



* 規制区分：劇薬
処方箋医薬品^{注1)}
貯 法：室温保存
* 使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること

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

	錠0.05mg	錠0.1mg
承認番号	21000AMZ00262	21300AMZ00595
薬価収載	1999年7月	1979年4月
販売開始	1999年10月	1979年7月



【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)。

【用法・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。

【組成・性状】

販 売 名		ラニラピッド錠0.05mg	ラニラピッド錠0.1mg
成分 (1錠中)	有効成分・含有量	日局メチルジゴキシン 0.05mg	日局メチルジゴキシン 0.1mg
	添加物	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	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
色・剤形		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
識別コード		BM205	BM210

【効能・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

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (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)

注1) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 重要な基本的注意

- (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。

3. 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)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2)} 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 レラキシム	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2) カルシウム値の補正に用いる場合を除く。

* * (2)併用注意(併用に注意すること)

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 プロバンテリン 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 ペプリジル 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。

薬剤名等		機序・危険因子
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。
H M G - C o A 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。
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。

薬剤名等	機序・危険因子
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) ジゴキシンの作用が増強される薬剤

臨床症状・措置方法：プビ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
プビ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。

4. 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。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)

(1) 重大な副作用

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。

(2) 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 ^{※3)}	蕁麻疹、紫斑、浮腫		発疹
その他	筋力低下		女性型乳房

注3) 投与を中止し適切な処置を行うこと。

5. 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。]

6. 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。]

7. 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。]

8. 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

- 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。
- 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。
- 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。

9. 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。]

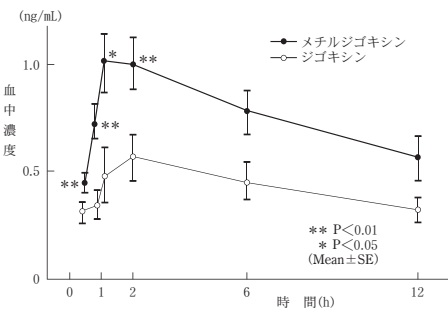
【薬物動態】

<日本人における成績>

1. 血中濃度¹⁾

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倍の高値を示した。

図 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



	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

また、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±0.11ng/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±0.12ng/mLであった。

2. 代謝・排泄²⁻⁶⁾

本剤は消化管から吸収され、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。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。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。

<外国人における成績(参考)>

排泄^{7,8)}

心肺疾患のない成人各5例に12 α -³H-methyl digoxin 0.2mgを単回経口投与及び単回静脈内投与後、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%が排出された。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。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、14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。

【臨床成績】^{9,10)}

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。
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)

【薬効薬理】¹¹⁾

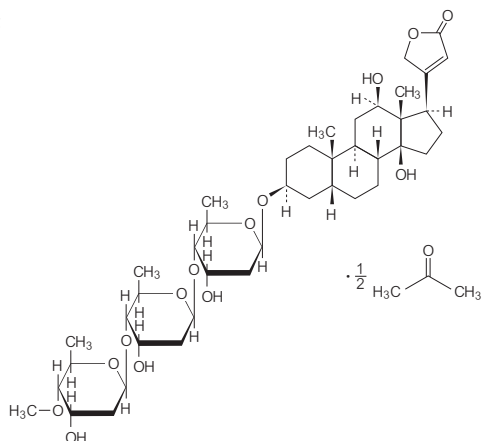
モルモットの摘出左心房標本において、電気的駆動による心収縮力に対するメチルジゴキシン及びジゴキシンの作用を比較した試験で、両薬物の心収縮力最大増加率及びその時の薬物濃度並びに心停止を起こす濃度は同等であった。また、イヌを用い、血圧、心拍数、心電図、左室内圧及び一次微分(dp/dt)を測定した結果、メチルジゴキシンはmax. dp/dtを著明に増加し、軽度の血圧上昇及び心拍数の減少を起こし、これらの作用はジゴキシンとほぼ同程度であった。また、心室性期外収縮及び心停止発現量はメチルジゴキシンとジゴキシンの間に差はみられなかった。

*【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：メチルジゴキシン (Metildigoxin) (JAN)

化学名：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)

構造式：



分子式：C₄₂H₆₆O₁₄ + 1/2 C₃H₆O

分子量：824.00

性状：白色～淡黄色の結晶性の粉末である。

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。結晶多形が認められる。



***【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)

【主要文献】

- 1) 若松良隆 他：基礎と臨床 10：499, 1976
- 2) Tanigawara, Y., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 263 : 840, 1992
- 3) Rietbrock, N., et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 272 : 450, 1972
- 4) 中島 創 他 : Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther. 20 : 441, 1989
- 5) Salphati, L., et al. : Xenobiotica 29 : 171, 1999
- 6) Woodland, C. et al. : Ther. Drug Monit. 20 : 134, 1998
- 7) Rennekamp, H., et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 273 : 172, 1972
- 8) Hinderling, P. H., et al. : J. Pharma. Sci. 66 : 314, 1977
- 9) 遠井勝弘 他：基礎と臨床 10：548, 1976
- 10) 木村栄一 他：心臓 10：475, 1978
- 11) 竹中登一 他：応用薬理 7：373, 1973

****【文献請求先】**

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

製造販売元



Roche ロシュ グループ

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

® F. ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標

84013946