

\*\*2012年5月 改訂 (第13版, 販売名変更による改訂)  
\*2011年1月 改訂

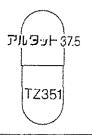

日本標準商品分類番号 872325

H<sub>2</sub>受容体拮抗剤  
日本薬局方  
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<sup>®</sup>カプセル37.5mg**  
**\*\*アルタット<sup>®</sup>カプセル75mg**  
**ALTAT<sup>®</sup>CAPSULES**

	37.5mg	75mg
承認番号	22400AMX00067	22400AMX00066
薬価収載	薬価基準収載	
販売開始	1998年7月	1986年10月
再審査結果	1994年9月	
効能追加 (胃炎)	1993年6月	
*用法追加 (小児)	2011年1月	

貯 法：室温保存  
使用期限：外箱等に表示

【組成・性状】

販売名	アルタットカプセル37.5mg	アルタットカプセル75mg
成分・含量	1カプセル中 日局ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩37.5mg	1カプセル中 日局ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩75mg
添加物	精製白糖, トウモロコシデンプン, その他3成分 カプセル本体: 酸化チタン, ゼラチン, ラウリル硫酸ナトリウム	
剤形	白色の徐放性顆粒を含む白色の 硬カプセル剤(5号)	白色の徐放性顆粒を含む白色の 硬カプセル剤(3号)
外形	 全長約11.3mm	 全長約15.8mm
重量	82.5mg(内容量)	165mg(内容量)
識別コード	TZ351	TZ321

【効能・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

\*【用法・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を, 体重30kg以上では1回75mg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を, 体重30kg以上では1回75mg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を, 体重30kg以上では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を, 体重30kg以上では1回75mg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。

<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。  
〔薬物動態〕の項参照

【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)

- 薬物過敏症の既往歴のある患者
- 肝障害のある患者
- 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。〕〔薬物動態〕の項参照
- 高齢者〔高齢者への投与〕の項参照

2. 重要な基本的注意

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。

\*3. 副作用

副作用発現頻度は, 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。

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。

(1) 重大な副作用(0.1%未満)

- 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, 適切な処置を行うこと。
- 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。
- 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。
- 肝機能障害, 黄疸: AST(GOT), ALT(GPT),  $\gamma$ -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。
- 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（頻度不明）

- 1) アナフィラキシー様症状：他のH<sub>2</sub>受容体拮抗剤で、アナフィラキシー様症状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H<sub>2</sub>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H<sub>2</sub>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H<sub>2</sub>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、痒痒感等	
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 <sup>①)</sup>		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H<sub>2</sub>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。

4. 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。〕（「薬物動態」の項参照）

5. 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<sup>①)</sup>、ウサギの400mg/kg投与群の少数例に流早産<sup>②)</sup>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<sup>③)</sup>がみられている。〕

(2) 投薬中は授乳させないよう注意すること。

〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。〕

\*6. 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。〕（「臨床成績」の項参照）

7. 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、更には穿孔を起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）。

8. その他の注意

本剤の投与が胃痛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。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

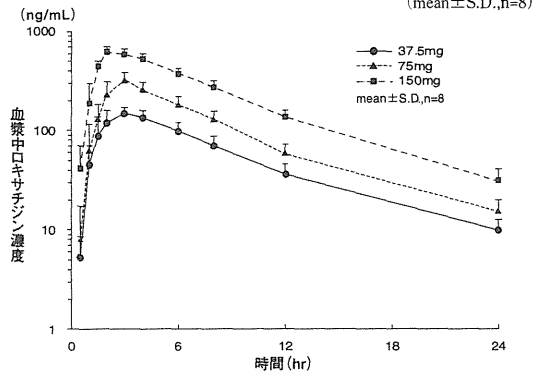
\* (1) 健康成人

健康成人に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。

また、健康成人に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<sup>①)</sup>。

投与量	AUC (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (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)



(2) 腎機能障害患者

腎機能障害患者に75mgを経口投与すると、表1に示すとおり健康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<sup>①)</sup>。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が必要である。

表1 腎機能とT<sub>1/2</sub>及びAUC

クレアチニンクリアランス (mL/min)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (ng·hr/mL)
C <sub>cr</sub> ≥ 90	3.94±0.34	2362±160
90 > C <sub>cr</sub> ≥ 60	5.68±0.51	4101±618
60 > C <sub>cr</sub> ≥ 30	7.70±0.49	4981±477
30 > C <sub>cr</sub>	12.13±1.13	12993±1245

\* (3) 小児<sup>②)</sup>

小児患者（6～14歳）に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)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (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)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (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.)

2. 代謝<sup>③)</sup>

健康成人に75mgを経口投与した結果、尿中代謝物は主に脱アセチル体であり、ついで多かったのはカルボン酸誘導体であった。

3. 排泄<sup>④)</sup>

健康成人に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。

4. 胎児への移行<sup>⑤)</sup>

帝王切開患者に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。



【臨床成績】

＜胃潰瘍（8週時）＞

		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2回 投与 <sup>10-23)</sup>	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 <sup>22, 23, 25, 26)</sup>	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 <sup>10-2, 24)</sup>	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 <sup>22, 24-26)</sup>	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 <sup>15, 27)</sup>	一般臨床試験	81.0%(17/21)	95.7%(22/23)	95.5%(21/22)
	二重盲検比較試験 を含む臨床試験	—	—	—
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)
	二重盲検比較試験 を含む臨床試験	—	—	—

＜Zollinger-Ellison症候群<sup>28)</sup>＞

本症候群（2例）に対して潰瘍の癒着化、自覚症状の改善が認められた。

＜逆流性食道炎（8週時）＞

		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2回 投与 <sup>29-32)</sup>	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)
	一般臨床試験	—	—	—
1回150mg 1日1回 投与 <sup>30, 33)</sup>	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)
	一般臨床試験	—	—	—

＜麻酔前投薬＞

1回75mg 1日2回 投与 <sup>31, 35)</sup>	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 <sup>30)</sup>	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 <sup>37-41)</sup>	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6～14歳（胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎：終了時）<sup>40)</sup>＞  
胃潰瘍、十二指腸潰瘍又は逆流性食道炎（疑いを含む）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75mg, 30kg未満では37.5mgを1日2回投与した。投与前に自覚症状を有していた患者における8週時（又は中止時）の症状改善率<sup>41)</sup>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

【薬効薬理】

1. ヒトでの作用

(1) 胃酸分泌抑制作用

1) 基礎分泌<sup>43)</sup>

消化性潰瘍患者に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、ペンタガストリン及びインスリン刺激分泌<sup>44, 45)</sup>  
消化性潰瘍患者及び健康成人に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(6μg/kg)筋注及びインスリン(0.2U/kg)静注による刺激後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<sup>46)</sup>

健康成人に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<sup>47)</sup>

消化性潰瘍患者及び健康成人に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

消化性潰瘍患者に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<sup>48)</sup>。

6～13歳の小児患者（逆流性食道炎又はその疑い）に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<sup>49)</sup>。

(2) ペプシン分泌抑制作用

消化性潰瘍患者及び健康成人に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(6μg/kg)筋注及びインスリン(0.2U/kg)静注による刺激後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<sup>44, 45)</sup>。また、夜間7時間の総ペプシン分泌量は89.4%抑制された<sup>47)</sup>。

(3) 胃粘液増加作用<sup>50)</sup>

胃切除術を施行予定の患者に、手術の1週間前から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<sup>10)</sup>

消化性潰瘍患者に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<sup>51)</sup>

消化性潰瘍患者に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。

2. 動物での作用

(1) 胃粘液生成・分泌増加作用

ラット胃組織培養系において粘液生成増加作用が認められた(in vitro)<sup>52)</sup>。また、ラットに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<sup>53)</sup>。

(2) 胃粘膜ヘキサミン量に対する作用<sup>54)</sup>

ラットに300mg/kgを経口投与した結果、胃粘膜ヘキ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<sup>54)</sup>

ラットに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<sup>55)</sup>

ラットに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<sup>56)</sup>

ラットに200mg/kgを経口投与した結果、胃粘膜のプロスタグランジンE<sub>2</sub>及びプロスタグランジンI<sub>2</sub>の産生能を低下させなかった。

- (6) 胃粘膜障害抑制作用<sup>57)</sup>  
 ラットに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<sup>58)</sup>  
 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。

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

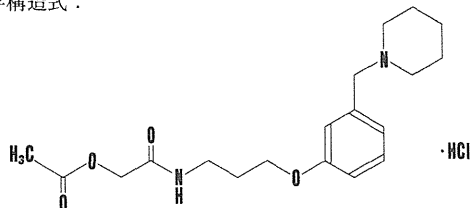
一般名：ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩

Roxatidine Acetate Hydrochloride [JAN]

化学名：(3-{3-[(Piperidin-1-yl)methyl]phenoxy}propyl-carbamoyl)methyl acetate monohydrochloride

分子式：C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · HCl

化学構造式：



分子量：384.90

融点：147～151℃（乾燥後）

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

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。

#### 【包装】

- アルタットカプセル37.5mg： 100カプセル(10カプセル×10)  
 500カプセル(10カプセル×50,バラ)  
 1,000カプセル(10カプセル×100)  
 1,400カプセル(14カプセル×100)
- アルタットカプセル75mg： 100カプセル(10カプセル×10)  
 500カプセル(10カプセル×50,バラ)  
 1,000カプセル(10カプセル×100)  
 1,400カプセル(14カプセル×100)

#### 【主要文献】

- 1) 白井哲夫 他：薬理と治療，13：1325，1985
- 2) 福島健 他：薬理と治療，13：1341，1985
- 3) 白井哲夫 他：薬理と治療，13：1353，1985
- \* 4) 社内資料（薬物動態試験，成人単回投与）
- 5) 長谷川吉康 他：薬理と治療，13：85，1985
- 6) 高島利一 他：薬理と治療，13：3377，1985
- \* 7) 社内資料（薬物動態試験，小児単回投与）
- 8) 本間誠次郎 他：応用薬理，30：555，1985
- 9) 河西稔 他：麻酔，35：130，1986
- 10) 浅香正博 他：診療と新薬，22：1145，1985
- 11) 三好秋馬 他：診療と新薬，22：501，1985
- 12) 水島和雄 他：医学と薬学，13：597，1985
- 13) 佐藤正伸 他：新薬と臨牀，34：787，1985
- 14) 土屋雅春 他：新薬と臨牀，34：1227，1985
- 15) 川村忠夫 他：基礎と臨牀，19：2685，1985
- 16) 水落勝明 他：臨牀と研究，62：3037，1985
- 17) 福田能啓 他：医学と薬学，13：1187，1985
- 18) 竹本忠良 他：臨牀成人病，15：1739，1985
- 19) 中澤慶彦 他：医学と薬学，13：1201，1985
- 20) 三澤正 他：医学と薬学，14：1117，1985
- 21) 松本興三 他：新薬と臨牀，34：821，1985
- 22) 三好秋馬 他：医学と薬学，19：357，1988
- 23) 三好秋馬 他：診療と新薬，25：397，1988
- 24) 三好秋馬 他：診療と新薬，25：417，1988
- 25) 小山茂樹 他：診療と新薬，25：512，1988
- 26) 浅香正博 他：診療と新薬，25：893，1988
- 27) 福富久之 他：診療と新薬，22：1664，1985
- 28) 関根昌子 他：診療と新薬，22：1492，1985

- 29) 森治樹 他：診療と新薬，22：1673，1985
- 30) 関口利和 他：新薬と臨牀，34：1253，1985
- 31) 岸清一郎 他：医学と薬学，14：113，1985
- 32) 関口利和 他：臨床医薬，4：461，1988
- 33) 岸清一郎 他：診療と新薬，24：2465，1987
- 34) 横井雅一 他：診療と新薬，22：1574，1985
- 35) 田中博文 他：麻酔，34：1673，1985
- 36) 山田達也 他：診療と新薬，24：2023，1987
- 37) 白濱龍興 他：新薬と臨牀，39：1575，1990
- 38) 小山茂樹 他：診療と新薬，27：2363，1990
- 39) 浅香正博 他：診療と新薬，27：1213，1990
- 40) 三好秋馬 他：診療と新薬，27：2005，1990
- 41) 三好秋馬 他：臨床医薬，7：413，1991
- \* 42) 社内資料（一般臨床試験，小児）
- 43) 三好秋馬 他：薬理と治療，13：1445，1985
- 44) 三好秋馬 他：薬理と治療，13：1455，1985
- 45) 三好秋馬 他：薬理と治療，13：1471，1985
- 46) 佐藤裕一 他：臨牀と研究，62：2967，1985
- 47) 三好秋馬 他：薬理と治療，13：1485，1985
- 48) 佐伯進 他：臨牀と研究，62：2643，1985
- \* 49) 社内資料（薬力学試験，小児単回投与）
- 50) 斉藤拓康 他：Ulcer Res.，27：132，2000
- 51) 三澤正 他：医学と薬学，13：1175，1985
- 52) Ichikawa, T. et al.：Br.J.Pharmacol.，122：1230，1997
- 53) 高橋伸行 他：薬理と治療，26：1701，1998
- 54) 白土賢治 他：薬理と治療，13：1413，1985
- 55) 川野淳 他：薬理と治療，13：1429，1985
- 56) Mikami, T.：薬理と治療，16：3743，1988
- 57) Shiratsuchi, K. et al.：Arch.int.Pharmacodyn.，294：295，1988
- 58) 布施宏昭 他：薬理と治療，18：2965，1990

#### 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

あすか製薬株式会社 くすり相談室  
 〒108-8532 東京都港区芝浦二丁目5番1号  
 TEL 0120-848-339 03-5484-8339  
 FAX 03-5484-8358

製造販売元

**あすか製薬株式会社**  
 東京都港区芝浦二丁目5番1号

販売

**武田薬品工業株式会社**  
 大阪市中央区道修町四丁目1番1号



H<sub>2</sub>受容体拮抗剤

**アルタット®細粒20%**  
**ALTAT® FINE GRANULES**

日本標準商品分類番号 872325

承認番号	22400AMX00065
薬価収載	薬価基準収載
販売開始	

貯 法：気密容器，室温保存  
使用期限：外箱等に表示

ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩徐放性細粒剤

【組成・性状】

販売名	アルタット細粒20%
成分・含量	1g中 日局ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩 200mg
添加物	アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)，アセスルファミカリウム，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
剤形	白色～微帯黄白色の細粒

【効能・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

【用法・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。

**<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。  
〔薬物動態〕の項参照

【使用上の注意】

- 慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること）
  - 薬物過敏症の既往歴のある患者
  - 肝障害のある患者
  - 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。〕〔薬物動態〕の項参照
- 重要な基本的注意**  
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。
- 副作用**  
副作用発現頻度は，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の結果を合わせて算出した。  
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。
  - 重大な副作用** (0.1%未満)
    - 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，適切な処置を行うこと。
    - 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。
    - 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。
    - 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。
    - 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。
  - 重大な副作用** (頻度不明)
    - アナフィラキシー様症状：他のH<sub>2</sub>受容体拮抗剤で，アナフィラキシー様症状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H<sub>2</sub>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H<sub>2</sub>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H<sub>2</sub>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、痒痒感等	
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 <sup>1)</sup>		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H<sub>2</sub>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。

4. 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。]〔「薬物動態」の項参照〕

5. 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<sup>2)</sup>、ウサギの400mg/kg投与群の少数例に流早産<sup>2)</sup>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<sup>2)</sup>がみられている。]
- (2) 投薬中は授乳させないよう注意すること。  
[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。]

6. 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。]〔「臨床成績」の項参照〕

7. 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。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

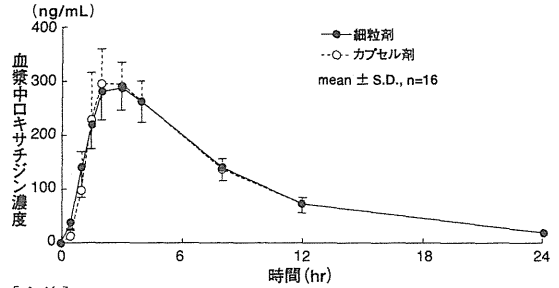
(1) 生物学的同等性試験<sup>4)</sup>

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、Cmax)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 <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (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

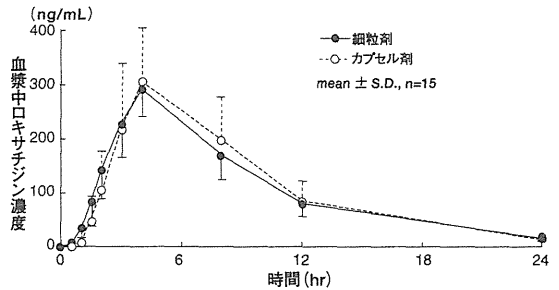
(mean±S.D.,n=16)



[食後]

	投与量	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (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)



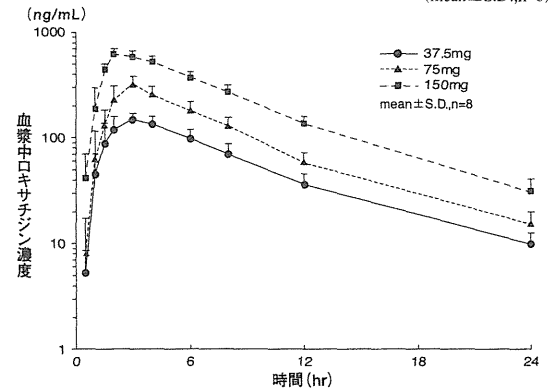
(2) 健康成人

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<sup>5)</sup>。

また、健康成人に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<sup>6)</sup>。

投与量	AUC (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (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

腎機能障害患者に75mgを経口投与すると、表1に示すとおり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<sup>7)</sup>。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が必要である。

表1 腎機能とT<sub>1/2</sub>及びAUC

クレアチンクリアランス (mL/min)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (ng·hr/mL)
Ccr≥90	3.94±0.34	2362±160
90>Ccr≥60	5.68±0.51	4101±618
60>Ccr≥30	7.70±0.49	4981±477
30>Ccr	12.13±1.13	12993±1245

(4) 小児<sup>9)</sup>

小児患者(6~14歳)に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 <sub>1/2</sub> (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 <sub>1/2</sub> (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.)

2. 代謝<sup>9)</sup>

健康成人に75mgを経口投与した結果、尿中代謝物は主に脱アセチル体であり、ついで多かったのはカルボン酸誘導体であった。

3. 排泄<sup>9)</sup>

健康成人に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。

4. 胎児への移行<sup>10)</sup>

帝王切開患者に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。

【臨床成績】

＜胃潰瘍（8週時）＞

		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2回 投与 <sup>11-34)</sup>	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 <sup>23, 24, 26, 27)</sup>	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 <sup>11-23, 25)</sup>	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 <sup>23, 25-27)</sup>	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 <sup>16, 28)</sup>	一般臨床試験	81.0% (17/21)	95.7% (22/23)	95.5% (21/22)
	二重盲検比較試験を含む臨床試験	—	—	—
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)
	二重盲検比較試験を含む臨床試験	—	—	—

＜Zollinger-Ellison症候群<sup>29)</sup>＞

本症候群(2例)に対して潰瘍の癒着化、自覚症状の改善が認められた。

＜逆流性食道炎（8週時）＞

		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2回 投与 <sup>30-33)</sup>	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)
	一般臨床試験	—	—	—
1回150mg 1日1回 投与 <sup>33, 34)</sup>	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)
	一般臨床試験	—	—	—

＜麻酔前投薬＞

投与量	試験内容	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
1回75mg 1日2回 投与 <sup>35, 36)</sup>	二重盲検比較試験を含む臨床試験	有効率95.6% (129/135)、有用率94.8% (128/135)
1回150mg 1日1回 投与 <sup>37)</sup>	二重盲検比較試験を含む臨床試験	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 <sup>38-42)</sup>	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6~14歳(胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎:終了時)<sup>40)</sup>＞  
胃潰瘍、十二指腸潰瘍又は逆流性食道炎(疑いを含む)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75mg、30kg未満では37.5mgを1日2回投与した。投与前に自覚症状を有していた患者における8週時(又は中止時)の症状改善率<sup>41)</sup>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

【薬効薬理】

1. ヒトでの作用

(1) 胃酸分泌抑制作用

1) 基礎分泌<sup>44)</sup>

消化性潰瘍患者に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<sup>45, 46)</sup>

消化性潰瘍患者及び健康成人に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(6µg/kg)筋注及びインスリン(0.2U/kg)静注による刺激後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<sup>47)</sup>

健康成人に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<sup>48)</sup>

消化性潰瘍患者及び健康成人に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

消化性潰瘍患者に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<sup>49)</sup>。

6~13歳の小児患者(逆流性食道炎又はその疑い)に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<sup>50)</sup>。

(2) ペプシン分泌抑制作用

消化性潰瘍患者及び健康成人に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(6µg/kg)筋注及びインスリン(0.2U/kg)静注による刺激後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<sup>45,46)</sup>。また、夜間7時間の総ペプシン分泌量は89.4%抑制された<sup>46)</sup>。

(3) 胃粘液増加作用<sup>51)</sup>

胃切除術を施行予定の患者に、手術の1週間前から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<sup>11)</sup>

消化性潰瘍患者に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<sup>52)</sup>

消化性潰瘍患者に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。

## 2. 動物での作用

### (1) 胃粘液生成・分泌増加作用

ラット胃組織培養系において粘液生成増加作用が認められた(in vitro)<sup>53)</sup>。また、ラットに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<sup>54)</sup>。

### (2) 胃粘膜ヘキソサミン量に対する作用<sup>55)</sup>

ラットに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<sup>55)</sup>

ラットに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<sup>56)</sup>

ラットに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<sup>57)</sup>

ラットに200mg/kgを経口投与した結果、胃粘膜のプロスタグランジンE<sub>2</sub>及びプロスタグランジンL<sub>6</sub>の産生能を低下させなかった。

### (6) 胃粘膜障害抑制作用<sup>58)</sup>

ラットに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<sup>59)</sup>

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。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

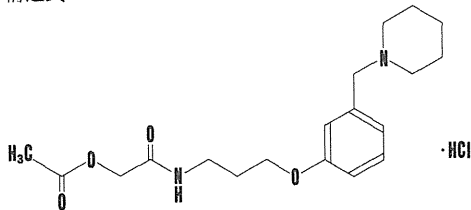
一般名：ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩

Roxatidine Acetate Hydrochloride [JAN]

化学名：(3-{3-[(Piperidin-1-yl)methyl]phenoxy}propyl-carbamoyl)methyl acetate monohydrochloride

分子式：C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>・HCl

化学構造式：



分子量：384.90

融点：147～151℃(乾燥後)

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

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。

## 【取扱い上の注意】

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と締めること。

## 【包装】

アルタット細粒20%：187.5mg×300包  
375mg×300包  
100g

## 【主要文献】

- 1) 白井哲夫 他：薬理と治療，13：1325，1985
- 2) 福島 健 他：薬理と治療，13：1341，1985
- 3) 白井哲夫 他：薬理と治療，13：1353，1985
- 4) 社内資料(生物学的同等性試験，細粒剤とカプセル剤)
- 5) 社内資料(薬物動態試験，成人単回投与)
- 6) 長谷川吉康 他：薬理と治療，13：85，1985
- 7) 高島利一 他：薬理と治療，13：3377，1985
- 8) 社内資料(薬物動態試験，小児単回投与)
- 9) 本間誠次郎 他：応用薬理，30：555，1985
- 10) 河西 稔 他：麻酔，35：130，1986
- 11) 浅香正博 他：診療と新薬，22：1145，1985
- 12) 三好秋馬 他：診療と新薬，22：501，1985
- 13) 水島和雄 他：医学と薬学，13：597，1985
- 14) 佐藤正伸 他：新薬と臨牀，34：787，1985
- 15) 土屋雅春 他：新薬と臨牀，34：1227，1985
- 16) 川村忠夫 他：基礎と臨牀，19：2685，1985
- 17) 水落勝明 他：臨牀と研究，62：3037，1985
- 18) 福田能啓 他：医学と薬学，13：1187，1985
- 19) 竹本忠良 他：臨床成人病，15：1739，1985
- 20) 中澤慶彦 他：医学と薬学，13：1201，1985
- 21) 三澤 正 他：医学と薬学，14：1117，1985
- 22) 松本興三 他：新薬と臨牀，34：821，1985
- 23) 三好秋馬 他：医学と薬学，19：357，1988
- 24) 三好秋馬 他：診療と新薬，25：397，1988
- 25) 三好秋馬 他：診療と新薬，25：417，1988
- 26) 小山茂樹 他：診療と新薬，25：521，1988
- 27) 浅香正博 他：診療と新薬，25：893，1988
- 28) 福富久之 他：診療と新薬，22：1664，1985
- 29) 関根昌子 他：診療と新薬，22：1492，1985
- 30) 森 治樹 他：診療と新薬，22：1673，1985
- 31) 関口利和 他：新薬と臨牀，34：1253，1985
- 32) 岸清一郎 他：医学と薬学，14：113，1985
- 33) 関口利和 他：臨床医薬，4：461，1988
- 34) 岸清一郎 他：診療と新薬，24：2465，1987
- 35) 横井雅一 他：診療と新薬，22：1574，1985
- 36) 田中博文 他：麻酔，34：1673，1985
- 37) 山田達也 他：診療と新薬，24：2023，1987
- 38) 白濱龍興 他：新薬と臨牀，39：1575，1990
- 39) 小山茂樹 他：診療と新薬，27：2363，1990
- 40) 浅香正博 他：診療と新薬，27：1213，1990
- 41) 三好秋馬 他：診療と新薬，27：2005，1990
- 42) 三好秋馬 他：臨床医薬，7：413，1991
- 43) 社内資料(一般臨牀試験，小児)
- 44) 三好秋馬 他：薬理と治療，13：1445，1985
- 45) 三好秋馬 他：薬理と治療，13：1455，1985
- 46) 三好秋馬 他：薬理と治療，13：1471，1985
- 47) 佐藤裕一 他：臨牀と研究，62：2967，1985
- 48) 三好秋馬 他：薬理と治療，13：1485，1985
- 49) 佐伯 進 他：臨牀と研究，62：2643，1985
- 50) 社内資料(薬力学試験，小児単回投与)
- 51) 斉藤拓康 他：Ulcer Res.，27：132，2000
- 52) 三澤 正 他：医学と薬学，13：1175，1985
- 53) Ichikawa, T. et al. : Br.J.Pharmacol.，122：1230，1997
- 54) 高橋伸行 他：薬理と治療，26：1701，1998
- 55) 白土賢治 他：薬理と治療，13：1413，1985
- 56) 川野 淳 他：薬理と治療，13：1429，1985
- 57) Mikami, T. : 薬理と治療，16：3743，1988
- 58) Shiratsuchi, K. et al. : Arch.int.Pharmacodyn.，294：295，1988
- 59) 布施宏昭 他：薬理と治療，18：2965，1990

## 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

あすか製薬株式会社 くすり相談室  
〒108-8532 東京都港区芝浦二丁目5番1号  
TEL 0120-848-339 03-5484-8339  
FAX 03-5484-8358

製造販売元

**あすか製薬株式会社**  
東京都港区芝浦二丁目5番1号

販売

**武田薬品工業株式会社**  
大阪市中央区道修町四丁目1番1号



## 添付文書改訂のお知らせ

指定医薬品 処方せん医薬品<sup>※</sup>  
潰瘍性大腸炎・クローン病治療剤

**ペンタサ<sup>®</sup>錠250**  
**ペンタサ<sup>®</sup>錠500**

〈メサラジン錠〉

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

2008年12月

杏林製薬株式会社  
東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地

謹啓 平素は格別のご高配を賜わり厚く御礼申し上げます。

さて、この度弊社の ペンタサ錠250・500 について、「用法・用量」「使用上の注意」「薬物動態」「臨床成績」を改訂致しましたので、ご案内申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品が、お手元に届くまでに若干の日時を要しますので、すでにお手元にある製品のご使用に際しましては、ここにご案内致します改訂内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

敬白

### 1. 改訂内容（下線部改訂箇所）

\_\_\_\_\_ : 自主改訂

改訂後	改訂前
<p><b>【用法・用量】</b> 潰瘍性大腸炎：通常、成人にはメサラジンとして1日1,500mgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,250mgを上限とする。 <u>ただし、活動期には、必要に応じて1日4,000mgを2回に分けて投与することができる。</u> 通常、小児にはメサラジンとして1日30～60mg/kgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,250mgを上限とする。 クローン病 : &lt;省略:変更なし&gt;</p>	<p><b>【用法・用量】</b> 潰瘍性大腸炎：通常、成人にはメサラジンとして1日1,500mgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,250mgを上限とする。 通常、小児にはメサラジンとして1日30～60mg/kgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,250mgを上限とする。</p> <p>クローン病 : &lt;省略&gt;</p>
<p><b>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</b> 1. 1日4,000mgへの増量は、再燃緩解型で中等症の潰瘍性大腸炎患者（直腸炎型を除く）に対して行うよう考慮すること（【臨床成績】の項参照）。 2. 1日4,000mgを、8週間を超えて投与した際の有効性及び安全性は確立していないため、患者の病態を十分観察し、漫然と1日4,000mgの投与を継続しないこと。</p>	<p>&lt;項目追加&gt;</p>

改訂後	改訂前
<p><b>【使用上の注意】</b></p> <p><b>4. 副作用</b>            総症例2,230例中、臨床検査値の変動を含め副作用が報告されたのは277例(12.42%)であった。主な副作用症状は、下痢66例(2.96%)、下血・血便28例(1.26%)、腹痛24例(1.08%)等の消化器症状、発疹16例(0.72%)、発熱15例(0.67%)、肝機能異常14例(0.63%)等であった。また、主な臨床検査値の変動は、CRP上昇24例(1.08%)、ALT(GPT)上昇21例(0.94%)、白血球上昇18例(0.81%)等であった。(用法・用量追加承認申請時)            なお、以下の副作用において「頻度不明」は自発報告で認められたものである。</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1) <b>過敏性肺障害</b> (0.01%以上0.1%未満)<sup>注)</sup>            好酸球性肺炎、肺胞炎、肺臓炎、間質性肺炎等の肺障害が報告されているので、発熱、咳、呼吸困難、胸部X線異常等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。</p> <p>2) <b>筋炎</b> (0.01%以上0.1%未満)、<b>心膜炎</b> (0.01%以上0.1%未満)<sup>注)</sup>、<b>胸膜炎</b> (頻度不明)            筋炎、心膜炎、胸膜炎があらわれることがあるので、胸水、胸部痛、心電図異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>3) <b>間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎機能低下</b> (0.01%未満)<sup>注)</sup>、<b>急性腎不全</b> (頻度不明)            間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎機能低下、急性腎不全があらわれることがあるので、投与期間中は腎機能検査値に注意するなど、患者の状態を十分に観察し、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。</p> <p>4) <b>再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症</b> (0.01%未満)<sup>注)</sup>、<b>血小板減少症</b> (0.01%以上0.1%未満)            再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少症があらわれることがあるので、投与期間中は血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、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。</p> <p>5) <b>肝炎、黄疸</b> (0.01%以上0.1%未満)            肝炎、黄疸があらわれることがあるので、投与期間中は肝機能検査値に注意するなど、患者の状態を十分に観察し、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。</p> <p>6) &lt;省略：変更なし&gt;</p> <p>注) 外国における市販後調査の結果による。</p>	<p><b>【使用上の注意】</b></p> <p><b>4. 副作用</b>            使用成績・特別調査(1996年7月～2000年9月)において、主に以下のような副作用が認められた。            発疹(0.8%)、嘔気(0.6%)、下痢(2.3%)、腹痛(1.1%)、下血・血便(1.1%)、AST(GOT)上昇(1.2%)、ALT(GPT)上昇(1.8%)、<math>\gamma</math>-GTP上昇(1.2%)、Al-P上昇(0.5%)、LDH上昇(0.6%)、白血球上昇(0.9%)、発熱(0.8%)、CRP上昇(1.0%)            以下の副作用は、本剤の臨床試験及び市販後における上記の調査あるいは自発報告等に基づくものである。</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1) <b>過敏性肺障害</b> (0.01%以上0.1%未満)            好酸球性肺炎、肺胞炎、肺臓炎、間質性肺炎等の肺障害が報告されているので、発熱、咳、呼吸困難、胸部X線異常等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。</p> <p>2) <b>筋炎、心膜炎</b> (0.01%以上0.1%未満)、<b>胸膜炎</b> (頻度不明)            筋炎、心膜炎、胸膜炎があらわれることがあるので、胸水、胸部痛、心電図異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>3) <b>間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎機能低下</b> (0.01%未満)、<b>急性腎不全</b> (頻度不明)            間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎機能低下、急性腎不全があらわれることがあるので、投与期間中は腎機能検査値に注意するなど、患者の状態を十分に観察し、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。</p> <p>4) <b>再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少症</b> (0.01%未満)            再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少症があらわれることがあるので、投与期間中は血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、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。</p> <p>5) <b>肝炎</b> (0.01%未満)、<b>黄疸</b> (頻度不明)            肝炎、黄疸があらわれることがあるので、投与期間中は肝機能検査値に注意するなど、患者の状態を十分に観察し、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。</p> <p>6) &lt;省略&gt;</p>

改訂後					改訂前				
<b>【使用上の注意】</b> <b>4. 副作用</b> <b>(2) その他の副作用</b> 以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。					<b>【使用上の注意】</b> <b>4. 副作用</b> <b>(2) その他の副作用</b> 以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。				
	1%以上	0.1%以上 1%未満	0.1% 未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>		副作用頻度 <sup>注)</sup>			
					1%以上	0.01%以上 0.1%未満	0.01%未満	頻度不明	
皮膚		発疹、痒感、 丘疹、紅斑	蕁麻疹、 脱毛 <sup>注2)</sup>		皮膚	発疹、痒感、 丘疹、蕁麻疹、 紅斑	脱毛		
消化器	下痢、腹痛	血便、下血、ア ミラーゼ上昇、 嘔気、腹部膨満 感、食欲不振、 便秘、口内炎	粘液便、 嘔吐		消化器	下痢、腹 痛、嘔気、 嘔吐	アミラーゼ上 昇		食欲不振、粘 液便、便秘、 腹部膨満感、 口内炎、下血、 血便
肝臓	AST(GOT)・ ALT(GPT)・ γ-GTP・Al P・ビリルビ ンの上昇等の 肝機能異常				肝臓		AST(GOT)・ ALT(GPT)・γ -GTP・Al-P・ ビリルビンの上 昇等の肝機能異 常		
腎臓		クレアチニン・ 尿中NAG・尿中 ミクログロブリンの上昇・尿蛋 白等の腎機能異 常	尿着色		腎臓		クレアチニン・ 尿中NAG・尿中 ミクログロブリンの上昇・尿蛋 白等の腎機能異 常、尿着色		
血液		白血球減少、好 酸球増多、貧血			血液		白血球減少、貧 血、好酸球増多		
その他		発熱、頭痛、関 節痛、浮腫、全 身倦怠感	筋肉痛、 CK上昇、 ループス 様症候群 <sup>注2)</sup>	むくみ、末梢 神経障害	その他	頭痛	筋肉痛、関節痛、 ループス様症候 群	発熱、むくみ、 浮腫、全身倦 怠感、末梢神 経障害、CK上 昇	
注1) 自発報告等による。 注2) 外国における市販後調査の結果による。					注) 副作用頻度は、外国における市販後調査の結果を参考とし、 自発報告等によるものについては頻度不明とした。				

改訂後	改訂前																													
<p><b>【薬物動態】</b> 1. 血中濃度 &lt;省略：変更なし&gt;</p> <p>(3)ペンタサ錠1回2,000mg、1日2回6日間反復経口投与 健康成人にメサラジンとして2,000mg (250mg錠8錠)を1日2回、6日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは表2のとおりであった。 また、血漿中のメサラジン未変化体及びアセチル体濃度はともに4日間以内に定常状態に達し、体内蓄積傾向は認められなかった。</p> <p style="text-align: center;">表2 ペンタサ錠1回2,000mgを1日2回6日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">測定時期</th> <th colspan="2">未変化体</th> <th colspan="2">アセチル体</th> </tr> <tr> <th>1日目(n=6)</th> <th>6日目(n=6)</th> <th>1日目(n=6)</th> <th>6日目(n=6)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cmax (ng/ml)</td> <td>7,189.5 ±5,093.1</td> <td>7,242.0 ±3,334.5</td> <td>7,676.0 ±4,671.4</td> <td>7,385.3 ±3,142.5</td> </tr> <tr> <td>Tmax(hr)</td> <td>2.8±0.8</td> <td>3.0±0.9</td> <td>3.0±0.9</td> <td>2.8±0.8</td> </tr> <tr> <td>T<sub>1/2</sub>(hr)</td> <td>6.0±3.8</td> <td>5.3±1.4</td> <td>7.9±2.7</td> <td>5.8±1.4</td> </tr> <tr> <td>AUC (ng・hr/ml)</td> <td>23,065.7± 12,961.4<sup>#</sup></td> <td>30,563.7± 10,722.4<sup>#</sup></td> <td>44,063.7± 18,400.0<sup>#</sup></td> <td>56,552.5± 14,999.3<sup>#</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差 #: AUC<sub>0-24</sub>    ##: AUC<sub>0-72</sub></p> <p>2. 代謝・排泄 健康成人にメサラジンとして1,000mg (250mg錠4錠)を食後単回経口投与したとき、96時間後の尿中排泄率は、28.4% (アセチル体として27.7%) であり、糞中排泄率は50.0% (アセチル体として23.5%) であった。 健康成人にメサラジンとして2,000mg (250mg錠8錠)を1日2回、6日間反復経口投与したとき、尿中排泄は投与開始後4日間以内に定常状態に達し、体内蓄積傾向は認められず、144時間後までの累積尿中排泄率は34.7% (アセチル体として25.6%) であった。 なお、蛋白結合率はメサラジンで約70%、代謝物であるアセチル体で約88%であった。 また、健康成人にメサラジンとして1,000mg (250mg錠4錠)を食後単回経口投与したとき、空腹時に比べメサラジン未変化体及びアセチル体の血漿中濃度推移が低下する傾向を示したが、投与後96時間までの尿中及び糞中への排泄率に差はなかった。</p>	測定時期	未変化体		アセチル体		1日目(n=6)	6日目(n=6)	1日目(n=6)	6日目(n=6)	Cmax (ng/ml)	7,189.5 ±5,093.1	7,242.0 ±3,334.5	7,676.0 ±4,671.4	7,385.3 ±3,142.5	Tmax(hr)	2.8±0.8	3.0±0.9	3.0±0.9	2.8±0.8	T <sub>1/2</sub> (hr)	6.0±3.8	5.3±1.4	7.9±2.7	5.8±1.4	AUC (ng・hr/ml)	23,065.7± 12,961.4 <sup>#</sup>	30,563.7± 10,722.4 <sup>#</sup>	44,063.7± 18,400.0 <sup>#</sup>	56,552.5± 14,999.3 <sup>#</sup>	<p><b>【薬物動態】</b> 1. 血中濃度 &lt;省略&gt;</p> <p style="text-align: center;">&lt;項目追加&gt;</p> <p>2. 代謝・排泄 健康成人にメサラジンとして1000mg (250mg錠4錠)を食後単回経口投与したとき、96時間後の尿中排泄率は、28.4% (アセチル体として27.7%) であり、糞中排泄率は50.0% (アセチル体として23.5%) であった。 なお、蛋白結合率はメサラジンで約70%、代謝物であるアセチル体で約88%であった。 また、健康成人にメサラジンとして1000mg (250mg錠4錠)を食後単回経口投与したとき、空腹時に比べメサラジン未変化体及びアセチル体の血漿中濃度推移が低下する傾向を示したが、投与後96時間までの尿中及び糞中への排泄率に差はなかった。</p>
測定時期		未変化体		アセチル体																										
	1日目(n=6)	6日目(n=6)	1日目(n=6)	6日目(n=6)																										
Cmax (ng/ml)	7,189.5 ±5,093.1	7,242.0 ±3,334.5	7,676.0 ±4,671.4	7,385.3 ±3,142.5																										
Tmax(hr)	2.8±0.8	3.0±0.9	3.0±0.9	2.8±0.8																										
T <sub>1/2</sub> (hr)	6.0±3.8	5.3±1.4	7.9±2.7	5.8±1.4																										
AUC (ng・hr/ml)	23,065.7± 12,961.4 <sup>#</sup>	30,563.7± 10,722.4 <sup>#</sup>	44,063.7± 18,400.0 <sup>#</sup>	56,552.5± 14,999.3 <sup>#</sup>																										
<p><b>【臨床成績】</b> 1. 臨床効果 &lt;省略：変更なし&gt;</p> <p>2. 用量比較試験 (1日4,000mg投与と2,250mg投与との比較) 国内において、再燃緩解型で中等症の潰瘍性大腸炎患者 (直腸炎型を除く) を対象とした8週間反復投与による用量比較試験を実施した。その結果、主要評価項目であるUC-DAIスコア<sup>#</sup>の投与前後の改善度は表4のとおりで、統計的に有意な差が認められた。 #: 排便回数、血便、内視鏡検査による粘膜所見、医師による全般的評価の各項目を0~3の4段階でスコア付けし、合計したスコア (0~12) 。</p> <p style="text-align: center;">表4 用量比較試験におけるUC-DAIスコアの改善度</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>投与開始日<sup>#</sup></th> <th>投与8週後又は中止時<sup>#</sup></th> <th>投与前後の変化<sup>##</sup></th> <th>投与前後の変化における群間差<sup>##</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2,250mg (n=59)</td> <td>7.0±0.8</td> <td>6.1±3.6</td> <td>-0.8 [-1.8~0.1]</td> <td rowspan="2">-2.2* [-3.4~-1.0]</td> </tr> <tr> <td>4,000mg (n=59)</td> <td>7.0±0.8</td> <td>4.0±2.9</td> <td>-3.0 [-3.8~-2.3]</td> </tr> </tbody> </table> <p>#: 平均値±標準偏差    ##: 平均値、[95%信頼区間] ※: t-検定 t=-3.705, P&lt;0.001</p>	投与群	投与開始日 <sup>#</sup>	投与8週後又は中止時 <sup>#</sup>	投与前後の変化 <sup>##</sup>	投与前後の変化における群間差 <sup>##</sup>	2,250mg (n=59)	7.0±0.8	6.1±3.6	-0.8 [-1.8~0.1]	-2.2* [-3.4~-1.0]	4,000mg (n=59)	7.0±0.8	4.0±2.9	-3.0 [-3.8~-2.3]	<p><b>【臨床成績】</b> 1. 臨床効果 &lt;省略&gt;</p> <p style="text-align: center;">&lt;項目追加&gt;</p>															
投与群	投与開始日 <sup>#</sup>	投与8週後又は中止時 <sup>#</sup>	投与前後の変化 <sup>##</sup>	投与前後の変化における群間差 <sup>##</sup>																										
2,250mg (n=59)	7.0±0.8	6.1±3.6	-0.8 [-1.8~0.1]	-2.2* [-3.4~-1.0]																										
4,000mg (n=59)	7.0±0.8	4.0±2.9	-3.0 [-3.8~-2.3]																											

## 2. 改訂理由

### ◆「用法・用量」：活動期潰瘍性大腸炎に対する1日4,000mg、分2投与の追加について

本邦では、潰瘍性大腸炎に対する「用法・用量」として、国内臨床試験成績に基づき、これまで投与量の上限を1日2,250mg投与に設定しておりました。しかし、欧米では臨床試験の結果、1日4,000mg投与の有効性が高いことが明らかとなり、すでに多くのペンタサ錠承認国で1日4,000mg投与が認められています。本邦においても1日4,000mg投与の新たな治療選択肢を提供するために国内臨床試験を実施し、承認申請を行い、この度、承認されました。

### ◆「使用上の注意」：改訂の理由

○用法・用量追加（活動期潰瘍性大腸炎に対する1日4,000mg、分2投与）にあたり、国内臨床試験で確認されていない事項を注意喚起するために〔用法・用量に関連する使用上の注意〕を新たに設けました。

○2008年10月3日にペンタサ錠250の再審査結果通知を受けたことから、国内の製造販売後調査の結果と用法・用量追加のために実施した臨床試験の結果を合わせて集計し、ペンタサ錠の国内における副作用発現率を算出致しました。

### ◆「薬物動態」「臨床成績」：活動期潰瘍性大腸炎に対する1日4,000mg投与時の知見の追加

用法・用量追加にあたり、実施した臨床薬理試験ならびに臨床試験結果に基づき、臨床成績、薬物動態等のデータを追加掲載致しました。

改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報No.176」2009年1月に掲載されます。

## 改訂後の用法・用量、使用上の注意は以下の通りです。（下線部改訂箇所）

### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 重篤な腎障害のある患者  
〔腎障害がさらに悪化するおそれがある。〕
2. 重篤な肝障害のある患者  
〔肝障害がさらに悪化するおそれがある。〕
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者  
〔「重要な基本的注意」の項参照〕
4. サリチル酸エステル類又はサリチル酸塩類に対する過敏症の既往歴のある患者  
〔交叉アレルギーを発現するおそれがある。〕

### 【用法・用量】

**潰瘍性大腸炎**：通常、成人にはメサラジンとして1日1,500mgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,250mgを上限とする。

ただし、活動期には、必要に応じて1日4,000mgを2回に分けて投与することができる。

通常、小児にはメサラジンとして1日30～60mg/kgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,250mgを上限とする。

**クローン病**：通常、成人にはメサラジンとして1日1,500mg～3,000mgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

通常、小児にはメサラジンとして1日40～60mg/kgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

### <用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 1日4,000mgへの増量は、再燃緩解型で中等症の潰瘍性大腸炎患者（直腸炎型を除く）に対して行うよう考慮すること（【臨床成績】の項参照）。
2. 1日4,000mgを、8週間を超えて投与した際の有効性及び安全性は確立していないため、患者の病態を十分観察し、漫然と1日4,000mgの投与を継続しないこと。

### 【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) 腎機能の低下している患者  
〔排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある。〕
- (2) 肝機能の低下している患者  
〔代謝が遅延し副作用があらわれるおそれがある。〕
- (3) サラソルファピリジンに対する過敏症のある患者（「重要な基本的注意」の(2)項参照）

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) メサラジンにより過敏症状（発熱、腹痛、下痢、好酸球増多等）が発現することがあり、また、潰瘍性大腸炎・クローン病が悪化することがあるため、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (2) サラソルファピリジンでアレルギー症状がみられた患者に本剤を投与したところ、国内の臨床試験で39例中3例(7.7%)、外国において43例中2例(4.7%)に同様のアレルギー症状が認められた。そのため、サラソルファピリジンでアレルギー症状がみられた患者に本剤を投与する場合は注意すること。
- (3) 間質性腎炎が報告されているため、投与中はクレアチニン等の腎機能をモニターする等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量又は投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- (4) 肝炎が報告されているため、投与中はAST(GOT)、ALT(GPT)等の肝機能をモニターする等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量又は投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- (5) 本剤をメサラジン注腸剤と併用する場合には、メサラジンとしての総投与量が増加することを考慮し、特に肝又は腎機能の低下している患者並びに高齢者等への投与に際しては適宜減量するなど、十分に注意すること。併用時に異常が認められた場合には、減量又は中止する等の適切な処置を行うこと。

### 3. 相互作用

#### (1) [併用注意] (併用に注意すること)

文献による報告があるため、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
利尿剤 ステロイド剤	臨床検査値（尿量、尿中ナトリウム、カリウム及び塩素イオン）の変動に注意する。	動物実験（ラット）で、メサラジンの大量投与（300mg/kg）により、尿量及びこれらイオンの排泄増加がみられる。
アザチオプリン メルカプトプリン	白血球減少があらわれるおそれがある。	本剤は、チオプリンメチルトランスフェラーゼ活性を抑制するなど、これらの薬剤の代謝を阻害するとの報告がある。

### 4. 副作用

総症例2,230例中、臨床検査値の変動を含め副作用が報告されたのは277例(12.42%)であった。主な副作用症状は、下痢66例(2.96%)、下血・血便28例(1.26%)、腹痛24例(1.08%)等の消化器症状、発疹16例(0.72%)、発熱15例(0.67%)、肝機能異常14例(0.63%)等であった。また、主な臨床検査値の変動は、CRP上昇24例(1.08%)、ALT(GPT)上昇21例(0.94%)、白血球上昇18例(0.81%)等であった。(用法・用量追加承認申請時)なお、以下の副作用において「頻度不明」は自発報告で認められたものである。

#### (1) 重大な副作用

##### 1) 過敏性肺障害 (0.01%以上0.1%未満)<sup>注1)</sup>

好酸球性肺炎、肺炎、肺臓炎、間質性肺炎等の肺障害が報告されているので、発熱、咳、呼吸困難、胸部X線異常等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) 心筋炎 (0.01%以上0.1%未満)、心膜炎 (0.01%以上0.1%未満)<sup>注1)</sup>、胸膜炎 (頻度不明)

心筋炎、心膜炎、胸膜炎があらわれることがあるので、胸痛、胸部痛、心電図異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

##### 3) 間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎機能低下 (0.01%未満)<sup>注1)</sup>、急性腎不全 (頻度不明)

間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎機能低下、急性腎不全があらわれることがあるので、投与期間中は腎機能検査値に注意するなど、患者の状態を十分に観察し、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。

##### 4) 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症 (0.01%未満)<sup>注1)</sup>、血小板減少症 (0.01%以上0.1%未満)

再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少症があらわれることがあるので、投与期間中は血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、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。

##### 5) 肝炎、黄疸 (0.01%以上0.1%未満)

肝炎、黄疸があらわれることがあるので、投与期間中は肝機能検査値に注意するなど、患者の状態を十分に観察し、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。

##### 6) 腭炎 (0.01%以上0.1%未満)

腭炎があらわれることがあるので、投与期間中は血清アミラーゼの検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、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。

注) 外国における市販後調査の結果による。

#### (2) 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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	1%以上	0.1%以上 1%未満	0.1% 未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
皮膚		発疹、痒痒感、丘疹、紅斑	蕁麻疹、脱毛 <sup>注2)</sup>	
消化器	下痢、腹痛	血便、下血、アミラーゼ上昇、嘔気、腹部膨満感、食欲不振、便秘、口内炎	粘液便、嘔吐	
肝臓	AST(GOT)・ALT(GPT)・γ-GTP・ALP・ビリルビンの上昇等の肝機能異常			
腎臓		クレアチニン・尿中NAG・尿中ミクログロブリンの上昇・尿蛋白等の腎機能異常	尿着色	
血液		白血球減少、好酸球増多、貧血		
その他		発熱、頭痛、関節痛、浮腫、全身倦怠感	筋肉痛、CK上昇、ループス様症候群 <sup>注2)</sup>	むくみ、末梢神経障害

注1) 自発報告等による。

注2) 外国における市販後調査の結果による。

#### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能（腎機能、肝機能等）が低下しているため、低用量（例えば750mg/日）から投与を開始するなど慎重に投与すること。

#### 6. 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。[海外において新生児に血液疾患（白血球減少症、血小板減少症、貧血）が起きることが報告されており、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、メサラジンの動物実験では催奇形性は認められていない。]

(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。また、国内および海外において乳児に下痢が起きることが報告されている。]

#### 7. 小児等への投与

小児等における使用経験は限られている。小児等では、専門医の管理下で安全性と治療の有益性を考慮した上で本剤を使用すること。

#### 8. 適用上の注意

**服用時：**本剤は二分割して服用可能であるが、放出調節剤であることより、かまずに服用すること。また、乳鉢による混合粉砕は避けること。

**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。)

#### 9. その他の注意

(1) 本剤は保存中わずかに着色することがあるが効力に変化はない。

(2) 本剤のコーティング剤のエチルセルロースは水に不溶のため、糞便中に白いものがみられることがある。

## 「小児心身症・発達障害患者に対する薬物治療の普及に関する研究」

研究分担者 日本小児心身医学会 石崎 優子 関西医科大学 小児科

### 研究要旨

日本小児心身医学会では日本小児精神神経学会、日本小児神経学会と合同で小児心身症・発達障害患者に対する薬物治療に関する研究と適正使用を進めている。平成 22 年度、医師以外の専門職として、教職員と作業療法士における発達障害への薬物療法と薬物の適応外使用問題に関する意識について調べた。平成 23 年度、日本小児心身医学会員医師を対象として、小児における向精神薬の治験を推進する要因、阻害する要因を明らかにするための質問紙調査を行った。平成 24 年度は、「内服薬処方せんの記載方法のあり方に関する研究会」の報告書（平成 22 年発行）に記載された処方せんの記載方法の変更点の問題点について、小児心身医学会評議員医師を対象に質問紙調査を行った。小児薬物の安全な使用とその知識の普及に向けては、医師、薬剤師の他に小児に携わる教職員やコメディカル・スタッフが連携し、薬物療法の知識を普及させながらすすめる必要があると考えられた。

### 共同研究者

宮島 祐 東京医科大学 小児科  
大塚 頌子 岡山大学 小児神経科  
大澤真木子 東京女子医科大学 小児科  
宮地 泰士 名古屋市立大学 小児科

### 研究協力者

深井 善光 東京都立清瀬小児病院 小児科  
永井 章 国立成育医療センター  
総合診療部  
丹葉 寛之 藍野大学医療保健学部  
北山 淳 四條畷学園大学  
リハビリテーション学部

- ① 平成 22 年度：医師以外の専門職である教職員と作業療法士における発達障害への薬物療法と薬物の適応外使用問題に関する質問紙調査。
- ② 平成 23 年度：日本小児心身医学会員医師を対象とした、小児における向精神薬の治験を推進する要因、阻害する要因を明らかにするための質問紙調査。
- ③ 平成 24 年度：「内服薬処方せんの記載方法のあり方に関する研究会」の報告書（平成 22 年発行）にあげられた処方せんの記載方法の変更点の問題点についての小児心身医学会評議員医師を対象とした質問紙調査。

### A. 研究目的

日本小児心身医学会では、日本小児精神神経学会、日本小児神経学会と合同で向精神薬の適正使用に取り組んでいる。

平成 22-24 年度、本研究班の活動として、以下の調査を行った。

### B. 研究方法

いずれも質問紙調査である。

### C. 結果

#### ① 平成 22 年度調査

教職員を対象とした意識調査では、薬物療法

を行っている発達障害児を担当した経験のある者は半数以上であり、その全員が薬物療法の効果ありと回答した。しかし、発達障害児に用いる薬剤の中に適応外使用があることを知らなかった者が72.3%であり、適応外使用が何故問題なのかを知らなかった者は62.8%であった。また作業療法士においても、発達障害児への薬物療法の効果が認識されていると考えられた。

## ② 平成23年度調査

日本小児心身医学会に所属した医師741名に対し、無記名自記式質問紙を郵送し、同封の切手つき封筒で回収した。回答者のうち小児の向精神薬治験参加経験のある者は25%、治験に参加したいと回答した者は22%であり、向精神薬治験経験者ほど、治験に参加したいという回答が多かった。実施可能な試験について、プラセボ対照二重盲検試験は7.6%、オープン試験は35%以上であり、現状では、薬物の安全性評価と効果の評定とを行うオープン試験が実施可能と考えられた。小児治験の障壁となること・困難なことは、採血回数が増える、来院回数と手続きが増える、プラセボが振り当てられることなどであった。また自由記述から、治験は必要と考えるものの、実施は人的資源(CRC)や施設特性により困難であることがうかがわれた。

## ③ 平成22年度調査

平成22年に発行された「内服薬処方せんの記載方法のあり方に関する研究会」の報告書にあげられている処方せんの記載方法の変更点の問題に関して、小児心身医学会評議員医師を対象に質問紙調査を行った。「変更により問題が生じる」と回答した場合の具体的な問題点として、①慣れていないことによるヒューマンエラーが増加する、②処方せん数が増えることによる患者の医療費負担が増加する、③シロップで混合製剤を作る場合の記載方法が不明である、④脱カプセル化の場合の記載方法が不明である、⑤現行の医学教科書・文献や学会での表記において全て変更されなければエラーが増加する、と

いった点が挙げられた。

## D. 考案

平成22年度の研究結果から、発達障害児への適正な薬物治療を進めるためには医師以外の専門職に対しても、薬物の適応外使用問題と適正使用に関する知識を普及させることが重要であると考えられた。

平成23年度の調査では、小児への向精神薬の治験を成功させるためには、向精神薬治験に関する知識の普及、患者・担当医の負担の少ない治験計画、CRCの派遣や謝金の検討が必要であることが示された。

平成24年度の調査では、処方せんの記載方法の標準化に向けて、記載方法を変更するのにあたっては現場の医師の意見を十分に吟味し、変更の周知徹底のために十分な時間をかけ、医師・薬剤師が協力して行う必要があると考えられた。

## E. 結論

小児心身医学領域(心身症・発達障害)における小児薬物の安全な使用に向けては、関連学会のみならず、医師、薬剤師の他に小児に携わる教職員やコメディカル・スタッフが連携し、薬物療法のエビデンスを収集するとともにその知識を普及させながら、すすめる必要があると考えられた。

## F. 参考論文

- 1) 石崎優子、宮島 祐、大塚頌子、深井善光、永井 章. 日本小児心身医学会員の18歳以上の発達障害患者に対する薬物治療の意識と実態に関する調査. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2010; 23; 126-129.
- 2) 宮地泰士、宮島 祐、石崎優子、深井善光、永井 章、石崎朝世、田中 輩. わが国における注意欠陥多動性障害(AD/HD)児に対する薬物療法実態調査. 小児の精神と神経



50(4) : 419-427,2010.

- 3) 石崎優子、宮島 祐、大塚頌子. 日本小児心身医学会員医師に対する向精神薬の小児における治験に関する意識集約調査. 日本小児臨床薬理学会雑誌. 2012 ; 25(1) : 83-85.

#### G. 研究発表

- 1) 石崎優子、宮島 祐、大塚頌子. 小児心身医学会員の向精神薬の小児における治験に関する意識集約調査. 第 38 回日本小児臨床薬理学会. 2011 年 11 月 3 日,ピアザ淡海.

## 「ダウン症候群（DS）の方々の QOL 向上のための塩酸ドネペジル療法」

研究分担者 日本小児遺伝学会 近藤 達郎 社会福祉法人聖家族会みさかえの園むつみの家

### 研究要旨

日本小児遺伝学会では、ダウン症者の日常生活能力低下（いわゆる退行様症状）に対しての塩酸ドネペジル療法を最重要検討課題としてここ数年活動している。我々は約 10 年余りに渡って、これにアルツハイマー型認知症治療薬である塩酸ドネペジルが一定の効果があることを報告してきた。それに関係して、この 3 年間（平成 22 年度～24 年度）に、退行様症状を呈するダウン症者数を算定するために自然歴調査、及び、塩酸ドネペジル療法の効果についてのアンケート調査、塩酸ドネペジル療法についての DS 者家族会での研修会で本検討についての意見、急激退行の診断基準ができた後に塩酸ドネペジル療法を行っている DS 家族会に急激退行様症状とその効果についてアンケート調査を行った。ダウン症者全体として 4-5%（15 歳以上で 6-7%前後）総数として 3000～3500 名前後が急激退行を示す可能性がある。診断としては、2010 年にできた診断基準（9 項目）が利用可能で、これまで言われている 5 項目以上というより 4 項目以上が妥当との結果が得られた。さらに、4/9 項目以上の患者において、約 2/3 が効果的であった。今後、残りの 1/3 の退行様 DS 者についての対応が課題と思われる。家族会での講演会では、概ねこのような療法について賛同する意見が多かった。今後、DS 者が生涯に渡っての健康管理ができるようにシステム化する必要性があり、塩酸ドネペジル療法がその一助となることが望まれる。

### 共同研究者

永井 敏郎 獨協医科大学越谷病院 小児科

#### A. 研究目的

ダウン症者の「日常生活が非常に困難になるような退行様症状」の検討と塩酸ドネペジル療法の効果について、様々なアンケート調査などを行った。

#### B. 研究方法

- (1) 長崎県を中心に中学校卒業した DS 者の自然歴アンケート調査を行った（平成 22 年度報告）。
- (2) DS 者において心身機能チェックリスト（東京学芸大学）を中心にどの項目が急激退行

症状として妥当かをダウン症者家族を対象にアンケート調査を行った（平成 22 年度報告）。

- (3) (2)を参考にしつつ、DS 者の急激退行の診断基準作成に貢献した。
- (4) ダウン症者家族を対象にして、「DS 者の急激退行に対しての塩酸ドネペジル療法」についての講演会を行い、患者家族の本療法に関するアンケート調査を行い 200 の回答を得た（平成 23 年度報告）。
- (5) ダウン症者塩酸ドネペジル療法家族会に協力を願い、急激退行に対しての詳細と塩酸ドネペジル療法の効果についてアンケート調査を行った（平成 24 年度報告）。

## C. 結果

2010年度の厚生科研難治性疾患克服研究事業「急激退行症（21トリソミーに伴う）の実態調査と診断基準の作成」班（奥山班）にて、「急激退行様症状」の診断基準が策定された。それによると、①動作緩慢、②乏しい表情、③会話・発語の減少、④対人関係において乏しい反応、⑤興味消失、⑥閉じこもり、⑦睡眠障害、⑧食欲不振、⑨体重減少の9項目のうち、5項目以上を示した例を「確定例」、2-4項目を示す例を「疑い例」とした。長崎ではこれらの状況を含むDS患者に10年余り前から総数として70数名に塩酸ドネペジル療法を受けており、その中で60名が家族会を作って情報交換等を行っている。

- (1) DS者の自然歴アンケート調査では、最終回答数は551通で、身体的にも知的にも一番能力が高い時期は15-19歳と答えた方が最も多い。最も良い時期と比べ、現状が落ちて、介護者の対応が必要な方は、199名中47名（23.6%）、介護者が対応しても、日常生活がやや困難な事がある、介護者の対応が会っても日常生活が非常に困難といった厳しい方は13名（6.5%）であった。更に、急激に後退現象を来したダウン症者の現状を調べてみると、そのまま厳しい状況が継続している場合が非常に多いことも判明した。
- (4) DS者家族の塩酸ドネペジル療法への意見：今回、この家族会に協力を願い、長崎大学医学部倫理審査委員会の承認後、2012年3月30日～4月18日に、急激退行様症状などについてアンケート調査を行った（表1）。
- (2) 心身機能チェックリストでのキーになる退行症状の選定：63項目中、1. 動作緩慢、2. 乏しい表情、3. 会話、発語の減少、4. 前かがみ・小刻み歩行、5. 対人関係において、乏しい反応が乏しい、6. 対人関係において、過緊張、7. 興味喪失、8. 閉じこもり、9. がんこ、固執の増悪、10. 興奮、パニック、11.

睡眠障害、12. 過睡眠、13. 食欲不振、14. 体重減少 が相関がより強いものを検討した。その結果、4,6,9,10,12を外した9項目で急激退行と非退行で有意差が見ることが判明した。(3)の診断基準では、この9項目が採用された。

- (4) 200通のDS者家族の塩酸ドネペジル療法の是非についてのアンケート調査で、塩酸ドネペジルが保険適応になった方が良いかという問いには、そう思うが92.5%、ややそう思うが2.5%と肯定的な意見を示したものが95%に上った。家族としては、何らかの対策が得られることに安心感を持って日々の生活ができるとの意見が多かった。
- (5) 急激退行の診断基準についての詳細を検討するため、ドネペジル療法家族会（会員数60名）へのアンケート調査を行い、最終回答数は45通（75%）であった。塩酸ドネペジル療法を行うきっかけは（複数回答可総数52）、「急激退行が心配」が22（42.3%）で最も多く、「排尿障害が心配」12（23.1%）が続いた。45名中、前記の退行基準9項目中何項目該当するかの問いに、「退行が主に心配」とした20例全員が4項目以上で、その中に「退行が心配」が中心になっていない症例は皆無であった。急激退行症例（回答数17名）中、塩酸ドネペジル療法の効果についての質問では、「非常に良かった」が7例（41.2%）、「まずまず良かった」が4例（23.5%）で約2/3が効果的との解答であった。残りの6例中、5例（29.4%）は良かったり悪かったりで何とも言えないとの返事で、変わらない（無効例）は1例（5.9%）であった。

## D. 考案

この3年間で、DS者の自然歴、退行症状についての診断基準、それについての詳細、塩酸ドネペジル療法の効果、DS者家族が本療法へ

の思いなどの検討を各種アンケート調査で行った。ダウン症者の退行様症状は診断基準の9項目中4項目以上該当するグループと「急激退行が心配」と言う家族の印象が完全に重なり、4項目以上とする方が妥当かも知れない。また、これまではその発症に時間差があることも報告されているが、家族の印象としては「気がついたら全てがそろっていた」と思われている方がほとんどであった。診断基準についても再検討が必要かも知れない。さらに「急激退行様症状を呈しているDS者」へのアリセプト療法では、約2/3に効果があった。残りの1/3の症例については、他薬剤の併用療法か、他の薬剤に置き換える必要があり今後の検討が待たれる。DS者家族については、この療法についての期待も少なくなく、今後も日本小児遺伝学会として推進していく予定である。

#### E. 結論

ダウン症者は全体で4-5%、15歳以上で6-7%の頻度、総数で3000-3500名で急激退行様症状を呈することが試算される。その診断基準で4/9項目以上該当すれば、その可能性が高い。さらに、これらの症例の2/3で塩酸ドネペジル単独で効果が期待できそうである。更に、効果が十分でない1/3の症例についての方策は極めて重要である。この検討について、DS家族へのアンケートでは多くが推進を進めることを希望する結果であった。今後、DS者が健やかに人生を送るために、そのシステムを含め、トータル・ケアが必要であるが、その中で本検討が一助になることを切に願っている。

#### F. 参考論文

#### G. 研究発表

1) 近藤達郎、森内浩幸：ダウン症候群患者への塩酸ドネペジル療法。日本小児科学会雑誌 114, 15-22, 2010.

- 2) Liu J, Zhang Z, Bando M, ITOH T, Deardorff M, Li J, Clark D, Kaur M, Kondoh T, Kline A, Chang C, Vega H, Jackson L, Spinner N, Shirahige K, Krantz I : Genome Wide DNA Methylation Analysis in Cohesin Mutant Human Cell Lines. *Nucleic Acids Research*, 38(17), 5657-71, 2010.
- 3) Oikawa M, Kuniba H, Kondoh T, Kinoshita A, Nagayasu T, Niikawa N, Yoshiura KI: Familial Brain Arteriovenous Malformation Maps to 5p13-q14, 15q11-q13 or 18p11: Linkage Analysis with Clipped Fingernail DNA on High-density SNP Array. *Eur J Med Genet*. 53(5), 244-9, 2010.
- 4) 近藤達郎：QOL向上のための塩酸ドネペジル療法。ダウン症候群児・者のヘルスケアマネジメント。岡本伸彦、巽純子 監。かもがわ出版 pp179-187。京都市。2010年7月15日
- 5) T.Kondoh, A.Kanno, H.Itoh, M.Nakashima, R.Honda, M.Kojima, M. Noguchi, H.Nakane, H.Nozaki, H.Sasaki, T.Nagai, R.Kosaki, N.Kakee, T.Okuyama, M.Fukuda, M.Ikeda, Y.Shibata, H.Moriuchi: Donepezil significantly improves abilities in daily lives of female Down syndrome patients with severe cognitive impairment: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Psychiat in Med* 41, 71-89, 2011.
- 6) 近藤達郎：ダウン症者にまつわる現状について。長崎県小児科医会解放 27. 53-67, 2011.
- 7) 森淳子、近藤達郎：汎発性黒子症。症候群ハンドブック(中山書店；東京)。681, 2011.
- 8) 近藤達郎：ダウン症候群患者のQOL向上のための塩酸ドネペジル療法。 *Jpn J Rehabil Med* 48(5), 307-313, 2011.