

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

劇薬
処方せん医薬品

経ロドパミンプロドラッグ

タナドーパ[®] 顆粒75%**TANADOPA[®] Granules75%**

(ドカルパミン製剤)

剤形	顆粒剤
製剤の規制区分	劇薬 処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること）
規格・含量	1g 中 ドカルパミン 750mg 含有
一般名	和名：ドカルパミン 洋名：Docarpamine
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：2007年3月1日（販売名変更に伴う再承認） 薬価基準収載年月日：2007年6月15日（変更銘柄名での収載日） 発売年月日：1994年12月5日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://medical.mt-pharma.co.jp/

本 IF は 2009 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器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 の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・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。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF 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。
- ②IF 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。
- ③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。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 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]

- ①「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。
②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。
③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には 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、従来の主に 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、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器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等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機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器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

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 6

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 7
2. 一般名…………… 7
3. 構造式又は示性式…………… 7
4. 分子式及び分子量…………… 7
5. 化学名(命名法) …… 7
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 8
7. CAS 登録番号…………… 8

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 9
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 10
3. 有効成分の確認試験法…………… 10
4. 有効成分の定量法…………… 10

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 11
2. 製剤の組成…………… 11
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 11
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 12
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 12
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 12
7. 溶出性…………… 12
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…………… 13
11. 力価…………… 13
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 13
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報…………… 13
14. その他…………… 14

V. 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

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 19
2. 薬理作用…………… 19

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 20
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 21
3. 吸収…………… 21
4. 分布…………… 22
5. 代謝…………… 23
6. 排泄…………… 25
7. 透析等による除去率…………… 25

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由…………… 26
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 26
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 26
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 26
5. 慎重投与内容とその理由…………… 26
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 26
7. 相互作用…………… 27
8. 副作用…………… 28
9. 高齢者への投与…………… 30
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与…………… 30
11. 小児等への投与…………… 31
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 31
13. 過量投与…………… 31
14. 適用上の注意…………… 31
15. その他の注意…………… 31

16. その他	31
---------	----

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	32
2. 毒性試験	33

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	35
2. 有効期間又は使用期限	35
3. 貯法・保存条件	35
4. 薬剤取扱い上の注意点	35
5. 承認条件等	35
6. 包装	35
7. 容器の材質	35
8. 同一成分・同効薬	36
9. 国際誕生年月日	36
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	36
11. 薬価基準収載年月日	36
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	36
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	36
14. 再審査期間	36
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	36
16. 各種コード	37
17. 保険給付上の注意	37

X I. 文献

1. 引用文献	38
2. その他の参考文献	38

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	39
2. 海外における臨床支援情報	39

X III. 備考

その他の関連資料	40
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ドカルパミンは田辺製薬株式会社(現 田辺三菱製薬株式会社)が開発したドパミンのプロドラッグである。ドパミンのカテコール基とアミノ基を化学的に修飾することにより、血漿中遊離型ドパミン濃度を効率的かつ持続的に上昇させる経口投与可能なドカルパミンを見出した。

1984年より臨床試験を開始し、その結果本剤がドパミン塩酸塩注射液、ドブタミン塩酸塩注射液からの離脱に有用な薬剤であることが認められ、1994年10月に製造承認を得た。

更に、1997年に苦みを軽減した新処方品の製造承認を得た。2007年3月の再審査結果で薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの結果が得られ、「効能又は効果」並びに「用法及び用量」は承認事項のとおり変更はない旨通知された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 循環器系に作用する世界初の経口ドパミンプロドラッグである。
- (2) カテコラミン注射からの早期離脱を可能にし、QOL (quality of life)を向上させる。——リハビリテーションの早期化及び入院期間の短縮——
- (3) 腎血流量を増加させ(イヌ)、尿量を増加させる(ヒト)。
- (4) 臨床試験(治験)：総症例516例中、副作用が報告されたのは14例(2.71%)であり、主な副作用は、動悸、心室性期外収縮、上室性頻脈、食欲不振等であった。

使用成績調査(承認時～再審査終了時)：総症例2,995例中、副作用が報告されたのは94例(3.14%)で、主な副作用は、悪心、食欲不振、胃不快感、嘔吐、心房細動、心室性期外収縮、肝機能障害等であった。

小児特別調査及び使用成績調査の小児患者(15歳未満)173例中、副作用が報告されたのは5例(2.89%)で、嘔吐、苦味、頻脈、肝機能障害、BUN上昇・血清カリウム上昇であった。

なお、重大な副作用として、心室頻拍等の不整脈、肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名 :

タナドーパ 顆粒 75%

(2) 洋名 :

TANADOPA Granules 75%

(3) 名称の由来 :

田辺製薬(現 田辺三菱製薬)が研究開発したドパミンプロドラッグであるため。

2. 一般名

(1) 和名(命名法) :

ドカルパミン(JAN)

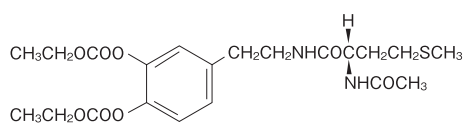
(2) 洋名(命名法) :

Docarpamine (JAN, INN)

(3) ステム :

ドパミン作動薬, 強心薬/降圧薬/利尿薬として使用されるドパミン誘導体(-opamine)の同類薬として分類されている。

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₁H₃₀N₂O₈S

分子量 : 470.54

5. 化学名(命名法)

(-)-(S)-2-acetamido-N-[3,4-bis(ethoxycarbonyloxy)phenethyl]-4-(methylthio)butyramide

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号 : TA-870

7. CAS 登録番号

74639-40-0

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色の結晶性の粉末又は粒で, 特異なおいがあり, 味は苦い。

(2) 溶解性：

アセトニトリル, エタノール(99.5)又はアセトンに溶けやすく, 水又は無水エーテルに極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性：

吸湿性はない。(湿度条件 25°C-75%R.H. : 塩化ナトリウム飽和水溶液, 40°C-75%R.H. : 塩化ナトリウム飽和水溶液, 1 ヶ月保存)

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：105 ~ 108°C

(5) 酸塩基解離定数：

pKa₁ : 3.7 (ピペラジン環の窒素, 滴定法)^{a)}

pKa₂ : 6.7 (ピペラジン環の窒素, 滴定法)^{a)}

(6) 分配係数：

pH	分配係数(有機層/水層)	
	クロロホルム/水	酢酸エチル/水
1.20	1,666	121
6.80	1,666	146

(温度：20±2°)

(7) その他の主な示性値：

1) 旋光度

$[\alpha]_D^{20} = -15.5^\circ \sim -17.5^\circ$ (乾燥後, 1g, 無水エタノール, 20mL, 100mm)

2) 吸光度

本品の無水エタノール溶液(1→2000)につき, 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 263 ~ 267nm 及び 269 ~ 273nm に吸収の極大を示し, 267 ~ 270nm に吸収の極小を示す。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温		無色瓶 (開栓)	3年	変化なし
	25℃, 75%RH		褐色瓶 (開栓)	2年	変化なし
苛酷試験	温度	60℃	褐色瓶	9ヵ月	変化なし
	湿度	40℃, 75%RH	褐色瓶 (開栓)	9ヵ月	変化なし
	光	室温, 太陽光	褐色瓶	60日	変化なし
			無色瓶	60日	分解生成物が認められた。

試験項目：性状, 確認試験, 旋光度, 融点, 純度試験, 乾燥減量, 強熱残分, 薄層クロマトグラフィー, 光学純度, 含量

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 無水硫酸銅を飽和した硫酸による呈色反応
- (2) フォリン試液による呈色反応
- (3) 紫外可視吸光度測定法
- (4) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

4. 有効成分の定量法

滴定法(指示薬：ブロムチモールブルー試液 2滴)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状 :

成分・含量 (1g 中)	ドカルパミン 750mg
剤 形	フィルムコーティング顆粒剤
色 調	白色～微黄白色

(2) 製剤の物性 :

粒度分布 : 顆粒剤の粒度試験により試験を行うとき, これに適合する。

(3) 識別コード :

TA506

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量 :

1g 中ドカルパミンを 750mg 含有

(2) 添加物 :

アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物), カルメロースカルシウム, 二酸化ケイ素, 白糖, ヒプロメロース, ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート, *l*-メントール

(3) その他 :

該当しない

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験 ¹⁾	25℃, 60%RH		ポリエチレン加工セロハン分包+アルミニウム袋+紙箱	6年	変化なし
			ポリエチレン袋+アルミニウム袋+鉄製缶	6年 3ヵ月	変化なし
苛酷試験 ²⁾ *	温度	40℃	ポリエチレン加工セロハン分包+アルミニウム袋	1年	類縁物質量がわずかに増加した。
	湿度	25℃, 75%RH	ガラス瓶(開放)	1年	含量が低下, 類縁物質量がわずかに増加, 乾燥減量が増加した。
		40℃, 75%RH	ガラス瓶(開放)	6ヵ月	含量が低下, 類縁物質量が増加, 乾燥減量が増加した。溶出率の低下が認められ, 3ヵ月目以降外観が変化(白色~微黄色→帯黄白色, 淡褐色)した。
	光	25℃, 蛍光灯(1,000lx)	ポリエチレン加工セロハン分包	50日	類縁物質量がわずかに増加した。

*承認申請処方品における試験結果

1) 試験項目：性状, 色差, 確認試験, 純度試験, 粒度試験, 溶出試験, 含量

2) 試験項目：性状, 確認試験, 純度試験, 質量偏差試験, 粒度試験, 乾燥減量, 溶出試験, 含量

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

「XIII. 備考」を参照

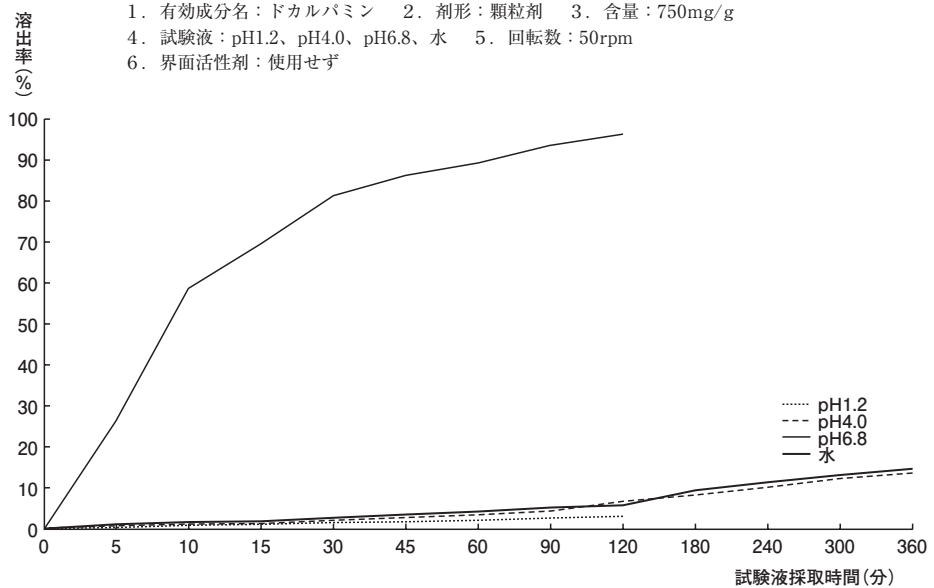
7. 溶出性

局外規「ドカルパミン顆粒」の溶出試験による。すなわち, 試験液に溶出試験第2液 900mL を用い, パドル法により, 毎分 50 回転で試験を行うとき, 45 分間の溶出率が 70%以上である。

タナドール[®]顆粒 75%^{a)}

▷750mg/g◁

1. 有効成分名：ドカルパミン 2. 剤形：顆粒剤 3. 含量：750mg/g
4. 試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水 5. 回転数：50rpm
6. 界面活性剤：使用せず



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

- (1) 臭素試液による退色反応
- (2) フォリン試液による呈色反応
- (3) 紫外可視吸光度測定法
- (4) 旋光度による左旋性の確認

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

塩酸ドパミン注射液, 塩酸ドブタミン注射液等の少量静脈内持続点滴療法(5 μ g/kg/min 未満)からの離脱が困難な循環不全で, 少量静脈内持続点滴療法から経口剤への早期離脱を必要とする場合

2. 用法及び用量

通常, 成人にはドカルパミンとして 1 日量 2250mg (本剤 3g) を 3 回に分けて経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。

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 :

1) 心筋症, 虚血性心疾患, 弁膜症などに基づく急性循環不全の回復期の循環不全患者を対象とした多施設二重盲検比較試験により, 本剤の有用性が認められた¹⁾。

1) 久萬田俊明 他: 臨床医薬 1991 ; 7 (7) : 1521-1542

2) 二重盲検比較試験を除く一般臨床試験における有用率は 74.2% (95/128) であった。各基礎疾患別の有用率は下表のとおりである。

	有用率(有用以上)
心筋症	60.0% (18/30)
虚血性心疾患	78.2% (43/55)
弁膜症	78.6% (22/28)
その他	80.0% (12/15)

(3) 臨床薬理試験 : 忍容性試験 :

健康成人男子にドカルパミン 150 ~ 2400mg (カプセル剤*)を漸増投与した試験(各用量 3 例のクロスオーバー試験)²⁾, ドカルパミン 750mg (顆粒剤)を 1 日 3 回 6 日間連続投与した試験(6 例)³⁾において, 血圧・脈拍数への影響はほとんど認められず, 自覚症状および血液・血液生化学的検査において異常は認められなかった。

2) 籠島 忠 他: 臨牀と研究 1985 ; 62 : 287-291

3) 籠島 忠 他: 臨牀と研究 1987 ; 64 : 3271-3279

*カプセル剤: 開発中止。なお, 顆粒剤とカプセル剤においてバイオアビリティは, ほぼ同程度であり, 有意差はみられなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常, 成人にはドカルパミンとして 1 日量 2250mg (本剤 3g) を 3 回に分服」である。

(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：

ドパミン塩酸塩注射液を対照薬として二重盲検試験がドパミン塩酸塩注射液を投与中の循環不全患者 105 例(ドカルパミン顆粒剤群 53 例, ドパミン塩酸塩注射液群 52 例)に実施された。対象としては一般臨床試験と同様にドパミン塩酸塩 $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 以下の少量静脈内持続点滴の行われている患者で点滴療法を必要とすること(離脱困難性)を確認されたものが選択された。この結果, 有効率(治療期において観察期の状態より良好に維持及び同等に維持し得た率)は試験群(ドパミン塩酸塩注射液から経口剤である本剤へ切り換えた群)が 73.3%, 対照群(ドパミン塩酸塩注射液から同注射液に切り換えた群)が 81.4%であった。点滴からの離脱およびこの有用性における対照点滴液用量の層別解析から, 本剤はドパミン・ドブタミン注射液の $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 未満からの切り換えが, 対象疾患の効能として望ましいと考えられた¹⁾。

1) 久萬田俊明 他：臨床医薬 1991 ; 7 (7) : 1521-1542

3) 安全性試験：

該当資料なし

4) 患者・病態別試験：

糸球体腎炎, 糖尿病性腎症などの腎障害を持つ循環不全患者を血清クレアチニン値を指標として American Heart Association の腎疾患重症度分類^{b)}に準じて 3 群(腎機能正常群：血清 $1.5\text{mg}/\text{dL}$ 未満 11 例, 腎機能低下 I 群：血清クレアチニン $1.5\text{mg}/\text{dL}$ 以上, $2.5\text{mg}/\text{dL}$ 未満 10 例, 腎機能低下 II 群：血清クレアチニン $2.5\text{mg}/\text{dL}$ 以上, $5.5\text{mg}/\text{dL}$ 未満 10 例)に分類し, ドカルパミン 600mg (カプセル剤*)を単回経口投与し, 血漿遊離ドパミン濃度の推移ならびに腎機能に及ぼす影響を検討した。薬物動態の結果は「VII. 薬物動態に関する項目」を参照すること。RPF (腎血漿流量)および GFR (糸球体濾過率), 尿中 Na 排泄量は投与後に増加した。血圧及び脈拍数は全群に著明な変動はなく副作用もみられなかった⁴⁾。

4) 小沢 尚俊 他：薬理と治療 1987 ; 15 (1) : 309-317

*カプセル剤：開発中止。なお, 顆粒剤とカプセル剤においてバイオアビリティは, ほぼ同程度であり, 有意差はみられなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常, 成人にはドカルパミンとして 1 日量 2250mg (本剤 3g) を 3 回に分服」である。

(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) :

① 使用成績調査

タナドーパの使用実態化での安全性, 有効性を把握することを目的として, 1994 年 12 月から 1999 年 11 月までの期間に連続症例調査方式にて実施した。調査期間中, 国内 389 施設から調査票 3,231 例を収集した。

安全性については収集した 3,321 例から計 236 例(契約違反症例等)を除外した 2,995 例を解析対象とした。副作用発現率は 3.14% (94 例/2,995 例)であった。安全性に影響を与えると考えられる要因のうち, 9 項目*において有意差(有意水準: $p < 0.05$)が認められたが, 検討の結果, いずれの項目に関しても特に問題となるものはないと考えられた。

有効性については安全性解析対象症例から計 404 例(ドパミン・ドブタミン投与逸脱症例等)を除いた 2,591 例を解析対象とした。ドパミン・ドブタミン注射からの離脱不可症例率は 5.02% (130 例/2,591 例)であった。有効性に影響を与えると考えられる要因のうち, 12 項目**において有意差(有意水準: $p < 0.05$)が認められたが, 検討の結果, いずれの項目に関しても特に問題となるものはないと考えられた。

以上の通り, 使用成績調査において安全性及び有効性について特に留意する点は認められなかった。

* : 「重症度(NYHA)」、「基礎疾患及び合併症の内訳(心筋症)」、「基礎疾患及び合併症の内訳(狭心症)」、「基礎疾患及び合併症の内訳(糖尿病)」、「本剤開始時のドパミン・ドブタミン投与量」、「併用薬の有無」、「併用薬の内訳(血管拡張剤)」、「併用薬の内訳(ACE 阻害剤)」、「平均 1 日投与量(原末量)」

** : 「重症度(NYHA)」、「既往歴の有無」、「合併症の有無」、「基礎疾患及び合併症の内訳(腎疾患)」、「基礎疾患及び合併症の内訳(肝疾患)」、「今回の循環不全発症から本剤開始迄の期間」、「本剤開始迄のドパミン・ドブタミン投与期間」、「本剤とドパミン・ドブタミン併用期間」、「併用薬の有無」、「併用薬の内訳(利尿剤)」、「併用薬の内訳(強心剤)」、「平均 1 日投与量(原末量)」

② 特別調査

a) 小児(15 歳未満), 高齢者, 妊産婦(該当例なし), 肝疾患患者, 腎疾患患者について使用成績調査の中から該当症例を抽出し検討した結果, 安全性, 有効性に影響を及ぼすような点は認められなかった。

b) 小児に対する有効性・安全性を把握する為、特別調査にて収集された 129 例および使用成績調査から抽出した 50 例を併せた 179 例より以下の結果が得られた。

- ・ 小児患者に対して、ドカルパミンは 1 日平均投与量 45mg ~ 2,250mg (投与量範囲) が使用された。
- ・ 安全性解析対象症例 173 例の副作用等の発現率は 2.89% (5 例/173 例) であった。年齢区分別で検討を行った結果、いずれの年齢区分においても副作用発現症例率に差は認められなかった。
- ・ 有効性解析対象症例 154 例のドパミン・ドブタミン注射液からの離脱率は 98.7% (152 例/154 例) であった。
- ・ ドカルパミン 7.5 ~ 15mg/kg/回の経口投与で塩酸ドパミン点滴投与量 2 ~ 3 μ g/kg/min と同程度の血漿中遊離ドパミン濃度が得られ、成人循環不全患者の血中濃度と大差はなかった。

c) 「リハビリテーションの早期開始化および早期退院」をエンドポイントとした有用性の検討を行うため、循環不全患者 175 例(ドカルパミン群 89 例)を対象としてドカルパミン群(T 群)と点滴剤(塩酸ドパミン注射液, 塩酸ドブタミン注射液)群(D 群)の封筒法による群間比較試験を実施した。その結果、T 群では D 群に比べ Median(中央値)で、入浴可能までが 7 日間、普通速度で 500m 歩行可能までが 6 日間、退院までが 8 日間有意に短縮された。副作用の発現率は両群間で有意差は認められなかった。

③ 市販後臨床試験は実施していない。

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

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ドパミン塩酸塩, ドブタミン塩酸塩など

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁵⁾ :

本剤はドパミンのカテコール基及びアミノ基を保護した化学構造を持ち, 消化器及び肝臓におけるドパミンの初回通過代謝が軽減され, 効率的に血漿中遊離型ドパミン濃度を上昇させる。

本剤の腎血管拡張作用は DA₁ 拮抗薬により, 心収縮力増強作用はβ遮断薬によりほぼ完全に抑制される。したがって, 本剤の作用機序は DA₁ 及び心筋β₁ 受容体の活性化によると思われる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績 :

1) 心収縮力増強作用⁶⁾

麻酔犬に 7 ~ 20mg/kg を十二指腸内投与した場合, 心収縮能 (LV dp/dt_{max}) を用量依存的に増強させる。

2) 腎血流量増加作用・尿量増加作用⁷⁾

生理食塩液負荷麻酔犬に 11.2mg/kg を十二指腸内投与した場合, 腎血流量, 糸球体濾過値をそれぞれ 24% 増加させ, 尿量を 2.9 倍に増加させる。その際の Na 排泄量は 2.6 倍に, K 排泄量は 1.8 倍に増加しており, Na 排泄の方がより著明にあらわれる。

3) 末梢血流量増加作用^{7, 8)}

麻酔犬に 11.2mg/kg を十二指腸内投与した場合, 腸間膜動脈血流量を 26% 増加させる。

麻酔犬に 12mg/kg を十二指腸内投与した場合, 心拍出量を 20%, 門脈血流量を 21%, 冠動脈血流量を 15% 増加させる。

4) 心拍数・血圧に及ぼす影響⁷⁾

麻酔犬に 3.7 ~ 33.5mg/kg を十二指腸内投与した場合, 血圧, 心拍数にほとんど影響を与えない。

(3) 作用発現時間・持続時間 :

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

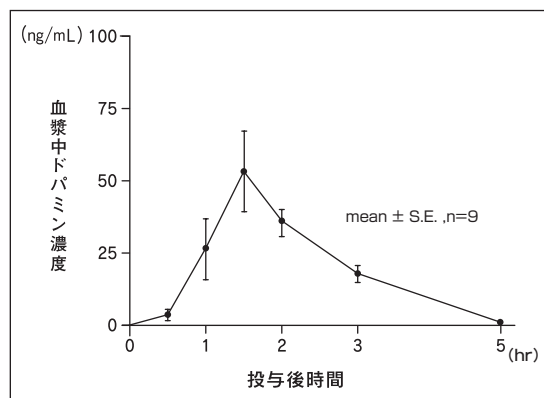
(2) 最高血中濃度到達時間：

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 健康成人におけるデータ

健康成人男子 9 名に本剤 1g (ドカルパミンとして 750mg) を単回経口投与した場合、投与後 1.5 時間で遊離型ドパミンは最高血漿中濃度 ($63.3 \pm 14.3 \text{ ng/mL}$) に達し、5 時間後にはほとんど消失した⁹⁾。



処方変更前の製剤による成績

投与量 (mg)	C_{\max} (ng/mL)	T_{\max} (hr)	AUC_{24} (ng · hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
750	63 ± 14	1.6 ± 0.1	97 ± 17	0.7 ± 0.0

(Mean ± SE)

処方変更前の製剤による成績

2) 循環不全患者における血漿中遊離ドパミン濃度

前期第Ⅱ相試験及び一般臨床試験から、循環不全患者におけるドカルパミン ($750 \text{ mg} \times 3 \text{ 回/日}$) の連続経口投与は、塩酸ドパミン $1 \sim 5 \mu\text{g/kg/min}$ の持続注入に相当する血漿遊離ドパミン濃度を与えると推察された。さらに、患者におけるドカルパミン経口投与時の血漿中遊離ドパミン濃度に及ぼすと考えられる要因 (性差, 腎機能, 肝機能) について検討した結果, いずれの場合もドパミンの血中動態に大きな影響を与えないものと考えられた。

3) 腎障害を有する循環不全患者におけるドカルパミン 600mg を単回経口投与 1, 2, 3, 5, 7 時間後の血漿遊離ドパミン濃度は正常群, 腎機能障害群 (Ⅰ群, Ⅱ群) とともに本剤投与 1 時間後に最高値を示し, おのおの

の値は 29.8, 39.8, 13.6ng/mL であった。その後は 3 群ともに濃度は低下するものの持続時間は 7 時間以上に及んでいた⁴⁾。

(4) 中毒域 :

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響 :

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7. 相互作用」の項を参照。

(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 :

該当資料なし

(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 :

ヒト : 40.5% (限外濾過法, in vitro)¹⁰⁾

3. 吸収

該当資料なし

<参考>動物のデータ¹¹⁾

ラットの in situ 結紮腸管からの ³H-ドカルパミンの投与後 6 時間までの吸収率は 87.8%であった。ラットにおける ¹⁴C-ドカルパミン 30mg/kg の経口及び静脈内投与時の AUC 又は尿中排泄率から求めた消化管吸収率はそれぞれ 84.3%又は 89.4%であった。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性：

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性の項を参照のこと。

(2) 血液－胎盤関門通過性：

該当資料なし

<参考>動物のデータ¹²⁾

1) 妊娠ラットにおける全身オートラジオグラフィー

¹⁴C-ドカルパミン 30mg/kg を妊娠ラット(妊娠 19 日目)に経口投与した際の放射能の体内分布を全身オートラジオグラフィーで検討した。投与後 30 分で全身に放射能が分布し、以後 2 時間目までほぼ同程度の組織内濃度を示し、その後経時的に減少した。ピーク時点での放射能濃度は消化管内容、肝臓及び腎臓に高く、心筋、血液、胎盤には中程度であり、脳及び胎児では最も低かった。投与後 6 時間目における胎児内の放射能濃度は母体骨格筋より幾分高かったが、24 時間目では胎児内に放射能は認められなかった。

2) 妊娠ラットにおける胎児内放射能濃度

¹⁴C-ドカルパミン 30mg/kg を妊娠 19 日目のラットに投与した際、胎児内放射能濃度のピーク時点となる投与後 1 時間目における濃度は母体血漿中濃度の 13%程度であり、この時点における胎児内放射能濃度から換算した胎児 1 匹あたりの放射能移行量は母体投与量の 0.05%以下であった。

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

<参考>動物のデータ¹²⁾

¹⁴C-ドカルパミン 30mg/kg を分娩後 14～15 日目の授乳中ラットに投与した際、母体から摘出した乳腺より自然に浸出した乳汁中の濃度は、投与後 2 時間目で 4.7nmol/g、6 時間目では 4.3nmol/g であり、同時点での母体の血漿中濃度と比較すると、それぞれ約 1/6 及び 1/2 であった。投与後 24 時間目の血漿及び乳汁ではいずれも検出限界以下であった。一方、乳児の組織内濃度は胃内乳塊に放射能が観察されただけで、他の臓器・組織では全時点を通じて検出限界以下であった。乳児胃内の乳塊中放射能の総量は、最高濃度を示す投与後 6 時間目の値(2.2nmol/g)であり、このデータより乳汁を介して乳児 1 匹あたりに移行する放射能は投与量の 0.01%前後と推定された。

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性：

該当資料なし

<参考>動物のデータ¹¹⁾

1) 全身オートラジオグラフィー

雄ラットに¹⁴C-ドカルパミン 30mg/kg を経口投与した際の放射能の体内分布を全身オートラジオグラフィーで検討した結果、投与後 30～60 分で全身の放射能濃度は最高レベルを示し、肝臓、腎臓、消化管内容に高く、肺、血液、皮膚、副腎髄質に中程度、脳、精巣には低かった。心筋、骨格筋、脾臓、下垂体は脳よりわずかに高かったが、血液より低かった。以後、経時的に放射能濃度は低下し、24 時間後では消化管内容物にわずかに放射能が認められるのみで他の臓器・組織にはほとんど観察されなかった。

2) 臓器組織内放射能濃度

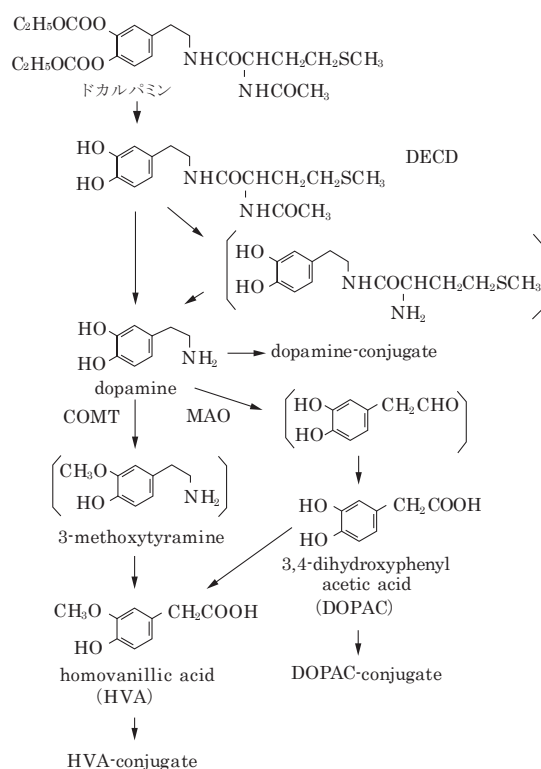
雄ラットに¹⁴C-ドカルパミン 30mg/kg を経口投与した際の臓器・組織内放射能濃度を定量した。ほとんどの臓器・組織において投与後 30 分から 1 時間にかけて放射能濃度のピークがみられた。各組織内放射能のピーク時点における濃度の順位は、胃壁>肝臓>小腸壁>腎臓>血漿>血液>肺>皮膚>副腎>舌下腺>顎下腺>膵臓>脾臓>心筋>精巣上体>脂肪>胸腺>精巣>骨格筋>大脳>小脳であった。投与後 24～72 時間での組織内放射能濃度は極めて低い値となり、残留性の傾向はみられなかった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

代謝部位：肝臓

代謝経路：ドカルパミンの推定代謝経路は下図の通りである⁹⁾。



(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

<参考>動物データ

イヌの十二指腸内にドカルパミンを投与し胃十二指腸静脈, 門脈, 肝静脈および腹大動脈より血液を採取し, 未変化体及び代謝物濃度を測定した。小腸壁では主としてカテコールエステルの加水分解, 肝臓ではカテコールエステル及びアミド結合の加水分解が行われ, 活性体であるドパミンは主として肝臓で生成されることが明らかになった。門脈中には, 未変化体もかなり検出されたが, 肝静脈中には検出されなかった。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率 :

該当資料なし

<参考>動物でのデータ(ラット, イヌ)¹³⁾

ドカルパミンのカテコールエステル及びアミド結合の加水分解により, 活性体であるドパミンが生成する。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ :

「1. 血中濃度の推移・測定法-(3)」の項を参照のこと。

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路⁹⁾ :

主として尿中に排泄される。

(2) 排泄率⁹⁾ :

健康成人男子にドカルパミン 750mg を経口投与した時の尿中総排泄率 (0-24hr) は、67.8%であった。

また、尿中における代謝物の量は、遊離型代謝物の場合、ホモバニリン酸 (HVA) > 3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸 (DOPAC) > 塩酸ドパミン (DA) > 脱エトキシカルボニルドカルパミン (DECD)、抱合型代謝物では DA > HVA > DOPAC > DECD の順であった。

ドカルパミン投与後における尿中代謝物の抱合型/遊離型の比は、DA で 40 ~ 66, HVA では 0.5, DOPAC では 0.6 ~ 0.9, DECD では 5.0 ~ 6.2 であった。

DA の大部分は抱合体として排泄されたが、DOPAC および HVA では抱合体としてよりも遊離型での排泄が多かった。

(3) 排泄速度 :

該当資料なし

7. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない(現段階では定められていない)

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

禁忌(次の患者には投与しないこと)

褐色細胞腫の患者

[褐色細胞腫の患者では血中にカテコラミンが過剰に分泌されているので、ドパミン産生物質を投与すると、一層の過剰反応が起こったり、期待した効果が得られないおそれがある。]

<解説>

褐色細胞腫ではカテコールアミン(アドレナリン, ノルアドレナリン)が過剰に分泌され、過剰な交感神経刺激症状(高血圧をはじめ種々の循環器症状, 代謝亢進症状)がみられている。このような患者にカテコールアミン産生物質(ドパミン)を投与すると一層の過剰反応がみられるので、本剤を使用しないこと。

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(現段階では定められていない)

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない(現段階では定められていない)

5. 慎重投与内容とその理由

肥大型閉塞性心筋症(特発性肥厚性大動脈弁下狭窄)の患者

[心収縮力増強作用により、左室流出障害を増強させるおそれがある。]

<解説>

肥大型閉塞性心筋症の患者は左室の拡張障害による左室血流の流入が障害されているため、心収縮力を増加させる可能性のある本剤投与により病態が悪化するおそれがある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 塩酸ドパミン注射液, 塩酸ドブタミン注射液等の少量静脈内持続点滴療法(5 μ g/kg/min 未満)が行われている時期(発症後約1週間)において、点滴剤からの早期離脱を必要とする場合に本剤に切り換える。

- (2) 本剤の切り換え投与に当たっては、**血圧の低下、尿量の減少、呼吸困難、倦怠感、脈拍の変動等に注意し、切り換えが困難と考えられる場合はもとの点滴療法にもどすこと。**
- (3) 治療に当たっては、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ること。なお、長期の使用経験は十分でないので、長期の維持療法には用いないことが望ましい。

<解説>

- (1) 本剤の対象患者は、塩酸ドパミン注射液、塩酸ドブタミン注射液等の少量静脈内持続点滴療法(5 μ g/kg/min 未満)からの離脱困難な循環不全患者であるが、第Ⅲ相試験においてこの少量静脈内持続点滴療法がおこなわれている時期は、発症(点滴剤投与開始)から少量静脈内持続点滴療法(おおむね5 μ g/kg/min 以下)までの平均日数が5日であったことから本項を設定した。
- (2) 塩酸ドパミン注射液、塩酸ドブタミン注射液の静脈内持続点滴投与から本剤に切り換えた場合、薬物動態上、個々の患者により血漿中の遊離型ドパミン濃度に多少の違いが生じるため、本剤投与後に症状の変化が生じることも考えられる。従って、注意深く切り換えるのが望ましい。また、本対象患者は、塩酸ドパミン、塩酸ドブタミン注射液の低用量の点滴投与中においても点滴を中止または減量すると血圧の低下、尿量の減少、呼吸困難、倦怠感等の諸症状が1日以内に発現する患者で、臨床試験において切り換えが不可能であった症例もこれらの諸症状が認められ、もとの点滴療法に戻されている。従って、切り換えが困難と思われる場合はもとの点滴療法に戻すという処置が望ましい。
- (3) 本剤にはドパミン受容体刺激作用による腎血流量増加作用⁷⁾、利尿作用⁷⁾及び β_1 -受容体刺激作用による心収縮力の増加作用⁸⁾がある。特に、本剤にみられる β_1 -受容体刺激作用を考えた場合、漫然と長期にわたって使用されることは望ましくないと思われる。従って、本剤の治療による維持療法に入って症状が一層安定し、治療上本剤を必要としないと思われる時期までに使用をとどめることが望ましい。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない(現段階では定められていない)

(2) 併用注意とその理由：

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェノチアジン系誘導体(クロロプロマジン) ブチロフェノン系誘導体(ハロペリドール, ドロペリドール等)	本剤の腎動脈血流量増加等の作用が減弱することがある。 併用する場合には, 用量に注意する。	フェノチアジン系薬剤, ブチロフェノン系薬剤のドパミン受容体遮断作用により, 本剤の腎血流増加作用を減弱させる。
MAO 阻害剤	本剤の作用が増強かつ延長するおそれがある。 異常が認められた場合には, 本剤を減量するなど適切な処置を行う。	本剤の代謝が阻害され, 作用(血圧上昇等)を増強させる。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

臨床試験(治験)：総症例 516 例中, 副作用が報告されたのは 14 例(2.71%)であり, 主な副作用は, 動悸 3 例(0.58%), 心室性期外収縮 2 例(0.39%), 上室性頻脈 2 例(0.39%), 食欲不振 2 例(0.39%)等であった。
使用成績調査(承認時～再審査終了時)：総症例 2,995 例中, 副作用が報告されたのは 94 例(3.14%)で, 主な副作用は, 悪心 24 例(0.80%), 食欲不振 12 例(0.40%), 胃不快感 10 例(0.33%), 嘔吐 10 例(0.33%), 心房細動 9 例(0.30%), 心室性期外収縮 8 例(0.27%), 肝機能障害 6 例(0.20%)等であった。
小児特別調査及び使用成績調査の小児患者(15 歳未満) 173 例中, 副作用が報告されたのは 5 例(2.89%)で, 嘔吐 1 例(0.58%), 苦味 1 例(0.58%), 頻脈 1 例(0.58%), 肝機能障害 1 例(0.58%), BUN 上昇・血清カリウム上昇 1 例(0.58%)であった。

(2) 重大な副作用と初期症状：

- (1) 心室頻拍(1%未満)等の不整脈があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, このような症状があらわれた場合には, 抗不整脈剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
- (2) AST (GOT), ALT (GPT), ALP, LDH, γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害(1%未満)や黄疸(0.1%未満)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し, 適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用：

副作用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。

種類 \ 頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹		
循環器	頻脈, 心室性期外収縮, 心房細動等の不整脈, 動悸		
精神神経系		めまい	
消化器	悪心, 嘔吐, 食欲不振, 胃不快感		
血液			血小板減少*

* 自発報告及び特別調査につき頻度不明

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

副作用発現状況

	承認時までの調査	使用成績調査	合計
調査施設数	159	378	487
調査症例数	516	2995	3511
副作用等の発現症例数	14	94	108
副作用等の発現件数	17	127	144
副作用等の発現症例率	2.71%	3.14%	3.08%

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数) 率(%)		
	承認時までの調査	使用成績調査	合計
皮膚・皮膚付属器障害	0 (0.00)	5 (0.17)	5 (0.14)
発疹	0 (0.00)	5 (0.17)	5 (0.14)
中枢・末梢神経系障害	1 (0.19)	3 (0.10)	4 (0.11)
頭痛	1 (0.19)	1 (0.03)	2 (0.06)
めまい	0 (0.00)	3 (0.10)	3 (0.09)
精神障害	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
躁状態悪化	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
消化管障害	3 (0.58)	43 (1.44)	46 (1.31)
嘔気	1 (0.19)	24 (0.80)	25 (0.71)
嘔吐	0 (0.00)	10 (0.33)	0 (0.28)
下痢	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
食欲不振	2 (0.39)	12 (0.40)	14 (0.40)
胃不快感	1 (0.19)	10 (0.33)	11 (0.31)
胃痛	0 (0.00)	2 (0.07)	2 (0.06)
下腹部痛	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
麻痺性イレウス	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
肝臓・胆管系障害	1 (0.19)	11 (0.37)	12 (0.34)
肝機能障害	1 (0.19)	6 (0.20)	7 (0.20)
GOT 上昇	0 (0.00)	5 (0.17)	5 (0.14)
GPT 上昇	0 (0.00)	5 (0.17)	5 (0.14)
代謝・栄養障害	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
血中クレアチニン上昇	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
BUN 上昇	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
心・血管障害(一般)	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
血圧上昇	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
心拍数・心リズム障害	9 (1.74)	32 (1.07)	41 (1.17)
心室性期外収縮	2 (0.39)	8 (0.27)	10 (0.28)
結節性調律	1 (0.19)	0 (0.00)	1 (0.03)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数) 率(%)		
	承認時までの調査	使用成績調査	合計
上室性頻脈	2 (0.39)	3 (0.10)	5 (0.14)
動悸	3 (0.58)	4 (0.13)	7 (0.20)
心室性頻拍	1 (0.19)	4 (0.13)	5 (0.14)
心室性不整脈	0 (0.00)	2 (0.07)	2 (0.06)
心房細動	0 (0.00)	9 (0.30)	9 (0.26)
心房粗動	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
上室性期外収縮	1 (0.19)	0 (0.00)	1 (0.03)
頻脈	1 (0.19)	4 (0.13)	5 (0.14)
一般的全身障害	0 (0.00)	2 (0.07)	2 (0.06)
腰痛	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
気分不良	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)

(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 :

「V. 治療に関する項目-3.臨床成績-(6)」を参照のこと。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 :

その他の副作用<抜粋> 副作用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。			
	0.1 ~ 5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹		

9. 高齢者への投与

一般に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, 患者の状態を観察しながら, 慎重に投与すること。

<解説>

第II相試験, 第III相二重盲検比較試験を通じて, 临床上, 特に高齢者に対する問題点は認められなかったが, 一般的に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と考えられる。

10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験(ラット)で出産児毒性(発育抑制)が報告されている。〕

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け, やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で血清プロラクチンの低下及び乳汁中への移行が認められている。〕

<解説>

(1) 「IX. 非臨床試験に関する項目-2 : 毒性試験(3)」を参照のこと。

(2) 動物実験(ラット)で血清プロラクチンの低下が認められている¹⁶⁾。
「Ⅶ. 薬物動態に関する項目-4.分布-(3)」を参照のこと。

11. 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)。

<解説>

「Ⅴ. 治療に関する項目-3.臨床成績-(6)治療的使用」の項を参照のこと。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

該当しない(現時点では定められていない)

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照) :

(2) 副次的薬理試験 :

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験 :

1) 中枢神経系に対する作用

中枢神経系に対する作用は極めて弱く, マウス 1000mg/kg 経口投与においても, 行動や脳波などに異常はみられず, その他中枢神経系に対する作用に由来すると考えられる影響は認められなかった¹⁴⁾。

2) 嘔吐作用

ドパミン DA₂ 受容体刺激による嘔吐誘発作用は, イヌの経口投与において 80mg/kg まで発現がみられず, ED₅₀ は 160mg/kg 以上であった¹⁵⁾。

3) 呼吸器系に対する作用

麻酔ラットにおいて, 1000mg/kg の十二指腸内投与で呼吸回数の増加が認められた。しかし, 30-300mg/kg では投与早期には逆に軽度減少させる傾向を示した¹⁶⁾。

4) 循環器系に対する作用

麻酔ラットにおいて, 300mg/kg の十二指腸内投与で有意に血圧, 心拍数を増加させた。100mg/kg 以下では血圧, 心拍数に対して大きな影響はみられなかった。心電図波形においては, 1000mg/kg でも不整脈の誘発は認められなかった¹⁶⁾。

5) 消化器系に対する作用

麻酔犬において, 3mg/kg の静脈内投与で胃運動を軽度抑制した。マウスにおいても, 1000mg/kg の経口投与で胃内容排出能を抑制した。一方, 小腸運動に対しては, 影響を及ぼさなかった。胃液分泌に対しては, 1000mg/kg の十二指腸内投与で胃液量を減少させ, 胃酸濃度は低下傾向を示したが, 300mg/kg 以下では, 胃液量, 胃酸濃度, ペプシン活性に影響を及ぼさなかった。また, ラットにおいて胃粘膜刺激作用(肉眼的観察)は, 1000mg/kg でも認められなかった¹⁶⁾。

(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：

急性毒性		LD ₅₀ (mg/kg)			
動物	投与経路	経口		皮下	
		♂	♀	♂	♀
ラット ¹⁷⁾		> 2,000	> 2,000	1,000 ~ 1,400	約 1,000
イヌ		> 2,000	> 2,000	—	—

(2) 反復投与毒性試験：

1) 亜急性毒性試験

亜急性毒性試験における無影響量は、ラットでは 250mg/kg/日 (3 ヶ月間経口投与)¹⁸⁾、サルでは 400mg/kg/日 (3 ヶ月間経口投与)¹⁹⁾であった。

2) 慢性毒性試験

慢性毒性試験における無影響量は、ラットでは 125mg/kg/日 (12 ヶ月間経口投与)¹⁸⁾、サルでは 250mg/kg/日 (12 ヶ月間経口投与)¹⁹⁾であった。

ラットでは 250mg/kg/日以上 3 ヶ月あるいは 12 ヶ月間投与において顎下腺腺房細胞の腫大がみられた。

(3) 生殖発生毒性試験：

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

ラットへの 250 ~ 1,000mg/kg/日の経口投与で親動物の生殖機能及び胎児に対する無影響量は 1,000mg/kg/日であった²⁰⁾。

2) 胎児の器官形成期投与試験

ラットへの 250 ~ 2,000mg/kg/日の経口投与で母体の生殖機能に対する無影響量は 2,000mg/kg/日 (経口投与) で、次世代に対する無影響量は 700mg/kg/日 (経口投与) であったが、本薬の致死及び催奇形作用は 2,000mg/kg/日 (経口投与) でも認められなかった²⁰⁾。

ウサギ母体の生殖機能及び胎児に対する無影響量は 1,000mg/kg/日 (経口投与) であった。

3) 周産期及び授乳期投与試験

ラットへの 250 ~ 1,000mg/kg/日の経口投与で母体の生殖機能に対する無影響量は 1,000mg/kg/日 (経口投与) であった。次世代に対する無影響量は 250mg/kg/日 (経口投与) で、500mg/kg/日 (経口投与) 以上で体重増加抑制が認められた²⁰⁾。

(4) その他の特殊毒性：

1) 抗原性試験

モルモットに腹腔内あるいは皮下・皮内感作し、ドカルパミンに対する体液性抗体産生能を全身性アナフィラキシー反応、Schultz-Dale

反応, 同種受身皮膚アナフィラキシー(PCA)反応及びゲル内沈降反応により検査したが, すべての試験で陰性を示し, ドカルパミンに対する体液性抗体の産生は認められなかった²¹⁾。

2) 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験, チャイニーズハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験において, いずれの試験にも変異原性は認められなかった²²⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

(1) 製剤：劇薬

処方せん医薬品^{注)}

注)注意-医師等の処方せんにより使用すること

(2) 有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

開封後は、湿気を避けて保存のこと。

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて：

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)：

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

タナドール顆粒 75%：90g (1g×90包)

270g (1g×270包)

100g

7. 容器の材質

分包：ポリエチレン加工セロハン+アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム+紙箱

缶：ポリエチレン袋+アルミニウム・ポリエチレンラミネート袋+鉄製缶

8. 同一成分・同効薬

同一成分：

なし

同効薬：

ドパミン塩酸塩, ドブタミン塩酸塩

9. 国際誕生年月日

1994年10月5日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
タナドーパ顆粒 75%	2007年3月1日 (販売名変更に伴う再承認)	21900AMX00185000 (販売名変更に伴う再承認)
タナドーパ顆粒 (旧販売名)	1994年10月5日	(06AM)第1432号

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
タナドーパ顆粒 75%	2007年6月15日(変更名柄名での収載日)
タナドーパ顆粒(旧販売名)	1994年12月2日 (2008年3月31日経過措置期間終了)

12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2007年3月23日

内容：薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

1994年10月5日～2000年10月4日(終了)

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

販売名	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
タナドーパ顆粒 75%	102436401	2119007D1031	620005037

17. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 久萬田俊明 他：臨床医薬 1991 ; 7 (7) : 1521-1542
- 2) 籠島 忠 他：臨床と研究 1985 ; 62 : 287-291
- 3) 籠島 忠 他：臨床と研究 1987 ; 64 : 3271-3279
- 4) 小沢 尚俊 他：薬理と治療 1987 ; 15 (1) : 309-317
- 5) Nishiyama, S. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol. 1991 ; 17 (4) : 560-567
- 6) Nishiyama, S. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol. 1990 ; 15 (2) : 283-290
- 7) Yamaguchi, I. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol. 1989 ; 13 (6) : 879-886
- 8) 西山 信右 他：応用薬理 1991 ; 41 (5) : 451-459
- 9) Yoshikawa, M. et al. : Drug Metab. Dispos. 1990 ; 18 (2) : 212-217
- 10) 遠藤 洋 他：薬物動態 1991 ; 6 (2) : 277-284
- 11) 吉川 正美 他：薬物動態 1991 ; 6 (2) : 243-257
- 12) 遠藤 洋 他：薬物動態 1991 ; 6 (2) : 267-275
- 13) Yoshikawa, M. et al. : J. Pharmacobio-Dyn. 1990 ; 13 : 246-253
- 14) 福地 勲 他：応用薬理 1991 ; 41 (5) : 415-425
- 15) Nishiyama, S. et al. : J. Pharmacobio-Dyn. 1991 ; 14 : 120-125
- 16) 西山 信右 他：応用薬理 1991 ; 41 (5) : 427-450
- 17) 菱田 尚樹 他：田辺製薬研究報告 1991 : 93-95
- 18) 今泉 和則 他：基礎と臨床 1991 ; 25 (7) : 2129-2146
- 19) 今泉 和則 他：基礎と臨床 1991 ; 25 (7) : 2149-2169
- 20) 今戸奈保子 他：基礎と臨床 1991 ; 25 (7) : 2171-2179
- 21) 渡辺 潔 他：田辺製薬研究報告 1991 : 5-9
- 22) 仁藤 新治 他：田辺製薬研究報告 1991 : 10-24

2. その他の参考文献

- a) 日本公定書協会 編：医療用医薬品 品質情報集(オレンジブック), 薬事日報社 2005 ; 23 : 148-148
- b) American Heart Association : Ann. Int. Med. 1971 ; 75 : 251-252

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない(本剤は外国では発売されていない)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

配合変化試験成績

本資料はタナドーパ顆粒(旧販売名)を他剤と混和した時のタナドーパ顆粒の物理化学的安定性を試験したものであり, 他剤の物理化学的安定性については検討していない。

1) 試料の調製

タナドーパ顆粒 0.5g と他剤 0.5g をセロファンポリラミネートグラシン紙に封入し, 混合した。なお, 対照として他剤 0.5g のみを同様に分包した。

2) 試験方法

各試料について, デシケーターを使用した塩類飽和溶液による調湿法を採用し, 各温度に設定された恒温槽に保存し, 7日目および14日目の外観変化(固化, 湿潤, 液化, 変色)を観察し, 対照と比較した。

保存条件

	温度	湿度
最良条件	5℃	58%RH
中間条件	20℃	75%RH
最悪条件	30℃	92%RH
室温条件	17～25℃	19～45%RH

3) 判定基準

外観変化(固化, 湿潤, 液化, 変色)の有無により, 次のように判定した。

- － : 変化の全く認められないもの
- ± : 変化の有無の疑わしいもの
- ＋ : 明らかに変化は認められるが, 実際の調剤投与に差し支えない程度のも
- ＋＋ : 調剤投与に差し支える程度の変化が認められるもの

● 結果

配合変化試験成績

配合薬剤名※ (会社名)	条件	7日	14日
PL 顆粒 (シオノギ)	5℃, 58%RH	－	－～±
	20℃, 75%RH	－	－～±
	30℃, 92%RH	－～±	＋～＋＋ ^{*1}
	室温	－	－～±
S.M.散 (三共)	5℃, 58%RH	－	－～±
	20℃, 75%RH	－	＋～＋＋ ^{*1}
	30℃, 92%RH	－～±	＋～＋＋ ^{*1}
	室温	－	－～±

配合薬剤名※ (会社名)	条件	7日	14日
アスパラ K 散 (田辺)	5℃, 58%RH	-~±	-~±
	20℃, 75%RH	-~±	-~±
	30℃, 92%RH	+~++*3	+~++*3
	室温	-~±	-~±
アスピリン (丸石)	5℃, 58%RH	-	-
	20℃, 75%RH	-	-
	30℃, 92%RH	-~±	-~±
	室温	-	-
アスピリン散 (田辺)	5℃, 58%RH	-	-
	20℃, 75%RH	-	-
	30℃, 92%RH	-~±	-~±
	室温	-	-
アドナ 10 倍散 (田辺)	5℃, 58%RH	-	-
	20℃, 75%RH	-	-
	30℃, 92%RH	-~±	-~±
	室温	-	-
アルダクトン A 細粒 (大日本)	5℃, 58%RH	-	-~±
	20℃, 75%RH	-	-~±
	30℃, 92%RH	-~±	+~++*2
	室温	-	-~±
アルミゲル細粒 (中外)	5℃, 58%RH	-	-
	20℃, 75%RH	-	-
	30℃, 92%RH	-~±	-~±
	室温	-	-
アンギナール散 (山之内)	5℃, 58%RH	-	-
	20℃, 75%RH	-	-
	30℃, 92%RH	-~±	-~±
	室温	-	-
イノリン散 (田辺)	5℃, 58%RH	-	-
	20℃, 75%RH	-	-
	30℃, 92%RH	-~±	-~±
	室温	-	-
オラスポアドライシロップ (チバガイギー)	5℃, 58%RH	-~±	-~±
	20℃, 75%RH	-~±	-~±
	30℃, 92%RH	+~++*3	+~++*1
	室温	-~±	-~±
ガストローム顆粒 (田辺)	5℃, 58%RH	-~±	-~±
	20℃, 75%RH	-~±	-~±
	30℃, 92%RH	+~++*3	+~++*3
	室温	-~±	-~±

配合薬剤名※ (会社名)	条件	7日	14日
カフェイン (丸石)	5℃, 58%RH	—	—～±
	20℃, 75%RH	—	—～±
	30℃, 92%RH	—～±	+～++ ^{*3}
	室温	—	—～±
カプトリル細粒 (三共)	5℃, 58%RH	—	—～±
	20℃, 75%RH	—	—～±
	30℃, 92%RH	—～±	+～++ ^{*3}
	室温	—	—～±
カルグート細粒 (田辺)	5℃, 58%RH	—	—
	20℃, 75%RH	—	—
	30℃, 92%RH	—～±	—～±
	室温	—	—
キョーリン AP2 顆粒 (杏林)	5℃, 58%RH	—	—
	20℃, 75%RH	—	—
	30℃, 92%RH	—～±	—～±
	室温	—	—
ケフラール細粒小児用 (シオノギ)	5℃, 58%RH	—～±	—～±
	20℃, 75%RH	—～±	—～±
	30℃, 92%RH	+～++ ^{*3}	+～++ ^{*3}
	室温	—～±	—～±
サアミオン散 (田辺)	5℃, 58%RH	—	—～±
	20℃, 75%RH	—	—～±
	30℃, 92%RH	—～±	+～++ ^{*3}
	室温	—	—～±
ジゴシン 1000 倍散 (中外)	5℃, 58%RH	—	—
	20℃, 75%RH	—	—
	30℃, 92%RH	—～±	—～±
	室温	—	—
シナール (シオノギ)	5℃, 58%RH	—	—～±
	20℃, 75%RH	—	—～±
	30℃, 92%RH	—～±	+～++ ^{*1}
	室温	—	—～±
スルピリン (丸石)	5℃, 58%RH	—	—～±
	20℃, 75%RH	—	—～±
	30℃, 92%RH	—～±	+～++ ^{*1}
	室温	—	—～±
セスデン細粒 (田辺)	5℃, 58%RH	—	—
	20℃, 75%RH	—	—
	30℃, 92%RH	—～±	—～±
	室温	—	—

配合薬剤名※ (会社名)	条件	7日	14日
セパミット細粒 (カネボウ)	5℃, 58%RH	-~±	-~±
	20℃, 75%RH	+~++ ^{*3}	+~++ ^{*3}
	30℃, 92%RH	+~++ ^{*3}	+~++ ^{*3}
	室温	-~±	-~±
セルベックス細粒 10% (エーザイ)	5℃, 58%RH	-	-
	20℃, 75%RH	-	-
	30℃, 92%RH	-~±	-~±
	室温	-	-
セレキノン細粒 (田辺)	5℃, 58%RH	-	-
	20℃, 75%RH	-	-
	30℃, 92%RH	-~±	-~±
	室温	-	-
セロクラール細粒 (ヘキスト)	5℃, 58%RH	-	-
	20℃, 75%RH	-	-
	30℃, 92%RH	-~±	-~±
	室温	-	-
ダイアモックス末 (レダリー)	5℃, 58%RH	-	-
	20℃, 75%RH	-	-
	30℃, 92%RH	-~±	-~±
	室温	-	-
チラーヂン末 (帝国臓器)	5℃, 58%RH	-	-~±
	20℃, 75%RH	-	-~±
	30℃, 92%RH	-~±	+~++ ^{*3}
	室温	-	-~±
トランサミン G (第一)	5℃, 58%RH	-	-
	20℃, 75%RH	-	-
	30℃, 92%RH	-~±	-~±
	室温	-	-
ノイキノン顆粒 (エーザイ)	5℃, 58%RH	-	-
	20℃, 75%RH	-	-
	30℃, 92%RH	-~±	-~±
	室温	-	-
ハイボン細粒 10% (東京田辺)	5℃, 58%RH	-	-~±
	20℃, 75%RH	-	-~±
	30℃, 92%RH	-~±	+~++ ^{*3}
	室温	-	-~±
バスタレル F 細粒 (住友)	5℃, 58%RH	-	-~±
	20℃, 75%RH	-	-~±
	30℃, 92%RH	-~±	+~++ ^{*3}
	室温	-	-~±

配合薬剤名※ (会社名)	条件	7日	14日
パセトシン細粒 (協和)	5℃, 58%RH	-~±	-~±
	20℃, 75%RH	-~±	-~±
	30℃, 92%RH	+~++* ³	+~++* ³
	室温	-~±	-~±
パントシン 5倍散 (第一)	5℃, 58%RH	-	-
	20℃, 75%RH	-	-
	30℃, 92%RH	-~±	-~±
	室温	-	-
ピソルボン細粒 (ベーリンガー)	5℃, 58%RH	-~±	-~±
	20℃, 75%RH	-~±	-~±
	30℃, 92%RH	+~++* ³	+~++* ³
	室温	-~±	-~±
ピタメジン散 (三共)	5℃, 58%RH	-~±	-~±
	20℃, 75%RH	-~±	-~±
	30℃, 92%RH	+~++* ³	+~++* ³
	室温	-~±	-~±
ヒベルナ散 (吉富)	5℃, 58%RH	-	-
	20℃, 75%RH	-	-
	30℃, 92%RH	-~±	-~±
	室温	-	-
ペレックス顆粒 (大鵬薬品)	5℃, 58%RH	-	-~±
	20℃, 75%RH	-	-~±
	30℃, 92%RH	-~±	+~++* ³
	室温	-	-~±
ペントナ散 (田辺)	5℃, 58%RH	-	-
	20℃, 75%RH	-	-
	30℃, 92%RH	-~±	-~±
	室温	-	-
マーズレン S 顆粒 (ゼリア新薬)	5℃, 58%RH	-~±	-~±
	20℃, 75%RH	-~±	-~±
	30℃, 92%RH	+~++* ²	+~++* ²
	室温	-~±	-~±
ミケラン細粒 (大塚)	5℃, 58%RH	-~±	-~±
	20℃, 75%RH	-~±	-~±
	30℃, 92%RH	+~++* ³	+~++* ³
	室温	-~±	-~±
ミラドール細粒 50% (三井)	5℃, 58%RH	-	-
	20℃, 75%RH	-	-
	30℃, 92%RH	-~±	-~±
	室温	-	-

配合薬剤名※ (会社名)	条件	7日	14日
ムコダイン細粒 (杏林)	5℃, 58%RH	—	—
	20℃, 75%RH	—	—
	30℃, 92%RH	—～±	—～±
	室温	—	—
ユベラN細粒 (エーザイ)	5℃, 58%RH	—	—
	20℃, 75%RH	—	—
	30℃, 92%RH	—～±	—～±
	室温	—	—
ヨウレチン末 (第一薬産)	5℃, 58%RH	—～±	—～±
	20℃, 75%RH	+～++*1	+～++*1
	30℃, 92%RH	+～++*1	+～++*1
	室温	—～±	—～±
ラシックス細粒 (ヘキスト)	5℃, 58%RH	—	—
	20℃, 75%RH	—	—
	30℃, 92%RH	—～±	—～±
	室温	—	—
ラックビー (日研化学)	5℃, 58%RH	—	—
	20℃, 75%RH	—	—
	30℃, 92%RH	—～±	—～±
	室温	—	—
リーゼ顆粒 (吉富)	5℃, 58%RH	—	—
	20℃, 75%RH	—	—
	30℃, 92%RH	—～±	—～±
	室温	—	—
レセルピン散(アポプロン散) (第一)	5℃, 58%RH	—	—
	20℃, 75%RH	—	—
	30℃, 92%RH	—～±	—～±
	室温	—	—
ワッサーV顆粒 (コックス)	5℃, 58%RH	—	—～±
	20℃, 75%RH	—	—～±
	30℃, 92%RH	—～±	+～++*1
	室温	—	—～±
安息香酸ナトリウムカフェイン (丸石)	5℃, 58%RH	—～±	—～±
	20℃, 75%RH	—～±	—～±
	30℃, 92%RH	+～++*1	+～++*1
	室温	—～±	—～±
塩化カリウム (山善)	5℃, 58%RH	—	—～±
	20℃, 75%RH	—	—～±
	30℃, 92%RH	—～±	+～++*3
	室温	—	—～±

配合薬剤名※ (会社名)	条件	7日	14日
塩酸ピリドキシン (丸石)	5℃, 58%RH	—	—
	20℃, 75%RH	—	—
	30℃, 92%RH	—～±	—～±
	室温	—	—
塩酸プロカイン (丸石)	5℃, 58%RH	—	—～±
	20℃, 75%RH	—	—～±
	30℃, 92%RH	—～±	+～++ ^{*1}
	室温	—	—～±
酸化マグネシウム(重質) (丸石)	5℃, 58%RH	—	—
	20℃, 75%RH	—	—
	30℃, 92%RH	—～±	—～±
	室温	—	—
沈降炭酸カルシウム (山善)	5℃, 58%RH	—	—
	20℃, 75%RH	—	—
	30℃, 92%RH	—～±	—～±
	室温	—	—
乳酸カルシウム (小塚)	5℃, 58%RH	—	—
	20℃, 75%RH	—	—
	30℃, 92%RH	—～±	—～±
	室温	—	—
乳糖 (アストラジャパン)	5℃, 58%RH	—	—
	20℃, 75%RH	—	—
	30℃, 92%RH	—～±	—～±
	室温	—	—
硫酸キニジン (アストラジャパン)	5℃, 58%RH	—	—
	20℃, 75%RH	—	—
	30℃, 92%RH	—～±	—～±
	室温	—	—

※：試験実施当時(1997年)の薬剤名及び会社名

*1. 変色と湿潤

*2. 変色

*3. 湿潤