

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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

強心配糖体製剤

メチルジゴキシン錠

ラニラピッド[®]錠 0.05mg

LANIRAPID[®] Tablets

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	1錠中、日局メチルジゴキシン 0.05mg		
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	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
薬価基準収載・販売開始年月日	1998年2月20日	1999年7月9日	1999年10月7日
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 2024 年 4 月 改訂 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 改訂 した。

最新の情報、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。

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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I Fを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果	9
2. 製品の治療学的特性	1	2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 用法及び用量	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	5. 臨床成績.....	9
6. RMP の概要	1		
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	2	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	11
2. 一般名	2	2. 薬理作用	11
3. 構造式又は示性式.....	2		
4. 分子式及び分子量.....	2	VII. 薬物動態に関する項目	
5. 化学名（命名法）又は本質	3	1. 血中濃度の推移.....	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	2. 薬物速度論的パラメータ	12
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	13
III. 有効成分に関する項目		4. 吸収	13
1. 物理化学的性質	4	5. 分布	13
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	6. 代謝.....	14
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	7. 排泄	15
		8. トランスポーターに関する情報.....	15
IV. 製剤に関する項目		9. 透析等による除去率.....	15
1. 剤形	6	10. 特定の背景を有する患者	15
2. 製剤の組成.....	6	11. その他	15
3. 添付溶解液の組成及び容量	7		
4. 力価	7	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	7	1. 警告内容とその理由.....	16
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	2. 禁忌内容とその理由.....	16
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	16
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	16
9. 溶出性.....	7	5. 重要な基本的注意とその理由	16
10. 容器・包装	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	17
11. 別途提供される資材類	8		
12. その他	8		

7. 相互作用	18
8. 副作用	23
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	27

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	35
2. その他の関連資料	35

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	28
2. 毒性試験	29

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	31
2. 有効期間	31
3. 包装状態での貯法	31
4. 取扱い上の注意	31
5. 患者向け資材	31
6. 同一成分・同効薬	31
7. 国際誕生年月日	31
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	31
9. 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	31
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	32
11. 再審査期間	32
12. 投薬期間制限に関する情報	32
13. 各種コード	32
14. 保険給付上の注意	32

XI. 文献

1. 引用文献	33
2. その他の参考文献	33

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	34
2. 海外における臨床支援情報	34

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ラニラピッドはベーリンガー・マンハイム（ドイツ、当時）が開発した強心配糖体メチルギゴキシン製剤である。ラニラピッドは、digoxin より吸収率を良好にするため、水酸基を選択的にメチル化する研究の結果、合成された。

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。

*販売中止

2. 製品の治療学的特性

1) 作用発現

経口投与後、約5～15分で拡張期圧の低下がみられた。

「VI-2（3）作用発現時間・持続時間」参照

2) 副作用

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。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。

「VIII-8. 副作用」参照

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

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

(2) 洋名

LANIRAPID® Tablets 0.05mg

(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)

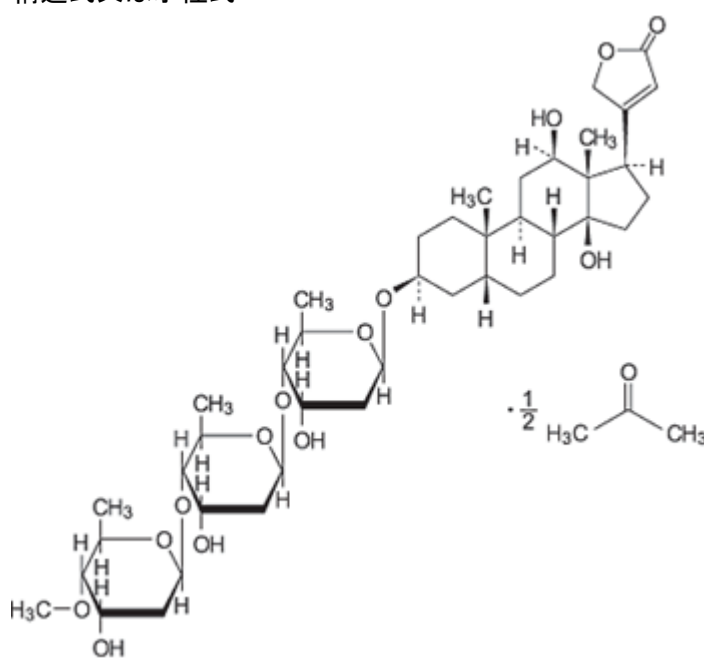
(2) 洋名 (命名法)

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

分子式： $\text{C}_{42}\text{H}_{66}\text{O}_{14} \cdot \frac{1}{2} \text{C}_3\text{H}_6\text{O}$

分子量：824.00

5. 化学名（命名法）又は本質

3β-[2,6-Dideoxy-4-O-methyl-β-D-ribohexopyranosyl-(1→4)-2,6-dideoxy-β-D-ribohexopyranosyl-(1→4)-2,6-dideoxy-β-D-ribohexopyranosyloxy]-12β,14-dihydroxy-5β-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

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 箇月	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 箇月	気密容器 褐色の秤量瓶	変化なし
	50℃遮光	6 箇月	気密容器 褐色の秤量瓶	変化なし
	60℃遮光	6 箇月	気密容器 褐色の秤量瓶	変化なし
	室温 RH84% 室内散乱光	6 箇月	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℃RH74% 室内散乱光	6 箇月	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 箇月	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、定量法

確認試験法：日局「メチルジゴキシン確認試験」

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

素錠（割線入）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ラニラピッド錠 0.05mg	
色調	白色	
外形	表面	
	裏面	
	側面	
直径	長径 8.0mm 短径 4.5mm	
厚さ	2.2mm	
質量	0.09g	

(3) 識別コード

販売名	ラニラピッド錠 0.05mg
識別コード	BM205
記載場所	錠剤、PTP シート

(4) 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。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ラニラピッド錠 0.05mg
有効成分	1 錠中 日局メチルジゴキシン 0.05mg
添加剤	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

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
ラニラピッド錠 0.05mg	25°C60%RH	PTP包装	36箇月	規格内
	40°C75%RH	PTP包装	6箇月	規格内

試験項目：性状、定量、溶出性

<参考>

無包装状態の安定性

	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
ラニラピッド錠 0.05mg	40°C75%RH、 遮光	シャーレ開放	3箇月	規格内

試験項目：性状、定量、溶出性

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 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：30分で80%以上の溶出率を示し、規格に適合した。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

100錠（PTP10錠×10）

1000錠（PTP10錠×100）

(3) 予備容量
該当しない

(4) 容器の材質
PTP包装：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

11. 別途提供される資材類
特になし

12. 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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

- ・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。

- ・維持療法

1日 0.1～0.2mg（2～4錠）を経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5（7）その他」参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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。

<解説>

「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」参照

5. 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) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

- ・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³⁾。
- ・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⁴⁾。

*販売中止

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容
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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

有効性及び安全性に関する試験

- 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、本剤の有用性が認められた^{1,2,5)}。
- 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)
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)

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

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

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 よりやや弱いが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

(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) 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) のメチルジゴキシン及びジゴキシン合計の血中濃度を比較した。メチルジゴキシン 0.1mg/日維持群では最高 2.0ng/mL、最低 0.3ng/mL、平均 1.20 ± 0.11 ng/mL であり、ジゴキシン 0.25mg/日維持群では、最高 2.5ng/mL、最低 0.5ng/mL、平均 1.38 ± 0.12 ng/mL であった¹⁰⁾。

(3) 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

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII-7. 相互作用」参照

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) 消失速度定数¹²⁾

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

(4) 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)

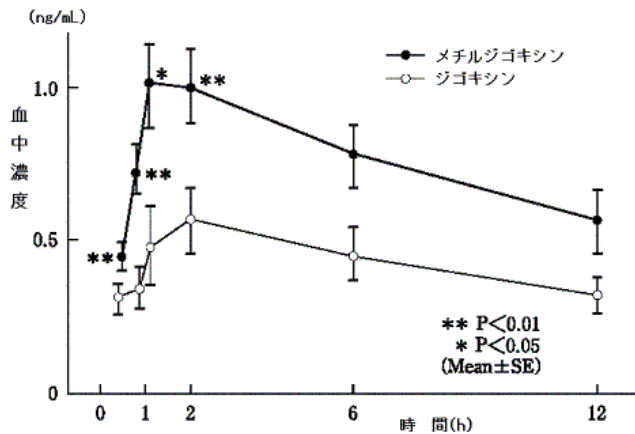
(5) 分布容積¹²⁾

定常状態での分布容積 V_{dss}/F : 9.45 (L/kg)

(6) その他

最高血中濃度到達時間

健康成人男子各 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、各投与群におけるメチルジゴキシン及びジゴキシン合計の血中濃度推移を 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 倍の高値を示した¹⁰⁾。



メチルジゴキシン及びジゴキシン単回投与後のメチルジゴキシン及びジゴキシン合計の血中濃度

	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)
メチルジゴキシン	1	1.11
ジゴキシン	2	0.58

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

[外国人データ]

(1) 吸収部位：腸管¹³⁾

(2) バイオアベイラビリティ：

心肺疾患のない成人各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⁾。

(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¹⁴⁾。

5. 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¹⁴⁾。

(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 μg/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¹⁴⁾。

(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¹⁴⁾。

(6) 血漿蛋白結合率¹⁵⁾

[外国人データ]

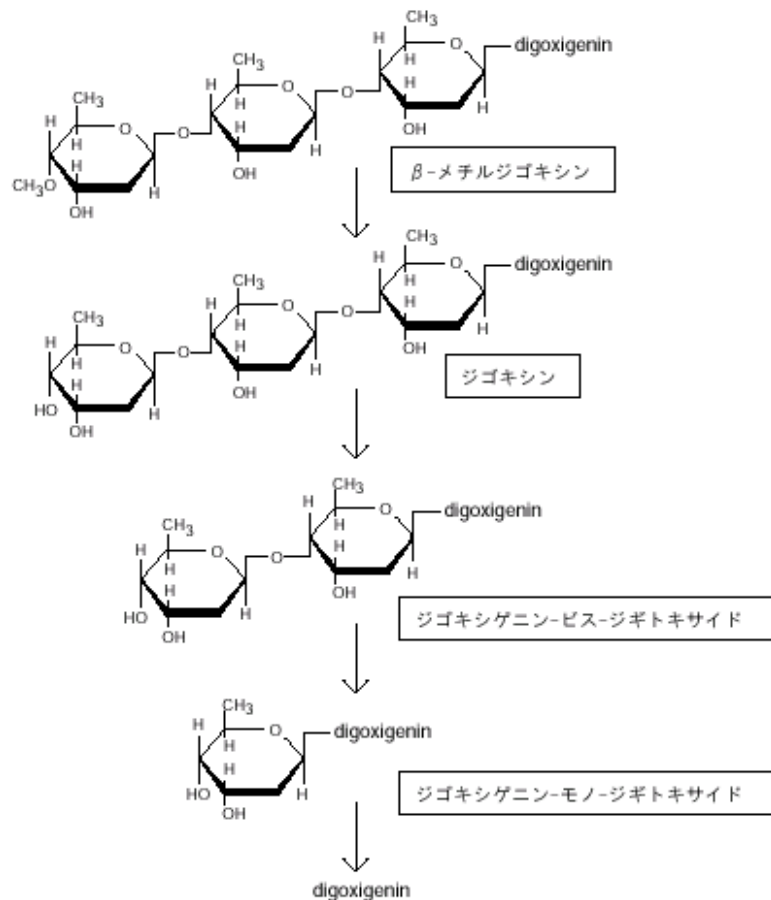
29.8±3.4%

6. 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^{12,16)}。

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 (CYP 等) の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

有 (主として脱メチル化によりジゴキシンに代謝される。)

7. 排泄

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)}。

[外国人データ]

心肺疾患のない成人各 5 例に $12\alpha\text{-}^3\text{H}\text{-methyl digoxin}$ 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¹³⁾。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 $^3\text{H}\text{-}\beta\text{-methyl digoxin}$ 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⁾。

8. 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。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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 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。]

2.2 ジギタリス中毒の患者 [中毒症状が悪化する。]

2.3 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。]

2.4 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

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

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

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。

8.2 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。

8.3 ジギタリス中毒の症状（悪心・嘔吐、不整脈等）があらわれることがあるので、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。[9.1.3、9.1.5、9.1.6、9.2.1、9.2.2、10.2、11.1.1、13.1 参照]

8.4 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メチルジゴキシン及びジゴキシン合計の血中濃度の推移、自覚症状、心電図等に注意し、慎重に投与すること。[10.2 参照]

<解説>

8.1 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。

8.2 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。

8.3 「VIII-8（1）重大な副作用と初期症状」参照

8.4 「VIII-7（2）併用注意とその理由」参照

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 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。

9.1.2 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。

9.1.3 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。[8.3、11.1.1 参照]

9.1.4 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。

9.1.5 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。[8.3、11.1.1 参照]

9.1.6 甲状腺機能低下症のある患者

メチルジゴキシン及びジゴキシン合計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。[8.3、11.1.1 参照]

9.1.7 甲状腺機能亢進症のある患者

メチルジゴキシン及びジゴキシン合計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。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎疾患のある患者

メチルジゴキシン及びジゴキシンの排泄が遅延し、中毒を起こすおそれがある。[8.3、11.1.1 参照]

9.2.2 血液透析を受けている患者

メチルジゴキシン及びジゴキシンの排泄が遅延する。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。[8.3、11.1.1 参照]

(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。

(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。

(7) 小児等

9.7 小児等

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。[11.1.1 参照]

〈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

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。[11.1.1 参照]

7. 相互作用

10 相互作用

メチルジゴキシン及びジゴキシンは P 糖蛋白質の基質であるため、メチルジゴキシン及びジゴキシン合計の血中濃度は 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

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
カルシウム（注射剤）（カルシウム値の補正に用いる場合を除く） グルコン酸カルシウム水和物 塩化カルシウム水和物 [8.3、8.4、13.2.1-13.2.5 参照]	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。治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。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。	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。
スキサメトニウム塩化物水和物 [8.3、8.4、13.2.1-13.2.5 参照]	併用により重篤な不整脈を起こすおそれがある。治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。	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。
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 [8.3、8.4、13.2.1-13.2.5 参照]	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（悪心・嘔吐、不整脈等）があらわれることがある。	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。
解熱・鎮痛・消炎剤 インドメタシン ジクロフェナクナトリウム 等 [8.3、8.4、13.2.1-13.2.5 参照]		メチルジゴキシン及びジゴキシン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。
トラゾドン塩酸塩 [8.3、8.4、13.2.1-13.2.5 参照]		機序は不明であるが、メチルジゴキシン及びジゴキシン合計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		腸管運動を抑制し滞留時間が延長されるため、メチルジ

<p>プロパンテリン 等 [8.3、8.4、13.2.1-13.2.5 参照]</p>		<p>ゴキシンの吸収が増大し、メチルジゴキシン及びジゴキシン合計の血中濃度が上昇するとの報告がある。</p>
<p>不整脈用剤 アミオダロン塩酸塩 キニジン硫酸塩水和物 ピルメノール塩酸塩水和物 フレカイニド酢酸塩 ピルシカイニド塩酸塩水和物 プロパフェノン塩酸塩 ベプリジル塩酸塩水和物等 [8.3、8.4、13.2.1-13.2.5 参照]</p>		<p>機序不明なものも含まれるが、メチルジゴキシン及びジゴキシン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。</p>
<p>β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール カルベジロール 等 [8.3、8.4、13.2.1-13.2.5 参照]</p>		<p>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メチルジゴキシン及びジゴキシン合計の血中濃度が上昇したとの報告がある。</p>
利尿剤	<p>カリウム排泄型利尿剤 チアジド系利尿剤 フロセミド 等 アセタゾラミド [8.3、8.4、13.2.1-13.2.5 参照]</p>	<p>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。</p>
	<p>スピロノラクトン [8.3、8.4、13.2.1-13.2.5 参照]</p>	<p>メチルジゴキシン及びジゴキシン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。</p>
	<p>トルバプタン [8.3、8.4、13.2.1-13.2.5 参照]</p>	<p>P糖蛋白質を介したメチルジゴキシン及びジゴキシン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。</p>
<p>血圧降下剤 レセルピン系薬剤 [8.3、8.4、13.2.1-13.2.5 参照]</p>		<p>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。</p>
<p>アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 テルミサルタン [8.3、8.4、13.2.1-13.2.5 参照]</p>		<p>機序は不明であるが、メチルジゴキシン及びジゴキシン合計の血中濃度が上昇するとの報告がある。</p>
<p>カルシウム拮抗剤</p>		<p>メチルジゴキシン及びジゴ</p>

ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩 ニフェジピン 等 [8.3、8.4、13.2.1-13.2.5 参 照]		キシン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 チンナトリ ウム [8.3、8.4、 13.2.1-13.2.5 参照]	機序は不明であるが、メチル ジゴキシン及びジゴキシン 合計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 タチンカル シウム水和 物 [8.3、8.4、 13.2.1-13.2.5 参照]	P 糖蛋白質を介したメチルジ ゴキシン及びジゴキシンの 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 [8.3、8.4、13.2.1-13.2.5 参 照]		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 イソプレナリン塩酸塩 等 [8.3、8.4、13.2.1-13.2.5 参 照]		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 ラベプラゾールナトリウ ム 等 [8.3、8.4、13.2.1-13.2.5 参 照]		胃酸分泌抑制作用によりメ チルジゴキシンの加水分解 が抑制され、メチルジゴキシ ン及びジゴキシン合計の血 中濃度が上昇するとの報告 がある。
副腎皮質ホルモン剤 [8.3、8.4、13.2.1-13.2.5 参 照]		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 [8.3、8.4、13.2.1-13.2.5 参 照]		ビタミン D 製剤により血中 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 [8.3、8.4、13.2.1-13.2.5 参 照]		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 [8.3、8.4、13.2.1-13.2.5 参 照]		メチルジゴキシン及びジゴ キシン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 テトラサイクリン塩酸塩 [8.3、8.4、13.2.1-13.2.5 参照]		腸内細菌叢への影響によるメチルジゴキシンの代謝の抑制、あるいは、P糖蛋白質を介したメチルジゴキシソ及びジゴキシソの排泄の抑制により血中濃度が増すとの報告がある。
	アジスロマイシン水和物 [8.3、8.4、13.2.1-13.2.5 参照]		機序の詳細は不明であるが、P糖蛋白質を介したメチルジゴキシソ及びジゴキシソの輸送が阻害されるとの報告がある。
	アムホテリシンB エンビオマイシン硫酸塩 [8.3、8.4、13.2.1-13.2.5 参照]		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 [8.3、8.4、13.2.1-13.2.5 参照]			P糖蛋白質を介したメチルジゴキシソ及びジゴキシソの排泄の抑制により、血中濃度が増すとの報告がある。
エトラビルソ [8.3、8.4、13.2.1-13.2.5 参照]			P糖蛋白質阻害作用により、メチルジゴキシソ及びジゴキシソ合計の血中濃度が増すとの報告がある。
C型肝炎治療剤 レジパスビル/ソホスブビル配合錠 [8.3、8.4、13.2.1-13.2.5 参照]			レジパスビルのP糖蛋白質阻害作用により、メチルジゴキシソ及びジゴキシソ合計の血中濃度が増すとの報告がある。
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 [8.3、8.4、13.2.1-13.2.5 参照]			メチルジゴキシソ及びジゴキシソの腎排泄が抑制され、血中濃度が増すとの報告がある。
抗甲状腺剤 チアマゾール プロピルチオウラシル [8.3、8.4、13.2.1-13.2.5 参照]			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、メチルジゴキシソ及びジゴキシソ合計の血中濃度が増すとの報告がある。
ベムラフェニブ [8.3、8.4、13.2.1-13.2.5 参照]			P糖蛋白質阻害作用により、メチルジゴキシソ及びジゴキシソ合計の血中濃度が増すとの報告がある。
カルバマゼピン [8.4 参照]	本剤の作用を減弱することがあるため、併用する場合に		併用後、メチルジゴキシソ及びジゴキシソ合計の血中濃

		はメチルジゴキシン及びジゴキシン合計の血中濃度をモニターするなど慎重に投与すること。	度の低下が認められたとの報告がある。
コレスチラミン コレスチミド [8.4 参照]			消化管内での吸着によりメチルジゴキシンの吸収を阻害し、メチルジゴキシン及びジゴキシン合計の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 [8.4 参照]			消化管内での吸着によりメチルジゴキシンの吸収を阻害し、メチルジゴキシン及びジゴキシン合計の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 [8.4 参照]			消化管内での吸着によりメチルジゴキシンの吸収を阻害し、メチルジゴキシン及びジゴキシン合計の血中濃度が低下するとの報告がある。
抗生物質製剤	フラジオマイシン [8.4 参照]		メチルジゴキシンの吸収が阻害され、メチルジゴキシン及びジゴキシン合計の血中濃度が低下するとの報告がある。
	リファンピシン [8.4 参照]		P 糖蛋白質、肝薬物代謝酵素の誘導作用により、メチルジゴキシン及びジゴキシン合計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 [8.4 参照]			メチルジゴキシンの吸収が阻害され、メチルジゴキシン及びジゴキシン合計の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 レボチロキシンナトリウム水和物 リオチロニンナトリウム [8.4 参照]			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、メチルジゴキシン及びジゴキシン合計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 [8.4 参照]			併用によりメチルジゴキシン及びジゴキシン合計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 (セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 [8.4 参照]		本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合にはメチルジゴキシン及びジゴキシン合計の血中濃度を	メチルジゴキシン及びジゴキシンの排泄が促進され血中濃度が低下するおそれがある。

	モニターするなど慎重に投与すること。本剤投与時はセイヨウトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	
ブピバカイン塩酸塩水和物 [8.4 参照]	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。	薬力学的相互作用によると考えられている。
ヘパリン [8.4 参照]	ヘパリンの作用を減弱するおそれがある。	抗凝血作用に拮抗すると考えられている。
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 [8.3、8.4 参照]	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。	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。

<解説>

10.2 「Ⅷ－5. 重要な基本的注意とその理由」参照

8. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 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。[8.3、9.1.3、9.1.5、9.1.6、9.2.1、9.2.2、9.7、9.8、11.2、13.1、13.2.1-13.2.5 参照]

11.1.2 非閉塞性腸間膜虚血（頻度不明）

腸管壊死に至った例も報告されているので、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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明
消化器 ^{注)}	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	不整脈 (0.5%)、動悸		頻脈
眼 ^{注)}		霧視、羞明	光がないのにちらちらみえる、黄視、緑視、複視
精神神経系 ^{注)}	頭痛	めまい	失見当識、錯乱、譫妄
肝臓			AST、ALT、 γ -GTP、Al-Pの上昇
血液			血小板数減少
過敏症		発疹	蕁麻疹、紫斑、浮腫
その他		女性型乳房	筋力低下

注) [11.1.1 参照]

<参考情報>

項目別副作用発現頻度

	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)
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)

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

13. 過量投与

13.1 症状

ジギタリス中毒が起こることがある。[8.3、11.1.1 参照]

13.2 処置

13.2.1 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。[10.2、11.1.1 参照]

13.2.2 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。
[10.2、11.1.1 参照]

13.2.3 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。[10.2、11.1.1 参照]

13.2.4 血清電解質

特に低カリウム血症に注意し、異常があれば補正する。
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。[10.2、11.1.1 参照]

13.2.5 腎機能

メチルジゴキシシン及びジゴキシ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。
血液透析は一般に無効であるとされている。[10.2、11.1.1、16.5 参照]

<解説>

13.1～13.2.5

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どときもある。

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。

11. 適用上の注意

14. 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。

<解説>

14.1 PTP 包装の薬剤一般に共通する注意事項である。業界自主申し合わせ*事項として記載した。

*：日本製薬団体連合会 日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報
設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報
設定されていない

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」の項参照

(2) 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骨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 $\text{K}^+1.3\text{mEq/kg}$ 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。

(3) 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)}

- 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。
- 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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 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。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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)}
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

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無し
くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

1971年8月

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ラニラピッド錠 0.05mg	1998年2月20日	21000AMZ00262	1999年7月9日	1999年10月7日

<参考：ラニラピッド錠 0.1mg*>

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 ラニラピッド錠	1979年3月13日	15400AMZ00240	1979年4月19日	1979年7月5日
販売名変更 ラニラピッド錠 0.1mg	2001年8月2日	21300AMZ00595	2001年9月7日	2001年9月

*販売中止

9. 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

10. 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

11. 再審査期間
該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報
本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ラニラピッド錠 0.05mg	2113005F2028	2113005F2028	102371802	610433147

14. 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. 1976;10(3):548-57.
- 2) 木村栄一, 他. 心臓. 1978;10(5):475-80.
- 3) 佐藤友英, 他. 医学と薬学. 1996;36(5):981-94.
- 4) 今泉勉, 他. 基礎と臨床. 1996;30(12):3533-47.
- 5) Ito Y, et al. *Jpn Heart J*. 1975;16(5):538-47. (PMID : 1099274)
- 6) 竹中登一, 他. 応用薬理. 1973;7(3):373-9.
- 7) Schaumann W, et al. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1974;282(1):9-14. (PMID : 4275891)
- 8) Schaumann W, et al. *Arzneim -Forsch. Drug Res*. 1971;21:225.
- 9) Abendroth R, et al. *Herz Kreislauf*. 1971;3(10):335.
- 10) 若松良隆, 他. 基礎と臨床. 1976;10(2):499-506.
- 11) 佐藤友英, 他. 治療. 1978;60(6):1073-83.
- 12) 中島創, 他. *Jpn J Clin Pharmacol Ther*. 1989;20(2):441-6.
- 13) Rennekamp H, et al. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1972;273(1):172-4. (PMID : 4260801)
- 14) 佐々木弘三, 他. 基礎と臨床. 1976;10(2):393-404.
- 15) Kramer P, et al. *Eur J Clin Invest*. 1974;4(1):53-8. (PMID : 4819835)
- 16) Rietbrock N, et al. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1972;272(4):450-3. (PMID : 4260266)
- 17) Salphati L, et al. *Xenobiotica*. 1999;29(2):171-85. (PMID : 10199593)
- 18) Tanigawara Y, et al. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992;263(2):840-5. (PMID : 1359120)
- 19) Woodland C, et al. *Ther Drug Monit*. 1998;20(2):134-8. (PMID : 9558126)
- 20) Hinderling PH, et al. *J Pharm Sci*. 1977;66(3):314-25. (PMID : 845795)
- 21) Ozgür B, et al. *Eur J Pharm Sci*. 2018;15(112):112-21. (PMID : 29146563)
- 22) Kullak-Ublick GA, et al. *Gastroenterology*. 2001;120(2):525-33. (PMID : 11159893)
- 23) 先成英一, 他. 小児医学. 1986;19(5):858-76.
- 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. 東邦医学会雑誌. 1976;23(1~2):59-88.
- 27) 樋田晋, 他. 東邦医学会雑誌. 1976;23(1~2):198-202.
- 28) 伊藤隆太, 他. 東邦医学会雑誌. 1976;23(1~2):89-93.
- 29) 坂本元子, 他. 基礎と臨床. 1976;10(4):785-98.
- 30) 永岡隆晴, 他. 基礎と臨床. 1976;10(3):594-609.
- 31) 永岡隆晴, 他. 基礎と臨床. 1976;10(2):405-11.

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。(2024年4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

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

ラニラピッド錠 0.05mg 粉砕後の安定性

■粉砕条件

ラニラピッド錠(0.05mg)を乳鉢および乳棒を用いて粉砕し、シャーレに開放する。

■保存条件

以下の条件で3箇月間保存

①40°C75%RH、60万lx・hr

②40°C75%RH、遮光

■結果

①

	Initial	1 箇月	3 箇月
性状	白色の粉砕物	白色の粉砕物	白色の粉砕物
含量	99%	97%	97%

②

	Initial	1 箇月	3 箇月
性状	白色の粉砕物	白色の粉砕物	白色の粉砕物
含量	99%	98%	98%

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

