

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

強心配糖体製剤

ラニラピッド錠[®] 0.05mg

ラニラピッド錠[®] 0.1mg

LANIRAPID[®]

メチルジゴキシン錠

剤形	素錠（割線入）			
製剤の規制区分	劇薬 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	ラニラピッド錠 0.05mg : 1錠中、日局メチルジゴキシン 0.05 mg ラニラピッド錠 0.1mg : 1錠中、日局メチルジゴキシン 0.1 mg			
一般名	和名：メチルジゴキシン（JAN） 洋名：Metildigoxin（JAN）、metildigoxin（INN）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
	ラニラピッド錠 0.05mg	1998年2月20日	1999年7月9日	1999年10月7日
	ラニラピッド錠 0.1mg	2001年8月2日 （販売名変更による）	2001年9月7日 （販売名変更による）	1979年7月5日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元 中外製薬株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 TEL：0120-189706 FAX：0120-189705 医療関係者向けホームページ https://www.chugai-pharm.co.jp/			

本 I F は 2018 年 4 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、独立 行政 法人 医薬 品 医療 機器 総合 機構 ホーム ページ <http://www.pmda.go.jp/> にて ご 確認 ください。

I F利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

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、I Fと略す）の位置付け並びにI F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I F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I F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I F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-I F）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-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I Fは、(独) 医薬品医療機器総合機構ホームページ (<http://www.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-I Fを掲載する医薬品医療機器総合機構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-I Fの情報を検討する組織を設置して、個々のI F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、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

2. I Fとは

I F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I F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I F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。

[I F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。

- ② I F 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「I F 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。

【I F の作成】

- ① I F 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。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F 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、「I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F 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。

【I F の発行】

- ① 「I F 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、「I F 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 I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「I F 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 I F については、医薬品医療機器総合機構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、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構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

I F 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。I F 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くなければならない。

また製薬企業は、I F 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3
5. 化学名（命名法）3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号3
7. CAS登録番号3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質4
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5
4. 有効成分の定量法5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形6
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. 調製法及び溶解後の安定性7
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）7
7. 溶出性7
8. 生物学的試験法8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法8
10. 製剤中の有効成分の定量法8
11. 力価8
12. 混入する可能性のある夾雑物8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器
に関する情報8
14. その他8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果9
2. 用法及び用量9
3. 臨床成績9

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

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 12
2. 薬物速度論的パラメータ 13
3. 吸収 13
4. 分布 13
5. 代謝 14
6. 排泄 15
7. トランスポーターに関する情報 15
8. 透析等による除去率 15

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 16
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 16
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と
その理由 16
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と
その理由 16
5. 慎重投与内容とその理由 16
6. 重要な基本的注意とその理由及び
処置方法 16
7. 相互作用 17
8. 副作用 20
9. 高齢者への投与 22
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 22
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	23
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	26

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	28
2. 有効期間又は使用期限	28
3. 貯法・保存条件	28
4. 薬剤取扱い上の注意点	28
5. 承認条件等	28
6. 包装	28
7. 容器の材質	28
8. 同一成分・同効薬	28
9. 国際誕生年月日	29
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	29
11. 薬価基準収載年月日	29
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	29
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	29
14. 再審査期間	29
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	29
16. 各種コード	29
17. 保険給付上の注意	29

XI. 文献

1. 引用文献	30
2. その他の参考文献	30

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	31
2. 海外における臨床支援情報	31

XIII. 備考

その他の関連資料	32
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

Digitalis lanata より得られた強心配糖体の一つである digoxin は、適度な排泄速度を有するため薬理効果の持続時間が適切であるという長所を有する。

一方、同じ Digitalis lanata より得られた強心配糖体の digitoxin は腸管からの吸収がきわめて良好であるが、排泄速度が遅い。これらの背景のもとで digoxin より吸収率が良好で、それと同程度の作用持続時間を有する強心配糖体が望まれてきた。そして digoxin の糖部分にある水酸基を閉鎖し、脂肪親和性を高めることによって吸収を良くする多くの研究が行われてきた。その一つとして、遊離水酸基をアセチル化することにより吸収を良くする試みがなされたが、このアセチル基は腸管内で加水分解され、すべて digoxin 及びその代謝物に変化し、腸管からの吸収は完全なものではないことがわかった。

このため、digoxin のアセチル化に代わり、選択的にメチル化を行う研究が繰り返され、その結果、 β -methyldigoxin (β -MD) が合成された。

β -MD は digoxin の末端 digitoxose の C₄ 原子のところにある水酸基を選択的にメチル化することによって得られた物質である。多くの動物実験及びヒトでの研究により β -MD は digoxin と比較して腸管からの吸収が良好であることが確かめられた。一方、脂肪親和性を増すことによって digoxin よりも排泄の速度が遅くなるであろうと予想されたが、動物及びヒトでの研究の結果、digoxin と同等かまたはむしろやや速いことが確かめられた。また薬理学的研究でも digoxin と同等の薬理作用を発揮することが確かめられた。

本邦では、1979年3月に「ラニラピッド錠」、1998年2月に「ラニラピッド錠 0.05mg」として、それぞれ製造承認を取得した。なお、2001年9月に「ラニラピッド錠」は「ラニラピッド錠 0.1mg」に名称変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1) 優れた経口吸収

経口投与後、ほぼ吸収される。

「VII-3. 吸収」参照

2) 速やかな作用発現

経口投与後、約 5～15 分で効果が発現する。

「VI-2-(3) 作用発現時間・持続時間」参照

3) 承認時までの調査及び副作用調査 4,667 例において、副作用は 116 例 (2.5%) に認められた。

主な副作用は、悪心・嘔吐 36 件 (0.8%)、食欲不振 28 件 (0.6%)、不整脈 24 件 (0.5%)、徐脈 20 件 (0.4%)、下痢 16 件 (0.3%) 等であった。(副作用調査終了時)

重大な副作用として、ジギタリス中毒 (頻度不明)、非閉塞性腸間膜虚血 (頻度不明) があらわれることがある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ラニラピッド®錠0.05mg

ラニラピッド®錠0.1mg

(2) 洋名

LANIRAPID® Tablet 0.05mg

LANIRAPID® Tablet 0.1mg

(3) 名称の由来

“Digitalis lanata” の lana と、吸収が速いという意味から rapid の語を合成した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

メチルジゴキシン (JAN)

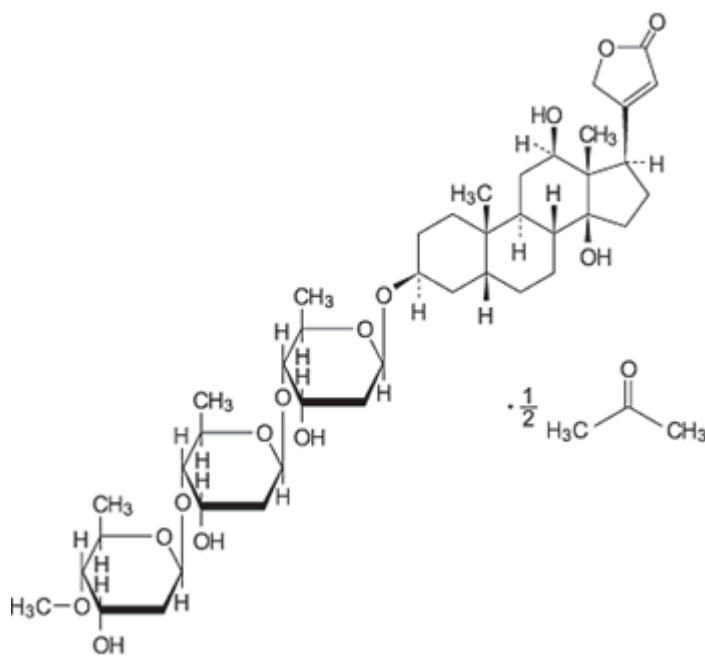
(2) 洋名 (命名法)

Metildigoxin (JAN)、metildigoxin (INN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

$C_{42}H_{66}O_{14} \cdot 1/2C_3H_6O$: 824.00

5. 化学名 (命名法)

3 β -[2,6-Dideoxy-4-*O*-methyl- β -D-*ribo*-hexopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,6-dideoxy- β -D-*ribo*-hexopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,6-dideoxy- β -D-*ribo*-hexopyranosyloxy]-12 β ,14-dihydroxy-5 β -card-20(22)-enolide—acetone(2/1) (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : β -MD、MF7376、BMK-21101

7. CAS登録番号

30685-43-9 (アセトン和していないもの)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄白色の結晶性の粉末である。

結晶多形が認められる。

(2) 溶解性

N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジン又は酢酸 (100) に溶けやすく、クロロホルムにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール (95) 又はアセトンに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

相対湿度 63%ではまったく吸湿性を示さないが、それ以上の相対湿度ではわずかに吸湿性を示す。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 (分解点) : 190~205℃で溶けはじめ褐色を呈し、約 208~224℃が融点であり、分解点である。

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_{546.1}^{20}$: +22.0~+25.5°

(脱水物に換算して 1g、ピリジン、10mL、100mm)

2. 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	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	室温遮光	30 カ月	気密容器 褐色の秤量瓶	変化なし
苛酷試験 粉体状態	40℃遮光	6 カ月	気密容器 褐色の秤量瓶	変化なし
	50℃遮光	6 カ月	気密容器 褐色の秤量瓶	変化なし
	60℃遮光	6 カ月	気密容器 褐色の秤量瓶	変化なし
	室温 RH84% 室内散乱光	6 カ月	褐色の秤量瓶 (開放)	僅かにアセトンの減少、吸湿が認められるが定量値等に変化なく安定している。
	40℃CRH74% 室内散乱光	6 カ月	褐色の秤量瓶 (開放)	僅かにアセトンの減少、吸湿が認められるが定量値等に変化なく安定している。
	ウェザー メーター	5 時間	セロポリラミネート フィルム	変化なし
	直射日光下	1 カ月	シャーレ	若干分解する。残存率は 95%以上である。

試験項目：性状、確認試験、定量、類縁物質等

2) pH3~11 で水溶液中では安定であるが、それ以外では分解する。

3) 加速変化試験による主な反応生成物

酸性下での分解は **digoxigenin** を生成するが、アルカリ性下での分解はプテノラクトン環が加水分解され開環する反応と推定される。

3. 有効成分の確認試験法

日局「メチルジゴキシン確認試験」



4. 有効成分の定量法

日局「メチルジゴキシン定量法」

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	ラニラピッド錠 0.05mg	ラニラピッド錠 0.1mg
色・剤形	白色・素錠（割線入）	白色・素錠（割線入）
外形		
直径	長径 8.0mm 短径 4.5mm	7.0mm
厚さ	2.2mm	2.4mm
重量	0.09g	0.12g

(2) 製剤の物性

日局含量均一性試験法により試験し、これに適合する。

(3) 識別コード

ラニラピッド錠 0.05mg : BM205

ラニラピッド錠 0.1mg : BM210

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ラニラピッド錠0.05mg 1錠中：日局メチルジゴキシン0.05mgを含有

ラニラピッド錠0.1mg 1錠中：日局メチルジゴキシン0.1mgを含有

(2) 添加物

ラニラピッド錠 0.05mg:乳糖水和物、トウモロコシデンプン、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、タルク

ラニラピッド錠 0.1mg :乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルク

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

1) 長期安定性

	保存条件	保存容器	保存期間	試験結果
ラニラピッド錠 0.1mg	室温	PTP 包装	65 カ月	試験開始時と変化を認めない
	室温	瓶包装	65 カ月	試験開始時と変化を認めない
ラニラピッド錠 0.05mg	室温	PTP 包装	40 カ月	試験開始時と変化を認めない

試験項目：性状、定量、溶出試験等

2) 加速試験・苛酷試験

ラニラピッド錠 0.1mg

保存条件	保存容器	保存期間	試験結果
室温 気密	ストリップパッケージ（最終包装品） 散乱光下	27 カ月	変化なし
室温 曝気	褐色のガラスビン（開放）	27 カ月	変化なし
30℃ 密閉	褐色のガラスビン	3 カ月	変化なし
40℃ 密閉	褐色のガラスビン	3 カ月	変化なし
50℃ 密閉	褐色のガラスビン	3 カ月	変化なし
30℃ 84%RH（曝気）	褐色のガラスビン（開放）	3 カ月	変化なし
40℃ 気密	ストリップパッケージ（最終包装品）	3 カ月	変化なし
40℃（曝気）	褐色のガラスビン（開放）	3 カ月	変化なし
ウェザーメーター	セロポリラミネートフィルム	5 時間	変化なし

試験項目：性状、確認試験、定量、類縁物質、溶出試験等

ラニラピッド錠 0.05mg

保存条件	包装形態	保存期間	試験結果
40℃ 75%RH	PTP 包装*	6 カ月	若干の質量増加を認めたが、その他の項目では変化はなかった。

*：本品 10 錠をポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔で PTP 包装し、
10 枚をポリプロピレン製フィルムで製袋し、さらに紙箱に入れたもの。

試験項目：性状、確認試験、類縁物質、質量変化等。

類縁物質は薄層クロマトグラフィーで、質量変化は試料 20 錠を用いて測定した。

5. 調製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）

該当しない

7. 溶出性

日局溶出試験法（パドル法）により試験を行う。

条件：回転数 50rpm

試験液 塩酸

測定時間 30分

結果：平均溶出率 98.9%

標準偏差 3.13%

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

呈色反応 (Keller-Kiliani 反応)

10. 製剤中の有効成分の定量法

HPLC 法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

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

○次の疾患に基づくうっ血性心不全

先天性心疾患、弁膜疾患、高血圧症、虚血性心疾患(心筋梗塞、狭心症など)

○心房細動・粗動による頻脈、発作性上室性頻拍

2. 用法及び用量

ラニラピッド錠 0.05mg の場合

1. 急速飽和療法 (飽和量 : 0.6~1.8mg)

初回 0.2~0.3mg (4~6錠)、以後、1回 0.2mg (4錠) を1日3回経口投与し、十分効果のあらわれるまで続ける。

なお、比較的急速飽和療法、緩徐飽和療法を行うことができる。

2. 維持療法

1日 0.1~0.2mg (2~4錠) を経口投与する。

ラニラピッド錠 0.1mg の場合

1. 急速飽和療法 (飽和量 : 0.6~1.8mg)

初回 0.2~0.3mg (2~3錠)、以後、1回 0.2mg (2錠) を1日3回経口投与し、十分効果のあらわれるまで続ける。

なお、比較的急速飽和療法、緩徐飽和療法を行うことができる。

2. 維持療法

1日 0.1~0.2mg (1~2錠) を経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

飽和療法は過量になりやすいので、緊急を要さない患者には治療開始初期から維持療法による投与も考慮すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない (2009年3月以前の承認であるため)

(2) 臨床効果¹⁻³⁾

1) 国内 26 施設における、うっ血性心不全患者を対象とした二重盲検比較試験の結果、本剤の有効性が認められた。

2) 国内で報告された一般臨床試験の概要は以下のとおりであった。

疾患名	療法	有効率
心房細動・粗動による頻脈	飽和療法	95.7% (45/47)
	維持療法	81.7% (201/246)
発作性上室性頻拍	維持療法	75.0% (3/4)
先天性心疾患	飽和療法	100.0% (2/2)
	維持療法	91.7% (11/12)
弁膜疾患	飽和療法	88.5% (23/26)
	維持療法	76.8% (116/151)

疾患名	療法	有効率
高血圧症	飽和療法	100.0% (9/9)
	維持療法	77.1% (54/70)
虚血性心疾患	飽和療法	100.0% (17/17)
	維持療法	81.9% (59/72)

(3) 臨床薬理試験
該当資料なし

(4) 探索的試験
該当資料なし

(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

・ラニラピッドとプロスシラリジンとの二重盲検試験（維持療法）を行い、薬剤相互の有効性を比較したところ、総合判定においてラニラピッドの有効性が認められた。

遠井勝弘他：基礎と臨床. 10 (3) : 548, 1976 ¹⁾

・ラニラピッドとジゴキシンとの二重盲検試験（維持療法）を行い、薬剤相互の有用性を比較したところ両剤間に有意差は認められなかった。

木村栄一他：心臓. 10 (5) : 475, 1978 ²⁾

・ラニラピッド錠にて維持療法中（観察期）の慢性うっ血性心不全患者 27 例に対し、ラニラピッド錠 0.05mg を同用量にて 4 週間投与（治療期）し治療効果を比較した結果、両剤の臨床的同等性が確認された。なお、血清中ジゴキシン濃度は両期間で有意な変動は認められなかった。

佐藤友英他：医学と薬学. 36 (5) : 981, 1996 ⁴⁾

・ラニラピッド錠にて維持療法中（観察期）の慢性うっ血性心不全患者 26 例に対し、ラニラピッド錠 0.05mg を同用量にて 4 週間投与（治療期）し治療効果を比較した結果、両剤の臨床的同等性が確認された。

今泉勉他：基礎と臨床. 30 (12) : 3533, 1996 ⁵⁾

3) 安全性試験

該当資料なし

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）

該当しない

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

ジギタリス配糖体

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：心臓

1. 心筋収縮力増強作用（陽性変力作用）
2. 迷走神経興奮作用
3. 刺激伝導系抑制作用
4. 異所性自動能亢進作用
5. 中枢神経系に対する作用
6. 心不全に伴う神経内分泌性異常改善作用

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 心収縮に対する作用⁶⁾

モルモットの摘出左心房標本において、電氣的駆動による心収縮力に対するメチルジゴキシン及びジゴキシンの作用を比較した試験で、両薬物の心収縮力最大増加率及びその時の薬物濃度並びに心停止を起こす濃度は同等であった。また、イヌを用い、血圧、心拍数、心電図、左室内圧及び一次微分（dp/dt）を測定した結果、メチルジゴキシンは max. dp/dt を増加し、軽度の血圧上昇及び心拍数の減少を起こし、これらの作用はジゴキシンとほぼ同程度であった。また、心室性期外収縮及び心停止発現量はメチルジゴキシンとジゴキシンの間に差はみられなかった。

2) 心不全に対する作用^{6,7)}

イヌ及びモルモットを用いた実験的心不全に対するメチルジゴキシンの効果は、ジゴキシンの効果と同程度認められた。

3) 強心作用⁸⁾

ウレタン麻酔モルモットの静脈内に持続注入し、不整脈及び心停止発現用量を測定し、生物学的力価を検定した試験で、メチルジゴキシンは、ジゴキシン、ラナトシド C よりやや弱いジギトキシンより約 2 倍強い活性を示した。また、ウレタン麻酔ネコで静脈内及び十二指腸管内に持続注入し期外収縮及び心停止量を求め、強心効果を比較した試験で、静脈内投与による心停止量は、メチルジゴキシン、β-アセチルジゴキシン、ジゴキシン、ジギトキシンの間で差はなかったが、十二指腸内投与での心停止量は、メチルジゴキシン及びジギトキシンにおいて少なかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

心不全患者（NYHA 分類Ⅱ以上）20 例に、メチルジゴキシン（0.8mg）を経口投与し、心臓カテーテル法にて拡張期圧を継時的に測定した結果、投与後 5 分より拡張期圧の低下が観察され（5.9%）、8 分後には平均 24.5%、9 分後には平均 29.2%の低下が観察された。⁹⁾

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

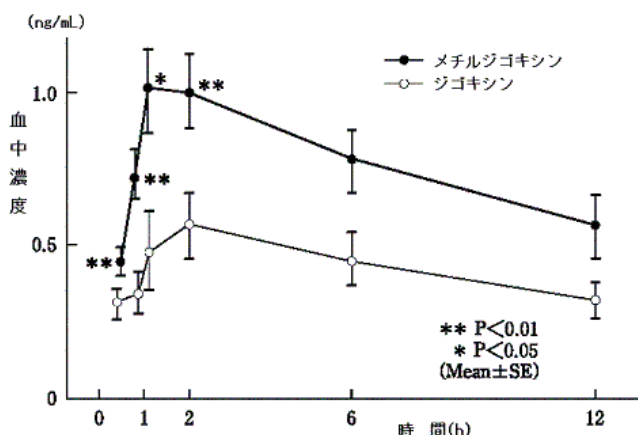
(1) 治療上有効な血中濃度

0.8~2.0ng/mL (血中ジゴキシン濃度として測定)

作用発現：経口投与後 5~15 分⁹⁾

(2) 最高血中濃度到達時間

健康成人男子 4 例にメチルジゴキシン及びジゴキシンとして各 0.25mg を単回経口投与後、各投与群における血中ジゴキシン濃度の推移を radioimmunoassay 法で測定した結果、メチルジゴキシンの吸収は速やかで、血中濃度はジゴキシン投与群の約 2 倍の値を示した。¹⁰⁾



メチルジゴキシン及びジゴキシン単回投与後の血中ジゴキシン濃度

	tmax (h)	Cmax (ng/mL)
メチルジゴキシン	1	1.11
ジゴキシン	2	0.58

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

メチルジゴキシン 0.1mg/日で維持療法中の患者 (16 例、23 回) とジゴキシン 0.25mg/日で維持療法中の患者 (25 例、33 回) の血中ジゴキシン濃度を比較した。メチルジゴキシン 0.1mg/日維持群の血中ジゴキシン濃度は最高 2.0ng/mL、最低 0.3ng/mL で平均 1.20 ± 0.11 ng/mL であり、ジゴキシン 0.25mg/日維持群のそれは、最高 2.5ng/mL、最低 0.5ng/mL、平均 1.38 ± 0.12 ng/mL であった。¹⁰⁾

(4) 中毒域

該当資料なし

(参考)¹¹⁾

一般に 2.0ng/mL 以上が中毒レベル

2.0~3.0ng/mL：中毒例と非中毒例が混在するレベル

3.0ng/mL 以上：ほぼ全例が中毒

(5) 食事・併用薬の影響

「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. 相互作用」の項参照

(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¹²⁾

2 コンパートメントモデルによる解析

(2) 吸収速度定数¹²⁾

K_a : 5.60 (h^{-1})

(3) バイオアベイラビリティ¹³⁾

[外国データ]

ほぼ 100%の吸収率を示す。

(4) 消失速度定数¹²⁾

K_{el} : 0.17 (h^{-1})

(5) クリアランス¹²⁾

総クリアランス CL_{TOT}/F : 10.74 (L/h)

腎クリアランス : 46.0 (mL/min)

(6) 分布容積¹²⁾

定常状態での分布容積 V_{dss}/F : 9.45 (L/kg)

(7) 血漿蛋白結合率¹⁴⁾

[外国データ]

29.8±3.4%

3. 吸収

[外国データ]

1) 吸収部位 : 腸管¹³⁾

2) 吸収率 : ほぼ 100%¹³⁾

3) 腸肝循環 : 該当資料なし

〈参考〉

³H-メチルジゴキシンをラットに静脈内投与したのち得た 6 時間までの胆汁を別のラットの十二指腸内に投与した際、6 時間までに 48%の排泄が認められ、24 時間までに 62%に達した。尿中へは 24 時間までに 26%排泄された。これにより、腸肝循環の存在が明らかとなった。¹⁵⁾

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

ラットに ³H-メチルジゴキシンを連日経口投与した際、大脳、小脳に分布がみられ、血液-脳関門を通過する。¹⁵⁾

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

³H-メチルジゴキシンを妊娠ラットに 200 μ g/kg経口投与したときの組織分布は、胎盤>母体

全血>母体血漿>卵巣>子宮>羊水>胎児の順で胎児濃度は母体全血に比して約 20%であった。¹⁵⁾

(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) その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考〉

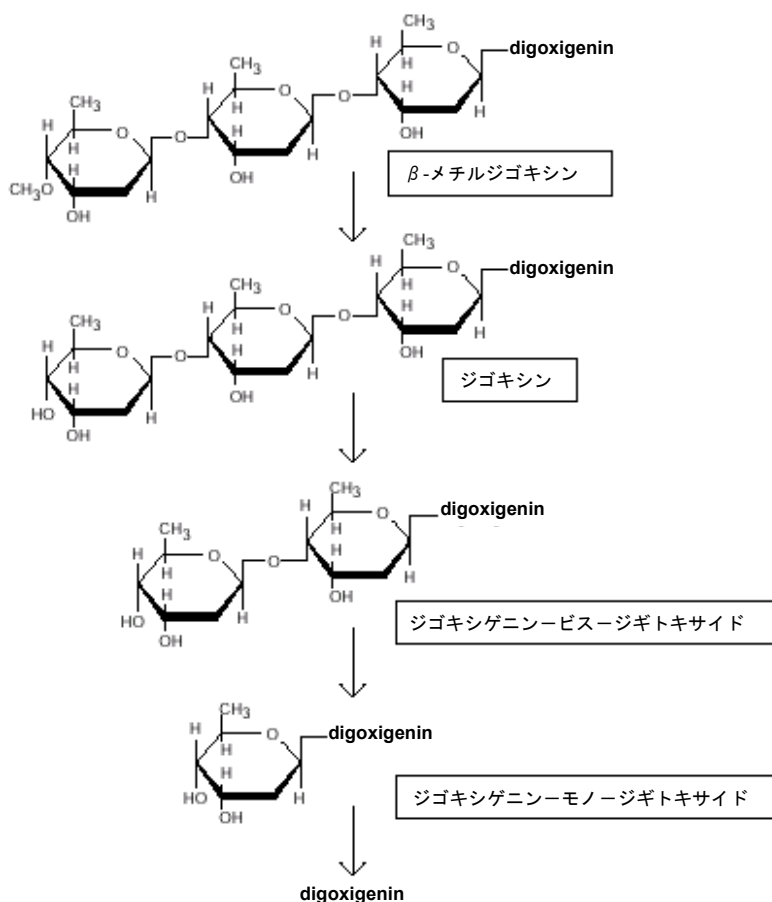
³H-メチルジゴキシン 200 μg/kgをラットに経口投与した際、副腎にもっとも高濃度で分布し、ついで肝、腎、脳下垂体等が高かった。7日または14日間連日経口投与した際、大部分の組織では1回投与に比し高い値を示し、特に大脳、小脳において高かったが、7日以後は上昇が認められず、7日投与と14日投与で等しい分布パターンを示した。¹⁵⁾

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主として脱メチル化によりジゴキシンに代謝される。その他の代謝物は digoxigenin、digoxigenin-bis-digitoxiside 及び digoxigenin-mono-digitoxiside である。¹⁶⁾

メチルジゴキシンの代謝経路(ヒト、ラット)



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

主な代謝酵素は肝薬物代謝酵素チトクローム P450(CYP)3A が考えられている。¹⁷⁾

(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

有 (主として脱メチル化によりジゴキシンに代謝される。)

(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

腎排泄を主経路とし、糸球体濾過と P 糖蛋白質を介する尿細管分泌により尿中に排泄される。^{18,19)}

[外国データ]

心肺疾患のない成人 5 例に 12α - ^3H -methyl digoxin 0.2mg を単回経口投与及び静脈内投与後、7 日目までの尿、糞中排泄量を測定した結果、経口投与では 7 日間に尿中に 52.9%、糞中に 31.5% が排泄され、静脈内投与では尿中に 59.7%、糞中に 32.5% が排泄された。経口投与時と静脈内投与時の排泄パターンがほとんど一致したことから、腸管からほぼ 100% 吸収されることが示唆された¹³⁾。また、健康成人 3 例に ^3H - β -methyl digoxin 0.3 あるいは 0.6mg を単回経口投与した場合、144 時間までの蓄積尿中の未変化体は 40.6%、ジゴキシンは 45.2% であった。²⁰⁾

(2) 排泄率

上記項目参照

(3) 排泄速度

上記項目参照

7. トランスポーターに関する情報

ジゴキシンは MDR1²¹⁾、OATP1B3 の基質²²⁾であるとの報告がある。

8. 透析等による除去率

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

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）】

1. 房室ブロック、洞房ブロックのある患者 [刺激伝導系を抑制し、これらを悪化させることがある。]
2. ジギタリス中毒の患者 [中毒症状が悪化する。]
3. 閉塞性心筋疾患(特発性肥大型大動脈弁下狭窄等)のある患者 [心筋収縮力を増強し、左室流出路の閉塞を悪化させることがある。]
4. 本剤の成分又はジギタリス剤に対し過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

1. 本剤投与中の患者にカルシウム注射剤を投与すること（「相互作用」の項参照）。
2. 本剤投与中の患者にスキサメトニウム塩化物水和物を投与すること（「相互作用」の項参照）。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

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

- (1) 急性心筋梗塞のある患者 [心筋収縮力増強により心筋虚血を悪化させるおそれがある。]
- (2) 心室性期外収縮のある患者 [中毒が発現した場合、鑑別ができないおそれがある。]
- (3) 心膜炎、肺性心のある患者 [少量で中毒を起こすおそれがある。]
- (4) WPW 症候群のある患者 [副伝導路の伝導速度を速め、不整脈が悪化するおそれがある。]
- (5) 電解質異常(低カリウム血症、高カルシウム血症、低マグネシウム血症等)のある患者 [少量で中毒を起こすおそれがある。]
- (6) 腎疾患のある患者 [本剤の排泄が遅延し、中毒を起こすおそれがある。]
- (7) 血液透析を受けている患者 [本剤の排泄が遅延する。また、透析により、血清カリウム値が低下する可能性があるため、中毒を起こすおそれがある。]
- (8) 甲状腺機能低下症のある患者 [本剤の血中濃度が高くなり、作用が増強し、中毒を起こすおそれがある。]
- (9) 甲状腺機能亢進症のある患者 [本剤の血中濃度が低くなり、作用が減弱し、大量投与を要することがある。]
- (10) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤を投与する場合には観察を十分に行い、過去2～3週間以内にジギタリス剤又はその他の強心配糖体が投与されているか否かを確認したのち、慎重に投与量を決定すること。

(2) 本剤の至適投与量は患者により個人差があるので、少量から投与を開始し、観察を十分に行い投与量を調節すること。

(解説)

(1) ジギタリス剤は有効血中濃度の範囲が狭く、血中濃度の上昇に伴いジギタリス中毒の発現頻度も上昇する。

(2) ジゴキシンは治療域と中毒域との間に明確な境界がなく、また反応にも個人差が大きく、一般に治療域といわれている血中濃度 (0.8~2ng/mL) でも中毒の発生が知られている。

7. 相互作用

本剤は種々の薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は他剤を休薬する場合は本剤の血中濃度の推移、自覚症状、心電図等に注意し、慎重に投与すること。また、本剤は P 糖蛋白質の基質であるため、本剤の血中濃度は P 糖蛋白質に影響を及ぼす薬剤により影響を受けると考えられる。

(1) 併用禁忌とその理由

原則併用禁忌 (原則として併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルシウム注射剤 ^{注1)} グルコン酸カルシウム水和物 カルチコール注射液等 塩化カルシウム水和物	静注により急激に血中カルシウム濃度が上昇するとジゴキシンの毒性が急激に出現することがある。	本剤の催不整脈作用は、心筋細胞内カルシウム濃度に依存すると考えられている。 急激にカルシウム濃度を上昇させるような使用法は避けること。
スキサメトニウム塩化物水和物 スキサメトニウム レラキシン	併用により重篤な不整脈を起こすおそれがある。	スキサメトニウム塩化物水和物の血中カリウム増加作用又はカテコールアミン放出が原因と考えられている。

注1) カルシウム値の補正に用いる場合を除く

(2) 併用注意とその理由

1) ジゴキシンの作用を増強する薬剤

臨床症状：本剤の作用を増強することがある。

ジギタリス中毒の症状 (嘔気、嘔吐、不整脈等) があらわれることがある。消化器・神経系自覚症状、心電図、血中濃度測定等必要に応じ観察するとともに腎機能、血清電解質 (カリウム、マグネシウム、カルシウム)、甲状腺機能等の誘因に注意すること。

措置方法：「過量投与」の項参照。

薬剤名等	機序・危険因子
解熱・鎮痛・消炎剤 インドメタシン ジクロフェナク 等	本剤の腎排泄が抑制され、血中濃度が上昇するとの報告がある。
トラゾドン	機序は不明であるが、本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。

抗コリン剤 アトロピン系薬剤 プロパンテリン 等		腸管運動を抑制し滞留時間が延長されるため、本剤の吸収が増大し、血中濃度が上昇するとの報告がある。
不整脈用剤 アミオダロン キニジン ピルメノール フレカイニド ピルシカイニド塩酸塩水和物 プロパフェノン ベプリジル 等		機序不明なものも含まれるが、本剤の腎排泄が抑制されることによる血中濃度上昇、あるいは、薬力学的相互作用による刺激伝導抑制等があらわれることがある。
β-遮断剤 プロプラノロール アテノロール カルベジロール 等		薬力学的相互作用により、伝導抑制の増強、徐脈の誘発があらわれることがある。また、カルベジロールでは本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。
利尿剤	カリウム排泄型利尿剤 チアジド系利尿剤 クロルタリドン フロセミド 等 アセタゾラミド	過度の利尿により、血中カリウム値が低下しやすくなるとの報告がある。
	スピロノラクトン	本剤の腎排泄が抑制され、血中濃度が上昇するとの報告がある。
	トルバプタン	P糖蛋白質を介した本剤の排泄の抑制により、血中濃度が上昇するとの報告がある。
血圧降下剤 レセルピン系薬剤		薬力学的相互作用により、伝導抑制の増強、徐脈の誘発があらわれることがある。
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 テルミサルタン		機序は不明であるが、本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。
カルシウム拮抗剤 ベラパミル ジルチアゼム ニフェジピン 等		本剤の腎排泄が抑制され、血中濃度が上昇するとの報告がある。
HMG-CoA 還元酵素 阻害剤	フルバスタチン	機序は不明であるが、本剤の最高血中濃度の上昇が認められたとの報告がある。
	アトルバスタチン	P糖蛋白質を介した本剤の排泄の抑制により血中濃度の上昇が示唆されている。
ポリスチレンスルホン酸塩		腸内のカリウムイオンとのイオン交換により、血中カリウム値が低下するとの報告がある。
交感神経刺激剤 アドレナリン イソプレナリン 等		薬力学的相互作用により不整脈があらわれることがある。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール ラベプラゾール 等		胃酸分泌抑制作用により本剤の加水分解が抑制され、血中濃度が上昇するとの報告がある。
副腎皮質ホルモン剤		副腎皮質ホルモンにより低カリウム血症が起こるためと考えられている。
ビタミンD製剤 カルシトリオール 等		ビタミンD剤により血中カルシウム値が上昇するためと考えられている。
カルシウム経口剤 カルシウム含有製剤 高カロリー輸液 等		これらの薬剤により血中カルシウム値が上昇するためと考えられている。

	習慣性中毒用剤 ジスルフィラム	ジスルフィラム-アルコール反応時に過呼吸により血中カリウム値が低下したとの報告がある。
	シクロスポリン	本剤の腎排泄が抑制され、血中濃度が上昇するとの報告がある。
抗生物質製剤	エリスロマイシン クラリスロマイシン ガチフロキサシン水和物 テトラサイクリン	腸内細菌叢への影響による本剤の代謝の抑制、あるいは、P糖蛋白質を介した本剤の排泄の抑制により血中濃度が上昇するとの報告がある。
	アジスロマイシン	機序の詳細は不明であるが、P糖蛋白質を介した本剤の輸送が阻害されるとの報告がある。
	アムホテリシンB エンビオマイシン	これらの薬物により血中カリウム値が低下するためと考えられている。
	HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル	P糖蛋白質を介した本剤の排泄の抑制により、血中濃度が上昇するとの報告がある。
	エトラピリン	P糖蛋白質阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。
	C型肝炎治療剤 テラプレビル レジパスビル/ソホスブビル配合錠	テラプレビル、レジパスビルのP糖蛋白質阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。
	化学療法剤 イトラコナゾール スルファメトキサゾール・トリメトプリム	本剤の腎排泄が抑制され、血中濃度が上昇するとの報告がある。
	抗甲状腺剤 チアマゾール プロピルチオウラシル	甲状腺機能亢進の改善に伴いクリアランスが正常になるため、本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。
	ベムラフェニブ	P糖蛋白質阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。

2) ジゴキシンの作用を減弱する薬剤等

臨床症状・措置方法：本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には本剤の血中濃度をモニターするなど慎重に投与すること。

薬剤名等	機序・危険因子
カルバマゼピン	併用後、本剤の血中濃度の低下が認められたとの報告がある。
コレステラミン コレステミド	消化管内での吸着により本剤の吸収を阻害し、血中濃度が低下すると考えられている。
消化性潰瘍剤 スクラルファート水和物	消化管内での吸着により本剤の吸収を阻害し、血中濃度が低下するとの報告がある。
制酸剤 水酸化アルミニウム 水酸化マグネシウム 等	

抗生物質製剤	フラジオマイシン	本剤の吸収が阻害され、血中濃度が低下するとの報告がある。
	リファンピシン	P糖蛋白質、肝薬物代謝酵素の誘導作用により、本剤の血中濃度が低下するとの報告がある。
サルファ剤 サラゾスルファピリジン		本剤の吸収が阻害され、血中濃度が低下するとの報告がある。
甲状腺製剤 乾燥甲状腺 レボチロキシン リオチロニン		甲状腺機能低下の改善に伴いクリアランスが正常になるため、本剤の血中濃度が低下するとの報告がある。
アカルボース ミグリトール		併用により本剤の血中濃度の低下が認められたとの報告がある。
セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品		本剤の排泄が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。

3) ジゴキシンにより作用が増強される薬剤

臨床症状・措置方法：ブピバカイン塩酸塩水和物の副作用を増強したとの報告がある。

薬剤名等	機序・危険因子
ブピバカイン塩酸塩水和物	薬力学的相互作用によると考えられている。

4) 併用薬剤の作用が減弱される薬剤

臨床症状・措置方法：ヘパリンの作用を減弱するおそれがある。

薬剤名等	機序・危険因子
ヘパリン	抗凝血作用に拮抗すると考えられている。

5) ジギタリス中毒の症状を不顕化するおそれがある薬剤

臨床症状・措置方法：ジギタリス中毒の症状（悪心・嘔吐、食欲不振等）を不顕化するおそれがある。

薬剤名等	機序・危険因子
制吐作用を有する薬剤 スルピリド メトクロプラミド ドンペリドン 等	これらの薬剤の制吐作用のため本剤の中毒症状が判別しにくくなる。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時までの調査及び副作用調査 4,667 例において、副作用は 116 例(2.5%)に認められた。主な副作用は、悪心・嘔吐 36 件(0.8%)、食欲不振 28 件(0.6%)、不整脈 24 件(0.5%)、徐脈 20 件(0.4%)、下痢 16 件(0.3%)等であった。(副作用調査終了時)

(2) 重大な副作用と初期症状

1) ジギタリス中毒 (頻度不明)：高度の徐脈、二段脈、多源性心室性期外収縮、発作性心房性頻拍等の不整脈があらわれることがある。また、さらに重篤な房室ブロック、心室性頻拍

症あるいは心室細動に移行することがある。初期症状として消化器、眼、精神神経系症状
 [「その他の副作用」の項参照] があらわれることが多いが、それらの症状に先行して不整脈が出現することもある。このような症状があらわれた場合には、減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。[処置法は「過量投与」の項参照。]

2) 非閉塞性腸間膜虚血(頻度不明) : 非閉塞性腸間膜虚血があらわれることがあり、腸管壊死に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、激しい腹痛、血便等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

	頻度不明	0.1%以上	0.1%未満
消化器		悪心・嘔吐(0.8%)、食欲不振(0.6%)、下痢	下腹部不快感、腹部膨満感、腹痛
循環器	頻脈	不整脈(0.5%)、動悸	
眼	光がないのにちらちらみえる、黄視、緑視、複視		霧視、羞明
精神神経系	失見当識、錯乱、譫妄	頭痛	めまい
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALPの上昇		
血液	血小板数減少		
過敏症 ^{注2)}	蕁麻疹、紫斑、浮腫		発疹
その他	筋力低下		女性型乳房

注2)投与を中止し適切な処置を行うこと。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時迄の調査	承認時以降の調査 (1982年4月18日迄)	計
調査施設数①	34	355	389
調査症例数②	657	4,010	4,667
副作用発現症例数③	67	49	116
副作用発現件数④	95	64	159
副作用発現症例率 (③/②×100)	10.20%	1.22%	2.49%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
消化器系	49 (7.46)	37 (0.92)	86 (1.84)
食欲不振	14 (2.13)	14 (0.35)	28 (0.60)
悪心・嘔吐	21 (3.20)	15 (0.37)	36 (0.77)
下痢	10 (1.52)	6 (0.15)	16 (0.34)
腹部膨満感	1 (0.15)	—	1 (0.02)
下腹部不快感	1 (0.15)	1 (0.02)	2 (0.04)
腹痛	1 (0.15)	1 (0.02)	2 (0.04)
胃腸障害	1 (0.15)	—	1 (0.02)
循環器系	36 (5.48)	18 (0.45)	54 (1.16)
不整脈 (期外収縮・心室性 期外収縮、二段脈、 心房粗動、頻脈)	17 (2.59)	7 (0.17)	24 (0.51)
徐脈	11 (1.67)	9 (0.22)	20 (0.43)

	承認時迄の 調査	承認時以降の 調査 (1982年4月18日迄)	計
房室ブロック	5 (0.76)	1 (0.02)	6 (0.13)
動悸	3 (0.46)	1 (0.02)	4 (0.09)
眼	2 (0.30)	—	2 (0.04)
霧視	1 (0.15)	—	1 (0.02)
羞明	1 (0.15)	—	1 (0.02)
精神神経系	6 (0.91)	2 (0.05)	8 (0.17)
頭痛	5 (0.76)	1 (0.02)	6 (0.13)
しびれ感	1 (0.15)	—	1 (0.02)
めまい	—	1 (0.02)	1 (0.02)
過敏症	—	3 (0.07)	3 (0.06)
発疹	—	2 (0.05)	2 (0.04)
痒み	—	1 (0.02)	1 (0.02)
その他	2 (0.30)	4 (0.10)	6 (0.13)
熱感	1 (0.15)	—	1 (0.02)
ジギタリス中毒	1 (0.15)	—	1 (0.02)
けん怠感	—	2 (0.05)	2 (0.04)
女性型乳房	—	1 (0.02)	1 (0.02)
胸部不快感	—	1 (0.02)	1 (0.02)

(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

基礎疾患別の副作用発現率

	I	II	III	IV	V	VI	VII
調査症例数	92	929	406	640	626	104	1,213
副作用発現症例数	—	19	6	3	8	1	12
副作用発現件数	—	23	9	8	9	1	14
副作用発現症例率	—	2.05%	1.48%	0.47%	1.28%	0.96%	0.99%

I：先天性心疾患 II：弁膜疾患 III：高血圧症 IV：虚血性心疾患（心筋梗塞、狭心症等）
V：心房細動・粗動による頻脈 VI：発作性上室性頻拍 VII：その他の心不全、不整脈

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】

4. 本剤の成分又はジギタリス剤に対し過敏症の既往歴のある患者

副作用

(2) その他の副作用：発疹、蕁麻疹、紫斑、浮腫等の過敏症状があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

9. 高齢者への投与

高齢者へ投与する場合には少量から投与を開始し、血中濃度等を監視するなど、観察を十分に行い、慎重に投与すること。[ジギタリス中毒があらわれやすい。]

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

11. 小児等への投与

小児等へ投与する場合には少量から投与を開始し、血中濃度や心電図等を監視するなど、観察を十分に行い、慎重に投与すること。[ジギタリス中毒があらわれやすい。]

(参考) ²³⁾

飽和量：新生児 0.03mg/kg、乳児 0.04mg/kg、幼小児 0.05mg/kg

維持量：飽和量の 1/4 を 1 日分 2 で投与

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

徴候・症状

ジギタリス中毒が起こることがある（「副作用」の項参照）。

処置法

- (1) 薬物排泄：胃内のメチルジゴキシンの吸収を防止するために活性炭が有効と報告されている。
- (2) 心電図：直ちに心電図による監視を行い、上記のジギタリス中毒特有の不整脈の発現に注意する。
- (3) 重篤な不整脈の治療法：徐脈性不整脈及びブロックにはアトロピン等が用いられる。重篤な頻脈性不整脈が頻発するときは塩化カリウム、リドカイン、プロプラノロール等が用いられる。
- (4) 血清電解質：
 - 1) 特に低カリウム血症に注意し、異常があれば補正する。
 - 2) 高カリウム血症には、炭酸水素ナトリウム、グルコース・インスリン療法、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム等が用いられる。
- (5) 腎機能：メチルジゴキシンは主として腎から排泄されるので腎機能を正常に保つ（【薬物動態】の項参照）。血液透析は一般に無効であるとされている。

(解説)

急性中毒の治療 ^{24,25)}

急性中毒の初期段階には催吐あるいは吸引と胃洗浄・活性炭・下剤を投与する。コレステラミンの投与はジゴキシンの排除を増すと報告されている。

血清電解質を測定し、補正する。

心毒性はECGの管理下に治療すべきである。

心室性不整脈に対してはリドカインやフェニトインを静注する。

洞性徐脈や心ブロックはアトロピンに反応することもあるが一時的ペースメーカーが必要なときもある。

血液透析(HD)によってジギタリスは除去できないが、高カリウム血症の存在するときは適応となる場合がある。血液灌流(DHP)は過量投与後早期では有用な例があるかもしれないが、強心配糖体が一旦体組織に分布してしまえば有用性に限界がある。

14. 適用上の注意

薬剤交付時：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。]

15. その他の注意
該当しない

16. その他
該当しない

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²⁶⁾

メチルジゴキシンの一般薬理として中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系などについて検討した。

1) 中枢神経系

① 自発運動抑制作用（マウス）

回転式運動量測定法で測定したところ腹腔内投与 0.01~1.0mg/kg では 0.3mg/kg より抑制傾向、1.0mg/kg で抑制した。自発運動抑制作用は腹腔内投与で 0.3mg/kg からであった。

② 麻酔延長作用（マウス）

経口投与 0.1~1.0mg/kg では 0.1mg/kg で延長傾向、0.3、1.0mg/kg では抑制した。

③ 催吐作用（イヌ）

経口投与 0.03~0.3mg/kg で用量依存的に嘔吐を起こした。

④ 筋弛緩作用（マウス）

経口投与 0.1~3.0mg/kg で回転棒法では筋弛緩作用はみられなかった。

⑤ 鎮痛作用（マウス）

経口投与 0.3~3.0mg/kg では 3mg/kg で stretching movement 回数がやや減少したが有意ではなかった。

2) 呼吸器・循環器系

① 血圧、呼吸、心拍数（ラット）

静脈内 0.3~3.0mg/kg 投与で、血圧は 0.3mg/kg より用量依存的に上昇、呼吸数、心拍数はともに 0.3mg/kg では減少が見られた。

②（イヌ）後肢血流量動脈内 0.01~0.1mg/kg 投与では、血圧、血流量ともに変化せず影響がなかった。

3) 自律神経系

①（ラット）アドレナリン、アセチルコリン、ヒスタミンの降圧反応に及ぼす影響について観察したところ、静脈内 0.3mg/kg 投与では、アドレナリンに対しては昇圧反応を増強、アセチルコリン、ヒスタミンの降圧反応には影響しなかった。

② 交感神経神経瞬膜の収縮への影響

i)（ネコ）ウレタン麻酔下交感神経神経節の節前、節後神経刺激による瞬膜の収縮への影響をみるための、動脈内 0.01~0.3mg/kg 投与では、上顎神経節は刺激による神経節連絡の抑制傾向がみられた。また、瞬膜でも用量に関係なく刺激に対して交感神経神経節の抑制がみられたが 10 分で元に戻った。

静脈内 0.01~0.3mg/kg 投与では節前節後とも交感神経神経節、神経節連絡の抑制または増強がみられた。

ii) 神経接合部（ラット）

摘出横隔膜神経刺激による横隔膜の収縮に対する作用をみるために、摘出横隔膜に 10^{-6} ~ 10^{-5} M 投与したが変化はみられなかった。

また、ウレタン麻酔下生体位座骨神経刺激による腓膜筋の収縮に対する作用をみるために、静脈内 1.0~5.0mg/kg 投与したところ、5.0mg/kg で軽度に筋収縮が増大した。

4) 泌尿生殖器系

① (ラット) 尿：経口投与 0.1~1.0mg/kg では、尿量、Na⁺ともに著明な排泄作用はみられなかったが、尿中 K⁺の排泄量は対照群の約 3 倍であった。

また、6 時間以内に K⁺1.3mEq/kg を排泄に要する量は経口投与で 0.185mg/kg であった。

② (モルモット) 生体位子宮：子宮の自動運動及びオキシトシンによる収縮に対して静脈内 1.0mg/kg では作用しなかった。

5) 消化器系

① 消化管輸送能 (マウス)

皮下 0.1~1.0mg/kg 投与による炭末の移行率は、0.1~0.3mg/kg では変化せず、1.0mg/kg で 40%の抑制を示した。

② 生体位小腸 (モルモット)

ウレタン麻酔下小腸の収縮に対して、静脈内 0.001~0.3mg/kg 投与で、0.001~0.3mg/kg より収縮の規則性に乱れ、0.01mg/kg より収縮圧の減収縮期間の延長を示した。生体小腸の自動運動及び消化管輸送能の抑制がみられたが、これはジゴキシンの作用と等しかった。

6) その他

局所粘膜、浮腫などに及ぼす影響はみられなかった。

(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²⁷⁾

動物種	性別	LD ₅₀ 値 (mg/kg)		
		経口	皮下	静脈内
ラット	雄	21	8.35	7.80
	雌	17	7.15	6.60
マウス	雄	11.10	9.60	5.78
	雌	12.30	9.39	6.18

(2) 反復投与毒性試験^{28、29)}

1) ラットに 1 カ月間連日経口投与したとき、3.13mg/kg/day 以上の投与群で体重増加抑制が、6.25mg/kg/day 以上の投与群では死亡及び自発運動の抑制がみられたが、血液学的所見、血液生化学的所見及び臓器所見に異常は認められなかった。

2) ラットに 26 週間連日経口投与したとき、0.35mg/kg/day 以上の投与群で死亡及び自発運動の抑制、3.15mg/kg/day 投与群で体重増加の抑制がみられたが、血液学的所見、血液生化学的所見及び臓器所見に異常は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験^{30、31)}

1) ラット周産期及び授乳期投与試験

最高投与群 (1.0mg/kg/day) の母体で軽度の運動減少、体重抑制、摂餌量の減少がみられた他は妊孕性におよぼす影響はみられなかった。

2) ウサギ器官形成試験

妊娠 6 日目より 13 日間経口投与、最高投与 10mg/kg/day 投与群の母体で運動低下、摂餌量の減少、体重増加の抑制ならびに胎児体重の軽度の低値がみられた他は異常はみられず、催奇形作用はみられなかった。

(4) その他の特殊毒性

抗原性試験 (モルモット)

アナフィラキシー反応及び PCA 反応を行ったが抗原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ラニラピッド錠 0.05mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

ラニラピッド錠 0.1mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：メチルジゴキシン 毒薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：ラニラピッド錠 0.05mg 3年（包装に表示の使用期限内に使用すること）

ラニラピッド錠 0.1mg 5年（包装に表示の使用期限内に使用すること）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ-14. 適用上の注意」参照

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

複数の含量規格があるため、製品の表示、色調、デザイン等に注意し、取り違えないこと

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ラニラピッド錠 0.05mg : 100錠 (PTP10錠×10)、1,000錠 (PTP10錠×100)

ラニラピッド錠 0.1mg : 100錠 (PTP10錠×10)、1,000錠 (PTP10錠×100、バラ)

7. 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：メチルジゴキシン錠「タイヨー」

同効薬：日局ジゴキシン錠等

9. 国際誕生年月日

1971年8月

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号	旧販売名承認年月日
ラニラピッド錠 0.05mg	1998年2月20日	21000AMZ00262	
ラニラピッド錠 0.1mg	2001年8月2日	21300AMZ00595	1979年3月13日 (ラニラピッド錠)

11. 薬価基準収載年月日

ラニラピッド錠 0.05mg : 1999年7月9日

ラニラピッド錠 0.1mg : 2001年9月7日

〔注〕ラニラピッド錠 (旧販売名) 1979年4月19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

該当しない

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

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ラニラピッド錠 0.05mg	102371802	2113005F2028	610433147
ラニラピッド錠 0.1mg	102370103	2113005F1030	610454089

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 遠井勝弘他：基礎と臨床. 10 (3) : 548, 1976
- 2) 木村栄一他：心臓. 10 (5) : 475, 1978
- 3) Ito, Y. et al. : Japan Heart J. 16 (5) : 538, 1975
- 4) 佐藤友英他：医学と薬学. 36 (5) : 981, 1996
- 5) 今泉勉他：基礎と臨床. 30 (12) : 3533, 1996
- 6) 竹中登一他：応用薬理. 7 (3) : 373, 1973
- 7) Schaumann, W. et al. : Nauyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 282 : 9, 1974
- 8) Schaumann, W. et al. : Arzneim-Forsch. Drug Res. 21 : 225, 1971
- 9) Abendroth R. et al. : Herz Kreislauf : 3 (10) ,335, 1971
- 10) 若松良隆他：基礎と臨床. 10 (2) : 499, 1976
- 11) 佐藤友英他：治療. 60 (6) : 1073, 1978
- 12) 中島創他：臨床薬理. 20 (2) : 441, 1989
- 13) Rennekamp, H. et al. : Nauyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 273 : 172, 1972
- 14) Kramer, P. et al. : Eur. J. Clin. Invest. 4 : 53, 1974
- 15) 佐々木弘三他：基礎と臨床. 10 (2) : 393, 1976
- 16) Rietbrock, N. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 272 : 450, 1972
- 17) Salphati, L. et al. : Xenobiotica. 29(2) : 171, 1999
- 18) Tanigawara, Y. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 263 : 840, 1992
- 19) Woodland, C. et al. : Ther. Drug Monit. 20 : 134-138, 1998
- 20) Hinderling, P. H. et al. : J. of Pharma. Sci. 66(3) : 314-325, 1977
- 21) Ozgür, B. et al. : J. Pharm. 112 : 112-121, 2018
- 22) Kullak-Ublick, GA. et al. : Gastroenterology. 120(2) : 525-533, 2001
- 23) 先成英一他：小児医学. 19 (5) : 858, 1986
- 24) Dukes MNG.(編集)：メイラー医薬品の副作用大事典 10 版(西村書店)(秋田大学医学部訳), 299-316, 1990
- 25) USP-DI 22th ed. (the United States Pharmacopeial Convetion,Inc.), I, 1175, 2002
- 26) 伊藤隆太他：東邦医学雑誌. 23 (1・2) : 59, 1976
- 27) 樋田晋他：東邦医学雑誌. 23 (1・2) : 198, 1976
- 28) 伊藤隆太他：東邦医学雑誌. 23 (1・2) : 89, 1976
- 29) 坂本元子他：基礎と臨床. 10 (4) : 785, 1976
- 30) 永岡隆晴他：基礎と臨床. 10 (3) : 594, 1976
- 31) 永岡隆晴他：基礎と臨床. 10 (2) : 405, 1976

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ラニラピッド錠としての販売ならびに Roche 社による販売はされていない。(2018年5月現在)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料

