞を分離・培養し、IL-4 産生・IFN- γ 産生を検査した。ヨウレチン治療前後での患児リンパ球の IL-4 生産能は明らかな差を示さなかった。ヨウレチン治療前後での患児リンパ球の IFN- γ 産生能は治療前に比較して治療後は有意に上昇していた (**p<0.01) ³³⁾



(3) 作用発現時間・持続時間
 該当資料なし

VII.薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移、測定法

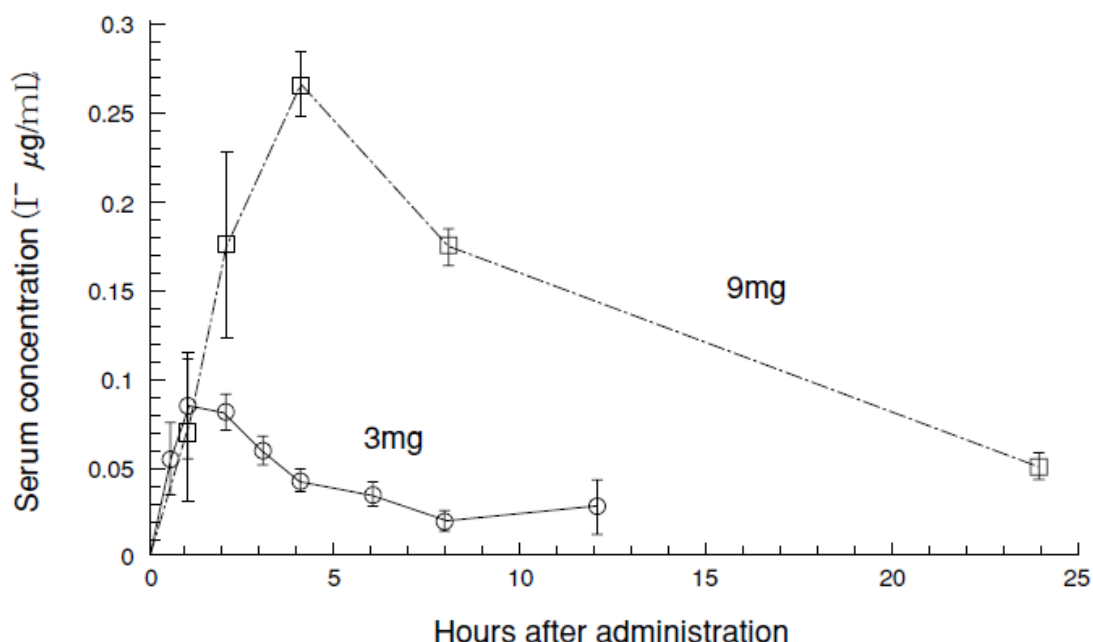
(1) 治療上有効な血中濃度

ヨウ素量100 μg に相当するヨウレチン服用後1時間・2時間・3時間目の血清総ヨウ素量(服用前4~6 $\mu\text{g}/\text{d}\ell$)は、23・25・20 $\mu\text{g}/\text{d}\ell$ 、ヨウ素量200 μg に相当するヨウレチン服用後1時間・2時間・3時間目の血清総ヨウ素量(服用前4~6 $\mu\text{g}/\text{d}\ell$)は、94・58・40 $\mu\text{g}/\text{d}\ell$ であった。
喘息に対する有効性は200 μg 相当を1日3回服用の方が100 μg 相当を3回よりも高かった。¹⁵⁾

(2) 最高血中濃度到達時間

健康成人5例にヨウレチンをヨウ素量3mg相当・10例に9mg相当単回経口投与したところ、速やかに吸収され、血清中にはiodideイオン(I⁻)の形で存在した。最高血中濃度に達する時間は、3mgで約1時12分・9mgで約4時間23分であり、半減期は3mgで約5時間50分・9mgで約7時間54分であった。
7)

ヨウ素量	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)
3mg	66.4	1.30	5.84
9mg	237.3	4.38	7.91



<参考> 血中濃度推移、生物学的半減期

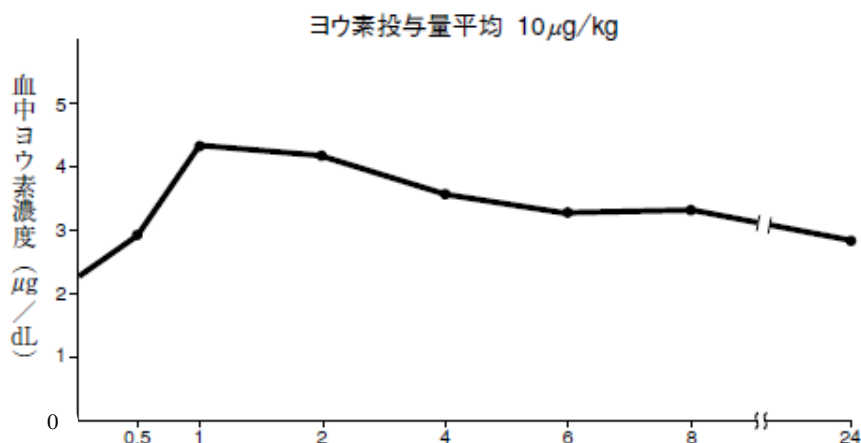
I-125を用いた標識ヨウ素レシチンをエタノール・クロロホルム混液に溶かしラットの胃内に注入し、血液中の放射性ヨウ素の消長をみた。血清脂質中には放射性ヨウ素は極めて僅かで、大部分は血清上清部分にあり、無機ヨウ素イオンであることがわかった。

また血清中に増加する放射性ヨード化合物の時間変化をみると、投与後1時間目が最高値を示し、以後漸減する。

別に5名の男子にヨウ素量3mgに相当するヨウレチンを服用させ、30分後・1時間・2時間・3時間・4時間・6時間・8時間・12時間後の血清中のヨウ素量を測定したが1時間値が最高(平均8 $\mu\text{g}/\text{d}\ell$)で以後漸減した。²⁶⁾

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

ヨウレチンをヨウ素として600 μg 相当服用した成人男子9名の24時間にわたる平均血中濃度は以下の通りである。



血中濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	服用前	30分	1時間	2時間	4時間	6時間	8時間	24時間
	2.28	2.96	4.30	4.19	3.57	3.31	3.32	2.81

ヨウレチンのヨウ素は非常に吸収がよく、1時間で血中ヨウ素濃度は最高値に達し、しかも高い血中濃度が持続する。³⁴⁾

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

ヨウ素量	吸収速度定数(/hr)	消失速度定数(/hr)	検体数
3mg	5.70 \pm 2.99	0.19 \pm 0.05	n=5
9mg	1.08 \pm 0.53	0.10 \pm 0.01	n=10

7)

(3) バイオアベイラビリティ (AUC)

3mg:0.62 \pm 0.10 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ (AUC0-12)

9mg:4.06 \pm 0.26 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ (AUC0-24)⁷⁾

(4) 消失速度定数

VII-2-(2)を参照

(5) クリアランス

ヨウ素量3mgに相当するヨウレチンの投与をおこなった場合には、48時間総尿中排泄量は2,695.6 μg であり、投与量の89.85%であった。⁷⁾

(6) 分布容積

〈参考〉

ヨウレチンの分布容積(vd)を求めるためには、bioavailability(F)を求めなくてはならない。しかしヨウレチンは静脈内投与適用ではないため、直接求めることはできない。

そこで48時間総尿中排泄量が吸収量と近似することにより、吸収率を算出するとヨウ素量3mg相当投与群では $F=0.898$ で、同9mg相当投与群では $F=0.818$ となる。

これらの値を用いてvdを計算すると3mg相当投与群では33.20L/kgで、9mg相当投与群では19.43L/kgとなる。⁷⁾

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

正常男子10名に5日間のヨード制限を行った後、ヨウ素量3mg相当のヨウレチン服用後30分・1・2・3・4・6・8・12時間後の血清中TCA上清分画のヨウ素量をオートアナライザーで測定した結果から、投与されたヨウレチンの大部分は無機ヨウ素として血中に吸収されて24時間以内に尿中に排泄され、腸管から吸収されずに糞中に排泄される部分は極めてわずかであった。²⁶⁾

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織へ移行性

ヒトでの該当資料なし

〈参考〉 体組織への分布

I-125を用いた標識ヨウ素レシチンを注射用蒸留水に懸濁し、ラット胃内に強制経口投与した後の、各組織内放射能濃度の測定によると、投与4時間後にはすでに特異的に血液から甲状腺への移行が確認され、336時間後でも高く分布することが示されている。その他の組織では、血液中の濃度推移と同様に時間とともに減少が見られている。³⁵⁾³⁶⁾

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ヨウレチンのヨウ素は消化管により血中にヨウ素イオンの形で取り込まれる。

血中のヨウ素イオンは、主に甲状腺に取り込まれ、甲状腺ホルモンとなり、血中に蛋白結合甲状腺ホルモンとして放出され全身をまわる。

過剰のヨウ素はヨウ化物として主に尿中に排泄される。⁷⁾

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

正常男子5名を対象とし、ヨード食事制限を5日間行い、その後ヨウ素量3mgに相当するヨウレチンを投与し、投与前・投与後1日目・2日目の尿を採取し、そのヨウ素量を測定した。

投与前の尿中ヨウ素量は150 μ g/日であったが、投与後24時間以内に2.4mgのヨウ素が排泄され、次の24時間でさらに350 μ gが排泄された。

またヨード食事制限下での糞中ヨウ素排泄量は50 μ g/日で、ヨウ素量3mg相当のヨウレチンを服用後2日間で糞中に排泄されたヨウ素量は300 μ gであった。²⁶⁾

(2) 排泄率

ヨウ素としての尿中排泄率は、ヨウ素量3mg相当投与群では48時間後89.85%で、同9mg相当投与群では81.84%であった。⁷⁾

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

以下空白

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

禁忌(次の患者には投与しないこと)
ヨード過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

次の患者には慎重に投与すること
(1)慢性甲状腺炎のある患者
(2)治療後のバセドウ病のある患者
(3)先天性の甲状腺ホルモン生成障害のある患者

<解説>

ヨウレチンは甲状腺ホルモンの原料であるヨードを含んでいるので、バセドウ病や慢性甲状腺炎のような微妙な甲状腺ホルモンの量により病気の軽重が影響される疾患には、慎重な投与をする必要がある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

①昭和35年より昭和52年までに収集し発表した73報文の臨床例2015例中15例(0.74%)に副作用が認められた。

軽度の胃腸障害	9例(0.44%)
薬疹	3例(0.15%)
食欲不振	2例(0.10%)
頭痛	1例(0.05%)
計	15例(0.74%)

②調査期間平成7年から平成8年にかけて実施した、ヨウレチンの使用成績調査の30施設57症例(うち、眼科領域27施設49症例、小児科領域3施設8症例)ではすべての症例において、副作用は認められなかった。

(2) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(3) その他の副作用

設定されていない

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現頻度一覧表

副作用調査症例数			2015
副作用発現症例数			15(0.74%)
種類	調査件数	副作用	発現件数(発現率%)
バセドウ病等	1033	薬疹	3(0.29%)
		胃腸障害	2(0.19%)
眼科領域	238	胃腸障害	6(2.52%)
小児科領域	515	食欲不振	2(0.39%)
		頭痛	1(0.19%)
産婦人科領域	197	胃腸障害	1(0.51%)
内科(腎疾患)	32	なし	

※薬効再評価の際、1979年に厚生省へ提出した資料による

(5) 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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当しない

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合のみ投与すること。

11. 小児等への投与

- (1)小児気管支喘息及び小児における喘息様気管支炎の場合、未熟児又は新生児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)
- (2)その他の疾患の場合未熟児・新生児・乳児・幼児または小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

(参考)

最大使用投与量：1日100 μ gを24錠(ヨウ素量2400 μ g)³⁷⁾

14. 適用上の注意

該当しない

15. その他の注意

特になし

16. その他

特になし

以下空白

IX.非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD50(数字はヨウ素レシチン中のヨウ素量をmg/kgで示す)

	マウス	ラット
経口	1100	>420
皮下注	210	>280
腹注	90	150

経口致死量は臨床量10 μ g/kgの4万2千倍から11万倍に相当する。ラット・マウスとも経口大量適用直後の一過性自発運動亢進の後、自発運動減少・外界刺激への反応性低下・体温下降・粗毛・下痢の後、48時間までに死ななければ回復した。³⁾

(2) 反復投与毒性試験

WISTAR-JCL系雌雄ラットにヨウ素レシチンを72・18・4.5mg/kg(ヨウ素量)を1ヵ月間、48・12・3mg/kgを6ヵ月間強制経口投与して安全性を調べた。

- 72および48mg/kg群に投与開始後2～3週間、体重増加に若干抑制があり3mg/kgではかえって増加率が大きであったほかは、体重・飼料効果・症状・尿には変化がなかった。
- 72mg/kgでは1ヵ月、12mg/kg以上に6ヵ月目に赤血球数、Hb値減少がみられ、12mg/kg6ヵ月以上で総蛋白・アルブミン・Na⁺・K⁺の低下、C⁻の増加がみられた。
- 72mg/kg1ヵ月では血中コレステロールおよびビリルビン値の低下がみられた。甲状腺重量増加は1ヵ月目からみられ、6ヵ月では脾臓および副腎重量が減少した。組織学的には6ヵ月目に細尿管内のヒアリン円柱を散見する程度の変化しかみられなかった。
- 上記の変化が認められたのは12mg/kg(臨床量10 μ g/kgの1200倍)以上であり、3mg/kg(臨床量の300倍)以下では認められなかった。

以上の結果は、6ヵ月経口連用の安全性を示している。⁴⁾

(3) 生殖発生毒性試験

WISTAR-JCL系ラットとICR-JCL系マウスの妊娠母体に、ヨウ素レシチンを100mg/kg(ヨウ素量)および10mg/kgを強制経口投与して、妊娠末期の胎仔および生後3週末までの育成仔を観察した結果、母体重・死胎死胎仔発現率・胎仔体重・外形異常・生後発育・分化行動・哺育率には変化がなかった。骨格では若干の遅延と変異が用量に関係なくみられたのみであった。

以上の結果は、ヨウレチンには催奇性がないことを示す。⁵⁾

(4) その他の特種毒性

該当資料なし

X.管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ヨウレチン錠「50」・錠「100」・散0.02% 処方箋医薬品
(注意—医師等の処方箋により使用すること)
有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後5年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取り扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

無包装状態または分包の場合には、湿気を避けて保存すること。(原薬で高湿度によりわずかに吸湿性が認められたため)

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

[ヨウレチン錠]

1) 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報告されている)

2) 本剤をPTPシートから取り出して保存する場合は、湿気、光を避けて保存するよう指導すること。

[ヨウレチン散0.02%]

無包装状態または分包の場合には、湿気を避けて保存するよう指導すること。

※くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

特になし

5. 承認条件等

なし

6. 包装

ヨウレチン錠「50」 : 100錠(PTP10錠×10)、1000錠(PTP10錠×100)、3000錠(PTP10錠×300)
ヨウレチン錠「100」 : 100錠(PTP10錠×10)、1000錠(PTP10錠×100)、3000錠(PTP10錠×300)
ヨウレチン散0.02% : 100g(瓶)・250g(瓶)

7. 容器の材質

ヨウレチン錠「50」・「100」	PTP	: ポロプロピレン、アルミ箔
	ピロー包装	: ポリエチレン、アルミ箔
ヨウレチン散0.02%	瓶	: ガラス

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬 : なし

9. 国際誕生年月日

1960年9月22日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	製造承認年月日	承認番号
ヨウレチン錠「50」	1960年9月22日	13512KUZ08503004
ヨウレチン錠「100」	1960年9月22日	13512KUZ08503005
ヨウレチン散 0.02%	2009年7月1日（販売名変更）	22100AMX01680000

(ヨウレチン末として：1960年9月22日、13512KUZ08503003)

11. 薬価基準収載年月日

ヨウレチン錠「50」 : 1958年3月10日

ヨウレチン錠「100」 : 1970年8月1日

ヨウレチン散 0.02% : 2009年11月13日（医療事故防止のため販売名変更による）

(ヨウレチン末として：1969年2月1日)

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1984年6月 承認番号：（千葉）第8503号

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 システム用コード	HOT番号
ヨウレチン錠「50」	3221004F1029	613220029	107285301
ヨウレチン錠「100」	3221004F2025	613220028	107286001
ヨウレチン散 0.02%	3221004B1027	620728401	107284601

17. 保険給付上の注意

特になし

—————以下空白—————

XI.文献

1. 引用文献

- 1) 柳 金太郎 : 日医新報 1939 25-32(1961)
- 2) 柳 金太郎 : 診断と治療 43巻7号690-695(1955)
- 3) 伊藤隆太、他 : 東邦医学会雑誌 23巻5・6号582-584(1976)
- 4) 伊藤隆太、他 : 東邦医学会雑誌 23巻5・6号514-524(1976)
- 5) 伊藤隆太、他 : 東邦医学会雑誌 23巻5・6号525-530(1976)
- 6) 伊藤隆太、他 : 東邦医学会雑誌 23巻5・6号505-513(1976)
- 7) 池田斉、他 : 薬理と治療 19巻12号4877-4883(1991)
- 8) 長南常男 : 眼科臨床医報 70巻569-580(1976)
- 9) 今井一雄、他 : 眼科臨床医報 58巻11号960-961(1964)
- 10) 森田四郎 : 現代医療 7巻7号917-919(1975)
- 11) 小玉順三 : 新薬と臨床 25巻3号149-151(1976)
- 12) 今井一雄 : 現代医療 8巻1号93-97(1976)
- 13) 土屋一 : 眼科臨床医報 60巻9号909-913(1966)
- 14) 村上理子、他 : 小児科臨床 51巻5号1029-1037(1998)
- 15) 七条小次郎、他 : 治療 46巻1号94-98(1964)
- 16) 田中嘉親 : 治療 58巻3号761-763(1976)
- 17) 佐野良五郎 : 治療 44巻8号1512-1516(1962)
- 18) 鳥居新平、他 : 小児科臨床 17巻5号123-127(1987)
- 19) 中山喜弘 : 日本医事新報 第2114号100-101(1964)
- 20) 畑啓一、他 : 小児科臨床 21巻2号103-105(1968)
- 21) 中島春美、他 : 東邦医学会雑誌 21巻1号67-75(1974)
- 22) 島貫金男、他 : 小児科臨床 第29巻3号449-455(1976)
- 23) 難波裕幸 : 薬理と治療 22巻2号939-946(1994)
- 24) 上田寛 : お茶の水医学雑誌 7巻8号2032-2049(1959)
- 25) 下田新一 : 最新医学 25巻5号1103-1107(1971)
- 26) 池田斉、他 : ホルモンと臨床 25巻3号293-296(1977)
- 27) 村田秀秋、他 : 日本眼科学会雑誌 67巻4号326-333(1963)
- 28) 山名忠己、他 : 日本眼科学会誌 86巻8号978-987(1982)
- 29) 杉本昌彦、他 : Journal of Ophthalmology Article ID 9292346,8pages(2016)
- 30) 川野豊、他 : アレルギー 44巻11号1707-1714(1993)
- 31) 川野豊、他 : Int.J.Immunopharmac 18巻4号241-249(1996)
- 32) 川野豊、他 : Brit.J.Pharmacology 115巻7号1141-1148(1995)
- 33) 川野豊、他 : International Immunopharmacology 5巻805-810(2005)
- 34) 長滝重信、他 : ホルモンと臨床 35巻1号89-91(1987)
- 35) 内山利満、他 : 薬理と治療 22巻7号2297-3010(1994)
- 36) 内山利満、他 : 薬物動態 11巻6号607-613(1996)
- 37) 大岡良子、他 : 臨床眼科 25巻4号1142-1150(1971)

2. その他の参考文献

特になし

XII 参考資料

1. 主な外国での発売状況

中国: 武漢市威康医薬品有限責任公司

台湾: 緑洲化学工業有限公司

2. 海外における臨床支援情報

特になし

XIII 備考

1. その他の関連資料

特になし