

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

H₂受容体拮抗剤**アルタット[®]細粒20%****ALTAT[®] FINE GRANULES**

ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩徐放性細粒剤

剤 形	細粒剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1g 中 日局ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩 200mg
一般名	和名：ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩（JAN） 洋名：Roxatidine Acetate Hydrochloride（JAN）
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：2012年1月23日 薬価基準収載年月日：2012年5月31日 発売年月日：2012年7月11日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：あすか製薬株式会社 販 売：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	あすか製薬株式会社 くすり相談室 TEL 0120-848-339 FAX 03-5484-8358 医療関係者向けホームページ http://www.aska-pharma.co.jp/medical/index.html

本 IF は 2016 年 6 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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> 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ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）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-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 A 4 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 IF 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。

[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かなければならない。

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・一部変更)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	19
1. 開発の経緯	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用	19
II. 名称に関する項目	3	VII. 薬物動態に関する項目	22
1. 販売名	3	1. 血中濃度の推移・測定法	22
2. 一般名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	26
3. 構造式又は示性式	4	3. 吸収	27
4. 分子式及び分子量	4	4. 分布	27
5. 化学名（命名法）	4	5. 代謝	28
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	6. 排泄	29
7. CAS登録番号	4	7. トランスポーターに関する情報	29
III. 有効成分に関する項目	5	8. 透析等による除去率	29
1. 物理化学的性質	5	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..	30
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..	6	1. 警告内容とその理由	30
3. 有効成分の確認試験法	6	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） ..	30
4. 有効成分の定量法	6	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とそ	30
IV. 製剤に関する項目	7	の理由	30
1. 剤形	7	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とそ	30
2. 製剤の組成	7	の理由	30
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	5. 慎重投与内容とその理由	30
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 ..	30
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	7. 相互作用	30
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ..	8	8. 副作用	31
7. 溶出性	8	9. 高齢者への投与	35
8. 生物学的試験法	8	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	35
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	11. 小児等への投与	35
10. 製剤中の有効成分の定量法	9	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
11. 力価	9	13. 過量投与	36
12. 混入する可能性のある夾雑物	9	14. 適用上の注意	36
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関	9	15. その他の注意	36
する情報	9	16. その他	36
14. その他	9	IX. 非臨床試験に関する項目	37
V. 治療に関する項目	10	1. 薬理試験	37
1. 効能又は効果	10	2. 毒性試験	37
2. 用法及び用量	10		
3. 臨床成績	12		

X. 管理的事項に関する項目	40
1. 規制区分	40
2. 有効期間又は使用期限	40
3. 貯法・保存条件	40
4. 薬剤取扱い上の注意点	40
5. 承認条件等.....	40
6. 包装.....	40
7. 容器の材質.....	40
8. 同一成分・同効薬.....	41
9. 国際誕生年月日	41
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	41
11. 薬価基準収載年月日	41
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	41
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容	41
14. 再審査期間	41
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	41
16. 各種コード	42
17. 保険給付上の注意	42
X I . 文献.....	43
1. 引用文献	43
2. その他の参考文献.....	45
X II . 参考資料.....	46
1. 主な外国での発売状況	46
2. 海外における臨床支援情報	46
X III . 備考	47
配合変化試験	48

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アルタット（ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩）は、胃の壁細胞に存在するヒスタミン H₂ 受容体を競合的に阻害することで胃酸分泌抑制作用を示す薬剤であり、ヒスタミンの基本構造にとらわれることなく、帝国臓器製薬（現あすか製薬）独自の研究により開発された H₂ 受容体拮抗剤（H₂ ブロッカー）である。化学構造は従来の H₂ ブロッカーと異なり、基本骨格は 6 員環（ベンゼン環）で、側鎖は単純なアミド結合を有している。

従来、H₂ 受容体拮抗作用の発現には、シメチジンのグアニジノ基*及びラニチジンのエテンジアミノ基**に示される 2 個以上の N-H 基が必須であると考えられていた。当社では、上記部分構造の代わりに生体内に多く存在し、かつ安定性のあるアミド結合 [—NHCO—] を導入しても H₂ 受容体に対して高い親和性が得られることを見出した。種々の検討の中から本化合物アルタット（ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩）を合成した。

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群、逆流性食道炎及び麻酔前投薬を効能・効果として 1986 年 7 月にカプセル剤（アルタットカプセル 75）が本邦で承認され、1993 年 6 月に急性胃炎及び慢性胃炎の急性増悪期の胃粘膜病変の改善に係る効能・効果の承認を得た。1995 年 1 月にアルタット注 75 が承認を得、1998 年 2 月にアルタットカプセル 37.5 の承認を得た。

その後、日本小児栄養消化器肝臓学会より小児薬物療法検討会議において検討する薬物療法の候補として H₂ ブロッカー及びプロトンポンプ阻害剤 (PPI) に対する要望が出されたことから、小児医療の要請に応えるべく、本薬の小児適応に対する開発を行い、2011 年 1 月に承認を得た。

小児においてはカプセル剤の服用に不慣れな患者がいること、各種疾患（脳性麻痺等）により嚥下が困難でチューブ等による投与が必要な者がいること、また、成人においても特に高齢者等ではカプセル剤の服用が困難な患者がいることから、より服用しやすい製剤として細粒剤の開発を進め、2012 年 1 月にアルタット細粒 20% の承認を取得した。2016 年 3 月に小児に係る用法・用量に対しての再審査結果が通知され、承認された効能・効果及び用法・用量に変更はなかった。

* : グアニジノ基 [—NHC(NCN)NHCH₃]

** : エテンジアミノ基 [$\text{>C=C}< \begin{array}{l} \text{NH—} \\ \text{NH—CH}_3 \end{array}$]

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 6 員環を基本骨格とするユニークな化学構造の H₂ ブロッカーである。
- (2) 適度な血中濃度を維持し、持続的な作用を発揮する徐放性製剤である。
- (3) すぐれた胃酸分泌抑制作用を示す。
- (4) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍の疼痛をはじめとする自覚症状をすみやかに消失させ、高い内視鏡的治癒率を示す。
- (5) 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期における自覚症状をすみやかに消失させ、胃粘膜病変

の高い改善効果を示す。

- (6) 小児における効能・効果及び用法・用量を日本で最初に承認された H₂ ブロッカーである。
- (7) 細粒剤は、主薬の苦味をマスクした徐放性の製剤で、カプセル剤の服用に不慣れな小児や服用が困難な高齢者、また、嚥下困難な患者において服薬コンプライアンスの向上が期待できる。
- (8) 成人においてロキサチジン酢酸エステル塩酸塩徐放カプセル製剤の承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査における調査症例 15,745 例中 269 例 (1.71%) の副作用 (臨床検査値異常を含む) が報告され、主なものは ALT (GPT) 上昇、便秘、AST (GOT) 上昇、及び好酸球増多であった (1998 年 6 月集計)。

小児患者 (6~14 歳) を対象とした臨床試験における調査症例 21 例に副作用 (臨床検査値異常を含む) は認められなかった。特定使用成績調査における調査症例 440 例中 1 例 (0.23%) に副作用として便秘が報告された (再審査終了時)。

重大な副作用として、ショック、再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、肝機能障害、黄疸、横紋筋融解症 (いずれも 0.1%未満) が、また、他の H₂ ブロッカー (類薬) でアナフィラキシー、間質性腎炎、房室ブロック等の心ブロック、不全収縮 (いずれも頻度不明) が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アルタット®細粒 20%

(2) 洋名

ALTAT® FINE GRANULES

(3) 名称の由来

「アルタット」、「ALTAT」の名称は、ULCEROSTATIC [潰瘍の発育(進行)を阻止する] という語に由来している。

AL TAT
↓ ↓

—STAT… 「一定に保たせるもの」「発育(進行)を阻止するもの」の意

ULCERO… ULCER は潰瘍を意味し、アルサーと発音するが、ウルサーとも読めるので、U を A とした。

したがって、「ALTAT」「アルタット」とは、「潰瘍の進行を阻止し、治癒状態にするもの」という意味である。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

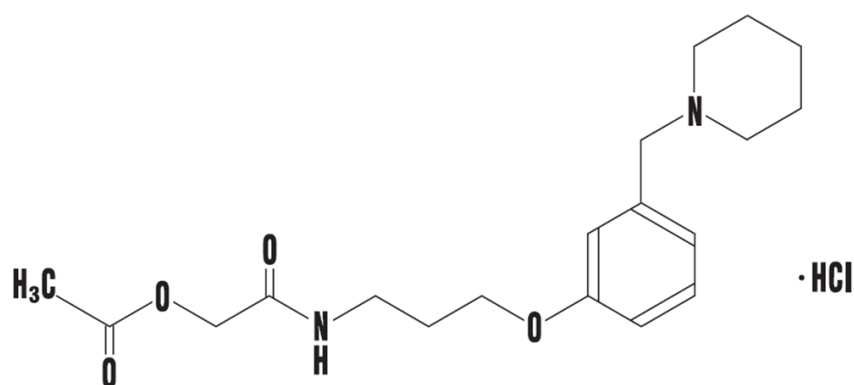
Roxatidine Acetate Hydrochloride (JAN)

roxatidine (r-INN)

(3) ステム

シメチジン系ヒスタミン H₂ 受容体拮抗剤 : -tidine(x)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₉H₂₈N₂O₄ · HCl

分子量：384.90

5. 化学名（命名法）

(3-{3-[(Piperidin-1-yl)methyl]phenoxy}propylcarbamoyl)methyl acetate monohydrochloride
(JAN)

N-[3-[(α -piperidino-m-tolyl)oxy]propyl]glycolamide (INN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：AKP-004（20%細粒）

7. CAS登録番号

93793-83-0

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

水に極めて溶けやすく、酢酸（100）に溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくい。

測定温度：20±5℃

溶 液	溶解性 (mL/g)	溶解性用語
水	0.6	極めて溶けやすい
酢酸（100）	1.4	溶けやすい
クロロホルム	4.0	溶けやすい
エタノール（99.5）	50	やや溶けにくい
無水酢酸	550	溶けにくい
エーテル	>10000	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性¹⁾

40℃、相対湿度 75%の条件下で 6 カ月間放置するとき、吸湿性を認めない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：147～151℃（乾燥後）

(5) 酸塩基解離定数¹⁾

pKa=9.3

(6) 分配係数¹⁾

pH	3	4	5	6	7	8	9
分配係数（クロロホルム/緩衝液※）	0.01	0.06	0.44	2.73	29.6	105	336

測定温度：25℃ ※Britton-Robinson 緩衝液

(7) その他の主な示性値

分子吸光係数¹⁾ (ϵ) [エタノール（95.5）]： 2.29×10^3 (277nm)、 2.07×10^3 (283.5nm)

水溶液（1→20）の pH：4.0～6.0

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	室温	36 カ月	ポリエチレン製袋 (無色透明)	変化なし	
苛酷試験	温度・湿度	40℃、75%RH	6 カ月	シャーレ	変化なし
		100℃	30 時間	ガラス瓶：開栓状態 (無色透明)	変化なし
	光	蛍光灯照射 (15W 下 30cm)	6 カ月	シャーレ	変化なし
		キセノン光照射 (500W 下 40cm)	72 時間	シャーレ	48 時間で表面が淡黄色に変化した が他の試験項目に異状は認められなかった
水溶液中の安定性試験	pH 1.2、40℃	30 時間	無色アンプル	30 時間後の M-1 [*] 生成率は約 61%、 M-4 ^{**} 生成率は約 0.56%であった	
	pH 6.8、40℃	30 時間	無色アンプル	30 時間後の M-1 [*] 生成率は 14%であった	

試験項目：外観、ドラーゲンドルフ試液、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、pH、融点、溶状、TLC、HPLC、乾燥減量、定量

※M-1：2-Hydroxy-N-(3-{3-[(piperidin-1-yl)methyl]phenoxy}propyl)acetamide monohydrochloride

※※M-4：3-{3-[(Piperidin-1-yl)methyl]phenoxy}propylamine

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩」の確認試験による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法
- (3) 塩化物の定性反応

4. 有効成分の定量法

日本薬局方「ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩」の定量法による。

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

白色～微帯黄白色の細粒

(2) 製剤の物性

日局一般試験法「製剤の粒度の試験法」により試験するとき、製剤総則の顆粒剤の細粒剤の規格に適合する。

規 格	18号(850 μ m)ふるいを全量通過し、30号(500 μ m)ふるいに残留するものは全量の10%以下
実測値	18号ふるい及び30号ふるいを全量通過した。(3ロット)

(3) 識別コード

包 装	37.5mg/包 (187.5mg)	75mg/包 (375mg)
識 別 コード	AK541 (分包に表示)	AK551 (分包に表示)

(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

1g 中 日局ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩を 200mg 含有

(2) 添加物

アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、アセスルファムカリウム、結晶セルロース(粒)、タルク、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール、香料、その他3成分

(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

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	25℃、60%RH	37 カ月	ポリ瓶（密栓）	変化なし	
			分包	変化なし	
加速試験	40℃、75%RH	6 カ月	ポリ瓶（密栓）	定量値に低下傾向がみられたが、それ以外は変化なし。	
			分包	変化なし	
苛酷試験	温度	60℃	3 カ月	ポリ瓶（開放）	淡黄白色に変化したが、それ以外は変化なし。
	湿度	25℃、90%RH	0.5 カ月	ポリ瓶（開放）	質量（水分）が増加し、定量値が低下した。
			3 カ月	ポリ瓶（密栓）	変化なし
				分包	変化なし
光安定性試験	25℃ 蛍光灯下 (D65 ランプ)	120 万 Lux・hr 及び 200W・hr/m ²	無包装	変化なし	
			アルミホイル遮光	変化なし	

試験項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性（分包）、溶出性、粒度、定量
 苛酷試験 1 カ月は性状、純度試験、溶出性、定量

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）

巻末参照

7. 溶出性

日本薬局方一般試験法の溶出試験法（パドル法）に従い、水 900mL、毎分 50 回転の条件で試験を行うとき、以下の溶出率に適合する。

時間	60 分	90 分	8 時間
溶出率	20～50%	35～65%	70%以上

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

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

合成工程で微量混入する可能性のある副生成物及び予想される分解物は以下のとおりであるが、本品中に検出された類縁物質は脱アセチル体のみであった。

化学名	構造式*	由来
2-Hydroxy-N-(3-{3-[(piperidin-1-yl)methyl]phenoxy}propyl)acetamide monohydrochloride (M-1 塩酸塩)		副生成物 分解物
N-(3-{3-[(Piperidin-1-yl)methyl]phenoxy}propyl)acetamide monohydrochloride (N-アセチル-M-4 塩酸塩)		副生成物
3-{3-[(Piperidin-1-yl)methyl]phenoxy}propylamine (M-4)		分解物
3-[(Piperidin-1-yl)methyl]phenol (M-3)		分解物

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

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群、逆流性食道炎、麻酔前投薬
下記疾患の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善
急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期

2. 用法及び用量

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎

通常、成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として1回 75mg（本剤 375mg）を1日2回（朝食後、就寝前又は夕食後）経口投与する。また、1回 150mg（本剤 750mg）を1日1回（就寝前）経口投与することもできる。

通常、小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として、体重 30kg 未満では1回 37.5mg（本剤 187.5mg）を、体重 30kg 以上では1回 75mg（本剤 375mg）を1日2回（朝食後、就寝前又は夕食後）経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

Zollinger - Ellison 症候群

通常、成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として1回 75mg（本剤 375mg）を1日2回（朝食後、就寝前又は夕食後）経口投与する。

通常、小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として、体重 30kg 未満では1回 37.5mg（本剤 187.5mg）を、体重 30kg 以上では1回 75mg（本剤 375mg）を1日2回（朝食後、就寝前又は夕食後）経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

麻酔前投薬

通常、成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として1回 75mg（本剤 375mg）を手術前日就寝前及び手術当日麻酔導入2時間前の2回経口投与する。また、1回 150mg（本剤 750mg）を手術前日就寝前に1回経口投与することもできる。

通常、小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として、体重 30kg 未満では1回 37.5mg（本剤 187.5mg）を、体重 30kg 以上では1回 75mg（本剤 375mg）を手術前日就寝前及び手術当日麻酔導入2時間前の2回経口投与する。

下記疾患の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善

急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期

通常、成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として1回 75mg（本剤 375mg）を1日1回（就寝前又は夕食後）経口投与する。

通常、小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として、体重 30kg 未満では1回 37.5mg（本剤 187.5mg）を、体重 30kg 以上では1回 75mg（本剤 375mg）を1日1回（就寝前又は夕食後）経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

<参考>

通常、ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として以下のように経口投与する。

[成人]

効能・効果	1回量	投与方法	
胃潰瘍 十二指腸潰瘍 吻合部潰瘍 逆流性食道炎	75mg	1日2回	①朝食後 ②就寝前又は夕食後
	150mg	1日1回	就寝前
Zollinger-Ellison症候群	75mg	1日2回	①朝食後 ②就寝前又は夕食後
麻酔前投薬	75mg	2回	①手術前日就寝前 ②手術当日麻酔導入2時間前
	150mg	1回	手術前日就寝前
胃粘膜病変の改善 (急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期)	75mg	1日1回	就寝前又は夕食後

[小児]

効能・効果	体重	1回量	投与方法	
胃潰瘍 十二指腸潰瘍 吻合部潰瘍 逆流性食道炎 Zollinger-Ellison症候群	30kg未満	37.5mg	1日2回	①朝食後 ②就寝前又は夕食後
	30kg以上	75mg		
麻酔前投薬	30kg未満	37.5mg	2回	①手術前日就寝前 ②手術当日麻酔導入2時間前
	30kg以上	75mg		
胃粘膜病変の改善 (急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期)	30kg未満	37.5mg	1日1回	就寝前又は夕食後
	30kg以上	75mg		

<用法・用量に関連する使用上の注意>

腎機能障害患者では血中濃度が持続することがあるので、投与量を減ずるか投与間隔をあけるなど注意すること。(「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の項参照)

<参考>

[成人]

腎機能障害患者へのロキサチジン酢酸エステル塩酸塩投与の目安として、下記のような投与方法が考えられる。

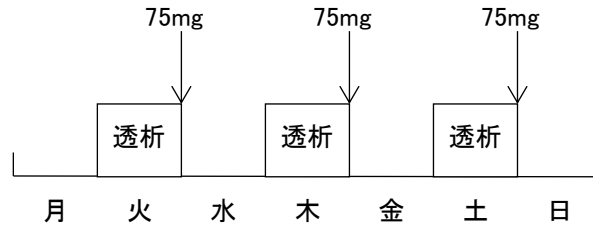
正常者	腎機能低下患者 (Ccr60mL/分未満)	透析患者
150mg/日	75mg/日	37.5mg/日

また、透析患者へはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 75mg の週 3 回投与法が考えられる^{2)、3)}。

① 週3回透析の場合

透析終了時毎に 75mg

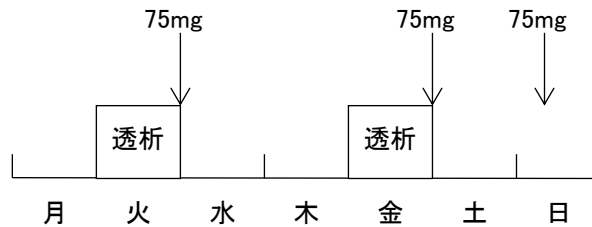
例) 週3回(火・木・土)透析の場合



② 週2回透析の場合

透析終了時毎と透析の間隔が最も長く開く中間日に 75mg

例) 週2回(火・金)透析の場合



3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

本表に示した臨床試験は、小児適応申請の際に実施した試験である。

phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
第Ⅰ相	日本人健康成人	—	◎	◎	薬物動態試験：無作為化非盲検並行群間比較試験
第Ⅰ相	日本人小児患者	—	◎	◎	薬物動態試験：多施設共同非盲検試験
第Ⅰ相	日本人小児患者	◎	◎	—	薬力学試験：多施設共同非盲検試験
第Ⅲ相	日本人小児患者	◎	◎	○	一般臨床試験：多施設共同非盲検試験

◎：主評価項目、○：副評価項目、—：評価対象外項目

(2) 臨床効果

[成人]

<胃潰瘍（8週時）>

		内視鏡判定による 治癒率	自他覚症状改善率 (改善以上)	全般改善度 (改善以上)
1回 75mg 1日 2回投与 4) ~17)	一般臨床試験	81.6% (249/305)	96.1% (293/305)	94.7% (303/320)
	二重盲検比較試験を 含む臨床試験	—	—	94.7% (699/738)
	二重盲検比較試験により、本剤の有用性が認められた。			
1回 150mg 1日 1回投与 16) ~18)、20)	一般臨床試験	79.7% (59/74)	97.3% (71/73)	97.5% (79/81)
	二重盲検比較試験を 含む臨床試験	—	—	94.4% (185/196)
	二重盲検比較試験により、1回 75mg 1日 2回投与方法との間に有意差は認められなかった。			

<十二指腸潰瘍（6週時）>

		内視鏡判定による 治癒率	自他覚症状改善率 (改善以上)	全般改善度 (改善以上)
1回 75mg 1日 2回投与 4) ~16)、19)	一般臨床試験	87.6% (169/193)	99.0% (194/196)	99.0% (203/205)
	二重盲検比較試験を 含む臨床試験	—	—	96.6% (588/609)
	二重盲検比較試験により、本剤の有用性が認められた。			
1回 150mg 1日 1回投与 16)、18) ~20)	一般臨床試験	95.7% (22/23)	96.3% (26/27)	96.3% (26/27)
	二重盲検比較試験を 含む臨床試験	—	—	90.8% (129/142)
	二重盲検比較試験により、1回 75mg 1日 2回投与方法との間に有意差は認められなかった。			

<吻合部潰瘍（8週時）>

		内視鏡判定による 治癒率	自他覚症状改善率 (改善以上)	全般改善度 (改善以上)
1回 75mg 1日 2回投与 9)、21)	一般臨床試験	81.0% (17/21)	95.7% (22/23)	95.5% (21/22)
1回 150mg 1日 1回投与	一般臨床試験	80.0% (8/10)	100% (10/10)	100% (10/10)

<Zollinger-Ellison 症候群>

本症候群症例に対して自覚症状の改善、十二指腸潰瘍の癒着化の減少が認められた²²⁾。

<逆流性食道炎（8週時）>

		内視鏡判定による 治癒率	自他覚症状改善率 (改善以上)	全般改善度 (改善以上)
1回 75mg 1日 2回投与 23) ~26)	二重盲検比較試験を 含む臨床試験	59.0% (46/78)	95.6% (87/91)	91.6% (76/83)
1回 150mg 1日 1回投与 26)、27)	二重盲検比較試験を 含む臨床試験	60.6% (20/33)	95.1% (39/41)	87.9% (29/33)

<麻酔前投薬>

1回 75mg 1日 2回投与 (28) ~ (30)	二重盲検比較試験を含む臨床試験	胃液に対する総合効果（胃液量減少、胃液 pH 上昇）の有効率 95.6%（129/135）、有用率 94.8%（128/135）
1回 150mg 1日 1回投与 (31)	二重盲検比較試験を含む臨床試験	胃液に対する総合効果（胃液量減少、胃液 pH 上昇）の有効率及び有用率 96.4% (27/28)

<急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善>

		内視鏡判定による 治癒率	自覚症状改善率 (改善以上)	全般改善度 (改善以上)
1回 75mg 1日 1回投与 (32) ~ (36)	一般臨床試験	88.6% (78/88)	97.8% (87/89)	90.9% (80/88)
	二重盲検比較試験を含む臨床試験	—	—	89.9% (205/228)
	二重盲検比較試験により、本剤の有用性が認められた。			

[小児]

<胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎>³⁷⁾

胃潰瘍、十二指腸潰瘍又は逆流性食道炎のいずれかを有する、或いは疑いがあると診断され、内科的治療が必要な小児患者を対象とした一般臨床試験において、6~14歳（平均体重 34.3kg [最小 19.7kg、最大 47.9kg]）の患者 21 例に対し、体重が 30kg 以上ではロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 75mg、30kg 未満ではロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 37.5mg が 1日 2回投与された。

投与前に自覚症状（心窩部痛、もたれ、胸やけ、酸性げっぷ、げっぷ、吐き気、食欲不振）を有していた患者における終了（8週）時（又は中止時）の自覚症状の消失率は、心窩部痛 75.0%（3/4例）、もたれ 50.0%（1/2例）、胸やけ 80.0%（4/5例）、酸性げっぷ 50.0%（1/2例）、げっぷ 100.0%（4/4例）、吐き気 66.7%（2/3例）及び食欲不振 25.0%（1/4例）であった。また、終了（8週）時（又は中止時）の自覚症状総合判定による症状改善率^{注)}は 30.0%（3/10例）であった。

注) 改善率：5段階評価（著明改善、改善、軽度改善、不変、悪化）の「改善」以上

(3) 臨床薬理試験

1) 単回投与³⁸⁾

健康成人各 5 名に対してロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 25、50、100mg を単回投与、健康成人 5 名に対してロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 1回 100mg を 1日 4回投与した結果、血圧、脈拍、体温、心電図、一般血液検査、生化学検査及び尿検査に影響を与えなかった。また、自覚症状においても問題となる症状の出現はみられなかった。

2) 長期連用試験³⁹⁾

健康成人 5 名に対してロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 1回 50mg を 1日 3回 7日間、健康成人 6 名に対してロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 1回 50mg を 1日 2回 56日間投与した結果、血圧、脈拍、体温、心電図及び臨床検査値に影響を与えなかった。また、自覚症状においても問題となる症状の出現は見られなかった。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、次のとおりである。

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎

通常、成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として1回75mg(本剤375mg)を1日2回(朝食後、就寝前又は夕食後)経口投与する。また、1回150mg(本剤750mg)を1日1回(就寝前)経口投与することもできる。

通常、小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として、体重30kg未満では1回37.5mg(本剤187.5mg)を、体重30kg以上では1回75mg(本剤375mg)を1日2回(朝食後、就寝前又は夕食後)経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

Zollinger - Ellison 症候群

通常、成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として1回75mg(本剤375mg)を1日2回(朝食後、就寝前又は夕食後)経口投与する。

通常、小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として、体重30kg未満では1回37.5mg(本剤187.5mg)を、体重30kg以上では1回75mg(本剤375mg)を1日2回(朝食後、就寝前又は夕食後)経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

麻酔前投薬

通常、成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として1回75mg(本剤375mg)を手術前日就寝前及び手術当日麻酔導入2時間前の2回経口投与する。また、1回150mg(本剤750mg)を手術前日就寝前に1回経口投与することもできる。

通常、小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として、体重30kg未満では1回37.5mg(本剤187.5mg)を、体重30kg以上では1回75mg(本剤375mg)を手術前日就寝前及び手術当日麻酔導入2時間前の2回経口投与する。

下記疾患の胃粘膜病変(びらん、出血、発赤、浮腫)の改善

急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期

通常、成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として1回75mg(本剤375mg)を1日1回(就寝前又は夕食後)経口投与する。

通常、小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として、体重30kg未満では1回37.5mg(本剤187.5mg)を、体重30kg以上では1回75mg(本剤375mg)を1日1回(就寝前又は夕食後)経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

(4) 探索的試験

1) 胃潰瘍・十二指腸潰瘍

胃潰瘍、十二指腸潰瘍の成人患者140例を対象に、ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として1回25mg及び50mgを1日2回(朝食後、就寝前)、胃潰瘍、十二指腸潰瘍の成人患者176例を対象に、ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として1回25mg、50mg、75mgを1日2回(朝食後、就寝前)、それぞれ胃潰瘍は8週間、十二指腸潰瘍は6週間経口投与し、二重盲検試験法による2用量比較試験⁴⁰⁾及び3用量比較試験⁵⁾を行った。その結果、有意差は認められな

かったが用量依存的な関係が認められ、1回75mg 1日2回（朝食後、就寝前）投与が他の2群より優れていることが確認された。

2) 胃潰瘍・十二指腸潰瘍（1日1回投与法）¹⁶⁾

胃潰瘍、十二指腸潰瘍の成人患者168例を対象として、ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として1回150mgを1日1回（就寝前）投与における臨床的有用性を1回75mg 1日2回（朝食後、就寝前）投与と比較した。その結果、1回投与法は内視鏡的治癒率、自他覚症状改善率及び有用率において2回投与法とほぼ同等の成績を得た。

注) 本剤の胃潰瘍、十二指腸潰瘍に対して承認されている用法・用量は、次のとおりである。

通常、成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として1回75mg（本剤375mg）を1日2回（朝食後、就寝前又は夕食後）経口投与する。また、1回150mg（本剤750mg）を1日1回（就寝前）経口投与することもできる。

通常、小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として、体重30kg未満では1回37.5mg（本剤187.5mg）を、体重30kg以上では1回75mg（本剤375mg）を1日2回（朝食後、就寝前又は夕食後）経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

3) 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善³⁵⁾

急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期の成人患者152例を対象として、ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として37.5mg、75mg、150mg各1日1回就寝前投与の3用量における二重盲検群間比較試験を実施した。その結果、75mg群と150mg群が37.5mg群より優れており、75mg群と150mg群の間にはほとんど差がなかった。したがって、1回75mg 1日1回就寝前投与が至適であると結論された。

注) 本剤の急性胃炎・慢性胃炎の急性増悪期の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善に対して承認されている用法・用量は、次のとおりである。

通常、成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として1回75mg（本剤375mg）を1日1回（就寝前又は夕食後）経口投与する。

通常、小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として、体重30kg未満では1回37.5mg（本剤187.5mg）を、体重30kg以上では1回75mg（本剤375mg）を1日1回（就寝前又は夕食後）経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

「(4) 探索的試験：用量反応探索試験」の項参照。

2) 比較試験

[成人]

①胃潰瘍、十二指腸潰瘍

胃潰瘍の成人患者 345 例、十二指腸潰瘍の成人患者 305 例を対象に、ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 1 回 75mg を 1 日 2 回（朝食後、就寝前）及びゲファルナート 1 回 100mg を 1 日 3 回（毎食後）8 週間投与し、二重盲検比較試験を行った。その結果、有効性は有意に優れ、安全性は同等であり、それらを総合した有用性においても有意に優れていた^{41)、42)}。

胃潰瘍の成人患者 394 例、十二指腸潰瘍の成人患者 357 例の成人を対象に、ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 1 回 75mg を 1 日 2 回（朝食後、就寝前）及びシメチジン 1 回 200mg 1 日 4 回（毎食後、就寝前）を 8 週間投与し、二重盲検比較試験を行った。その結果、総合判定では有効性、安全性及び有用性に有意差は認められなかったが、自覚症状のうち疼痛の早期消失率においてロキサチジン酢酸エステル塩酸塩はシメチジンより有意に優れていた。また、胃潰瘍の有用性判定においてもロキサチジン酢酸エステル塩酸塩はシメチジンより有意に優れる傾向が認められた。したがって、ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩はシメチジンと同等以上の効果を示すことが確認された^{43)、44)}。

②麻酔前投薬³⁰⁾

全身麻酔を要する手術成人患者 53 例を対象にロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 1 回 75mg を手術前日就寝前及び手術当日麻酔導入 2 時間前に投与し、プラセボとの二重盲検試験を実施した。その結果、胃液（液量、pH）に対する有効性は有意に優れ、安全性は同等であり、それらを総合した有用性においても有意に優れていた。

③急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善³⁶⁾

内視鏡検査により急性胃炎又は慢性胃炎に伴う急性胃粘膜病変と診断され内科的治療を必要とする成人患者 353 例を対象に、ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 75mg 1 日 1 回就寝前投与の急性胃炎及び慢性胃炎の急性増悪期の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）に対する有用性を、セトラキサート塩酸塩 200mg 1 日 4 回投与を対照として多施設二重盲検比較試験を実施した。その結果、ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩 75mg 1 日 1 回就寝前投与はセトラキサート塩酸塩 200mg 1 日 4 回投与よりも内視鏡所見及び自・他覚症状の両面において優れた改善効果を示し、臨床上有用であると評価された。

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）

使用成績調査

ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩徐放カプセル（アルタットカプセル 75）において、再審査申請後に承認された「胃炎」に対する効能に関して、収集された胃炎の症例が少なかったことから、使用成績調査により安全性の再確認を行った。

副作用発現症例率は 1.49%（42/2,827 例）で、主な副作用は白血球減少（0.21%、6 例）、好酸球増多（0.14%、4 例）、肝機能異常、ALT（GPT）上昇、ビリルビン値上昇、BUN 上昇（各々 0.11%、3 例）、発疹、下痢、LDH 上昇、血清総蛋白減少、貧血、血小板減少（各々 0.07%、2 例）で、いずれも類薬に認められている副作用であり、アルタットカプセル 75 に特異的な副作用は認められなかった。また、重篤な副作用は認められなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

特定使用成績調査

日常診療の使用実態下における小児に関する本薬の安全性及び有効性を把握するため、小児において、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群、急性胃炎又は慢性胃炎の急性増悪期の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）、麻酔前投薬に対する安全性及び有効性について調査する予定である。

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

H₂受容体拮抗剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

胃粘膜壁細胞のヒスタミン H₂ 受容体を選択的に遮断することにより胃酸分泌抑制作用を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

<ヒトでの作用>

1) 胃酸分泌抑制作用

①基礎分泌⁴⁵⁾

消化性潰瘍の成人患者にロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 25mg、50mg 及び 80mg を経口投与した結果、酸分泌量は投与 150～180 分後においてそれぞれ 80.7%、94.8% 及び 97.9% 抑制された。

②ベタゾール、ペントガストリン及びインスリン刺激分泌

消化性潰瘍の成人患者及び健康成人にロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 75mg を経口投与した結果、ベタゾール (1mg/kg) 筋注、ペントガストリン (6 μg/kg) 筋注⁴⁶⁾ 及びインスリン (0.2U/kg) 静注⁴⁷⁾ による刺激後 2 時間の総酸分泌量はそれぞれ 97.7%、83.7% 及び 64.4% 抑制された。

③食事刺激分泌⁴⁸⁾

健康成人にロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 75mg を経口投与した結果、食事刺激後 2 時間の総酸分泌量は 78.2% 抑制された。

④夜間分泌⁴⁹⁾

消化性潰瘍の成人患者及び健康成人にロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 75mg を経口投与した結果、夜間 7 時間の総酸分泌量は 95.5% 抑制された。

⑤胃内 pH

[成人]

消化性潰瘍患者にロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 1 回 75mg を 1 日 2 回 (朝食後、就寝前) 又は 1 回 150mg を 1 日 1 回 (就寝前) 経口投与した結果、胃内の pH は上昇し、特に夜間において顕著であった。また、pH3 以上を示す時間の総和はプラセボ投与時より有意に延長した⁵⁰⁾。

[小児]

6～13 歳の小児患者 (逆流性食道炎又はその疑い) にロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 37.5mg を夕食後に経口投与した結果、夜間の胃内 pH は上昇した。また、pH3 以上を示す時間の総和は非投与時と比較し有意に延長した⁵¹⁾。

2) ペプシン分泌抑制作用

消化性潰瘍の成人患者及び健康成人にロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 75mg を経口投与した結果、ベタゾール (1mg/kg) 筋注、ペンタガストリン (6 μ g/kg) 筋注⁴⁶⁾ 及びインスリン (0.2U/kg) 静注⁴⁷⁾ による刺激後 2 時間の総ペプシン分泌量はそれぞれ 89.8%、60.8% 及び 22.6% 抑制された。また、夜間 7 時間の総ペプシン分泌量は 89.4% 抑制された⁴⁹⁾。

3) 胃粘液増加作用⁵²⁾

胃切除術を施行予定の成人患者に、手術前の 1 週間前からロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 1 回 75mg を 1 日 2 回経口投与した結果、胃体部、幽門部の表層粘液ゲル層の厚さが増加する傾向が認められた。

4) 血清ガストリンに及ぼす影響⁴⁾

消化性潰瘍の成人患者にロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 1 日 150mg を 8 週間経口投与した結果、血清ガストリン値は投与前後において有意な変動は認められなかった。

5) 血清プロラクチン等に及ぼす影響⁵³⁾

消化性潰瘍の成人患者にロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 1 日 150mg を 6~8 週間経口投与した結果、血清プロラクチン、LH、FSH、テストステロン、エストラジオール、DHEA-S 及びコルチゾール値は投与前後において有意な変動は認められなかった。

<動物での作用>

1) 胃粘液生合成・分泌増加作用

ラット胃組織培養系において粘液生合成増加作用が認められた (in vitro)⁵⁴⁾。また、ラットにロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 50、100 及び 200mg/kg を経口投与した結果、100mg/kg 以上で胃粘液分泌を増加させた⁵⁵⁾。

2) 胃粘膜ヘキソサミン量に対する作用⁵⁶⁾

ラットにロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 300mg/kg を経口投与した結果、胃粘膜ヘキソサミン量には影響がみられなかったが、アスピリン経口投与及び水浸拘束ストレス負荷によるヘキソサミン量の減少はそれぞれ 32 及び 90mg/kg 経口投与により有意に抑制された。

3) 胃粘膜電位差に対する作用⁵⁶⁾

ラットにロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 25mg/kg を静脈内投与した結果、基礎状態の胃粘膜電位差には影響がみられなかったが、アスピリン胃内注入による胃粘膜電位差の低下は有意に抑制された。

4) 胃粘膜血液量及び粘膜内ヘモグロビン酸素飽和度に対する作用⁵⁷⁾

ラットにロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 10mg/kg を静脈内投与した結果、基礎状態の粘膜血液量及び粘膜内ヘモグロビン酸素飽和度には影響がみられなかったが、脱血ショックによるこれら指標の低下は有意に抑制された。

5) 胃粘膜プロスタグランジン産生能に対する作用⁵⁸⁾

ラットにロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 200mg/kg を経口投与した結果、胃粘膜のプロスタグランジン E₂ 及びプロスタグランジン I₂ の産生能を低下させなかった。

6) 胃粘膜障害抑制作用⁵⁹⁾

ラットにロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 30mg/kg を腹腔内投与した結果、無水エタノール、0.6N 塩酸及び 0.2N 水酸化ナトリウム投与による胃粘膜障害の発生を有意に抑制した。

7) 実験的急性胃出血に対する作用⁶⁰⁾

ラットの実験的急性胃出血に対し、用量依存的に胃出血量を抑制した。

8) 胃液逆流性食道粘膜傷害に対する作用⁶¹⁾

ラットの急性胃液逆流性食道粘膜傷害に対し、出血性傷害の発生を抑制した。

(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

胃酸分泌 50%抑制濃度 (IC₅₀ 値) : 64.1 ± 5.8 ng/mL

(健康成人及び消化性潰瘍患者 8 例、経管的胃内注入) ⁶²⁾

(2) 最高血中濃度到達時間

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

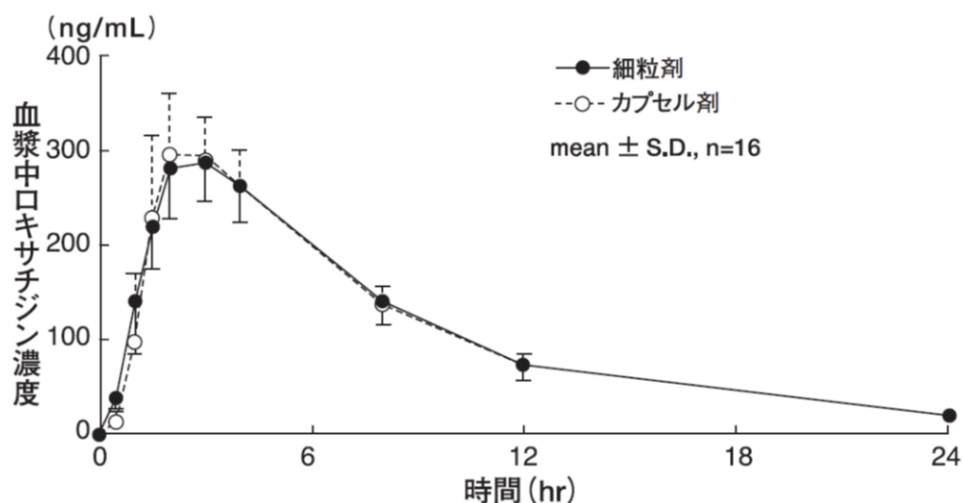
1) 生物学的同等性試験⁶³⁾

健康成人男性に、ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 1 回 75mg (細粒剤及びカプセル剤) をクロスオーバー法により絶食単回経口投与及び食後単回経口投与して血漿中ロキサチジン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、C_{max}) について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

[絶食時]

	投与量	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
細粒剤	75mg	2628.05 ± 401.72	305.2 ± 47.7	2.59 ± 0.66	5.71 ± 0.60
カプセル剤	75mg	2587.18 ± 347.01	316.4 ± 61.4	2.50 ± 0.71	5.55 ± 0.81

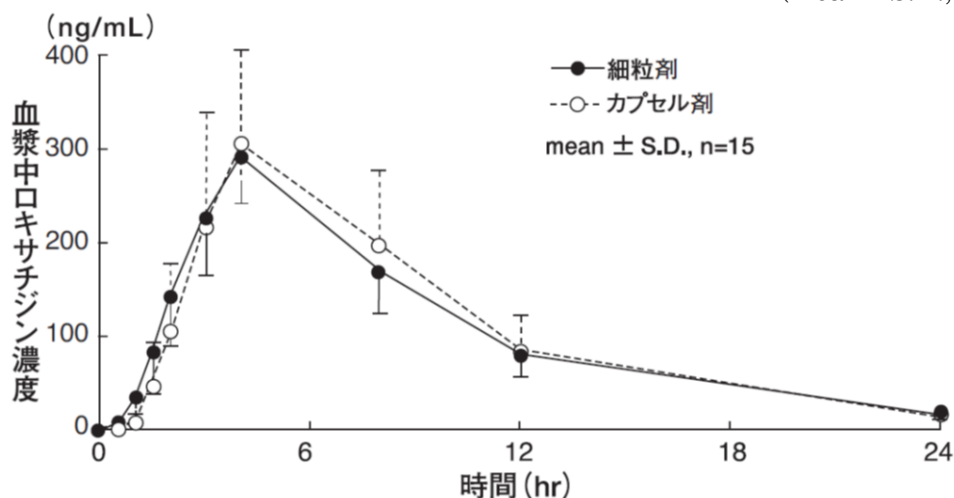
(mean ± S.D., n=16)



[食後]

	投与量	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
細粒剤	75mg	2550.61 ± 502.64	293.1 ± 47.1	3.93 ± 0.26	4.86 ± 0.55
カプセル剤	75mg	2654.48 ± 630.31	334.5 ± 80.5	4.87 ± 2.00	4.32 ± 0.73

(mean ± S.D., n=15)



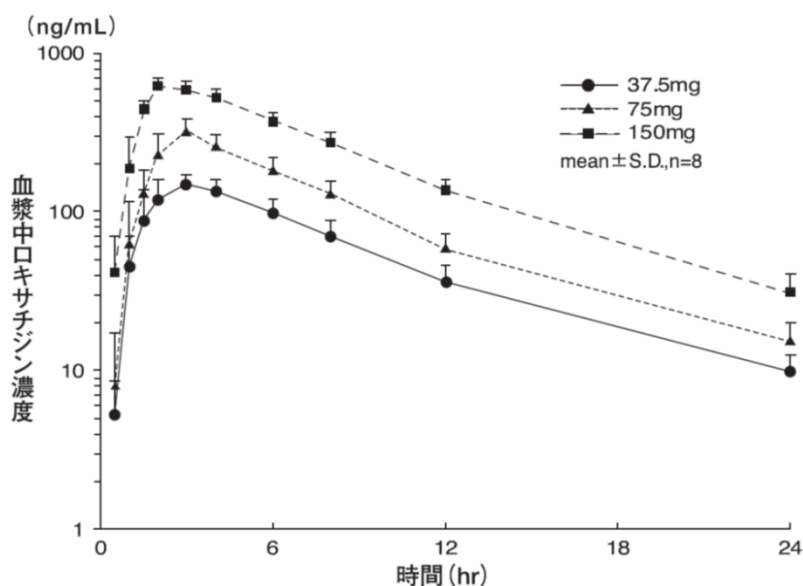
2) 健康成人

健康成人にロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として1回37.5mg、75mg又は150mgを単回経口投与した結果、最大血漿中濃度到達時間及び血漿中半減期等の薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁶⁴⁾。

また、健康成人にロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として50mgを1日2回56日間連続経口投与した時の血漿中薬物動態の解析結果から蓄積性は認められなかった⁶⁵⁾。

投与量	AUC (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
37.5mg	1353.15 ± 249.41	157.5 ± 20.2	2.38 ± 0.69	5.57 ± 0.28
75mg	2424.47 ± 396.78	329.0 ± 53.8	2.88 ± 0.35	5.03 ± 0.64
150mg	5275.24 ± 695.70	628.5 ± 66.7	2.13 ± 0.35	5.01 ± 0.43

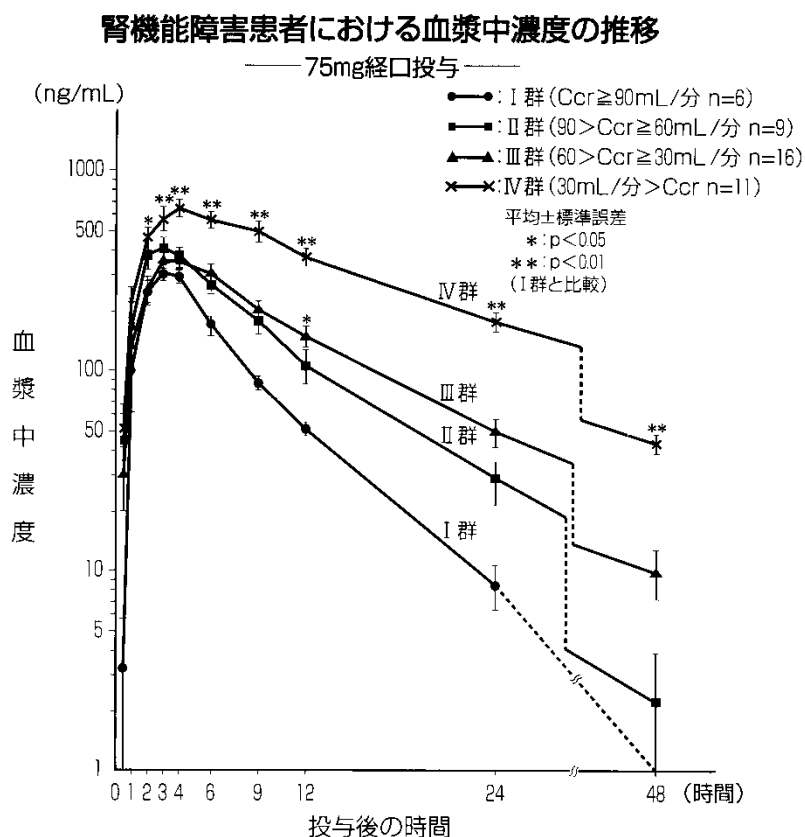
(mean ± S.D., n=8)



3) 腎機能障害患者

① 腎機能障害患者（非透析患者）

腎機能障害患者 36 例にロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 75mg を経口投与した結果、健康成人と比較して吸収過程に変化はみられなかったが、最大血漿中濃度に到達した後の血漿からの消失は腎機能の低下とともに遅延した⁶⁶⁾。したがって、腎機能障害患者に本剤を投与する場合には、投与量、投与間隔の適切な調節（投与量を減ずるか投与間隔をあけること）が必要である（「V. 治療に関する項目」の項参照）。



クレアチニンクリアランス (mL/min)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC (ng·hr/mL)
Ccr≥90	3.17±0.17	336.3±22.5	3.94±0.34	2362±160
90>Ccr≥60	2.78±0.22	430.8±54.0	5.68±0.51	4101±618
60>Ccr≥30	3.38±0.31	425.8±26.9	7.70±0.49	4981±477
30>Ccr	3.73±0.38	714.5±67.8	12.13±1.13	12993±1,245

(mean±S.E.)

② 透析患者

血液透析症例 6 例にロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 75mg を透析終了時に経口投与した結果、血漿中半減期は Ccr30mL/min 未満の高度腎機能障害患者よりもさらに延長がみられた⁶⁷⁾。

Tmax(hr)	Cmax(ng/mL)	T _{1/2} (hr)
3.75±1.50	599.5±116.0	14.2±3.9

また、週 3 回の血液透析症例 10 例に対しロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 37.5mg を連日経口投与した場合の平均血漿中濃度は 1 週後から 8 週後（毎週測定）まではほぼ 200ng/mL 前後に維持され、蓄積性は認められなかった⁶⁸⁾。

4) 小児⁶⁹⁾

小児患者（6～14 歳）25 症例にロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 37.5mg 又は 75mg を朝食後単回経口投与した結果、最大血漿中濃度到達時間及び血漿中半減期等の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

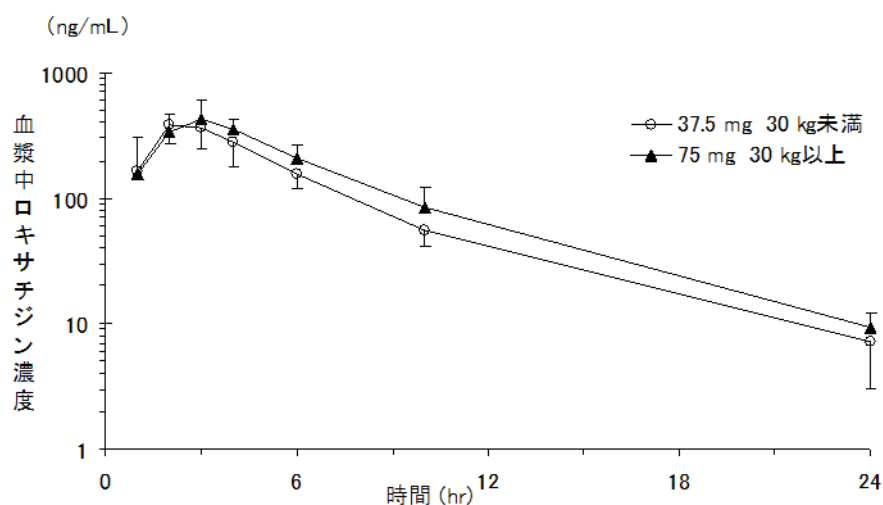
投与量	n	AUC (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
37.5mg	12	2053.64±619.36	353.6±131.1	2.67±1.23	4.62±1.08
75mg	13	3587.48±889.94	530.2±148.4	2.92±1.38	4.17±0.89

(mean±S.D.)

また、上記の小児患者を「用法・用量」に合わせて再解析した結果は以下のとおりであった。

体重	投与量	n	体重 (kg)	AUC (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
30kg 未満	37.5mg	4	26.2±3.5	2405.4±478.2	445.0±103.1	2.25±0.50	4.10±0.86
30kg 以上	75mg	6	43.1±10.8	2963.7±725.8	472.7±141.9	3.17±0.75	4.12±1.01

(mean±S.D.)



一方、本薬 37.5mg 又は 75mg を 1 日 2 回 8 週間反復投与したときの、投与 2 週、4 週及び 8 週後の血漿中本薬トラフ濃度は以下のとおりであり、蓄積性は認められなかった³⁷⁾。

投与量	n	2 週後	4 週後	8 週後
37.5mg	6	26.8ng/mL(n=1)	24.9±8.9ng/mL(n=5)	24.1±19.5ng/mL(n=5)
75mg	15	—	65.4±43.9ng/mL(n=14)	61.7±49.1ng/mL(n=13)

(mean±S.D.)

(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

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

ラットに [14C] ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩 10mg/kg 及び 30mg/kg を経口投与したときのバイオアベイラビリティはそれぞれ 35.6%、88.2%であった⁷⁰⁾。

また、イヌにロキサチジン酢酸エステル塩酸塩 75mg を経口投与したときのバイオアベイラビリティは 92.5%であり、徐放製剤では 80.7%であった⁷¹⁾。

(4) 消失速度定数

絶食投与：kel=0.12±0.01 hr⁻¹（健康成人男性 16 例）

食後投与：kel=0.14±0.02 hr⁻¹（健康成人男性 15 例）

(5) クリアランス

絶食投与：CL/F=27.47±4.65L/hr（健康成人男性 16 例）

食後投与：CL/F=29.17±5.75L/hr（健康成人男性 15 例）

(6) 分布容積

絶食投与：Vd/F=225.70±39.68L（健康成人男性 16 例）

食後投与：Vd/F=206.24±56.13L（健康成人男性 15 例）

(7) 血漿蛋白結合率

6～11%（平衡透析法）⁷¹⁾

腎機能障害患者においても同程度であった。

3. 吸収

主として腸管から吸収される。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

「(5) その他の組織への移行性」の項参照

(2) 血液－胎盤関門通過性²⁸⁾

帝王切開患者 7 例にロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 75mg を手術前 2 回経口投与した結果、臍帯血漿中濃度は母体静脈血漿中濃度の約 60% であり、羊水への移行量は投与量の 0.3% 以下であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

< 参 考 > 動物でのデータ⁷⁰⁾

授乳期ラットに [¹⁴C] ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩を経口投与した結果、乳汁中濃度は血漿中の約 2 倍であったが、半減期は血漿中と同程度であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

< 参 考 > 外国人でのデータ⁷²⁾

重篤な心、腎、肝疾患のない腰椎麻酔成人患者 9 例にロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 150mg を経口投与したときの髄液－血漿濃度比 (C_{CSF}/C_P) は 0～0.089 であった。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

< 参 考 > 動物でのデータ

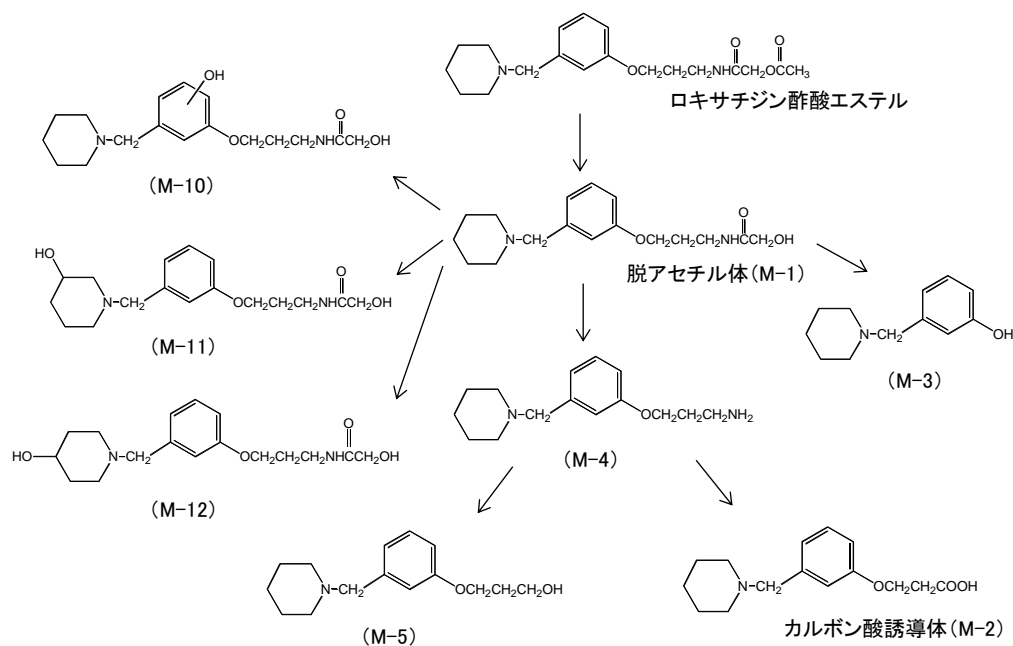
ラットに [¹⁴C] ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩を経口又は静脈内投与した時の放射活性は肝臓、腎臓、小腸及び胃において高く、脳への移行は少なかった。投与経路及び性による分布パターンの差異は認められなかった⁷⁰⁾。また、連続経口投与しても脳及び筋肉での蓄積性は認められなかった⁷³⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓、小腸及び血清中のエステラーゼにより脱アセチル化される。

代謝経路：健康成人 5 例にロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 75mg を経口投与した結果、主代謝物は脱アセチル体 (M-1) であり、尿中排泄率は投与量の約 55% を占めていた。次に多い代謝物はカルボン酸誘導体 (M-2) で投与量の約 10% を占め、他の代謝物はすべて 3% 以下であった (投与後 24 時間以内の累積値)⁷⁴⁾。



(構造式は文献の記載に従った。)

図：推定代謝経路 (ヒト)

(2) 代謝に關与する酵素 (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

脱アセチル体 (M-1) はロキサチジン酢酸エステル塩酸塩とほぼ同程度の薬理活性を示す。

(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

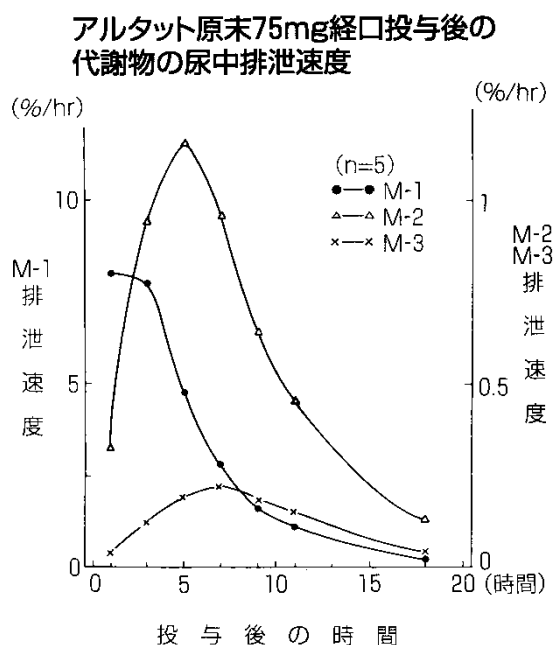
腎

(2) 排泄率⁷⁴⁾

健康成人にロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 75mg を経口投与した結果、24 時間以内に投与量の約 70%が尿中に排泄され、そのうち約 80%が脱アセチル体であった。

(3) 排泄速度⁷⁴⁾

健康成人 5 例にアルタットの原末 75mg を投与した結果、M-1 の尿中排泄速度は、投与 1 時間後に 8%/hr と最大値を示したが、M-2 は投与 5 時間後に 1.2%/hr、M-3 は投与 7 時間後に 0.2%/hr と、それぞれ最大となり、その後時間の経過とともに減衰した。



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

血液透析

1) 血液透析成人症例 6 例に対し透析終了時にロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 75mg を経口投与した場合の平均血漿中濃度は次回透析開始時 (45 時間後) $67 \pm 43 \text{ ng/mL}$ 、透析終了時 $38 \pm 26 \text{ ng/mL}$ であった⁶⁷⁾。

(この結果より算出した除去率は 43.3%である。)

2) 血液透析成人症例 3 例に対しロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 37.5mg、9 例に対しロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 75mg を経口投与した場合の平均透析除去率は $33.3 \pm 8.6\%$ 及び $35.7 \pm 8.4\%$ であり、透析前の血中濃度の高低には影響されなかった^{2), 3)}。

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)

該当しない

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

慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

(1) 薬物過敏症の既往歴のある患者

(2) 肝障害のある患者

(3) 腎障害のある患者

[血中濃度が持続することがあるので、使用に際しては投与量を減ずるか投与間隔をあけること。] (「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の項参照)

(4) 高齢者 (「9. 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

治療にあたっては経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめ、本剤で効果がみられない場合には他の療法に切りかえること。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。

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

<参 考>カプセル剤

① アルタットの他剤への影響

アルタットの他剤への影響を検討した結果、テオフィリン、アンチピリン、トリメタジオン、ジゴキシン、バルプロ酸ナトリウムの体内動態パラメータ等に対する影響は認められなかった^{75) ~78)}。

アルタットの他剤への影響を検討した結果、テオフィリン、アンチピリン、プロプラノロール、ジアゼパム、ワルファリンの体内動態パラメータ等に対する影響は認められなかった(外国人でのデータ)^{79)、80)}。また、アルタットと経口避妊薬を併用した結果、排卵抑制効果に影響は認められなかった(外国人でのデータ)⁸¹⁾。

② 他剤によるアルタットへの影響

制酸剤によるアルタットへの影響を検討した結果、アルタットの体内動態パラメータには影響が認められなかった⁸²⁾。また、スクラルファートでは、体内動態パラメータに影響が認められたという報告⁸²⁾と、認められないという報告(外国人でのデータ⁸³⁾)がある。

③ 食物、嗜好品による影響

食物によるアルタットへの影響を検討した結果、アルタットの体内動態パラメータには影響が認められなかった(外国人でのデータ⁷⁹⁾)。

また、アルタットの飲酒への影響を検討した結果、エタノール負荷後の血中アルコール濃度に対する影響は認められなかった⁸⁴⁾。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

<成人>

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査における調査症例 15,745 例中 269 例 (1.71%) の副作用(臨床検査値異常を含む)が報告された。主なものは ALT (GPT) 上昇 47 件 (0.30%)、便秘 26 件 (0.17%)、AST (GOT) 上昇 24 件 (0.15%) 及び好酸球増多 16 件 (0.10%) であった(1998 年 6 月集計)。

<小児>

小児患者(6~14 歳)を対象とした臨床試験における調査症例 21 例に副作用(臨床検査値異常を含む)は認められなかった(承認時)。

特定使用成績調査における調査症例 440 例中 1 例 (0.23%) に副作用として便秘が報告された(再審査終了時)。

(2) 重大な副作用と初期症状

1) 重大な副作用 (0.1%未満)

- ① **ショック**：ショック（初期症状：不快感、顔面蒼白、血圧低下等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切に処置を行うこと。
- ② **再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少**：再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少（初期症状：全身倦怠、脱力、皮下・粘膜下出血、発熱等）があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ③ **中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)**：中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) があらわれることがあるので、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ④ **肝機能障害、黄疸**：AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP 上昇等の肝機能障害、黄疸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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ⑤ **横紋筋融解症**：横紋筋融解症があらわれることがあるので、CK (CPK)、LDH 等の筋逸脱酵素の急激な上昇、ミオグロビン尿、筋肉痛等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 重大な副作用 (類薬) (頻度不明)

- ① **アナフィラキシー**：他の H₂ 受容体拮抗剤で、アナフィラキシーがあらわれるとの報告があるので、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ② **間質性腎炎**：他の H₂ 受容体拮抗剤で、間質性腎炎〔初期症状：発熱、腎機能検査値異常 (BUN、クレアチニン上昇等) 等〕があらわれるとの報告があるので、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ③ **房室ブロック等の心ブロック**：他の H₂ 受容体拮抗剤で、房室ブロック等の心ブロックがあらわれるとの報告があるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ④ **不全収縮**：他の H₂ 受容体拮抗剤で、不全収縮があらわれるとの報告があるので、異常が認めら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

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過 敏 症		発疹、そう痒感等	
血 液	好酸球数増多	白血球数減少	貧血
消 化 器	便秘等	下痢、悪心、腹部膨満感、口渇等	
肝 臓	AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等	ALP、LDH の上昇等	肝機能異常
精神神経系 ^{注)}		可逆性の錯乱状態、幻覚、しびれ、眠気、不眠、めまい、頭痛等	
そ の 他		女性型乳房、乳汁分泌、倦怠感、 血圧上昇、BUN 上昇	

注) 他の H₂ 受容体拮抗剤で、痙攣（頻度不明）があらわれるとの報告がある。
発現頻度は、承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査の結果を合わせて算出した。

(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

<成人>

ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩徐放カプセル剤の承認時及び市販後の使用成績調査における調査症例 15,745 例の副作用(臨床検査値異常を含む)発現状況は下記のとおりである。

調査症例数	15,745 例	副作用発現症例数	269 例
副作用発現症例率	1.71%	副作用発現件数	338 件

内訳	件数 (%)	内訳	件数 (%)	内訳	件数 (%)
皮膚・皮膚付属器障害	41(0.26)	消化管障害	67(0.43)	代謝・栄養障害	28(0.18)
発疹	11(0.07)	便秘	26(0.17)	血清コレステロール上昇	3(0.02)
皮疹	11(0.07)	下痢	13(0.08)	血中コレステロール低下	1(0.01)
薬疹	1(0.01)	水様便	1(0.01)	高トリグリセライド血症	6(0.04)
顔面紅斑	1(0.01)	軟便	1(0.01)	ALP 上昇	5(0.03)
蕁麻疹	4(0.03)	嘔気	6(0.04)	LDH 上昇	5(0.03)
急性湿疹	1(0.01)	心窩部不快感	2(0.01)	血中尿酸上昇	7(0.04)
湿疹	1(0.01)	心窩部痛	1(0.01)	血清カリウム上昇	1(0.01)
中毒疹	1(0.01)	腹部不快感	1(0.01)	血清カリウム低下	1(0.01)
痒痒感	5(0.03)	腹部膨満感	4(0.03)	アミラーゼ上昇	1(0.01)
かゆみ	2(0.01)	悪心	1(0.01)	呼吸器系障害	2(0.01)
皮膚剥離	1(0.01)	食欲不振	4(0.03)	鼻炎	1(0.01)
白斑	1(0.01)	腹痛	2(0.01)	喘息発作	1(0.01)
毛髪脱落	1(0.01)	胃重圧感	1(0.01)	赤血球障害	4(0.03)
中枢・末梢神経系障害	11(0.06)	唾液分泌亢進	1(0.01)	貧血	4(0.03)
頭痛	2(0.01)	咽喉乾燥	1(0.01)	白血球・網内系障害	31(0.20)
頭重感	1(0.01)	口渇	3(0.02)	白血球減少	7(0.04)
めまい	3(0.02)	口渇感	1(0.01)	白血球増多	3(0.02)
立ちくらみ	1(0.01)	口内炎	1(0.01)	好酸球増多	16(0.10)
ふらつき	1(0.01)	口唇炎	1(0.01)	リンパ球減少	3(0.02)
皮膚感覚異常	1(0.01)	血清ガストリン上昇	2(0.01)	リンパ球増多	1(0.01)
四肢しびれ	3(0.02)	潜血反応陽性	1(0.01)	顆粒球増多	1(0.01)
自律神経系障害	1(0.01)	歯肉腫脹	1(0.01)	顆粒球減少	1(0.01)
発赤	1(0.01)	肝臓・胆管系障害	69(0.44)	好中球減少	2(0.01)
視覚障害	3(0.02)	GOT 上昇	24(0.15)	血小板・出血凝血障害	5(0.03)
結膜炎	1(0.01)	GPT 上昇	47(0.30)	血小板減少	3(0.02)
飛蚊症	1(0.01)	γ-GTP 上昇	3(0.02)	血小板増加	2(0.01)
目がかすむ	1(0.01)	ビリルビン値上昇	2(0.01)	泌尿器系障害	11(0.07)
精神障害	11(0.07)	肝機能悪化	2(0.01)	BUN 上昇	7(0.04)
眠気	5(0.03)	肝機能異常	3(0.02)	血中クレアチニン上昇	3(0.02)
不眠	3(0.02)	肝機能障害	5(0.03)	排尿困難	1(0.01)
妄想	1(0.01)	肝障害	8(0.05)	尿失禁	1(0.01)
いらいら感	2(0.01)	内分泌障害	1(0.01)	尿蛋白陽性	1(0.01)
徘徊癖	1(0.01)	女性型乳房	1(0.01)	男性生殖(器)障害	1(0.01)
集中力欠如	1(0.01)	心・血管障害(一般)	1(0.01)	インポテンス	1(0.01)
一般的全身障害	4(0.03)	高血圧悪化	1(0.01)	女性生殖(器)障害	2(0.01)
倦怠感	2(0.01)	心拍数・心リズム障害	2(0.01)	帯下増加	1(0.01)
全身倦怠感	1(0.01)	心室性期外収縮	1(0.01)	非産褥性乳汁分泌	1(0.01)
胸苦しさ	1(0.01)	動悸	1(0.01)		

ゴシックは副作用発現症例数を示す

<小児>

小児患者（6～14歳）を対象とした臨床試験における調査症例 21 例に副作用は認められなかった（承認時）。特定使用成績調査における調査症例 440 例中 1 例（0.23%）に副作用として便秘が報告された（再審査終了時）。

(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

- 1) 薬物過敏症の既往歴のある患者には慎重に投与すること。
- 2) ショック（初期症状：不快感、顔面蒼白、血圧低下等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 他の H₂ 受容体拮抗剤で、アナフィラキシーがあらわれるとの報告があるので、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 発疹、そう痒感等の過敏症があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

9. 高齢者への投与

投与量を減ずるか投与間隔をあけるなど慎重に投与すること。

[本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多く、血中濃度が持続するおそれがある。]（「VII. 薬物動態に関連する項目」の項参照）

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 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。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ラット及びウサギの器官形成期投与試験でラットの 400mg/kg 投与群に分娩異常⁸⁴⁾、ウサギの 400mg/kg 投与群の少数例に流早産⁸⁵⁾が、ラットの周産期・授乳期投与試験で 200mg/kg 投与群の少数例に分娩異常⁸⁶⁾がみられている。]

(2) 投薬中は授乳させないように注意すること。

[動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。]

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない。

[低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対しては使用経験がない。]（「V. 3. 臨床成績」の項参照）

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

該当しない

15. その他の注意

本剤の投与が胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認のうえ投与すること。

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

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、ネコを用いてロキサチジン酢酸エステル塩酸塩の中樞神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、体性神経系、消化器系、泌尿・生殖器系及びその他に対する作用を検討した。その結果、静脈内投与時に一過性の血圧低下（麻酔イヌ 3mg/kg 以上、ラット 10・30mg/kg）、一過性の心拍数の減少（ラット 30mg/kg）、呼吸数の増加（イヌ・ラット 30mg/kg）がみられたが、これらの作用発現には比較的大量を要し、静脈内持続注入時及び経口投与時にはみられなかった。また、大量投与時に消化管運動の抑制（イヌ 10mg/kg・静脈内、ラット 100mg/kg・腹腔内、マウス 200mg/kg・経口）、尿量の増加（ラット 50・100mg/kg・経口）、子宮運動の亢進（ラット 30mg/kg・静脈内）等がみられたが、その他中樞神経系等では特記すべき作用は認められなかった⁸⁷⁾。

また、ラットにおいてアンチアンドロゲン作用を示さず⁸⁸⁾、肝薬物代謝酵素に影響を与えなかった⁸⁹⁾。

(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⁹⁰⁾

LD₅₀ (mg/kg)

動物		投与経路			動物		投与経路		
		経口	皮下	静脈内			経口	皮下	静脈内
ddY 系 マウス	♂	625	440	83	SD 系 ラット	♂	755	652	110
	♀	509	384	94		♀	787	595	110

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

ラットにロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 100、330、490、740、1,100mg/kg を 1 カ月間経口投与した結果、740mg/kg 以上の投与群で一過性の流涎、自発運動低下、痙攣等がみられた⁹¹⁾。

イヌにロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 10、30、100mg/kg を 20 週間経口投与した結果、100mg/kg 群において一過性の流涎、振戦、嘔吐等がみられた⁹²⁾。無影響量はラットでは 330mg/kg、イヌで 30mg/kg であった。

2) 慢性毒性

ラットにロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 50、150、450mg/kg を 1 年間経口投与した結果、150mg/kg 以上の投与群で一過性の流涎、鎮静、振戦、呼吸数減少等がみられた⁹³⁾。

イヌにロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 10、30、70mg/kg を 1 年間経口投与した結果、70mg/kg 群の 1 例に投与初期において一過性の流涎等がみられた⁹⁴⁾。無影響量はラットでは 50mg/kg、イヌでは 30mg/kg であった。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前・妊娠初期投与試験⁹⁵⁾

ラット（雌雄）にロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 25、100、400mg/kg を経口投与した結果、100、400mg/kg 投与群に性周期あるいは交配期間の延長がみられたが、妊娠能に異常はみられず胎児の成長も正常であった。

2) 器官形成期投与試験

ラットにロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 25、100、400mg/kg を経口投与した結果、400mg/kg 投与群に分娩異常がみられ、100mg/kg 以上の投与群で胎盤重量が増加したが催奇形性は観察されず、出生児の成長及び分化にも影響がみられなかった⁸⁵⁾。

また、ウサギにロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 25、100、400mg/kg を経口投与した結果、400mg/kg 投与群の少数例に流早産がみられたが、胎児には催奇形性はみられず胎児の成長も正常であった⁸⁶⁾。

3) 周産期・授乳期投与試験⁹⁶⁾

ラットにロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 25、100、200mg/kg を経口投与した結果、200mg/kg 投与群の少数例に分娩異常がみられたが、出生児の成長分化及び生殖能には影響がみられなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) がん原性試験

ラットにロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 125 及び 500mg/kg を 105 週間経口投与した結果、がん原性は認められなかった。

2) 抗原性試験⁹⁰⁾

ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩の単独投与時及びアジュバントとの併用時において、モルモットにおける全身性アナフィラキシー反応、PCA 反応及び Shultz-Dale 反応で陽性を示さなかった。また、マウスの IgE 抗体産生も認められなかった。

3) 変異原性試験^{97)、98)}

ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩に関する DNA 修復試験、復帰変異試験、ラットの骨髄細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験の結果、変異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：該当しない

有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

気密容器、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

本剤は湿度の影響を受けやすいので、プラスチック製ボトルについては、使用の都度キャップをしっかり締めること。

(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」の項を参照
くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

187.5mg×300包、375mg×300包、100g

7. 容器の材質

分包包装	アルミニウム・ポリエチレン
ボトル包装	ポリエチレン（瓶）、ポリプロピレン（キャップ）

8. 同一成分・同効薬

同一成分：アルタットカプセル 37.5mg・75mg、アルタット静注用 75mg

同効薬：シメチジン、ラニチジン塩酸塩、ファモチジン、ニザチジン、ラフチジン

9. 国際誕生年月日

1986年7月1日

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
アルタット細粒 20%	2012年1月23日	22400AMX00065000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
アルタット細粒 20%	2012年5月31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

再審査

1) ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩徐放カプセル（アルタットカプセル 75）として

通知年月日：1994年9月8日

再審査結果：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。（承認事項等変更なし）

2) 小児に係る用法・用量

通知年月日：2016年3月25日

再審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項3号イからハまでのいずれにも該当しない。（承認事項等変更なし）

14. 再審査期間

3年間（2012年1月23日～2015年1月20日終了；小児に係る用法・用量）

[カプセル製剤の再審査期間中〔4年間（2011年1月21日～2015年1月20日；小児に係る用法・用量）〕において本剤の製造販売が承認された]

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

薬価基準収載 医薬品コード	HOT (9桁) コード	レセプト電算 コード
2325004C1022	121366901	622136601

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 柴田 健雄 他：医薬品研究, 16 : 485, 1985
- 2) 蜂巢 忠 他：腎と透析, 30 : 283, 1991
- 3) Hachisu, T. et al. : Drug Investigation, 4 : 7, 1992
- 4) 浅香 正博 他：診療と新薬, 22 : 1145, 1985
- 5) 三好 秋馬 他：診療と新薬, 22 : 501, 1985
- 6) 水島 和雄 他：医学と薬学, 13 : 597, 1985
- 7) 佐藤 正伸 他：新薬と臨牀, 34 : 787, 1985
- 8) 土屋 雅春 他：新薬と臨牀, 34 : 1227, 1985
- 9) 川村 忠夫 他：基礎と臨床, 19 : 2685, 1985
- 10) 水落 勝明 他：臨牀と研究, 62 : 3037, 1985
- 11) 福田 能啓 他：医学と薬学, 13 : 1187, 1985
- 12) 竹本 忠良 他：臨床成人病, 15 : 1739, 1985
- 13) 中澤 慶彦 他：医学と薬学, 13 : 1201, 1985
- 14) 三澤 正 他：医学と薬学, 14 : 1117, 1985
- 15) 松本 興三 他：新薬と臨牀, 34 : 821, 1985
- 16) 三好 秋馬 他：医学と薬学, 19 : 357, 1988
- 17) 三好 秋馬 他：診療と新薬, 25 : 397, 1988
- 18) 小山 茂樹 他：診療と新薬, 25 : 521, 1988
- 19) 三好 秋馬 他：診療と新薬, 25 : 417, 1988
- 20) 浅香 正博 他：診療と新薬, 25 : 893, 1988
- 21) 福富 久之 他：診療と新薬, 22 : 1664, 1985
- 22) 関根 昌子 他：診療と新薬, 22 : 1492, 1985
- 23) 森 治樹 他：診療と新薬, 22 : 1673, 1985
- 24) 関口 利和 他：新薬と臨牀, 34 : 1253, 1985
- 25) 岸 清一郎 他：医学と薬学, 14 : 113, 1985
- 26) 関口 利和 他：臨床医薬, 4 : 461, 1988
- 27) 岸 清一郎 他：診療と新薬, 24 : 2465, 1987
- 28) 河西 稔 他：麻酔, 35 : 130, 1986
- 29) 横井 雅一 他：診療と新薬, 22 : 1574, 1985
- 30) 田中 博文 他：麻酔, 34 : 1673, 1985
- 31) 山田 達也 他：診療と新薬, 24 : 2023, 1987
- 32) 白濱 龍興 他：新薬と臨牀, 39 : 1575, 1990
- 33) 小山 茂樹 他：診療と新薬, 27 : 2363, 1990
- 34) 浅香 正博 他：診療と新薬, 27 : 1213, 1990
- 35) 三好 秋馬 他：診療と新薬, 27 : 2005, 1990
- 36) 三好 秋馬 他：臨床医薬, 7 : 413, 1991

- 37) 社内資料 (一般臨床試験、小児)
- 38) 長谷川吉康 他：薬理と治療, 12 : 637, 1984
- 39) 長谷川吉康 他：薬理と治療, 12 : 649, 1984
- 40) 三好 秋馬 他：診療と新薬, 22 : 489, 1985
- 41) 三好 秋馬 他：診療と新薬, 22 : 1069, 1985
- 42) 三好 秋馬 他：診療と新薬, 22 : 1091, 1985
- 43) 三好 秋馬 他：診療と新薬, 22 : 2897, 1985
- 44) 三好 秋馬 他：診療と新薬, 22 : 2919, 1985
- 45) 三好 秋馬 他：薬理と治療, 13 : 1445, 1985
- 46) 三好 秋馬 他：薬理と治療, 13 : 1455, 1985
- 47) 三好 秋馬 他：薬理と治療, 13 : 1471, 1985
- 48) 佐藤 裕一 他：臨牀と研究, 62 : 2967, 1985
- 49) 三好 秋馬 他：薬理と治療, 13 : 1485, 1985
- 50) 佐伯 進 他：臨牀と研究, 62 : 2643, 1985
- 51) 社内資料 (薬力学試験、小児単回投与)
- 52) 斉藤 拓康 他：Ulcer Res., 27 : 132, 2000
- 53) 三澤 正 他：医学と薬学, 13 : 1175, 1985
- 54) Ichikawa, T. et al. : Br. J. Pharmacol., 122 : 1230, 1997
- 55) 高橋 伸行 他：薬理と治療, 26 : 1701, 1998
- 56) 白土 賢治 他：薬理と治療, 13 : 1413, 1985
- 57) 川野 淳 他：薬理と治療, 13 : 1429, 1985
- 58) Mikami, T. : 薬理と治療, 16 : 3743, 1988
- 59) Shiratsuchi, K. et al. : Arch. int. Pharmacodyn., 294 : 295, 1988
- 60) 布施 宏昭 他：薬理と治療, 18 : 2965, 1990
- 61) 社内資料 (薬効薬理)
- 62) 森 治樹 : 薬理と治療, 15 : 2793, 1987
- 63) 社内資料 (生物学的同等性試験、細粒剤とカプセル剤)
- 64) 社内資料 (薬物動態試験、成人単回投与)
- 65) 長谷川吉康 他：薬理と治療, 13 : 85, 1985
- 66) 高島 利一 他：薬理と治療, 13 : 3377, 1985
- 67) 相澤 純雄 他：薬理と治療, 16 : 4821, 1988
- 68) 蜂巢 忠 他：腎と透析, 42 : 245, 1997
- 69) 社内資料 (薬物動態試験、小児単回投与)
- 70) 岩村 敏 他：応用薬理, 30 : 299, 1985
- 71) 坏 玲子 他：薬理と治療, 13 : 1435, 1985
- 72) Tryba, M. et al. : Scand. J. Gastroenterol., 23 : 153, 1988
- 73) 岩村 敏 他：応用薬理, 30 : 321, 1985
- 74) 本間誠次郎 他：応用薬理, 30 : 555, 1985
- 75) Tanaka, E. et al. : British Journal of Clinical Pharmacology, 28 : 171, 1989
- 76) 相沢 敏也 他：薬理と治療, 17 : 823, 1989

- 77) Yoshimura N. et al. : Intern.J.Clin.Pharmacol.Thrap.&Tocol., 27 : 308, 1989
- 78) 石岡 忠夫 : 薬理と治療, 16 : 115, 1988
- 79) Labs R.A. : Drugs, 35 : 82, 1988
- 80) Collins J.D. : Scand.J.Gastroenterol., 23 : 89, 1988
- 81) Meyer B.H. et al. : Med.Sci.Res., 15 : 1497, 1987
- 82) 黒山 政一 他 : TDM研究, 11 : 61, 1994
- 83) Grafe,M.S. et al. : Eur.J.Clin.Pharmacol., 40 : 637, 1991
- 84) 川嶋 治 他 : アルコールと医学生物学, 14 : 38, 1994
- 85) 臼井 哲夫 他 : 薬理と治療, 13 : 1325, 1985
- 86) 福島 健 他 : 薬理と治療, 13 : 1341, 1985
- 87) 宮坂 克彦 他 : 薬理と治療, 13 : 627, 1985
- 88) 今井 強一 他 : 薬理と治療, 13 : 663, 1985
- 89) 本間誠次郎 他 : 応用薬理, 30 : 357, 1985
- 90) 中山 隆治 他 : 薬理と治療, 13 : 1167, 1985
- 91) 中山 隆治 他 : 薬理と治療, 13 : 1177, 1985
- 92) 中山 隆治 他 : 薬理と治療, 13 : 1263, 1985
- 93) 中山 隆治 他 : 薬理と治療, 13 : 1231, 1985
- 94) 中山 隆治 他 : 薬理と治療, 13 : 1287, 1985
- 95) 臼井 哲夫 他 : 薬理と治療, 13 : 1315, 1985
- 96) 臼井 哲夫 他 : 薬理と治療, 13 : 1353, 1985
- 97) 久田 茂 他 : 薬理と治療, 13 : 1367, 1985
- 98) 堀内 敏 他 : 薬理と治療, 13 : 1373, 1985

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

X Ⅲ . 備考

その他の関連資料

該当資料なし

配合変化試験

<試験方法>

- 1) 試料：アルタット細粒 20%、配合薬剤 34 種
- 2) 試験条件：

ガラス瓶にアルタット細粒 20%約 375 mg と配合薬剤常用量をそれぞれ秤量し、軽く振って混合した。25°C・75%RH（開放）の条件下で保存し、3 日、1 週間、2 週間及び 1 ヶ月後の外観の変化を観察した。なお、嵩高い配合薬剤（No.6、10、12、23、25）の場合は配合量を常用量の半量とし、アルタット細粒 20%約 187.5 mg と混合した。

一部の配合薬剤（No.2、10、23、26、33）については、2 週間及び 1 ヶ月後のアルタット細粒の含量を測定した。

<試験結果>

(25°C・75%RH)

No.	配合薬剤	配合量	性状				1ヵ月後のアルタットの 定量値（空欄は未実施）
			3日	1週間	2週間	1ヵ月	
1	なし（アルタット細粒 20%）		—	—	—	—	
2	アスピリン「ヨシダ」	1.5g	—	++	++	++	規格値内
3	アルサルミン細粒 90%	1.2g	—	—	—	—	
4	イサロン顆粒 25%	0.4g	—	—	—	—	
5	イサロン顆粒 50%	0.2g	—	—	—	—	
6	ウルソ顆粒 5%	2g	—	—	—	—	
7	S・M 配合散	1.3g	—	—	—	—	
8	ガスモチン散 1%	1.5g	—	—	—	—	
9	キャベジン U コーワ配合散	1.5g	—	—	—	—	
10	クラビット細粒 10%	2.5g	—	—	—	—	規格値内
11	コリオパン顆粒 2%	0.5g	—	—	—	—	
12	セフспан細粒 50mg	1.8g	++	++	++	++	
13	セレキノン細粒 20%	1.0g	—	—	—	—	
14	セルベックス細粒 10%	0.5g	—	—	—	—	
15	ソロン細粒 20%	0.5g	+	++	++	++	
16	ナウゼリン細粒 1%	1.0g	—	—	—	+	
17	ノイエル細粒 40%	0.5g	—	—	—	—	
18	PL 配合顆粒	1.0g	—	—	—	—	
19	ビオフェルミン R	1.0g	++	++	++	++	
20	ピリナジン末	1.0g	—	—	—	—	
21	フェロミア顆粒 8.3%	2.4g	—	—	—	±	
22	ブルフェン顆粒 20%	1.0g	—	—	±	±	
23	プレドニゾン散「タケダ」 1%	3.0g	—	—	—	—	規格値内
24	ベリチーム配合顆粒	1.0g	—	—	—	—	
25	ポリフル細粒 83.3%	1.8g	—	—	—	—	
26	ポンタール細粒 98.5%	0.5076g	—	—	—	—	規格値内
27	マーズレン S 配合顆粒	0.67g	—	—	—	+	
28	ミヤ BM 細粒	1.0g	—	—	—	—	
29	メプチン顆粒 0.01%	0.5g	—	—	—	++	
30	ムコダイン細粒 50%	1.0g	—	+	+	++	
31	メイラックス細粒 1%	0.2g	—	—	—	—	
32	ラックビー微粒 N	2.0g	—	—	—	++	
33	ロキシニン細粒 10%	1.2g	—	—	++	++	規格値内
34	ムコスタ顆粒 20%	0.5g	±	+	+	++	
35	レバミピド顆粒 20%「あすか」	0.5g	±	++	++	++	

—：変化は全く見られなかった ±：容器への軽い付着など軽微な変化を認めた

＋：容器への付着、着色など変化を認めた ++：凝集や容器への強い付着など大きな変化を認めた

2012年6月作成