

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成

H₂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錠

塩酸ロキサチジンアセタート錠37.5「KN」
塩酸ロキサチジンアセタート錠75「KN」

ROXATIDINE ACETATE HYDROCHLORIDE Tablets 37.5「KN」・75「KN」

剤形	フィルムコート錠			
製剤の規制区分	該当しない			
規格・含量	塩酸ロキサチジンアセタート錠37.5「KN」： 1錠中、日局ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩37.5mg含有 塩酸ロキサチジンアセタート錠75「KN」： 1錠中、日局ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩75mg含有			
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	薬価基準収載年月日	発売年月日
	37.5「KN」	2005年3月8日	2005年7月8日	2005年7月8日
	75「KN」	2005年3月8日	2005年7月8日	2005年7月8日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：小林化工株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	小林化工株式会社 安全管理部 TEL：0776-73-0911 FAX：0776-73-0821 医療関係者向けホームページ： http://www.kobayashikako.co.jp			

本 IF は 2011 年 8 月改訂（第 6 版）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、医薬品医療器機情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>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 年が経過した現在、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新たな IF 記載要領が策定された。

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 の記載要領とはならない。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]

規格は A4 判、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。

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。

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。

[IF の作成]

IF 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。

IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

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。

「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」(以下、「IF 記載要領 2008」と略す)により作成された IF 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。

[IF の発行]

「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。

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、記載内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療器械総合機構の医薬品医療器械情報提供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、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 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自らが内容を充実させ、IF 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、IF 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器械情報配信サービス等により薬剤師自らが整備するとともに、IF の利用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療器械情報提供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

IF 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。IF 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、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後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。

(2008 年 9 月)

目 次

概要に関する項目		
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	
名称に関する項目		
1. 販売名	2	
(1) 和名	2	
(2) 洋名	2	
(3) 名称の由来	2	
2. 一般名	2	
(1) 和名 (命名法)	2	
(2) 洋名 (命名法)	2	
(3) ステム	2	
3. 構造式又は示性式	2	
4. 分子式及び分子量	2	
5. 化学名 (命名法)	2	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	
7. CAS登録番号	3	
有効成分に関する項目		
1. 物理化学的性質	4	
(1) 外観・性状	4	
(2) 溶解性	4	
(3) 吸湿性	4	
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	
(5) 酸塩基解離定数	4	
(6) 分配係数	4	
(7) その他の主な示性値	4	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	
3. 有効成分の確認試験法	4	
4. 有効成分の定量法	5	
製剤に関する項目		
1. 剤形	6	
(1) 剤形の区別、規格及び性状	6	
(2) 製剤の物性	6	
(3) 識別コード	6	
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、 無菌の旨及び安定なpH域等	6	
2. 製剤の組成	6	
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6	
(2) 添加物	6	
(3) その他	6	
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	8	
7. 溶出性	8	
8. 生物学的試験法	13	
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	13	
10. 製剤中の有効成分の定量法	14	
11. 力価	14	
12. 混入する可能性のある夾雑物	14	
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	14	
14. その他	14	
治療に関する項目		
1. 効能又は効果	15	
2. 用法及び用量	15	
3. 臨床成績	15	
(1) 臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目)	15	
(2) 臨床効果	15	
(3) 臨床薬理試験：忍容性試験	15	
(4) 探索的試験：用量反応探索試験	15	
(5) 検証的試験	15	
1) 無作為化並行用量反応試験	15	
2) 比較試験	15	
3) 安全性試験	16	
4) 患者・病態別試験	16	
(6) 治療の使用	16	
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)	16	
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	16	
薬効薬理に関する項目		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は 化合物群	17	
2. 薬理作用	17	
(1) 作用部位・作用機序	17	
(2) 薬効を裏付ける試験成績	17	
(3) 作用発現時間・持続時間	18	
薬物動態に関する項目		
1. 血中濃度の推移・測定法	19	
(1) 治療上有効な血中濃度	19	
(2) 最高血中濃度到達時間	19	
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	19	
(4) 中毒域	21	
(5) 食事・併用薬の影響	21	
(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	21	
2. 薬物速度論的パラメータ	21	
(1) コンパートメントモデル	21	
(2) 吸収速度定数	21	
(3) バイオアベイラビリティ	21	
(4) 消失速度定数	21	
(5) クリアランス	21	
(6) 分布容積	21	
(7) 血漿蛋白結合率	21	
3. 吸収	22	
4. 分布	22	
(1) 血液・脳関門通過性	22	
(2) 血液・胎盤関門通過性	22	
(3) 乳汁への移行性	22	
(4) 髄液への移行性	22	
(5) その他の組織への移行性	22	
5. 代謝	22	
(1) 代謝部位及び代謝経路	22	
(2) 代謝に關与する酵素(CYP450等)の 分子種	23	
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	23	
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	23	
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	23	

6. 排泄	23	5. 承認条件等	30
(1) 排泄部位及び経路	23	6. 包装	30
(2) 排泄率	23	7. 容器の材質	30
(3) 排泄速度	23	8. 同一成分・同効薬	30
7. 透析等による除去率	23	9. 国際誕生年月日	31
・安全性（使用上の注意等）に関する項目		10. 製造販売承認年月日及び承認番号	31
1. 警告内容とその理由	24	11. 薬価基準収載年月日	31
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	24	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	31
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	24	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	31
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	24	14. 再審査期間	31
5. 慎重投与内容とその理由	24	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	31
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	24	16. 各種コード	31
7. 相互作用	24	17. 保険給付上の注意	31
(1) 併用禁忌とその理由	24	・文献	
(2) 併用注意とその理由	24	1. 引用文献	32
8. 副作用	24	2. その他の参考文献	32
(1) 副作用の概要	24	・参考資料	
(2) 重大な副作用と初期症状	25	1. 主な外国での発売状況	33
(3) その他の副作用	25	2. 海外における臨床支援情報	33
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値 異常一覧	25	XIII. 備考	
(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	25	その他の関連資料	34
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	26	付表	35
9. 高齢者への投与	26		
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	26		
11. 小児等への投与	26		
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	26		
13. 過量投与	26		
14. 適用上の注意	26		
15. その他の注意	27		
16. その他	27		
・非臨床試験に関する項目			
1. 薬理試験	28		
(1) 薬効薬理試験			
(「薬効薬理に関する項目」参照)	28		
(2) 副次的薬理試験	28		
(3) 安全性薬理試験	28		
(4) その他の薬理試験	28		
2. 毒性試験	28		
(1) 単回投与毒性試験	28		
(2) 反復投与毒性試験	28		
(3) 生殖発生毒性試験	28		
(4) その他の特殊毒性	29		
・管理的事項に関する項目			
1. 規制区分	30		
2. 有効期間又は使用期限	30		
3. 貯法・保存条件	30		
4. 薬剤取扱い上の注意点	30		
(1) 薬局での取り扱いについて	30		
(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	30		

．概要に関する項目

1．開発の経緯

ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩は、わが国において開発されたシメチジンを始めとするヒスタミン H_2 受容体拮抗薬の一種で、胃酸分泌抑制能に基づく抗潰瘍作用を示す消化性潰瘍治療薬である。化学構造的にはシメチジンとはまったく異なり、フェノキシプロピルアミンのアミド型化合物である。

塩酸ロキサチジンアセタート錠37.5「KN」及び塩酸ロキサチジンアセタート錠75「KN」は小林化工(株)が錠剤(剤形追加)の開発を企画し、医薬発第481号(平成11年4月8日付)に基づき規格及び試験方法の設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2005年(平成17年)3月に承認を取得し、同年7月の発売に至った(付表参照)。

2．製品の治療学的・製剤学的特性

本剤は、ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩の錠剤である。

本剤は徐放化されており、持続的な作用を有することから Zollinger-Ellison 症候群を除く他の適応で1日1回投与が認められている。

ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩はヒスタミンの基本構造にとらわれずに特異な構造を有し、基本骨格はベンゼン環で、側鎖は単純なアミド結合を有する H_2 ブロッカーである。

胃潰瘍・十二指腸潰瘍・吻合部潰瘍・逆流性食道炎の患者には、1日1回150mg(就寝前)投与が可能である。

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、麻酔前投薬および急性胃炎、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)の改善に有用性が認められている。

副作用(頻度不明)

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、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)、肝機能障害・黄疸、横紋筋融解症があらわれたとの報告がある。また他の H_2 受容体拮抗剤(類薬)で、アナフィラキシー様症状、間質性腎炎、房室ブロック等の心ブロック、不全収縮があらわれたとの報告がある。

．名称に関する項目

1．販売名

(1)和名

塩酸ロキサチジンアセタート錠37.5「KN」

塩酸ロキサチジンアセタート錠75「KN」

(2)洋名

ROXATIDINE ACETATE HYDROCHLORIDE Tablets 37.5「KN」

ROXATIDINE ACETATE HYDROCHLORIDE Tablets 75「KN」

(3)名称の由来

一般名 + 剤形 + 規格含量 + 「KN」

Kobayashi Kako Network

Kobayashi Kako Nippon

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）

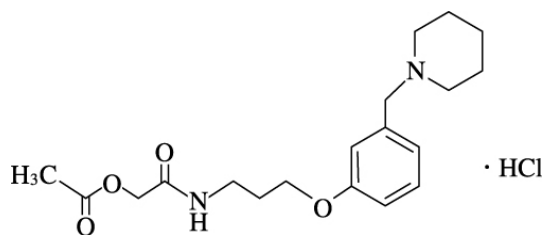
Roxatidine Acetate Hydrochloride（JAN）

(3)ステム¹⁾

シメチジン系のH₂-受容拮抗薬：-tidine

3．構造式又は示性式

構造式：



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
(IUPAC)

6．慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：KROX（治験薬コード）

7 . CAS登録番号

78628-28-1 (Roxatidine Acetate)

93793-83-0 (Roxatidine Acetate Hydrochloride)

．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

各種溶媒における溶解度

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。

各種pH緩衝液に対する溶解度²⁾

試験液(37)	溶解度(g/mL)
pH1.2	2.20
pH4.0	2.11
pH6.8	2.15
水	2.11

(3)吸湿性³⁾

40 、75%RHの条件下で6ヵ月間放置するとき、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³⁾

pKa：9.3

(6)分配係数

該当資料なし

(7)その他の主な示性値⁴⁾

本品 1.0g を水 20mL に溶かした液の pH は 4.0～6.0 である。

紫外可視吸収スペクトル：本品のエタノール(99.5)溶液(1→10000)につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 277nm 付近及び 284nm 付近に吸収の極大を示す。

比吸光度： $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (227nm)：約 57.4、 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (284nm)：約 52.0 (エタノール(99.5)溶液)

2．有効成分の各種条件下における安定性³⁾

室温36ヵ月、40 75%RH 6ヵ月、100 30時間、蛍光灯照射(15W下30cm)下6ヵ月、キセノン光照射(500W下40cm)72時間で変化を認めなかった。水溶液中(pH1.2およびpH6.8)40 30時間後に脱アセチル体がそれぞれ61%、14%生成した。

3．有効成分の確認試験法⁴⁾

(日局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(塩化カリウム錠剤法)

(3)塩化物の定性反応(2)

4 . 有効成分の定量法⁴⁾

(日局ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩の定量法による。)

本品を乾燥し、その約 0.3g を精密に量り、酢酸(100)5mL に溶かし、無水酢酸 50mL を加え、0.1mol/L 過塩素酸で滴定する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 38.49mg $C_{19}H_{28}N_2O_4 \cdot HCl$

．製剤に関する項目

1．剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

製 品 名	有効成分の 名称・含量	性 状	外 形		
			直 径	厚 さ	重 量
塩酸ロキサチジン アセタート錠 37.5「KN」	1錠中、 日局ロキサチジン 酢酸エステル塩酸塩 37.5mg含有	白色の フィルムコート錠	 約7.6mm	 約4.9mm	—— 約190mg
塩酸ロキサチジン アセタート錠 75「KN」	1錠中、 日局ロキサチジン 酢酸エステル塩酸塩 75mg含有	白色の フィルムコート錠	 約8.6mm	 約5.5mm	—— 約290mg

(2) 製剤の物性

溶出性：「 ．製剤に関する項目 7．溶出性」の項参照

(3) 識別コード

製 品 名	薬物本体	PTPシート
塩酸ロキサチジンアセタート錠37.5「KN」	KN 240	KN240 
塩酸ロキサチジンアセタート錠75「KN」	KN 241	KN241 

(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

塩酸ロキサチジンアセタート錠37.5「KN」： 1錠中、日局ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩37.5mg含有
塩酸ロキサチジンアセタート錠75「KN」： 1錠中、日局ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩75mg含有

(2) 添加物

製品名	添加物
塩酸ロキサチジンアセタート錠37.5「KN」	白糖、トウモロコシデンブ、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、プロピレングリコール、ヒドロキシプロピルセルロース、その他2成分
塩酸ロキサチジンアセタート錠75「KN」	

(3) その他

該当資料なし

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⁵⁾

塩酸ロキサチジンアセター錠37.5「KN」：

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
苛酷試験	40　、75%RH	無包装品	30日	性状・確認試験	*1、*2	*1、*2
				溶出試験(%)	*3	*3
				定量試験(対表示量%)	99.9	99.3～100.1
	蛍光灯照射		50日	性状・確認試験	*1、*2	*1、*2
				溶出試験(%)	*3	*3
				定量試験(対表示量%)	99.9	98.9～99.9
加速試験	40　、75%RH	PTP包装品 (最終包装品)	6ヵ月	性状・確認試験	*1、*2	*1、*2
				溶出試験(%)	*3	*3
		ホリフン製容器 入り包装品 (最終包装品)		定量試験(対表示量%)	99.9	98.5～100.1
				性状・確認試験	*1、*2	*1、*2
				溶出試験(%)	*3	*3
				定量試験(対表示量%)	99.9	99.1～100.3
長期保存試験	25	PTP包装品 (最終包装品)	36ヵ月	性状・確認試験	*1、*2	*1、*2
				溶出試験(%)	*3	*3
		ホリフン製容器 入り包装品 (最終包装品)		定量試験(対表示量%)	99.9	99.4～100.9
				性状・確認試験	*1、*2	*1、*2
				溶出試験(%)	*3	*3
				定量試験(対表示量%)	99.9	98.8～101.2

*1：白色のフィルムコート錠

*2：「 .製剤に関する項目 9.製剤中の有効成分の確認試験法」に適合した。

*3：「規格及び試験方法 溶出試験の項目」に適合した。

最終包装製品を用いた長期保存試験（25 、3年間）の結果、塩酸ロキサチジンアセター錠37.5「KN」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

塩酸ロキサチジンアセター錠75「KN」：

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
苛酷試験	40　、75%RH	無包装品	30日	性状・確認試験	*1、*2	*1、*2
				溶出試験(%)	*3	*3
				定量試験(対表示量%)	99.8～100.2	99.7～99.9
	蛍光灯照射		50日	性状・確認試験	*1、*2	*1、*2
				溶出試験(%)	*3	*3
				定量試験(対表示量%)	99.8～100.2	99.8～100.4
加速試験	40　、75%RH	PTP包装品 (最終包装品)	6ヵ月	性状・確認試験	*1、*2	*1、*2
				溶出試験(%)	*3	*3
		ホリソノ製容器 入り包装品 (最終包装品)		定量試験(対表示量%)	99.8～100.2	99.5～100.2
				性状・確認試験	*1、*2	*1、*2
				溶出試験(%)	*3	*3
				定量試験(対表示量%)	99.8～100.2	99.3～100.3
長期保存試験	25	PTP包装品 (最終包装品)	36ヵ月	性状・確認試験	*1、*2	*1、*2
				溶出試験(%)	*3	*3
		ホリソノ製容器 入り包装品 (最終包装品)		定量試験(対表示量%)	99.8～100.2	99.3～100.2
				性状・確認試験	*1、*2	*1、*2
				溶出試験(%)	*3	*3
				定量試験(対表示量%)	99.8～100.2	99.0～100.0

*1：白色のフィルムコート錠

*2：「 .製剤に関する項目 9.製剤中の有効成分の確認試験法」に適合した。

*3：「規格及び試験方法 溶出試験の項目」に適合した。

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、3年間）の結果、塩酸ロキサチジンアセタート錠75「KN」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

5．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6．他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7．溶出性⁶⁾

< 溶出挙動における類似性：生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験 >

塩酸ロキサチジンアセタート錠37.5「KN」：

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン 医薬審第487号(平成9年12月22日付)、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 医薬審発第786号(平成13年5月31日付)

< 試験条件 >

試験方法：日本薬局方(JP14)一般試験法 溶出試験法(パドル法)

日本薬局方(JP14)一般試験法 溶出試験法(回転バスケット法)

試験液量：900mL

温度：37±0.5

試験液：pH1.2（日局崩壊試験法 第1液）

pH3.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）

pH7.5（薄めた McIlvaine の緩衝液）

水

pH7.5（薄めた McIlvaine の緩衝液）（ポリソルベート 80 添加）

回転数：パドル法

50min⁻¹ 試験液 ~

100min⁻¹ 試験液

200min⁻¹ 試験液

回転バスケット法

100min⁻¹ 試験液

200min⁻¹ 試験液

< 判定基準 >

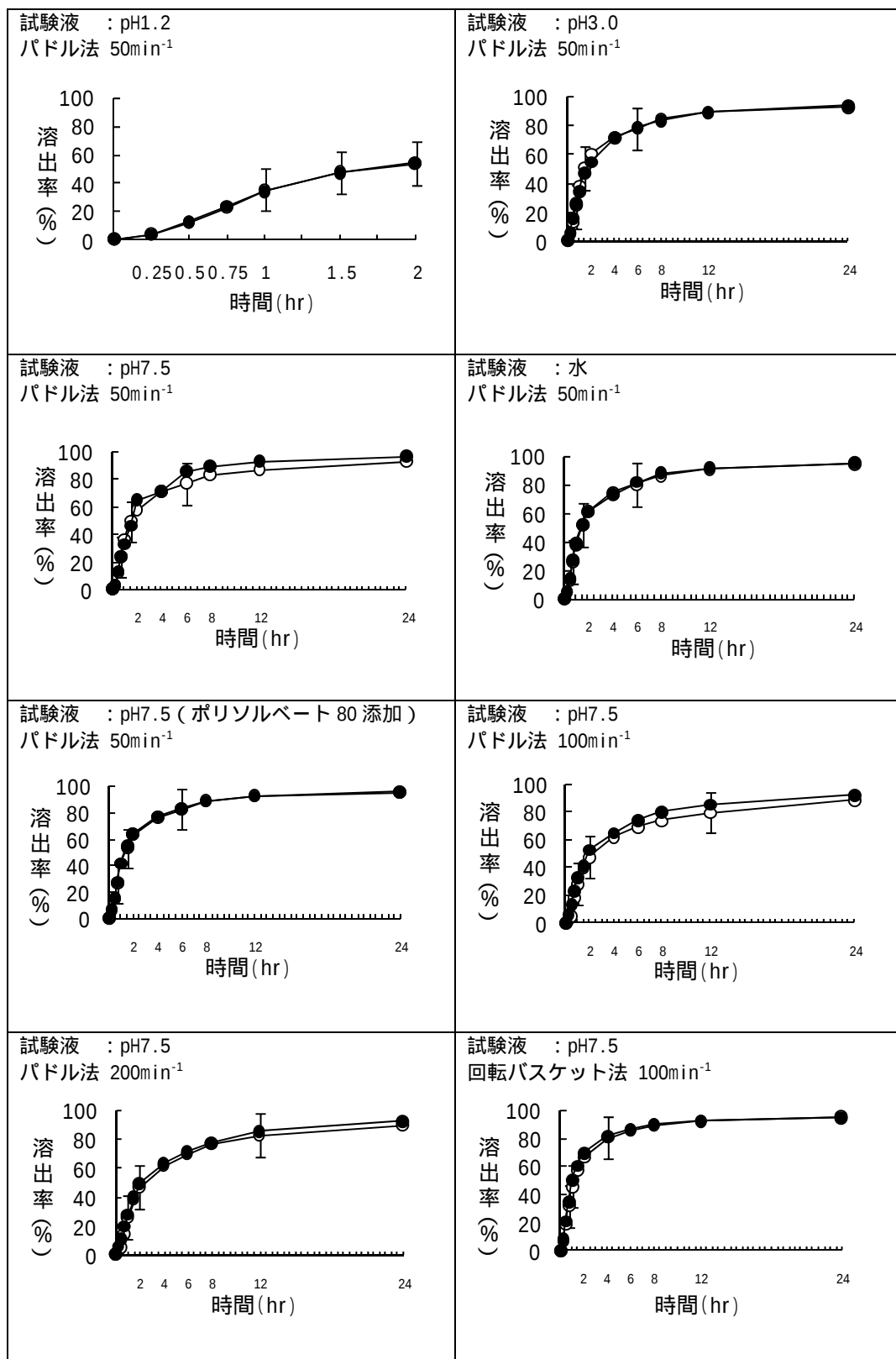
標準製剤の平均溶出率が30%、50%、80%付近の適当な3時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。但し、標準製剤が規定された時間内に平均溶出率が80%に達しない場合には、最終時間においても平均溶出率を比較し、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

< 試験結果 >

塩酸ロキサチジンアセタート錠37.5「KN」の溶出挙動は、各試験液において標準製剤と類似していることが確認された。

図 塩酸ロキサチジンアセタート錠37.5「KN」の溶出挙動における類似性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

● 試験製剤 (塩酸ロキサチジンアセタート錠 37.5「KN」)
○ 標準製剤 (カプセル剤、37.5mg)
n = 12



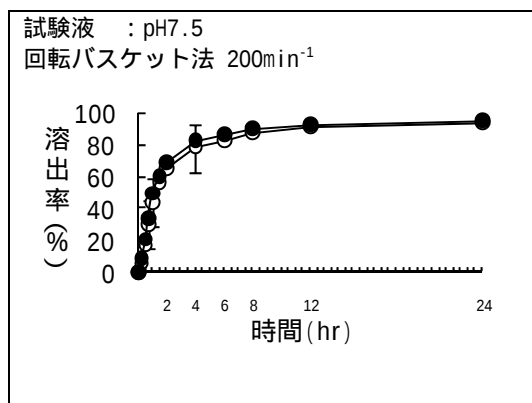


表 塩酸ロキサチジンアセタート錠37.5「KN」の溶出挙動における類似性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				試験製剤(塩酸ロキサチジンアセタート錠37.5「KN」)	標準製剤(カブチ錠、37.5mg)	判定
方法	回転数	試験液	判定時点	平均溶出率(%)	平均溶出率(%)	
溶出試験法 (パドル法)	50min ⁻¹	pH1.2	1時間	33.8	35.3	適合
			1.5時間	47.1	47.8	適合
			2時間	54.4	53.9	適合
		pH3.0	0.75時間	25.9	24.4	適合
			1.5時間	47.2	51.0	適合
			6時間	78.7	78.1	適合
		pH7.5	0.75時間	23.6	24.0	適合
			1.5時間	45.8	49.7	適合
			6時間	85.7	77.1	適合
		水	0.75時間	26.8	26.1	適合
			1.5時間	51.4	52.0	適合
			6時間	81.6	80.6	適合
		pH7.5 (ホリソルパ-ト80添加)	0.75時間	27.7	26.2	適合
			1.5時間	55.4	53.1	適合
			6時間	83.6	82.9	適合
	100min ⁻¹	pH7.5	1時間	32.8	28.4	適合
			2時間	52.9	47.9	適合
			12時間	85.6	79.7	適合
	200min ⁻¹	pH7.5	1時間	27.6	25.9	適合
			2時間	49.6	46.9	適合
			12時間	85.9	83.2	適合
溶出試験法 (回転バスケット法)	100min ⁻¹	pH7.5	0.75時間	35.0	32.2	適合
			1時間	50.4	45.7	適合
			4時間	82.0	80.5	適合
	200min ⁻¹	pH7.5	0.75時間	34.2	30.2	適合
			1時間	49.7	44.2	適合
			4時間	82.4	78.6	適合

(n=12)

塩酸ロキサチジンアセタート錠75「KN」：

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン 医薬審第487号(平成9年12月22日付)、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 医薬審第786号(平成13年5月31日付)

< 試験条件 >

試験方法：日本薬局方(JP14)一般試験法 溶出試験法(パドル法)

日本薬局方(JP14)一般試験法 溶出試験法(回転バスケット法)

試験液量：900mL

温度：37 ± 0.5

試験液：pH1.2 (日局崩壊試験法 第1液)

pH3.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液)

pH7.5 (薄めた McIlvaine の緩衝液)

水

pH7.5 (薄めた McIlvaine の緩衝液) (ポリソルベート 80 添加)

回転数：パドル法

50min⁻¹ 試験液 ~

100min⁻¹ 試験液

200min⁻¹ 試験液

回転バスケット法

100min⁻¹ 試験液

200min⁻¹ 試験液

< 判定基準 >

試験液 ~

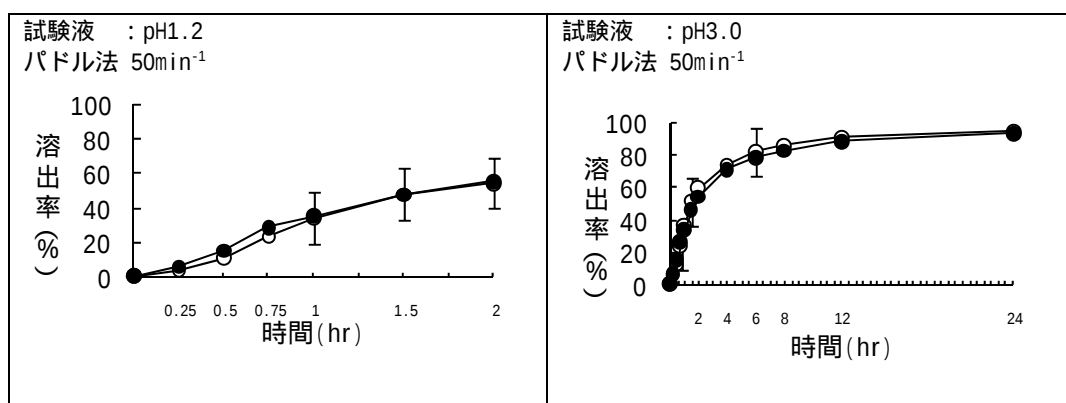
標準製剤の平均溶出率が30%、50%、80%付近の適当な3時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 ± 15% の範囲にある。但し、標準製剤が規定された時間内に平均溶出率が80%に達しない場合には、最終時間においても平均溶出率を比較し、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 ± 15% の範囲にある。

< 試験結果 >

塩酸ロキサチジンアセタート錠75「KN」の溶出挙動は、各試験液において標準製剤と類似していることが確認された。

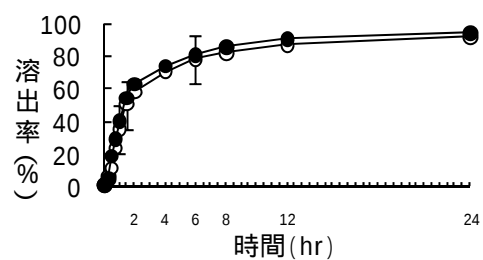
図 塩酸ロキサチジンアセタート錠75「KN」の溶出挙動における類似性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

● 試験製剤 (塩酸ロキサチジンアセタート錠 75「KN」)
○ 標準製剤 (カプセル剤、75mg)
n = 12



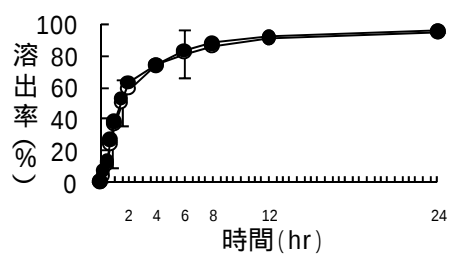
試験液 : pH7.5

パドル法 50min⁻¹



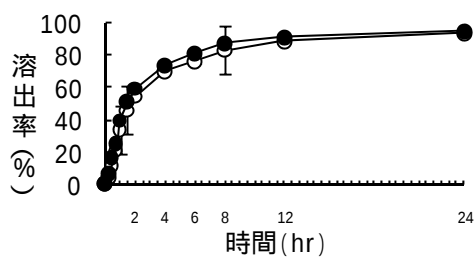
試験液 : 水

パドル法 50min⁻¹



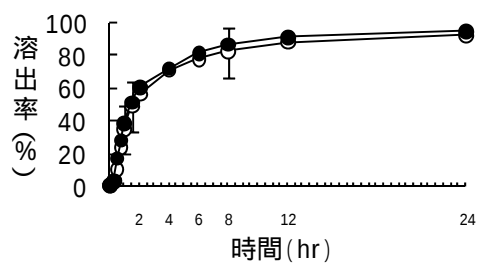
試験液 : pH7.5 (ポリソルベート 80 添加)

パドル法 50min⁻¹



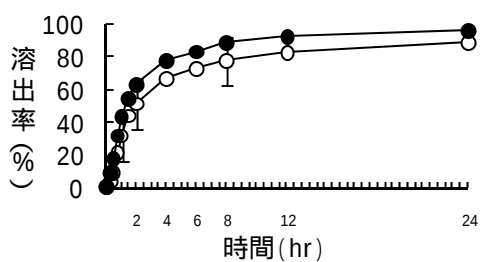
試験液 : pH7.5

パドル法 100min⁻¹



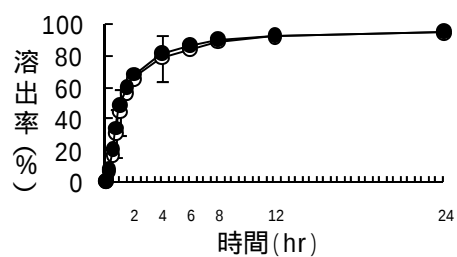
試験液 : pH7.5

パドル法 200min⁻¹



試験液 : pH7.5

回転バスケット法 100min⁻¹



試験液 : pH7.5

回転バスケット法 200min⁻¹

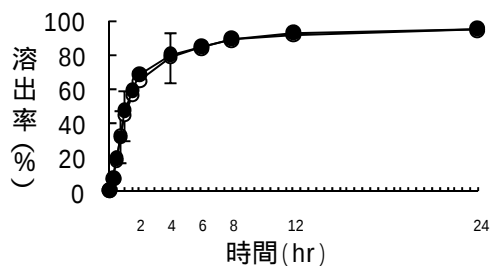


表 塩酸ロキサチジンアセタート錠75「KN」の溶出挙動における類似性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				試験製剤(塩酸ロキサチジンアセタート錠75「KN」)	標準製剤(カブチ剤、75mg)	判定
方法	回転数	試験液	判定時点	平均溶出率(%)	平均溶出率(%)	
溶出試験法 (パドル法)	50min ⁻¹	pH1.2	1時間	35.2	34.2	適合
			1.5時間	47.6	48.1	適合
			2時間	55.7	54.8	適合
		pH3.0	0.75時間	26.3	23.7	適合
			1.5時間	46.7	51.5	適合
			6時間	78.8	81.8	適合
		pH7.5	1時間	39.5	35.3	適合
			1.5時間	54.3	50.3	適合
			6時間	81.0	78.1	適合
		水	0.75時間	27.2	23.9	適合
			1.5時間	52.8	50.3	適合
			6時間	83.0	81.7	適合
		pH7.5 (ホリソルブ-80添加)	1時間	39.2	34.0	適合
			1.5時間	51.1	45.8	適合
			8時間	87.0	83.2	適合
	100min ⁻¹	pH7.5	1時間	38.1	34.8	適合
			1.5時間	51.0	48.6	適合
			8時間	86.7	82.1	適合
	200min ⁻¹	pH7.5	1時間	42.9	31.3	適合
			2時間	63.1	51.2	適合
			8時間	88.2	77.7	適合
溶出試験法 (回転バスケット法)	100min ⁻¹	pH7.5	0.75時間	33.6	30.6	適合
			1時間	48.2	44.3	適合
			4時間	81.0	78.4	適合
	200min ⁻¹	pH7.5	0.75時間	31.4	32.7	適合
			1時間	46.9	44.6	適合
			4時間	80.3	79.1	適合

(n=12)

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⁴⁾

(日局ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩徐放錠の確認試験による。)

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法⁴⁾

(日局ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩徐放錠の定量法による。)

本品20個以上をとり、その質量を精密に量り、粉末とする。ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩($C_{19}H_{28}N_2O_4 \cdot HCl$)約37.5mgに対応する量を精密に量り、移動相を加え、時々振り混ぜながら10分間超音波処理を行う。更によく振り混ぜた後、移動相を加えて正確に50mLとし、遠心分離後、上澄液をろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液8mLを正確に量り、内標準溶液3mLを正確に加えた後、移動相を加えて20mLとし、試料溶液とする。別にロキサチジン酢酸エステル塩酸塩標準品を酸化リン()を乾燥剤として4時間減圧乾燥し、その約38mgを精密に量り、移動相に溶かし、正確に50mLとする。この液8mLを正確に量り、内標準溶液3mLを正確に加えた後、移動相を加えて20mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するロキサチジン酢酸エステルのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

$$\text{ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩}(C_{19}H_{28}N_2O_4 \cdot HCl)\text{の量(mg)} = M_S \times \frac{Q_T}{Q_S}$$

M_S : ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩標準品の秤取量(mg)

内標準溶液 安息香酸ナトリウムの移動相溶液(3→2000)

検出器: 紫外吸光度計

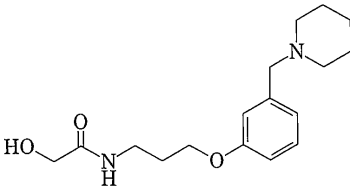
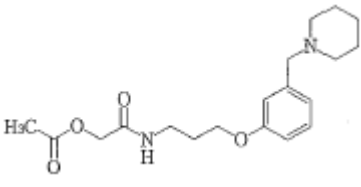
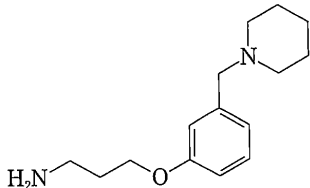
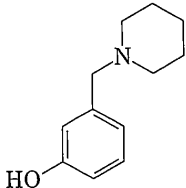
測定波長: 274nm

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物⁴⁾

混在が予想される主な類縁物質には[1]～[4]のようなものがある。個々の類縁物質の許容限度は0.2%以下であり、類縁物質総量は0.5%以下に規定されている。

 [1]	 [2]
 [3]	 [4]

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

．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 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。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。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。

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。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。

3．臨床成績

(1)臨床データパッケージ(2009年4月以降承認品目)

該当しない

(2)臨床効果

該当資料なし

(3)臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4)探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5)検証的試験

1)無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2)比較試験

該当資料なし

3)安全性試験

該当資料なし

4)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

1)使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

．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⁷⁾

H₂ブロッカー：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

2．薬理作用

(1)作用部位・作用機序⁴⁾

ヒスタミンH₂受容体遮断薬。H₂受容体は胃酸分泌に中心的な役割を果たしているため、これを遮断することにより、強力な胃酸分泌抑制作用を現す。

(2)薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

以下の報告がある。³⁾

胃酸分泌抑制作用：

1)基礎分泌

消化性潰瘍患者に25、50mgおよび80mgを経口投与した結果、150～180分後に酸分泌量をそれぞれ80.7、94.8%および97.9%抑制した。

2)刺激分泌

消化性潰瘍患者および健康成人に75mg経口投与した結果、ベタゾール、ペントガストリンおよびインスリン、食事刺激後2時間の総酸分泌量をそれぞれ97.7、83.7、64.4、78.2%抑制した。

3)夜間分泌

消化性潰瘍患者および健康成人の夜間7時間の総酸分泌量を75mg経口投与で95.5%抑制した。

4)24時間分泌

消化性潰瘍患者に1回75mg1日2回(朝食後、就寝前)または1回150mgを1日1回就寝前に投与した結果、胃内のpHは上昇し、特に夜間において顕著であり、pH3以上を示す時間の総和はプラセボより有意に延長した。

ペプシン分泌抑制作用：

消化性潰瘍患者および健康成人へのベタゾール、ペントガストリンおよびインスリン刺激後2時間の総ペプシン分泌量は75mg経口投与でそれぞれ89.8、60.8、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。

胃粘膜増加作用：

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、幽門部の表層粘膜ゲル層の厚さが増加する傾向が認められた。

血清ガストリンに及ぼす影響：

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で有意な変動は認められなかった。

血清プロラクチン等に及ぼす影響：

消化性潰瘍患者に1日150mgを6～8週間の経口投与した結果、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およびコルチゾール値は投与前後で有意な変動は認められなかった。

(3)作用発現時間・作用時間

該当資料なし

以下の報告がある。³⁾

作用発現時間：胃酸分泌 50%抑制濃度(IC_{50} 値)に達する時間

75mg1 日 2 回投与：約 39 分、150mg1 日 1 回投与：約 32 分

作用持続時間：胃酸分泌 50%抑制濃度(IC_{50} 値)の持続性

150mg1 日 1 回投与：20 時間 36 分、75mg1 日 2 回投与：22 時間 50 分

．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

該当資料なし

(2)最高血中濃度到達時間⁸⁾

製 品 名	T _{max} (hr)
塩酸ロキサチジンアセタート錠37.5「KN」	3.1 ± 0.3
塩酸ロキサチジンアセタート錠75「KN」	3.0 ± 0.4

(Mean ± S.D.)

(3)臨床試験で確認された血中濃度⁸⁾

< 生物学的同等性試験 >

塩酸ロキサチジンアセタート錠37.5「KN」:

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン 医薬審第487号(平成9年12月22日付)、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 医薬審発第786号(平成13年5月31日付)

塩酸ロキサチジンアセタート錠37.5「KN」と標準製剤それぞれ2錠及び2カプセル(ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩75mg)を、2剤2期のクロスオーバー法により健康成人男子に水150mLとともに絶食及び摂食後単回経口投与した。第 期と第 期の休薬期間は7日間とした。絶食時は治験薬の投与前、投与0.5、1、2、3、4、6、9、12及び24時間後の計10時点、摂食時は治験薬の投与前、投与0.5、1、2、3、4、6、9、12及び24時間後の計10時点に採血を行い液体クロマトグラフィーにて血漿中脱アセチル体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された(図1、図2、表1)。

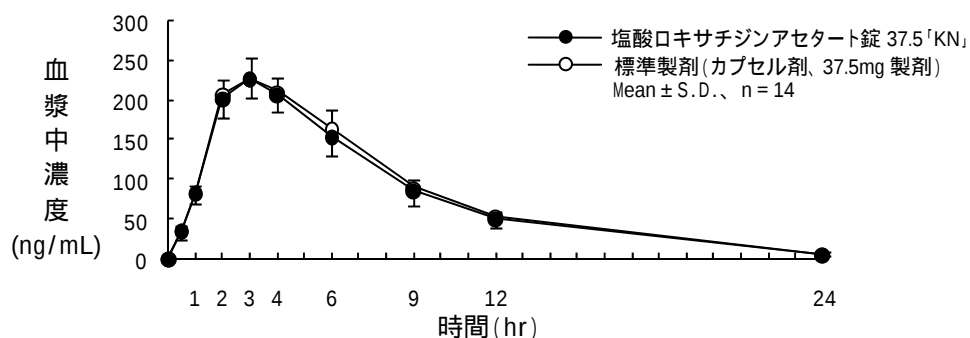


図1 37.5mg錠2錠投与時の脱アセチル体の血漿中濃度推移(絶食時)

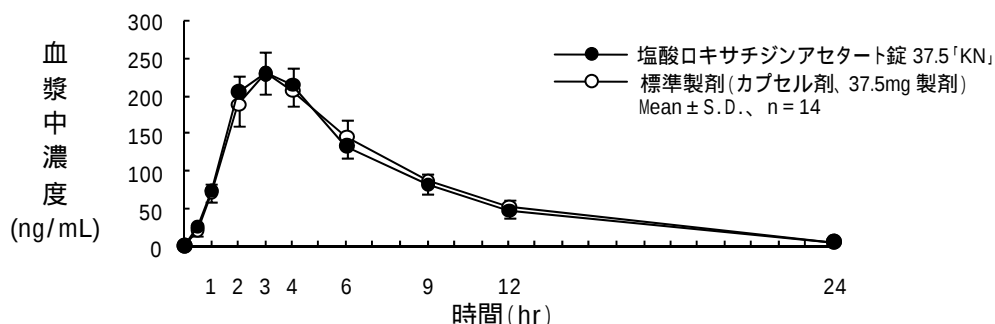


図2 37.5mg錠2錠投与時の脱アセチル体の血漿中濃度推移(摂食時)

表1 薬物動態パラメータ

		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
絶食時	塩酸ロキサチジンアセタート錠 37.5「KN」	1886.0 ± 261.4	228.2 ± 26.1	3.1 ± 0.3	3.9 ± 0.3
	標準製剤(カプセル剤、37.5 mg製剤)	1945.1 ± 200.1	228.1 ± 22.7	2.9 ± 0.3	3.9 ± 0.2
摂食時	塩酸ロキサチジンアセタート錠 37.5「KN」	1796.7 ± 169.3	231.7 ± 27.6	3.1 ± 0.3	4.0 ± 0.3
	標準製剤(カプセル剤、37.5 mg製剤)	1853.3 ± 195.9	231.2 ± 26.9	3.1 ± 0.3	4.0 ± 0.4

(Mean ± S.D.)

血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

塩酸ロキサチジンアセタート錠75「KN」:

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン 医薬審第487号(平成9年12月22日付)、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 医薬審発第786号(平成13年5月31日付)

塩酸ロキサチジンアセタート錠75「KN」と標準製剤それぞれ1錠及び1カプセル(ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩75mg)を、2剤2期のクロスオーバー法により健康成人男子に水150mLとともに絶食及び摂食後単回経口投与した。第1期と第2期の休薬期間は7日間とした。絶食時は治験薬の投与前、投与0.5、1、2、3、4、6、9、12及び24時間後の計10時点、摂食時は治験薬の投与前、投与0.5、1、2、3、4、6、9、12及び24時間後の計10時点に採血を行い液体クロマトグラフィーにて血漿中脱アセチル体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された(図3、図4、表2)。

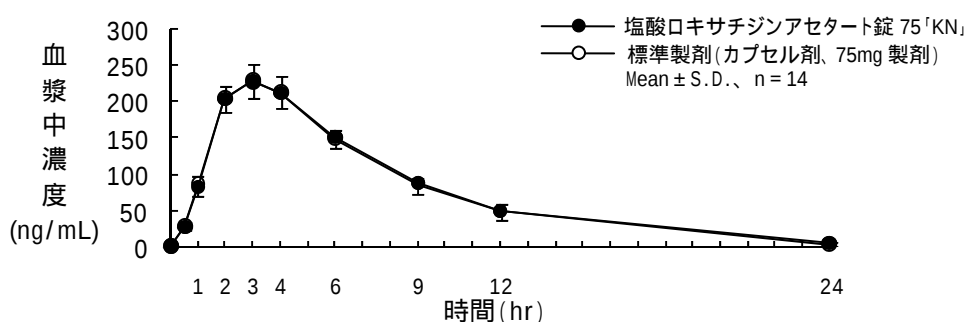


図3 75mg錠1錠投与時の脱アセチル体の血漿中濃度推移(絶食時)

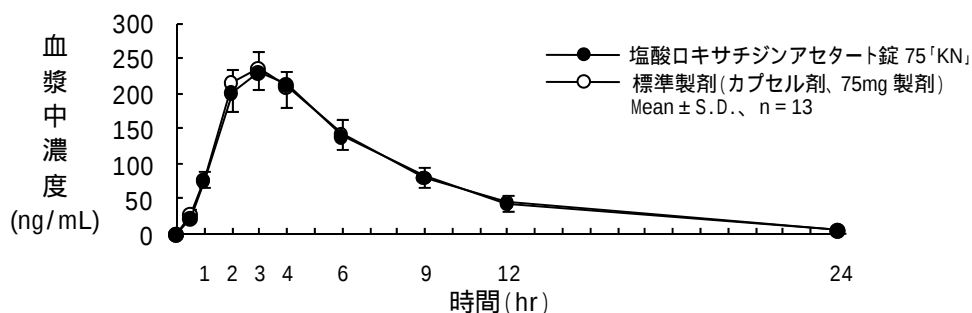


図4 75mg錠1錠投与時の脱アセチル体の血漿中濃度推移(摂食時)

表2 薬物動態パラメータ

		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
絶食時	塩酸ロキサチジンアセタート錠 75「KN」	1863.5 ± 174.4	229.5 ± 21.3	3.0 ± 0.4	3.8 ± 0.2
	標準製剤(カプセル剤、75 mg製剤)	1859.1 ± 219.6	230.3 ± 21.9	3.1 ± 0.3	3.8 ± 0.2
摂食時	塩酸ロキサチジンアセタート錠 75「KN」	1782.5 ± 207.9	232.5 ± 22.3	3.0 ± 0.4	4.0 ± 0.4
	標準製剤(カプセル剤、75 mg製剤)	1806.7 ± 249.2	236.1 ± 24.8	3.0 ± 0.4	3.9 ± 0.3

(Mean ± S.D.)

血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(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)コンパートメントモデル**

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

(4)消失速度定数⁸⁾

		Kel (hr ⁻¹)
塩酸ロキサチジンアセタート錠37.5「KN」	絶食時	0.1774 ± 0.01295
	摂食時	0.1723 ± 0.01096
塩酸ロキサチジンアセタート錠75「KN」	絶食時	0.1826 ± 0.01024
	摂食時	0.1735 ± 0.01472

(5)クリアランス

該当資料なし

(6)分布容積

該当資料なし

(7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

約9%(平衡透析法) 腎機能障害患者においても同程度であったとの報告がある。³⁾

3．吸収

該当資料なし

以下の報告がある。³⁾

吸収部位：主として腸管

4．分布

(1)血液 - 脳関門通過性

該当資料なし

以下の報告がある。³⁾

< 参考 >

ラットに¹⁴Cロキサチジン酢酸エステル塩酸塩を経口、静脈内投与した結果、放射活性は肝臓、腎臓、小腸および胃において高く、脳への移行は少なかった。

(2)血液 - 胎盤関門通過性

該当資料なし

臍帯血漿中濃度は母体静脈血漿中濃度の約60%、羊水への移行量は投与量の0.3%以下であったとの報告がある。³⁾

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

以下の報告がある。³⁾

< 参考 >

授乳期ラット：乳汁中濃度は血漿中の約2倍、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

以下の報告がある。²⁾

腰椎麻酔患者に150mgを経口投与したときの髄液 - 血漿濃度比(C_{CSF}/C_P)：0～0.089 (外国人データ)。

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

以下の報告がある。³⁾

< 参考 >

ラットに¹⁴Cロキサチジン酢酸エステル塩酸塩を経口、静脈内投与した結果、放射活性は肝臓、腎臓、小腸および胃において高く、脳への移行は少なかった。投与経路および性による分布パターンの差異は認められず、連続投与による蓄積性は認められなかった。

5．代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

以下の報告がある。³⁾

代謝部位：肝臓

代謝経路：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。主代謝物は脱アセチル体であり、尿中排泄率は投与量の約55%を占めていた。次いで多い代謝物はカルボン酸誘導体で投与量の約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)。

(2)代謝に関与する酵素（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

該当資料なし

脱アセチル体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との報告がある。³⁾

(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

該当資料なし

以下の報告がある。³⁾

排泄部位：腎

(2)排泄率

該当資料なし

24時間以内に投与量の約70%が尿中に排泄されるとの報告がある。³⁾

(3)排泄速度

該当資料なし

以下の報告がある。³⁾

< 参考 >

ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩75mg投与したときの尿中排泄速度の最大値は、脱アセチル体が投与1時間後に8%/hr、カルボン酸誘導体が投与5時間後に1.2%/hrであった。

7 . 透析等による除去率

該当資料なし

以下の報告がある。³⁾

血液透析：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)67ng/mL、透析終了時38ng/mLであった。(この結果より算出した除去率は43.3%である)。37.5、75mgを経口投与した場合の平均透析除去率はそれぞれ33.3、35.7%であり、透析前の血中濃度の高低には影響されなかった。

．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

「 ．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。]
- (4)高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

6．重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。

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

8．副作用

(1)副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 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、適切な処置を行うこと。
- 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) **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)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)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) **アナフィラキシー様症状**：他の H_2 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_2 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_2 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_2 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

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。

	頻 度 不 明
過敏症	発疹、痒感等
血 液	好酸球数増多、白血球数減少、貧血
消化器	便秘、下痢、悪心、腹部膨満感、口渇等
肝 臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP 上昇、LDH 上昇、肝機能異常等
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 H_2 受容体拮抗剤で、痙攣があらわれるとの報告がある。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(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

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

(1) 重大な副作用（頻度不明）

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) **アナフィラキシー様症状**：他の H_2 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。

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。

	頻 度 不 明
過敏症	発疹、瘙痒感等

9 . 高齢者への投与

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。]

10 . 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (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

小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験が少ない。）

12 . 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13 . 過量投与

該当しない

14 . 適用上の注意

適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

15．その他の注意

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

・非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験（「 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

該当資料なし

(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

該当資料なし

以下の報告がある。³⁾

		LD ₅₀		(mg/kg)	
投与経路	動物種	マウス		ラット	
		♂	♀	♂	♀
経口		625	509	755	787
皮下		440	384	652	595
静脈内		83	94	110	110

(2)反復投与毒性試験

該当資料なし

以下の報告がある。³⁾

亜急性毒性：

ラットに100、330、490、740、1,100mg/kgを1ヵ月間経口投与した結果、490mg/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。イヌに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。

慢性毒性：

ラットに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。イヌに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。

(3)生殖発生毒性試験

該当資料なし

以下の報告がある。³⁾

妊娠前・妊娠初期投与試験：

ラット(雌雄)に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。

器官形成期投与試験：

ラットに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、出生児の成長および分化にも影響がみられなかった。ウサギに25、100、400mg/kgを経口投与した結果、400mg/kg投与群の少数例に流産がみられたが、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。

周産期・授乳期投与試験：

ラットに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、出生児の成長分化およ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

該当資料なし

以下の報告がある。³⁾

がん原性試験：

ラットに125および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。

抗原性試験：

単独投与時およ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反応および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。

変異原性試験：

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およ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。

．管理的事項に関する項目

1．規制区分

製 剤：塩酸ロキサチジンアセター錠 37.5「KN」 該当しない

塩酸ロキサチジンアセター錠 75「KN」 該当しない

有効成分：ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩 劇薬

2．有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外箱に表示）（安定性試験結果に基づく）

3．貯法・保存条件

貯法：室温保存

4．薬剤取り扱い上の注意点

(1)薬局での取り扱いについて

該当しない

(2)薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「 ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 14.適用上の注意」参照

5．承認条件等

該当しない

6．包装

塩酸ロキサチジンアセター錠37.5「KN」：

PTP：100 錠(10錠×10シート)

バラ：500 錠

塩酸ロキサチジンアセター錠75「KN」：

PTP：100 錠(10錠×10シート)、1000錠(10錠×100シート)

バラ：500 錠

7.容器の材質

PTP包装

シート：ポリ塩化ビニル(PVC)、アルミ箔(金属)

ピロー：ポリエチレン(PE)、ポリプロピレン(PP)

箱：紙

バラ包装

キャップ：ポリプロピレン(PP)

パッキン、ボトル、詰め物：ポリエチレン(PE)

箱：紙

8．同一成分・同効薬

同一成分薬：アルタットカプセル37.5・アルタットカプセル75(あすか製薬株式会社＝武田薬品工業株式会社)

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

該当資料なし

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
塩酸ロキサチジンアセタート錠37.5「KN」	2005年3月8日	21700AMZ00385000
塩酸ロキサチジンアセタート錠75「KN」	2005年3月8日	21700AMZ00386000

11. 薬価基準収載年月日

製品名	薬価基準収載年月日
塩酸ロキサチジンアセタート錠37.5「KN」	2005年7月8日
塩酸ロキサチジンアセタート錠75「KN」	2005年7月8日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

製品名	HOT(9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
塩酸ロキサチジンアセタート錠37.5「KN」	116645301	2325004F1029	620002690
塩酸ロキサチジンアセタート錠75「KN」	116646001	2325004F2025	620002691

17. 保険給付上の注意

本剤は、保険診療上の後発医薬品である。

. 文献

1 . 引用文献

- 1) 医薬品製造指針 追補 2004
- 2) (財)日本公定書協会編：医療用医薬品品質情報 (Orange Book) №9
- 3) (財)日本公定書協会編：日本薬局方医薬品情報 2011 (JPDI)
- 4) 第十六改正日本薬局方解説書
- 5) 小林化工株式会社・社内資料(安定性試験)
- 6) 小林化工株式会社・社内資料(溶出試験)
- 7) JAPAN DRUGS 編：日本医薬品総覧 2008～2009
- 8) 小林化工株式会社・社内資料(生物学的同等性試験)

2 . その他の参考文献

．参考資料

１．主な外国での発売状況

該当資料なし

２．海外における臨床支援情報

該当資料なし

・ 備考

その他の関連資料

承認申請に際し、準拠又は参考とした通知名

- ・ 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン 医薬審第487号(平成9年12月22日)
- ・ 医薬品の承認申請について 医薬発第481号(平成11年4月8日)
- ・ 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 医薬審発第786号(平成13年5月31日)

付表

医薬発第 481 号(平成 11 年 4 月 8 日)に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2-(1) 医療用医薬品より改変

		新有効成分含有製 剤（先発医薬品）	その他の医薬品 （後発医薬品）	剤形追加に係る医 薬品 （後発医薬品）
イ起源又発見の経 緯及び外国にお ける使用状況等 に関する資料	1 起源又は発見の 経緯	○	×	○
	2 外国における使 用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医 薬品との比較検 討等	○	×	○
ロ物理化学的性質 並びに規格及び 試験方法等に関 する資料	1 構造決定	○	×	×
	2 物理化学的性質 等	○	×	×
	3 規格及び試験方 法	○	○	○
ハ安定性に関する 資料	1 長期保存試験	○	×	
	2 苛酷試験	○	×	
	3 加速試験	○	○	○
ニ急性毒性、亜急 性毒性、慢性毒 性、催奇形性そ の他の毒性に関 する資料	1 単回投与毒性	○	×	×
	2 反復投与毒性	○	×	×
	3 生殖発生毒性	○	×	×
	4 変異原性	○	×	×
	5 がん原性		×	×
	6 局所刺激性		×	×
	7 その他の毒性		×	×
ホ薬理作用に関す る資料	1 効力を裏付ける 試験成績	○	×	×
	2 一般薬理	○	×	×
ヘ吸収、分布、代 謝、排泄に関す る資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
ト臨床試験の成績 に関する資料	臨床試験成績	○	×	×

○：添付、×：添付不要、 ：個々の医薬品により判断される

製造販売元



〒919-0603 福井県あわら市矢地5-15