

小林化工（株）のイトラコナゾール回収事案について

令和2年12月10日
医薬安全対策課
監視指導・麻薬対策課

1 端緒

- 12月1日以降、岐阜、大阪、佐賀の薬局より小林化工株式会社（以下「同社」という。）に対し、同社が製造販売する抗真菌剤（爪白癬等の治療薬）を服用後、ふらつき、めまい、意識障害等の副作用情報が複数報告。
- 同社において製造記録を確認したところ、抗真菌剤に睡眠誘導剤の混入が発覚。
- 12月4日、同社より厚労省に連絡。同日夕刻、該当品（1ロット）のクラスⅠ回収を発表。同時刻、福井県庁において記者会見を実施。

2 回収概要（※製品詳細は別添参照）

企業名：小林化工株式会社（福井県）
製品名：イトラコナゾール錠 50「MEEK」
成分名：イトラコナゾール
回収対象ロット：T O E G O 8（100錠包装 929箱）

3 健康被害等の概要

- イトラコナゾール錠 50「MEEK」に睡眠誘導剤の成分であるリルマザホン塩酸塩水和物が混入。混入量は1錠あたり5mg。
 - ※ 成書によれば、ベンゾジアゼピン系薬剤は安全域が広く、ヒトでの推定致死量は0.05～0.5g/kgとされている。（急性中毒処置の手引 第三版）
- 混入したリルマザホン塩酸塩水和物の影響によるものと考えられる患者の健康被害事例※（84症例）を収集（12月9日11時時点）
 - ※ ふらつき、めまい、意識消失、強い眠気等が生じているほか、これに伴う自動車事故や転倒についても報告あり。

4 対応状況等

- 12月5日、同社は販売会社等を通じ、
 - ① 該当ロットが納入された全ての医療機関・薬局に対し情報提供
 - ② 該当ロットを交付された全ての患者への連絡を依頼併せて、医療機関と患者に対する案内※を同社 HP に掲載
- ※ 自動車の運転や危険を伴う機械の操作は中止するよう、周知。健康被害の発生状況についても併せて案内。
- 同日、国から医療機関等へ、メディナビを通じ情報発信。
- 12月6日、国から同社に対し、
 - ① 全ての患者への連絡及び情報提供の徹底の再周知
 - ② 患者への情報提供の状況報告を指示。
- 12月7日、回収対象品（イトラコナゾール錠 50「MEEK」ロット T0EG08。）以外の全てのイトラコナゾール製剤（クラス I 回収以外の全ロット、同 100mg 製剤及び 200mg 製剤）について、承認書にない製造行程を実施していたことが判明したとして、回収に着手（クラス II）。
- 12月8日、同社は新聞 38 紙に社告を掲載（改めて該当ロットの服用を中止するよう周知）。併せて、患者向け FAQ を企業 HP に掲載。

了

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示

経口抗真菌剤

処方箋医薬品^{注)}

イトラコナゾール錠 50「MEEK」 イトラコナゾール錠 100「MEEK」 イトラコナゾール錠 200「MEEK」

ITRACONAZOLE Tablets 50「MEEK」・100「MEEK」・200「MEEK」
イトラコナゾール錠

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

	50「MEEK」	100「MEEK」	200「MEEK」
承認番号	21600AMZ00346000	21600AMZ00347000	22000AMX01251000
薬価収載	2004年7月	2004年7月	2008年7月
販売開始	2004年7月	2004年7月	2008年7月
効能追加	2010年4月	2010年4月	2010年4月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) ピモジド、キニジン、ベプリジル、トリアゾラム、シンバスタチン、アゼルニジピン、ニソルジピン、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン、バルデナフィル、エプレレノン、プロナンセリン、シルデナフィル(レバチオ)、タダラフィル(アドシルカ)、アスナプレビル、パニプレビル、スポレキサント、イブルチニブ、チカグレロル、アリスキレン、ダビガトラン、リバーロキサパン、リオシグアトを投与中の患者[「相互作用」の項参照]
- (2) 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者[「相互作用」の項参照]
- (3) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- (4) 重篤な肝疾患の現症、既往歴のある患者[不可逆的な肝障害におちいるおそれがある。]
- (5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

【適応症】

- ・内臓真菌症(深在性真菌症)
真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎
- ・深在性皮膚真菌症
スポロトリコーシス、クロモミコーシス
- ・表在性皮膚真菌症(爪白癬以外)
白 癬：体部白癬、股部白癬、手白癬、足白癬、頭部白癬、ケルスス禿瘡、白癬性毛瘡
カンジダ症：口腔カンジダ症、皮膚カンジダ症、爪カンジダ症、カンジダ性爪囲爪炎、カンジダ性毛瘡、慢性皮膚粘膜カンジダ症
癬風、マラセチア毛包炎
- ・爪白癬

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

表在性皮膚真菌症に対しては、難治性あるいは汎発性の病型に使用すること。

【組成・性状】

品 名	イトラコナゾール錠50「MEEK」	イトラコナゾール錠100「MEEK」	イトラコナゾール錠200「MEEK」
成分・含量	1錠中、日局イトラコナゾール50mg含有	1錠中、日局イトラコナゾール100mg含有	1錠中、日局イトラコナゾール200mg含有
添加物	結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、デンプン、グリコール酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール400、その他3成分	結晶セルロース、含水二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、ヒプロメロース、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、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	結晶セルロース、含水二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、ヒプロメロース、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、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
性 状	白色のフィルムコート錠	片面割線入りの白色のフィルムコート錠	片面割線入りの白色のフィルムコート錠
大 き さ	直径：約8.2mm 厚さ：約5.6mm 重量：約230mg	直径：約11.1mm 厚さ：約5.6mm 重量：約460mg	直径：約11.1mm 厚さ：約5.6mm 重量：約472mg
外 形			
識別コード	MK 12	MK 13	MK 29

【効能・効果】

【適応菌種】

皮膚糸状菌(トリコフィトン属、ミクロスポルム属、エピデルモフィトン属)、カンジダ属、マラセチア属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、スポロトリックス属、ホンセカエア属

【用法・用量】

- ・内臓真菌症(深在性真菌症)：
通常、成人にはイトラコナゾールとして100～200mgを1日1回食直後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、イトラコナゾール注射剤からの切り替えの場合、1回200mgを1日2回(1日用量400mg)食直後に経口投与する。
- ・深在性皮膚真菌症：
通常、成人にはイトラコナゾールとして100～200mgを1日1回食直後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は200mgとする。
- ・表在性皮膚真菌症(爪白癬以外)：
通常、成人にはイトラコナゾールとして50～100mgを1日1回食直後に経口投与する。ただし、爪カンジダ症及びカンジダ性爪囲爪炎に対しては、100mgを1日1回食直後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は200mgとする。
- ・爪白癬(パルス療法)：
通常、成人にはイトラコナゾールとして1回200mgを1日2回(1日量400mg)食直後に1週間経口投与し、その後3週間休薬する。これを1サイクルとし、3サイクル繰り返す。なお、必要に応じ適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 1. 爪白癬(パルス療法)：
 - ・本剤は投与終了後も爪甲中に長期間貯留することから、効果判定は爪の伸長期間を考慮して行うこと。
 - ・本剤は抗菌薬であるため、新しい爪が伸びてこない限り、一旦変色した爪所見を回復させるものではない。
 - ・減量時の有効率に関しては、「臨床成績」の項を参照のこと。

2. 本剤はイトリゾール内用液と生物学的に同等ではなく、イトリゾール内用液はバイオアベイラビリティが向上しているため、本剤からイトリゾール内用液に切り替える際には、イトラコナゾールの血中濃度(AUC、Cmax)の上昇による副作用の発現に注意すること。また、イトリゾール内用液の添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンに起因する胃腸障害(下痢、軟便等)の発現に注意すること。

一方、イトリゾール内用液から本剤への切り替えについては、イトラコナゾールの血中濃度が低下することがあるので、イトリゾール内用液の添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンに起因する胃腸障害(下痢、軟便等)による異常を認めた場合などを除き、原則として切り替えを行わないこと。

【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) 薬物過敏症の既往歴、アレルギー既往歴のある患者
- (2) 肝障害のある患者[肝障害を悪化させるおそれがある。]
- (3) 腎障害のある患者[本剤及び代謝物等の排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある。]
- (4) うっ血性心不全又はその既往歴のある患者[うっ血性心不全の悪化又は再発を来すおそれがある(「重要な基本的注意」]、「重大な副作用」の項参照)。]

* (5) ワルファリンを投与中の患者(「重要な基本的注意」]、「相互作用」の項参照)

- (6) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与に際しては、肝疾患の既往歴、薬物過敏症、アレルギー既往歴等について十分な問診を行い、これらの現症又は既往歴のある患者については、投与中止又は慎重投与について考慮すること。
- (2) 本剤の長期間投与に際しては、**肝機能検査を定期的に行う**ことが望ましい。
- (3) 虚血性心疾患、基礎心疾患(弁膜症等)、慢性閉塞性肺疾患、腎不全、その他の浮腫性疾患等うっ血性心不全を起こすおそれのある患者に対して本剤を投与する場合には、その危険性について十分に説明するとともに、下肢浮腫、呼吸困難等の異常が認められた場合には直ちに受診するよう患者を指導すること(「慎重投与」]、「重大な副作用」の項参照)。

* (4) 本剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇を来した症例が報告されている。本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認し、ワルファリンと併用する場合は、プロトンポンプ時間測定及びトロネボテストの回数を増やすなど慎重に投与すること(「相互作用」の項参照)。

- (5) 爪カンジダ症、カンジダ性爪囲爪炎に対して、長期(6ヵ月程度)にわたって投与しても症状の改善が認められない場合には、本剤の投与を中止する。

- (6) 内臓真菌症において、イトラコナゾール注射剤から本剤400mg/日長期継続投与へ切り替えた場合、高い血中濃度が持続するので、投与期間中には、血液検査、肝機能検査、血中電解質検査等を定期的に行うことが望ましい。

3. 相互作用

本剤は、主に肝チトクロームP450 3A4(CYP3A4)によって代謝される。また、本剤は、CYP3A4及びP糖蛋白に対して阻害作用を示す。他の薬剤との相互作用はすべての薬剤との組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤による治療中に新たに本剤を併用したり、本剤による治療中に新たに他の薬剤を併用する場合には、患者の状態を十分観察し、慎重に投与すること。また、

本剤投与終了後の血漿中薬物濃度は、本剤の投与量及び投与期間に応じて徐々に低下するため、本剤によって代謝が影響される薬剤の投与開始に際しては患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。なお、パルス療法中の患者において休業期間中に新たに他の薬剤を併用する場合にも、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビモジド オーラップ キニジン 硫酸キニジン ペブリジル ペブリコール	これらの薬剤の血中濃度上昇により、QT延長が発現する可能性がある。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
トリアゾラム ハルシオン	トリアゾラムの血中濃度上昇、作用の増強、作用時間の延長があらわれることがある。	
シンバスタチン リボバス	シンバスタチンの血中濃度上昇により、横紋筋融解症があらわれやすくなる。	
アゼルニジピン カルブロック レザルタス配合錠 ニソルジピン バイミカード	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。	
エルゴタミン クリアミン配合錠 ジヒドロエルゴタミン ジヒデルゴット エルゴメトリン エルゴメトリンマ レイン酸塩注 メチルエルゴメトリン メテルギン	これらの薬剤の血中濃度上昇により、血管攣縮等の副作用が発現するおそれがある。	
バルデナフィル レビトラ	バルデナフィルのAUCが増加しCmaxが上昇するとの報告がある。	
エプレレノン セララ	エプレレノンの血中濃度を上昇させるおそれがある。	
プロナセリン ロナセン	プロナセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
シルデナフィル レバチオ	シルデナフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある(シルデナフィルとリトナビルの併用により、シルデナフィルのCmax及びAUCがそれぞれ3.9倍及び10.5倍に増加したとの報告がある)。	
タダラフィル アドシルカ	タダラフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある(タダラフィルとケトコナゾールの併用により、タダラフィルのAUC及びCmaxがそれぞれ312%及び22%増加したとの報告がある)。	
** アスナブレビル スンベブラ、ジメ ンシー配合錠	アスナブレビルの血中濃度が上昇し、肝臓に関連した副作用が発現、重症化するおそれがある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
パニプレビル パニヘップ	パニプレビルの血中濃度が上昇し、悪心、嘔吐、下痢の発現が増加するおそれがある。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
スボレキサント ベルソムラ	スボレキサントの作用を著しく増強させるおそれがある。	
* イブチニブ イムブルピカ	イブチニブの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。	
** チカグレロル ブリリント	チカグレロルの血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大するおそれがある。	
アリスキレン ラジレス	イトラコナゾールカプセルの併用投与(空腹時)により、アリスキレンのCmax及びAUCがそれぞれ約5.8倍及び約6.5倍に上昇したとの報告がある。	本剤のP糖蛋白阻害作用により、アリスキレンの排泄が阻害されると考えられる。
ダビガトラン プラザキサ	ダビガトランの血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大することがある。	本剤のP糖蛋白阻害作用により、ダビガトランの排泄が阻害されると考えられる。
リバーロキサバン イグザレルト	リバーロキサバンの血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大するおそれがある(リバーロキサバンとケトコナゾールの併用により、リバーロキサバンのAUC及びCmaxがそれぞれ158%及び72%増加したとの報告がある)。	本剤のCYP3A4及びP糖蛋白阻害作用により、リバーロキサバンの代謝及び排泄が阻害され、抗凝固作用が増強されると考えられる。
リオシグアト アデムパス	リオシグアトの血中濃度を上昇させるおそれがある(リオシグアトとケトコナゾールの併用により、リオシグアトのAUC及びCmaxがそれぞれ150%及び46%増加し、また、消失半減期が延長し、クリアランスも低下したとの報告がある)。	本剤のCYP3A4及びP糖蛋白阻害作用により、リオシグアトのクリアランスが低下することが考えられる。

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
併用により、下記の薬剤の血中濃度を上昇させることがあるので、併用する場合には、必要に応じて下記の薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。		
アトルバスタチン	横紋筋融解症があらわれやすくなる。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤(ビンクリスチン等)	ピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤の副作用が増強されることがある。	
メチルプレドニゾロン デキサメタゾン ブデソニド	これらの薬剤の副作用が増強されることがある。	
コルヒチン	コルヒチンの作用が増強されることがある。 なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者には、本剤を併用しないこと。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジソピラミド	ジソピラミドの血中濃度上昇により、QT延長が発現する可能性がある。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ベンゾジアゼピン系薬剤 ミダゾラム プロチゾラム アルプラゾラム	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。	
抗精神病薬 ハロペリドール アリピプラゾール ペロスピロン クエチアピン	・本剤とアリピプラゾールの併用により、アリピプラゾールのCmax、AUC、t _{1/2} がそれぞれ19.4%、48.0%、18.6%増加したとの報告がある。 ・本剤とペロスピロンの併用により、ペロスピロンのCmax及びAUCがそれぞれ5.7倍及び6.8倍増加したとの報告がある。	
免疫抑制剤 シクロスポリン タクロリムス水和物		
抗悪性腫瘍剤 ドセタキセル水和物 エベロリムス テムシロリムス ゲフィチニブ ダサチニブ エルロチニブ ラパチニブ ボルテゾミブ イマチニブ スニチニブ		・本剤とオキシコドンの併用により、オキシコドンのクリアランスが32%減少し、AUCが51%増加したとの報告がある(オキシコドン注射剤)。また、オキシコドンのAUCが144%上昇したとの報告がある(オキシコドン経口剤)。
オピオイド系鎮痛剤 フェンタニル オキシコドン メサドン		
* ブレネルフィン セレギリン ガランタミン モザバブタン トルバブタン エレクトリブタン サルメテロール シクレソニド フルチカゾン アプレピタント イミダフェナシン ソリフェナシン トルテロジン シロスタゾール シナカルセト エバスチン サキナビル ダルナビル マラビロク オキシブチニン ドンペリドン	・トルバブタンとの併用が避けられない場合は、トルバブタンの減量あるいは、低用量から開始するなど用量に注意すること。 ・本剤とイミダフェナシンの併用により、イミダフェナシンのCmax及びAUCがそれぞれ1.32倍及び1.78倍増加したとの報告がある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シルデナフィル バイアグラ	シルデナフィルとエリスロマイシンの併用によりシルデナフィルのCmax、AUCの増加が認められたとの報告がある。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
タダラフィル シアリス ザルティア	タダラフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある(タダラフィルとケトコナゾールの併用により、タダラフィルのAUC及びCmaxがそれぞれ312%及び22%増加したとの報告がある)。	
* ワルファリン	ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇があらわれることがある(「重要な基本的注意」の項参照)。	
シメプレビル	シメプレビルの血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、本剤とシメプレビルを併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	
アキシチニブ	アキシチニブの血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがある。やむを得ず併用する際にはアキシチニブの減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	
フェソテロジン	活性代謝物5-HMTの血漿中濃度の上昇に伴い効果や副作用の増強が予想される。	
ボセンタン	ボセンタンの血中濃度が上昇し、ボセンタンの副作用が発現しやすくなるおそれがある。	
ジヒドロピリジン系Ca拮抗剤 (ニフェジピン、ニルバジピン、フェロジピン等) ベラパミル	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。また、心機能が低下する可能性がある。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。また、両剤の心抑制作用が増強する可能性がある。
イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。	本剤のCYP3A4阻害作用により、イリノテカンの活性代謝物の無毒化が阻害されると考えられる。
ニロチニブ	ニロチニブの血中濃度が上昇し、QT延長があらわれることがある。	本剤のCYP3A4及びP糖蛋白阻害作用により、ニロチニブの代謝及び排泄が阻害されると考えられる。
アビキサバン	アビキサバンの血中濃度を上昇させることがある。	本剤のCYP3A4及びP糖蛋白阻害作用により、アビキサバンの代謝及び排泄が阻害されると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン ブスルファン	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。 本剤とブスルファンの併用により、ブスルファンのクリアランスが20%減少したとの報告がある。	機序不明
併用により、本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には、必要に応じて本剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。		
クラリスロマイシン リトナビル ホスアンプレナビル/ リトナビル エリスロマイシン シプロフロキサシン	本剤の血中濃度が上昇することがある。 本剤とシプロフロキサシンの併用により、イトラコナゾールのCmax及びAUCがそれぞれ53.13%及び82.46%増加したとの報告がある。	これらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
併用により、相互の血中濃度に影響を及ぼすことがあるので、併用する場合には、必要に応じて本剤又は下記の薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。		
インジナビル テラプレビル	本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤及びこれらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、血中濃度の変化が起こる場合がある。
ダルナビル/リトナビル	本剤又はダルナビルの血中濃度が上昇する可能性がある(ダルナビル/リトナビルとケトコナゾールの併用により、ダルナビルとケトコナゾールの血中濃度の上昇が認められたとの報告がある)。	
カルバマゼピン エトラビルン リファブチン	本剤の血中濃度が低下することがある。 また、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導により、本剤の肝代謝が促進される。また、本剤のCYP3A4に対する阻害作用によりこれらの薬剤の代謝が阻害される。
併用により、本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には、必要に応じて本剤の投与量、両剤の投与間隔を調節するなど注意すること。		
リファンピシン フェニトイン イソニアジド フェノバルビタール エファビレンツ ネビラピン	本剤の血中濃度が低下することがある。 本剤とネビラピンの併用により、本剤のCmax、AUC及びt _{1/2} がそれぞれ38%、61%及び31%減少したとの報告がある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導により、本剤の肝代謝が促進される。
H ₂ 遮断薬	本剤の血中濃度が低下することがある。 併用する場合には両剤の投与間隔をできる限りあけるなど慎重に投与すること。	酸分泌量低下のため本剤の消化管での溶解性が低下し、吸収が低下することがある。
プロトンポンプ阻害剤 (オメプラゾール等)	本剤の血中濃度が低下することがある。	
制酸剤 (乾燥水酸化アルミニウムゲル等)	本剤と制酸剤の併用により、本剤のCmax及びAUCがそれぞれ70%及び66%減少したとの報告がある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
併用により、下記の薬剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には、必要に応じて下記の薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。		
メロキシカム	本剤とメロキシカムの併用により、メロキシカムのCmax及びAUCがそれぞれ64%及び37%減少したとの報告がある。	本剤がメロキシカムの消化管からの吸収を抑制すると考えられる。

4. 副作用

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。

(1)重大な副作用(頻度不明)

- 1)うっ血性心不全、肺水腫：**うっ血性心不全、肺水腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、下肢浮腫、呼吸困難等の症状に注意し、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。
- 2)肝障害、胆汁うっ滞、黄疸：**肝障害、胆汁うっ滞、黄疸等があらわれることがあるので、食欲不振、嘔気、嘔吐、倦怠感、腹痛、褐色尿等の症状に注意し、定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 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)、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎、多形紅斑：**中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎(紅皮症)、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4)ショック、アナフィラキシー：**ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、冷汗、血圧低下、呼吸困難、胸内苦悶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。
- 5)間質性肺炎：**間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	頻 度 不 明
感染症	鼻炎
過敏症	血管浮腫
代謝・栄養	低カリウム血症
循環器	不整脈、心室性期外収縮、房室ブロック、動悸、狭心症発作、徐脈、心電図異常、血管障害、血圧上昇、頻脈、高血圧、低血圧
消化器	腹痛、嘔気、便秘、下痢、嘔吐、消化不良、食欲不振、鼓腸放屁、おくび、舌炎、口内炎、腹部腰背部痛、軟便、腹部不快感、口腔内痛、歯周炎、胃炎、胃十二指腸潰瘍
肝 臓	肝機能異常、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、LDH増加、 γ -GTP増加、Al-P増加、血中ビリルビン増加、LAP増加
呼吸器	咽喉頭疼痛、呼吸困難、咳嗽
皮 膚	発疹、掻痒症、紅斑性発疹、脱毛、蕁麻疹、光線過敏性反応、白血球破砕性血管炎、湿疹、皮膚乾燥、皮膚腫脹
精神神経系	倦怠感、肩こり、不眠、めまい、頭痛、末梢神経障害、眠気、錯感覚、感覚鈍麻、不安、傾眠、発声障害、錯乱状態、振戦

	頻 度 不 明
腎 臓	BUNの上昇、尿蛋白及び尿糖の陽性、腎障害、頻尿、尿失禁、血尿、尿検査異常、尿円柱、尿量減少、腎機能検査値異常 ¹⁾ 、腎尿細管障害
血 液	好酸球増多、白血球減少、血小板減少、貧血、白血球増多、顆粒球減少、好中球減少
生殖器	月経異常、勃起不全
その他	浮腫、発熱、ほてり、味覚異常、耳鳴、難聴、胸痛、血清病、視覚障害(霧視、複視を含む)、筋痛、関節痛、悪寒、異常感、無力症、腫脹、自傷、体重増加、高血糖、多汗症、顔面浮腫
臨床検査	トリグリセライドの上昇、血清尿酸上昇、血清カリウムの上昇、血中アミラーゼ増加、総蛋白増加、総コレステロール増加、血中リン増加、血中コレステロール減少、血中ナトリウム減少、CRP増加、CK(CPK)増加

注) イトリゾール内用液の国内臨床試験において認められた以下の事象を含む：尿中 β_2 ミクログロブリン増加、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、尿中 α_1 ミクログロブリン増加、尿検査異常

5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、消化器症状等副作用(「副作用」の項参照)があらわれた場合は減量又は休薬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投与しないこと。
[動物実験(ラット、マウス)で催奇形性が報告されている。]
- (2)授乳中の婦人には本剤投与中の授乳を避けさせること。
[ヒトで母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

小児への投与は使用例が限られており、重症な感染症例で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使用すること。

8. 過量投与

徴候、症状：高用量のイトラコナゾールを服用した患者の転帰に関するデータは限られている。イトラコナゾール1000mgから3000mgまでを経口投与した場合に認められた有害事象は推奨用量を投与した場合と類似している。
処置：過量投与した場合には応急措置を取ること。特別な解毒剤はないが、必要に応じて胃洗浄や活性炭の投与など適切な処置を行うこと。なお、本剤は血液透析によって除去できない。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

類似化合物(ミコナゾール)では血糖降下剤との併用により、著しい血糖低下が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

<生物学的同等性試験>

1. イトラコナゾール錠50「MEEK」

イトラコナゾール錠50「MEEK」と標準製剤を、クロスオーバー法により1錠及び1カプセル(イトラコナゾール50mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、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、表1)。¹⁾

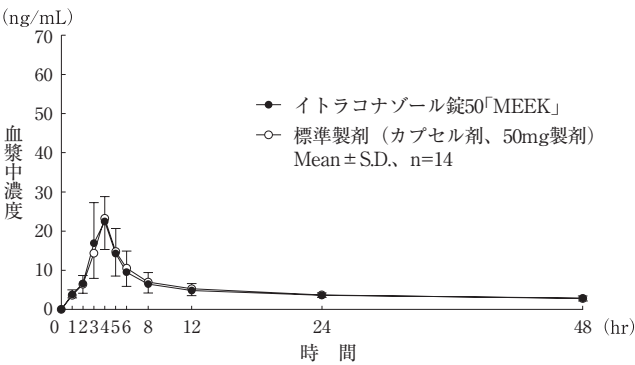


図1 50mg投与時のイトラコナゾールの血漿中濃度推移

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→48hr} (ng・hr/mL)	C max (ng/mL)	T max (hr)	T _{1/2} (hr)
イトラコナゾール錠50「MEEK」	234.6 ± 35.5	26.7 ± 7.6	3.8 ± 0.6	19.4 ± 4.9
標準製剤 (カプセル剤、50mg製剤)	238.3 ± 36.4	24.8 ± 5.4	3.9 ± 0.5	18.2 ± 3.6

(Mean ± S.D., n=14)

2. イトラコナゾール錠100「MEEK」

イトラコナゾール錠100「MEEK」と標準製剤を、クロスオーバー法により1錠及び2カプセル(イトラコナゾール100mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、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2、表2)。¹⁾

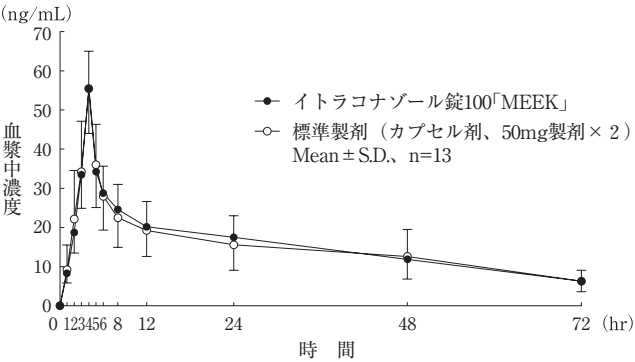


図2 100mg投与時のイトラコナゾールの血漿中濃度推移

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→72hr} (ng・hr/mL)	C max (ng/mL)	T max (hr)	T _{1/2} (hr)
イトラコナゾール錠100「MEEK」	1103.7 ± 321.5	55.9 ± 10.9	3.9 ± 0.3	26.8 ± 6.4
標準製剤 (カプセル剤、50mg製剤×2)	1076.9 ± 427.1	56.4 ± 10.1	3.8 ± 0.4	26.9 ± 8.3

(Mean ± S.D., n=13)

3. イトラコナゾール錠200「MEEK」

イトラコナゾール錠200「MEEK」と標準製剤を、クロスオーバー法により1錠及び4カプセル(イトラコナゾール200mg)健康成人男子に摂食後単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、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、表3)。¹⁾

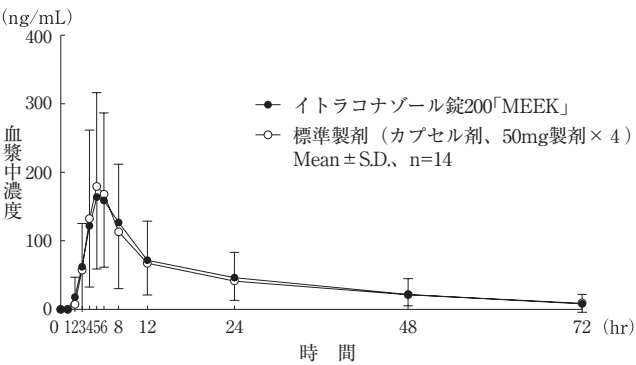


図3 200mg投与時のイトラコナゾールの血漿中濃度推移

表3 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→72hr} (ng・hr/mL)	C max (ng/mL)	T max (hr)	T _{1/2} (hr)
イトラコナゾール錠200「MEEK」	2991.4 ± 2176.2	185.3 ± 105.4	5.2 ± 1.1	14.4 ± 6.0
標準製剤 (カプセル剤、50mg製剤×4)	2869.7 ± 2027.4	191.7 ± 135.5	5.2 ± 0.7	15.4 ± 3.2

(Mean ± S.D., n=14)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax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。

【臨床成績】

爪白癬に対するパルス療法の有効率は、400mg/日3サイクル投与84.6% (44/52)、200mg/日6サイクル投与66.7% (34/51)、200mg/日3サイクル投与63.8% (30/47)であった。(イトリゾール®カプセル50の添付文書による)

【薬効薬理】

脂溶性トリアゾール系化合物であり、アゾール系抗真菌薬に共通の作用を示す。即ち、真菌細胞膜の主成分であるエルゴステロールの生合成経路における真菌特有のチトクロムP450を阻害してC-14脱メチル反応を阻害することによって真菌の膜機能を障害し、抗真菌作用を現す。²⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：イトラコナゾール (Itraconazole)

化学名：4-(4-[4-(4-{(2RS,4SR)-2-(2,4-Dichlorophenyl)-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy]phenyl]piperazin-1-yl]phenyl)-2-[(1RS)-1-methylpropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one
4-(4-[4-(4-{(2SR,4RS)-2-(2,4-Dichlorophenyl)-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy]phenyl]piperazin-1-yl]phenyl)-2-[(1RS)-1-methylpropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

分子式：C₃₅H₃₈Cl₂N₈O₄

分子量：705.63

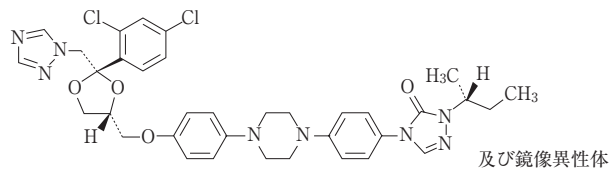
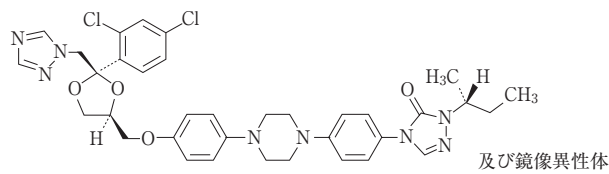
性 状：白色の粉末である。

N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水及び2-プロパノールにほとんど溶けない。

N,N-ジメチルホルムアミド溶液(1→100)は旋光性を示さない。

融 点：166～170℃

構造式：



【取扱い上の注意】

<安定性試験>

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、3年間)の結果、イトラコナゾール錠50「MEEK」、イトラコナゾール錠100「MEEK」及びイトラコナゾール錠200「MEEK」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。³⁾

【包装】

イトラコナゾール錠50「MEEK」 P T P：100錠
イトラコナゾール錠100「MEEK」 P T P：28錠 150錠
イトラコナゾール錠200「MEEK」 P T P：14錠 50錠

【主要文献】

- 1) 小林化工株式会社・社内資料(生物学的同等性試験)
- *2) 第十七改正日本薬局方解説書
- 3) 小林化工株式会社・社内資料(安定性試験)

【文献請求先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。

小林化工株式会社 安全管理部
〒919-0603 福井県あわら市矢地5-15
☎ 0120-37-0690 TEL 0776-73-0911
FAX 0776-73-0821

貯 法：室温保存^{注1)}
使用期限：外箱等に表示

睡眠誘導剤
習慣性医薬品^{注2)}、処方箋医薬品^{注3)}

塩酸リルマザホン錠1「MEEK」 塩酸リルマザホン錠2「MEEK」

RILMAZAFONE HYDROCHLORIDE Tablets 1「MEEK」・2「MEEK」
リルマザホン塩酸塩水和物錠

注1) 「取扱い上の注意」の項参照
注2) 注意—習慣性あり
注3) 注意—医師等の処方箋により使用すること

	1「MEEK」	2「MEEK」
承認番号	21600AMZ00206000	21600AMZ00207000
薬価収載	2004年7月	2004年7月
販売開始	2004年7月	2004年7月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- ※ (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2) 急性閉塞隅角緑内障の患者〔抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。〕
(3) 重症筋無力症の患者〔重症筋無力症の症状を悪化させるおそれがある。〕

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

肺性心、肺気腫、気管支喘息及び脳血管障害の急性期等で呼吸機能が高度に低下している場合〔炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。〕(「副作用」の項参照)

【組成・性状】

品 名	塩酸リルマザホン錠 1「MEEK」	塩酸リルマザホン錠 2「MEEK」
成分・含量	1錠中、リルマザホン塩酸塩水和物 1mg含有	1錠中、リルマザホン塩酸塩水和物 2mg含有
添加物	D-マンニトール、結晶セルロース、バレイショデンブ、アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、香料	
性 状	白色の素錠 (割線入り)	白色の素錠 (割線入り)
大きさ	直径：約7.1mm 厚さ：約2.5mm 重量：約120mg	直径：約7.1mm 厚さ：約2.5mm 重量：約120mg
外 形		
識別コード	MK07	MK08

【効能・効果】

不眠症、麻酔前投薬

【用法・用量】

不眠症：

通常、成人にはリルマザホン塩酸塩水和物として1回1～2mgを就寝前に経口投与する。

麻酔前投薬：

通常、成人にはリルマザホン塩酸塩水和物として1回2mgを就寝前又は手術前に経口投与する。

なお、年齢、疾患、症状により適宜増減するが、高齢者には1回2mgまでとする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

不眠症には、就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中において一時的に起床して仕事等をする可能性があるときは服用させないこと。

【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) 衰弱者〔作用が強くなる。〕
(2) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
(3) 心障害のある患者〔心障害が悪化するおそれがある。〕
(4) 肝障害、腎障害のある患者〔肝障害、腎障害のある患者では一般に排泄が遅延する傾向があるので、薬物の体内蓄積による副作用の発現に注意すること。特に、腎不全患者では少量から投与を開始することが望ましい。〕
(5) 脳に器質的障害のある患者〔作用が強くなる。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の影響が翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、**自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。**

※(2) 連用により薬物依存を生じることがあるので、漫然とした継続投与による長期使用を避けること。本剤の投与を継続する場合には、治療上の必要性を十分に検討すること。〔「重大な副作用」の項参照〕

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール 中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等	中枢神経抑制作用が増強されることがあるので、併用しないことが望ましい。やむを得ず併用する場合には慎重に投与すること。	共に中枢神経抑制作用を有する。
MAO阻害剤	中枢神経抑制作用が増強されることがあるので、併用しないことが望ましい。やむを得ず併用する場合には慎重に投与すること。	本剤の代謝が抑制される。

4. 副作用

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。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

1) 呼吸抑制、炭酸ガスナルコーシス：呼吸抑制があらわれることがある。また、呼吸機能が高度に低下している患者に投与した場合、炭酸ガスナルコーシスを起こすことがあるので、このような場合には気道を確保し、換気を図るなど適切な処置を行うこと。

※2) 依存性：連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、痙攣発作、譫妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

*3) 刺激興奮、錯乱：刺激興奮、錯乱等があらわれることがある。

4) 一過性前向性健忘、もうろう状態：一過性前向性健忘、また、もうろう状態があらわれることがあるので、本剤を投与する場合には少量から開始するなど、慎重に行うこと。なお、十分に覚醒しないまま、車の運転、食事等を行い、その出来事を記憶していないとの報告がある。異常が認められた場合には投与を中止すること。

(2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹等
精神神経系	眠気、ふらつき、頭重感、めまい、頭痛、頭がぼんやりする、ろれつがまわらない、いらいら感、妄想、興奮、ムズムズ感
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、Al-P上昇、LDH上昇
循環器	動悸、不整脈
消化器	口渇、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、便秘
骨格筋	倦怠感等の筋緊張低下症状
その他	むくみ、発汗、前胸痛、覚醒遅延傾向(麻酔前投薬として用いた場合)

注) 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では、運動失調等の副作用が発現しやすいので少量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(3ヵ月以内)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。[妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受けた患者の中に、奇形を有する児等の障害児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。]

(2) 妊娠後期の婦人には、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。[ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。]

(3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。

(4) 授乳婦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させること。[ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが他のベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム)で報告されており、また黄疸を増強する可能性がある。本剤による動物試験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 過量投与

本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意(禁忌、慎重投与、相互作用等)を必ず読むこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：P T P包装の薬剤はP T Pシートから取り出して服用するよう指導すること。[P T P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。]

10. その他の注意

投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)を投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。

【薬物動態】

<生物学的同等性試験>

塩酸リルマザホン錠1「MEEK」と標準製剤又は塩酸リルマザホン錠2「MEEK」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(リルマザホン塩酸塩水和物1mg又は2mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中活性代謝物M-1*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⁾

※活性代謝物M-1：8-chloro-6-(2-chlorophenyl)-N,N-dimethyl-4H-1,2,4-triazolo[1,5-α][1,4]benzodiazepine-2-carboxamide

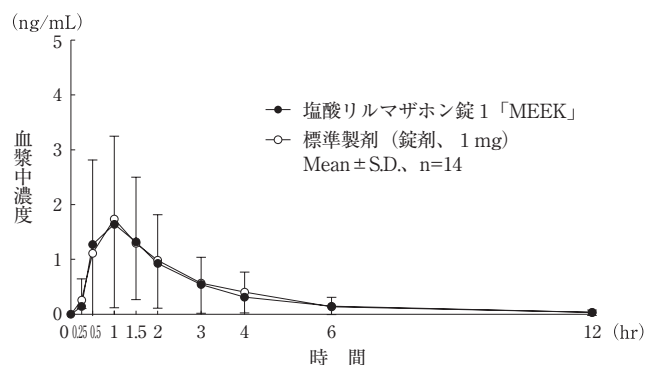


図1 1mg投与時の活性代謝物M-1の血漿中濃度推移

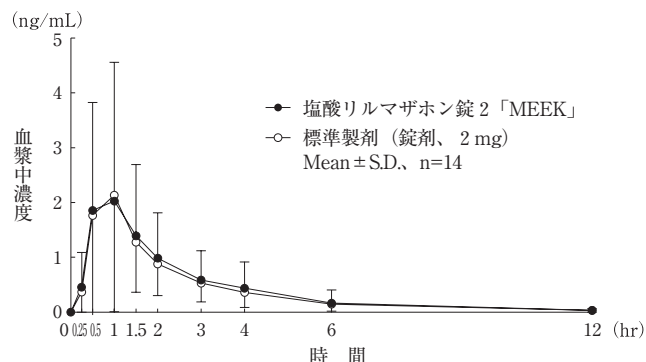


図2 2mg投与時の活性代謝物M-1の血漿中濃度推移

表 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→12hr} (ng・hr/mL)	C max (ng/mL)	T max (hr)	T _{1/2} (hr)
塩酸リルマザホン錠 1「MEEK」	4.30 ± 4.07	1.72 ± 1.53	1.1 ± 0.3	1.5 ± 0.4
標準製剤 (錠剤、1 mg)	4.46 ± 4.02	1.77 ± 1.57	1.0 ± 0.2	1.4 ± 0.4
塩酸リルマザホン錠 2「MEEK」	5.19 ± 5.21	2.31 ± 2.30	0.9 ± 0.4	1.5 ± 0.3
標準製剤 (錠剤、2 mg)	4.77 ± 3.98	2.42 ± 2.54	0.9 ± 0.3	1.6 ± 0.6

(Mean ± S.D., n=14)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax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。

<溶出挙動>

塩酸リルマザホン錠 1「MEEK」及び塩酸リルマザホン錠 2「MEEK」は、日本薬局方外医薬品規格第 3 部に定められた溶出規格に適合していることが確認されている。²⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：リルマザホン塩酸塩水和物

(Rilmazafone Hydrochloride Hydrate)

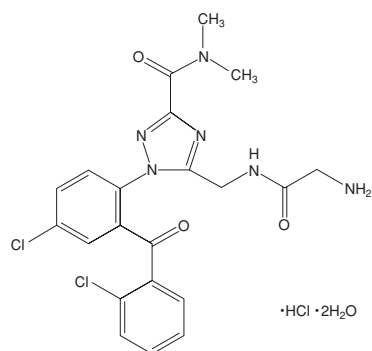
化学名：5-[(2-Aminoacetamido) methyl]-1-[4-chloro-2-(*o*-chlorobenzoyl) phenyl]-*N,N*-dimethyl-1*H*-s-triazole-3-carboxamide monohydrochloride dihydrate

分子式：C₂₁H₂₀Cl₂N₆O₃・HCl・2H₂O

分子量：547.82

性 状：白色～微黄白色の結晶性の粉末で、においはないか又はわずかに特異なおいがある。
メタノールに極めて溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、アセトニトリル又はアセトンに溶けにくい。

構造式：



【取り扱い上の注意】

開封後は湿気を避けて保存すること。

<安定性試験>

最終包装製品を用いた長期保存試験(室温、3年間)の結果、塩酸リルマザホン錠 1「MEEK」及び塩酸リルマザホン錠 2「MEEK」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。³⁾

【包装】

塩酸リルマザホン錠 1「MEEK」

P T P：100錠 1000錠

バ ラ：500錠

塩酸リルマザホン錠 2「MEEK」

P T P：100錠 1000錠

バ ラ：500錠

【主要文献】

- 1) 小林化工株式会社・社内資料(生物学的同等性試験)
- 2) 小林化工株式会社・社内資料(品質再評価溶出試験)
- 3) 小林化工株式会社・社内資料(安定性試験)

【文献請求先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。

小林化工株式会社 安全管理部

〒919-0603 福井県あわら市矢地5-15

☎ 0120-37-0690 TEL 0776-73-0911

FAX 0776-73-0821

製造販売元

 **小林化工株式会社**
福井県あわら市矢地5-15

(C.7.0)002