

# 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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

プロトンポンプ阻害剤

ラベプラゾールナトリウム製剤

**ラベプラゾールNa錠 5mg「ニプロ」****ラベプラゾールNa錠 10mg「ニプロ」****ラベプラゾールNa錠 20mg「ニプロ」**

RABEPRAZOLE Na Tablets

剤 形	腸溶フィルムコーティング錠			
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）			
規格・含量	ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」： 1錠中、日局ラベプラゾールナトリウム 5mg を含有する。 ラベプラゾール Na 錠 10mg 「ニプロ」： 1錠中、日局ラベプラゾールナトリウム 10mg を含有する。 ラベプラゾール Na 錠 20mg 「ニプロ」： 1錠中、日局ラベプラゾールナトリウム 20mg を含有する。			
一般名	和名：ラベプラゾールナトリウム（JAN） 洋名：Rabeprazole Sodium（JAN）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	錠 5mg	2021年2月15日	2021年6月18日	2021年6月18日
	錠 10mg 錠 20mg	2010年7月15日	2019年12月13日 (変更銘柄名での収載日)	2010年11月19日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売：ニプロ株式会社 製造販売：ニプロ ES ファーマ株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL：0120-226-898 FAX：06-6375-0177 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nipro-es-pharma.co.jp">https://www.nipro-es-pharma.co.jp</a>			

本 IF は 2022 年 10 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

### 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b>	5. 臨床成績	26
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的特性	1	
3. 製品の製剤学的特性	2	
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	
6. RMPの概要	2	
<b>II. 名称に関する項目</b>	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 販売名	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	32
2. 一般名	2. 薬理作用	32
3. 構造式又は示性式	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
4. 分子式及び分子量	1. 血中濃度の推移	34
5. 化学名（命名法）又は本質	2. 薬物速度論的パラメータ	39
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3. 母集団（ポピュレーション）解析	40
<b>III. 有効成分に関する項目</b>	4. 吸収	40
1. 物理化学的性質	5. 分布	40
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6. 代謝	41
3. 有効成分の確認試験法，定量法	7. 排泄	41
<b>IV. 製剤に関する項目</b>	8. トランスポーターに関する情報	41
1. 剤形	9. 透析等による除去率	42
2. 製剤の組成	10. 特定の背景を有する患者	42
3. 添付溶解液の組成及び容量	11. その他	42
4. 力価	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	
5. 混入する可能性のある夾雑物	1. 警告内容とその理由	43
6. 製剤の各種条件下における安定性	2. 禁忌内容とその理由	43
7. 調製法及び溶解後の安定性	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	43
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	43
9. 溶出性	5. 重要な基本的注意とその理由	43
10. 容器・包装	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	44
11. 別途提供される資材類	7. 相互作用	45
12. その他	8. 副作用	46
<b>V. 治療に関する項目</b>	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	48
1. 効能又は効果	10. 過量投与	48
2. 効能又は効果に関連する注意	11. 適用上の注意	49
3. 用法及び用量	12. その他の注意	49
4. 用法及び用量に関連する注意	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
	1. 薬理試験	50
	2. 毒性試験	50
	<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
	1. 規制区分	51
	2. 有効期間	51

3. 包装状態での貯法	51	14. 保険給付上の注意	53
4. 取扱い上の注意	51		
5. 患者向け資材	51	<b>X I . 文献</b>	
6. 同一成分・同効薬	51	1. 引用文献	54
7. 国際誕生年月日	51	2. その他の参考文献	55
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価 基準収載年月日, 販売開始年月日	51	<b>X II . 参考資料</b>	
9. 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	52	1. 主な外国での発売状況	56
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	52	2. 海外における臨床支援情報	56
11. 再審査期間	52	<b>X III . 備考</b>	
12. 投薬期間制限に関する情報	53	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	57
13. 各種コード	53	2. その他の関連資料	57

略語	略語内容
Al-P	alkaline phosphatase : アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMP	adenosine monophosphate : アデノシン一リン酸
AST	aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate : アデノシン三リン酸
ATPase	adenosine triphosphatase : ATP アーゼ
AUC	area under the concentration-time curve : 濃度-時間曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen : 血液尿素窒素
CK	creatine kinase : クレアチニンキナーゼ
CYP	cytochrome P450 : チトクローム P450
EM	extensive metabolizer : チトクローム P450 2C19 (CYP2C19) の遺伝子型の表現型の一つで、代謝能の高い一群
LDH	lactate dehydrogenase : 乳酸脱水素酵素
MALT	mucosa associated lymphoid tissue : 粘膜関連リンパ組織
PM	poor metabolizer : CYP2C19 の遺伝子型の表現型の一つで、代謝能の低い一群
PTP 包装	press through pack 包装 : 錠剤やカプセルなどを押し出すタイプの包装
RMP	risk management plan : リスク管理計画
TSH	thyroid stimulating hormone : 甲状腺刺激ホルモン
$\gamma$ -GTP	$\gamma$ -glutamyl transpeptidase : $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」、同錠 10mg 「ニプロ」、同錠 20mg 「ニプロ」は、胃酸分泌を抑制するラベプラゾールナトリウムを有効成分とするプロトンポンプ阻害剤である。

ラベプラゾール Na 錠 10mg 「ニプロ」、同錠 20mg 「ニプロ」は後発医薬品として薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき、規格及び試験方法を設定して加速試験及び生物学的同等性試験を実施し、共和薬品工業株式会社が 2010 年 7 月に承認を取得、2010 年 11 月に販売を開始した。

2019 年 12 月にニプロ ES ファーマ株式会社が共和薬品工業株式会社より製造販売承認を承継した。

なお本剤は、後発医薬品として、ニプロ ES ファーマ株式会社、株式会社陽進堂、キョーリンリメディオ株式会社、武田テバ薬品株式会社、辰巳化学株式会社、日新製薬株式会社、日本ジェネリック株式会社と他の 3 社\*との合計 10 社による共同開発品で、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得た。

※記載されていない 3 社は共同開発契約等の関係で社名記載ができない企業。

その後、ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」について薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき、規格及び試験方法を設定して加速試験及び生物学的同等性試験を実施し、ニプロ ES ファーマ株式会社が 2021 年 2 月に承認を取得し、2021 年 6 月に販売を開始した。

なお本剤は、後発医薬品として、ニプロ ES ファーマ株式会社、株式会社陽進堂、キョーリンリメディオ株式会社、武田テバ薬品株式会社、辰巳化学株式会社、東和薬品株式会社、日新製薬株式会社、日本ジェネリック株式会社と他の 2 社\*との合計 10 社による共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得た。

※記載されていない 2 社は共同開発契約等の関係で社名記載ができない企業。

### 2. 製品の治療学的特性

○本剤はプロトンポンプ阻害剤である。壁細胞の酸性領域で活性体（スルフェンアミド体）になり、プロトンポンプ（ $H^+, K^+-ATPase$ ）の SH 基を修飾して酵素活性を阻害し、酸分泌を抑制する<sup>1)</sup>。

○胃潰瘍・十二指腸潰瘍・逆流性食道炎・吻合部潰瘍・Zollinger-Ellison 症候群の再発抑制に対する通常用量は 1 日 1 回 10mg であるが、病状が著しい場合及び再発性・難治性の場合に 1 日 1 回 20mg を投与することができる。

ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」、錠 10mg 「ニプロ」

○アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールとの 3 剤併用療法によるヘリコバクター・ピロリ除菌の補助におけるラベプラゾールナトリウムの役割は胃内 pH を上昇させることにより、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの抗菌活性を高めることにあると考えられる<sup>1)</sup>。

○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制に対しては、通常成人には1日1回5mgであるが、効果不十分の場合には1日1回10mgを投与することができる。

### 3. 製品の製剤学的特性

- (1)本剤の有効成分であるラベプラゾールナトリウムは、酸性溶液中では不安定であり、胃酸への曝露により、急速に分解されるため、本剤には胃酸に対する安定性を確保するため、腸溶性のコーティングを施している。
- (2)錠剤には、識別コードとして成分含量を含めた数値情報を表示した。
- (3)PTPシートには、表面の2錠ごとに「一般名」・「含量」・「識別コード」を表示し、裏面の2錠ごとに「一般名」・「含量」・「屋号」・「GS1コード」・「薬効」を表示した。

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル・参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

該当しない

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMPの概要

該当しない



## Ⅱ. 名称に関する項目

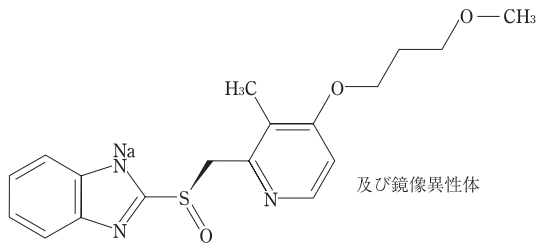
### 1. 販売名

- (1) 和 名 : ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」  
ラベプラゾール Na 錠 10mg 「ニプロ」  
ラベプラゾール Na 錠 20mg 「ニプロ」
- (2) 洋 名 : RABEPRAZOLE Na Tablets 5mg 「NIPRO」  
RABEPRAZOLE Na Tablets 10mg 「NIPRO」  
RABEPRAZOLE Na Tablets 20mg 「NIPRO」
- (3) 名称の由来 : 一般名 + 剤型 + 含量 + 「ニプロ」

### 2. 一般名

- (1) 和 名(命名法) : ラベプラゾールナトリウム(JAN)
- (2) 洋 名(命名法) : Rabeprazole Sodium(JAN)  
Rabeprazole(INN)
- (3) ステム (stem) : ベンズイミダゾール誘導体抗潰瘍剤 : -prazole

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{18}H_{20}N_3NaO_3S$

分子量 : 381.42

### 5. 化学名(命名法)又は本質

Monosodium(*RS*)-2-({[4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]methyl} sulfinyl)-1*H*-benzimidazolide (IUPAC)

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

該当資料なし

CAS 登録番号 : 117976-90-6 (Rabeprazole Sodium)

117976-89-3 (Rabeprazole)

---

### 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～微黄白色の粉末である。

結晶多形が認められる。

##### (2) 溶解性

溶 媒	日局表現
水	極めて溶けやすい
エタノール (99.5)	溶けやすい

0.01mol/L 水酸化ナトリウム試液に溶ける。

##### (3) 吸湿性

吸湿性である。

##### (4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

本品の水溶液 (1→20) は旋光性を示さない。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法, 定量法

有効成分の確認試験法

日本薬局方「ラベプラゾールナトリウム」による

- (1) 紫外可視吸光度測定法 (極大吸収波長: 292nm)
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)
- (3) ナトリウム塩の定性反応

有効成分の定量法: 日本薬局方「ラベプラゾールナトリウム」による  
液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

錠剤（腸溶フィルムコーティング錠）

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	色・剤型	外形・大きさ等	本体表示
ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」	淡黄色		ラベプラ 5 ニプロ
	腸溶フィルム コーティング錠	直径：約 5.7mm 厚さ：約 2.7mm 重量：約 67mg	
ラベプラゾール Na 錠 10mg 「ニプロ」	淡黄色		ラベプラ 10 ニプロ
	腸溶フィルム コーティング錠	直径：約 6.7mm 厚さ：約 3.9mm 重量：約 132mg	
ラベプラゾール Na 錠 20mg 「ニプロ」	淡黄色		ラベプラ 20 ニプロ
	腸溶フィルム コーティング錠	直径：約 7.2mm 厚さ：約 3.8mm 重量：約 142mg	

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

日局一般試験法・崩壊試験法(2)腸溶性製剤(i)腸溶錠及び腸溶性カプセルの項により試験するとき、崩壊試験第1液はこれに適合し、崩壊試験第2液は50分で全ての試料が崩壊する。但し、補助盤を使用する。

#### (5) その他

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分（活性成分）の含量

##### ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」

1錠中、日局ラベプラゾールナトリウム 5mg を含有する。

##### ラベプラゾール Na 錠 10mg 「ニプロ」

1錠中、日局ラベプラゾールナトリウム 10mg を含有する。

##### ラベプラゾール Na 錠 20mg 「ニプロ」

1錠中、日局ラベプラゾールナトリウム 20mg を含有する。

添加物

D-マンニトール、酸化マグネシウム、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、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、エチルセルロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

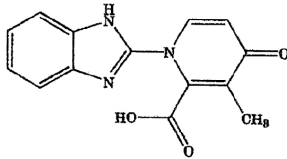
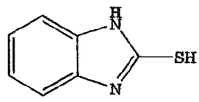
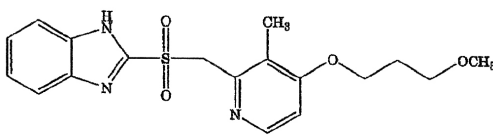
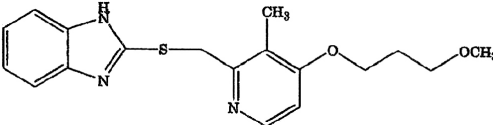
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

ピリドン体	1-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-3-methyl-4-oxo-1,4-dihydropyridine-2-carboxylic acid	
チオール体	benzimidazol-2-thiol	
スルホン体	2-[4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]methylsulfonylbenzimidazole	
スルフィド体	2-[4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]methylthiobenzimidazole	

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験での安定性

試験実施中

(2) 加速試験での安定性<sup>a), b)</sup>

ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」、錠 10mg 「ニプロ」、錠 20mg 「ニプロ」 で実施した加速試験での安定性試験方法及び結果は次のとおりである。

試験区分	加速試験
試験期間	6 ヶ月
試験条件	①温度：40±2℃ (5mg)、②温度：40±1℃ (10mg) 湿度：75±5%RH
包装形態	PTP 包装、バラ包装 (10mg のみ)

ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」

1) PTP 包装品 (n=9)

未包装バルク製剤をポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔で PTP 包装し、アルミニウム袋 (乾燥剤入り) に充填したもの

試験項目	規格	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	淡黄色の腸溶フィルムコーティング錠である。	適合	適合	適合	適合
確認試験	(1) 酢酸による呈色反応 (2) 紫外可視吸光度測定法	適合	適合	適合	適合
純度試験 (類縁物質)	RRT 約 0.2 (ピリドン体) : 0.5% 以下 RRT 約 0.4 (チオール体) : 0.5% 以下 RRT 約 0.8 (スルホン体) : 0.8% 以下 RRT 約 1.3 (スルフィド体) : 0.5% 以下 上記・ラベプラゾールナトリウム・添加物由来以外のピークの最大ピーク : 0.2% 以下 ラベプラゾールナトリウム・添加物由来以外のピークの合計 : 2.0% 以下	適合	適合	適合	適合
製剤均一性	日局 含量均一性試験 (判定値 15.0% 以下)	適合	/	/	適合
崩壊性	日局 崩壊試験法 第 2 液 (60 分で全ての試料が崩壊)	適合	適合	適合	適合
定量試験*1	93.0~107.0%	98.17-100.61	97.49-99.25	97.16-98.74	96.92-99.08

\*1：最小値－最大値 RRT：相対保持時間

## ラベプラゾールNa錠10mg「ニプロ」

### 1) PTP包装品 (n=9)

未包装バルク製剤をポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔でPTP包装し、アルミニウム袋（乾燥剤入り）に充填したもの

試験項目	規 格	保 存 期 間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	淡黄色の腸溶フィルムコーティング錠である。	適合	適合	適合	適合
確認試験	(1) 酢酸による呈色反応 (2) 紫外可視吸光度測定法 (3) 薄層クロマトグラフ法	適合	適合	適合	適合
純度試験 (類縁物質)	RRT 約 0.84 : 0.8%以下、 ラベプラゾールナトリウム及び添加物由来以外の個々のピーク : 0.2%以下、 ラベプラゾールナトリウム及び添加物由来以外のピークの合計 : 2.0%以下	適合	適合	適合	適合
製剤均一性	日局 含量均一性試験	適合	/	/	適合
水分*1	2.0%以下	1.3-1.8	1.2-1.4	0.9-1.2	1.0-1.2
崩壊試験	日局 崩壊試験法 第1液(pH1.2) : 120分間崩壊しない 第2液(pH6.8) : 50分以内に崩壊	適合	適合	適合	適合
定量試験*1	93.0~107.0%	98.8-100.3	96.4-101.7	97.9-100.8	97.7-98.5

\*1 : 最小値-最大値 RRT : 相対保持時間

### 2) バラ包装品 (n=9)

未包装バルク製剤をアルミニウム袋（乾燥剤入り）に充填したもの

試験項目	規 格	保 存 期 間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	淡黄色の腸溶フィルムコーティング錠である。	適合	適合	適合	適合
確認試験	(1) 酢酸による呈色反応 (2) 紫外可視吸光度測定法 (3) 薄層クロマトグラフ法	適合	適合	適合	適合
純度試験 (類縁物質)	RRT 約 0.84 : 0.8%以下、 ラベプラゾールナトリウム及び添加物由来以外の個々のピーク : 0.2%以下、 ラベプラゾールナトリウム及び添加物由来以外のピークの合計 : 2.0%以下	適合	適合	適合	適合

試験項目	規 格	保 存 期 間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
製剤均一性	日局 含量均一性試験	適合			適合
水分*1	2.0%以下	1.3-1.8	0.8-1.1	0.5-0.7	0.6-0.8
崩壊試験	日局 崩壊試験法 第1液(pH1.2)：120分間崩壊しない 第2液(pH6.8)：50分以内に崩壊	適合	適合	適合	適合
定量試験*1	93.0~107.0%	98.8-100.3	97.7-104.6	97.5-100.9	98.0-98.6

\*1：最小値－最大値 RRT：相対保持時間

### ラベプラゾールNa錠20mg「ニプロ」

1) PTP包装品(n=9)

未包装バルク製剤をポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔でPTP包装し、アルミニウム袋（乾燥剤入り）に充填したもの

試験項目	規 格	保 存 期 間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	淡黄色の 腸溶フィルムコーティング錠である。	適合	適合	適合	適合
確認試験	(1) 酢酸による呈色反応 (2) 紫外可視吸光度測定法 (3) 薄層クロマトグラフ法	適合	適合	適合	適合
純度試験 (類縁物質)	相対保持時間約 0.84：0.8%以下、 ラベプラゾールナトリウム及び添加物由来以外の個々のピーク：0.2%以下、 ラベプラゾールナトリウム及び添加物由来以外のピークの合計：2.0%以下	適合	適合	適合	適合
製剤均一性	日局 含量均一性試験 (判定値 15.0%以下)	適合			適合
水分*1	2.0%以下	1.5-1.8	1.3-1.5	1.0-1.3	0.9-1.3
崩壊試験	日局 崩壊試験法 (腸溶性製剤)	適合	適合	適合	適合
定量試験*1	93.0~107.0%	96.9-100.2	99.8-101.5	97.9-99.3	97.6-98.4

\*1：最小値－最大値

(3) 無包装下の安定性 <sup>c)-e)</sup>

ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」

ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」 で実施した苛酷試験での安定性試験方法及び結果は次のとおりである。

試験区分	苛酷試験 (温度、湿度、光)
試験期間	温度：90 日間 湿度：①30 日間 ②100 日間
試験条件	温度：40±2℃ 湿度：25±2℃、75±5%RH/25±2℃、60±5%RH 光：白色光 120 万 lx・h 以上/近紫外光 200W・h/m <sup>2</sup> (60%RH/25℃)
包装形態	温度：遮光・気密容器 湿度：遮光・開放/PTP 包装 光：曝光・開放

1) 温度

①保存条件：40±2℃ (遮光・気密容器)

試験項目	規格	保存期間		
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
性状	淡黄色の腸溶 フィルムコーティング錠	適合	適合	適合
純度試験 (類縁物質)	承認規格	適合	適合	適合
崩壊性	日局 崩壊試験法 第1液 (pH1.2)：120 分間崩壊しない 第2液 (pH6.8)：60 分で崩壊する	適合	適合	適合
含量*1	承認規格 93.0~107.0%	99.4 (100.0)	98.5 (99.1)	98.3 (98.9)
硬度*2	設定なし (kgf)	11.05~12.30 (11.66)	9.90~14.05 (12.44)	11.45~13.40 (12.43)

\*1：平均値、n=3 (開始時を 100%として換算した数値)

\*2：最小値~最大値 (平均値、n=10) -：実施せず



## 2)湿度

①保存条件：75±5%RH /25±2℃（遮光・開放）

試験項目	規格	保存期間			
		開始時	1週間	2週間	1ヵ月
性状	淡黄色の腸溶 フィルムコーティング錠	適合	適合	—	—
純度試験 (類縁物質)	承認規格	適合	適合	—	—
崩壊性	日局 崩壊試験法 第1液(pH1.2)：120分間崩壊しない 第2液(pH6.8)：60分で崩壊する	適合	適合	—	—
含量*1	承認規格 93.0～107.0%	99.4 (100.0)	94.7 (95.3)	91.7 (92.3)	91.9 (92.5)
硬度*2	設定なし (kgf)	11.05～12.30 (11.66)	11.45～13.05 (12.34)	—	—

\*1：平均値、n=3（開始時を100%として換算した数値）

\*2：最小値～最大値（平均値、n=10） —：実施せず

②保存条件：60±5%RH /25±2℃（遮光・開放）

試験項目	規格	保存期間			
		開始時	1ヵ月	2ヵ月	100日
性状	淡黄色の腸溶 フィルムコーティング錠	適合	適合	適合	—
純度試験 (類縁物質)	承認規格	適合	適合	適合	規格外
崩壊性	日局 崩壊試験法 第1液(pH1.2)：120分間崩壊しない 第2液(pH6.8)：60分で崩壊する	適合	適合	適合	—
含量*1	承認規格 93.0～107.0%	99.4 (100.0)	98.4 (99.0)	96.0 (96.6)	—
硬度*2	設定なし (kgf)	11.05～ 12.30 (11.66)	9.35～ 10.55 (9.90)	9.70～ 12.50 (10.68)	—

\*1：平均値、n=3（開始時を100%として換算した数値）

\*2：最小値～最大値（平均値、n=10） —：実施せず

③保存条件：75±5%RH / 25±2℃ (PTP 包装)

試験項目	規格	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	100 日
性状	淡黄色の腸溶 フィルムコーティング錠	適合	適合	適合	適合
純度試験 (類縁物質)	承認規格	適合	適合	適合	適合
崩壊性	日局 崩壊試験法 第1液(pH1.2)：120分間崩壊しない 第2液(pH6.8)：60分で崩壊する	適合	適合	適合	適合
含量*1	承認規格 93.0~107.0%	99.4 (100.0)	98.9 (99.5)	98.2 (98.8)	100.3 (100.9)
硬度*2	設定なし (kgf)	11.05~ 12.30 (11.66)	9.70~ 11.30 (10.78)	10.45~ 11.65 (10.79)	10.15~ 11.60 (10.91)

\*1：平均値、n=3（開始時を100%として換算した数値）

\*2：最小値～最大値（平均値、n=10） -：実施せず

④保存条件：60±5%RH / 25±2℃ (PTP 包装)

試験項目	規格	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	100 日
性状	淡黄色の腸溶 フィルムコーティング錠	適合	適合	適合	適合
純度試験 (類縁物質)	承認規格	適合	適合	適合	適合
崩壊性	日局 崩壊試験法 第1液(pH1.2)：120分間崩壊しない 第2液(pH6.8)：60分で崩壊する	適合	適合	適合	適合
含量*1	承認規格 93.0~107.0%	99.4 (100.0)	101.0 (101.6)	98.2 (98.8)	99.9 (100.5)
硬度*2	設定なし (kgf)	11.05~ 12.30 (11.66)	10.55~ 11.55 (11.21)	10.70~ 12.10 (11.12)	10.90~ 11.90 (11.43)

\*1：平均値、n=3（開始時を100%として換算した数値）

\*2：最小値～最大値（平均値、n=10） -：実施せず

3) 光

①保存条件：60±5%RH/25±2℃（曝光・開放）

試験項目	規 格	開始時	120 万 lx・h 時点
性状	淡黄色の腸溶 フィルムコーティング錠	適合	適合
純度試験 (類縁物質)	承認規格	適合	適合
崩壊性	日局 崩壊試験法 第1液(pH1.2)：120 分間崩壊しない 第2液(pH6.8)：60 分で崩壊する	適合	適合
含量*1	承認規格 93.0~107.0%	99.4 (100.0)	97.9 (98.5)
硬度*2	設定なし (kgf)	11.05~12.30 (11.66)	8.25~10.65 (9.44)

\*1：平均値、n=3（開始時を100%として換算した数値）

\*2：最小値~最大値（平均値、n=10） -：実施せず

**ラベプラゾール Na 錠 10mg 「ニプロ」、錠 20mg 「ニプロ」**

ラベプラゾール Na 錠 10mg 「ニプロ」で実施した苛酷試験での安定性試験方法及び結果は次のとおりである。

試験区分	苛酷試験（温度、湿度、光）
試験期間	温度：90 日間 湿度：30 日間
試験条件	温度：40±1℃ 湿度：25±1℃、75±5%RH 光：温度・湿度なりゆき、(曝光量)約 120 万 lux・hr
包装形態	温度：遮光・気密容器 湿度：遮光・開放 光：曝光・開放/PTP 包装

1) 温度

①保存条件：40±1℃（遮光・気密容器）

ラベプラゾールNa錠 10mg「ニプロ」

試験項目	規 格	開始時	30 日目	90 日目
性状	淡黄色の腸溶 フィルムコーティング錠	適合	適合	適合
純度試験 (類縁物質)	承認規格	適合	適合	適合
崩壊性	日局 崩壊試験法 第1液：120分間崩壊しない (pH1.2) 第2液：50分以内 (pH6.8)	適合	適合	適合
含量*1	93.0～107.0%	99.9 (100.0)	99.8 (99.9)	98.0 (98.1)
硬度*2	設定なし(kgf)	12.7～15.9 (14.5)	—	11.6～15.7 (13.2)

\*1 平均値、n=3（開始時を100%として換算した数値）

\*2 最小値～最大値（平均値、n=10） —：実施せず

ラベプラゾールNa錠 20mg「ニプロ」

試験項目	規 格	開始時	30 日目	90 日目
外観	淡黄色の腸溶 フィルムコーティング錠	適合	適合	適合
純度試験	相対保持時間約0.84：0.8% 以下 個々のピーク：0.2%以下 合計：2.0%以下	適合	適合	適合
崩壊性	第1液(pH1.2)：120分間崩壊 しない 第2液(pH6.8)：60分以内で 崩壊する	適合	適合	適合
含量*1	93.0～107.0%	98.6 (100.0)	99.5 (100.9)	97.6 (99.0)
硬度*2	設定なし(kgf)	11.1～14.8 (12.5)	—	9.3～12.8 (11.2)

\*1 平均値、n=3（開始時を100%として換算した数値）

\*2 最小値～最大値（平均値、n=10） —：実施せず

2)湿度

①保存条件：75±5%RH/25±1℃（遮光・開放）

ラベプラゾールNa錠 10mg「ニプロ」

試験項目	規 格	開始時	7 日目	14 日目	30 日目
性状	淡黄色の腸溶 フィルムコーティング錠	適合	適合	適合	適合
純度試験 (類縁物質)	承認規格	適合	適合	規格外	規格外
崩壊性	日局 崩壊試験法 第1液：120分間崩壊しない (pH1.2) 第2液：50分以内 (pH6.8)	適合	—	—	適合
含量*1	93.0~107.0%	101.8 (100.0)	—	—	101.9 (100.1)
硬度*2	設定なし(kgf)	14.7~16.2 (15.3)	—	—	14.5~16.8 (15.3)

\*1 平均値、n=3（開始時を100%として換算した数値）

\*2 最小値~最大値（平均値、n=10） —：実施せず

ラベプラゾールNa錠 20mg「ニプロ」

試験項目	規 格	開始時	30 日目	60 日目
外観	淡黄色の腸溶 フィルムコーティング錠	適合	適合	適合
純度試験	相対保持時間約0.84：0.8% 以下 個々のピーク：0.2%以下 合計：2.0%以下	0.1	0.1-0.2	0.1-0.3
崩壊性	第1液(pH1.2)：120分間崩壊 しない 第2液(pH6.8)：60分以内で 崩壊する	適合	適合	適合
含量*1	93.0~107.0%	103.4 (100.0)	104.1 (100.7)	101.3 (98.0)
硬度*2	設定なし(kgf)	13.0~15.7 (14.2)	13.5~15.1 (14.3)	11.3~12.2 (11.7)

\*1 平均値、n=3（開始時を100%として換算した数値）

\*2 最小値~最大値（平均値、n=10） —：実施せず

3) 光

①保存条件：温・湿度なりゆき（曝光・開放）

ラベプラゾール Na 錠 10mg 「ニプロ」

試験項目	規 格	開始時	40 万 lx・h	80 万 lx・h	120 万 lx・h
性状	淡黄色の腸溶 フィルムコーティング錠	適合	適合	適合	適合
純度試験 (類縁物質)	承認規格	適合	適合	適合	適合
崩壊性	日局 崩壊試験法 第1液：120分間崩壊しない (pH1.2) 第2液：50分以内 (pH6.8)	適合	適合	適合	適合
含量*1	93.0～107.0%	99.9 (100.0)	99.6 (99.7)	98.5 (98.6)	100.5 (100.6)
硬度*2	設定なし(kgf)	12.7～15.9 (14.5)	12.3～15.5 (14.5)	12.7～15.4 (14.4)	10.9～13.7 (12.8)

\*1 平均値、n=3（開始時を100%として換算した数値）

\*2 最小値～最大値（平均値、n=10） -：実施せず

ラベプラゾール Na 錠 20mg 「ニプロ」

試験項目	規 格	開始時	40 万 lx・h	80 万 lx・h	120 万 lx・h
外観	淡黄色の腸溶 フィルムコーティング錠	適合	適合	適合	適合
純度試験	相対保持時間約0.84： 0.8%以下 個々のピーク：0.2%以下 合計：2.0%以下	適合	適合	適合	適合
崩壊性	第1液(pH1.2)：120分間 崩壊しない 第2液(pH6.8)：60分以内 で崩壊する	適合	適合	適合	適合
含量*1	93.0～107.0%	98.6 (100.0)	99.5 (100.9)	98.3 (99.7)	99.9 (101.3)
硬度*2	設定なし(kgf)	11.1～14.8 (12.5)	9.9～13.2 (11.4)	9.7～13.8 (12.1)	9.8～12.1 (11.0)

\*1 平均値、n=3（開始時を100%として換算した数値）

\*2 最小値～最大値（平均値、n=10） -：実施せず

②保存条件：温・湿度なりゆき（PTP 包装）

ラベプラゾール Na 錠 10mg 「ニプロ」

試験項目	規 格	開始時	40 万 lx・h	80 万 lx・h	120 万 lx・h
性状	淡黄色の腸溶 フィルムコーティング錠	適合	適合	適合	適合
純度試験 (類縁物質)	承認規格	適合	適合	適合	適合
崩壊性	日局 崩壊試験法 第 1 液：120 分間崩壊しない (pH1.2) 第 2 液：50 分以内 (pH6.8)	適合	適合	適合	適合
含量*1	93.0～107.0%	99.9 (100.0)	100.6 (100.7)	98.7 (98.8)	100.0 (100.1)
硬度*2	設定なし(kgf)	12.7～15.9 (14.5)	10.9～15.2 (13.5)	12.5～15.5 (14.1)	12.2～15.6 (13.8)

\*1 平均値、n=3（開始時を 100%として換算した数値）

\*2 最小値～最大値（平均値、n=10）－：実施せず

ラベプラゾール Na 錠 20mg 「ニプロ」

試験項目	規 格	開始時	40 万 lx・h	80 万 lx・h	120 万 lx・h
外観	淡黄色の腸溶 フィルムコーティング錠	適合	適合	適合	適合
純度試験	相対保持時間約 0.84： 0.8%以下 個々のピーク：0.2%以下 合計：2.0%以下	適合	適合	適合	適合
崩壊性	第 1 液(pH1.2)：120 分間 崩壊しない 第 2 液(pH6.8)：60 分以内 で崩壊する	適合	適合	適合	適合
含量*1	93.0～107.0%	98.6 (100.0)	99.6 (101.0)	99.5 (100.9)	98.3 (99.7)
硬度*2	設定なし(kgf)	11.1～14.8 (12.5)	10.0～12.3 (11.0)	10.2～12.8 (11.4)	10.9～13.0 (11.7)

\*1 平均値、n=3（開始時を 100%として換算した数値）

\*2 最小値～最大値（平均値、n=10）－：実施せず

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性 <sup>f), g)</sup>

(1) 溶出挙動における類似性

ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」

「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」（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）に従い、溶出試験を実施した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900mL、 温度：37±0.5℃	
回転数	75 回転、100 回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
	pH6.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液

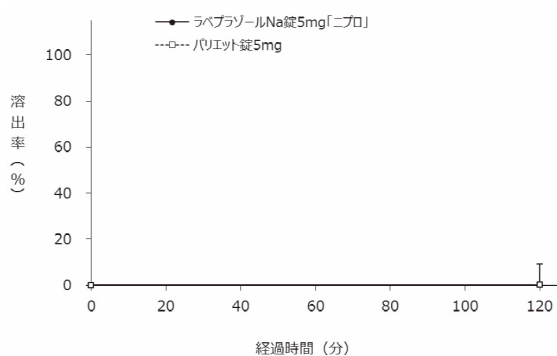
判定基準：

回転数	試験液	判定
75	pH1.2	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10% 以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にある。
	pH6.0	
	pH6.8	
100	pH6.0	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85% 以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

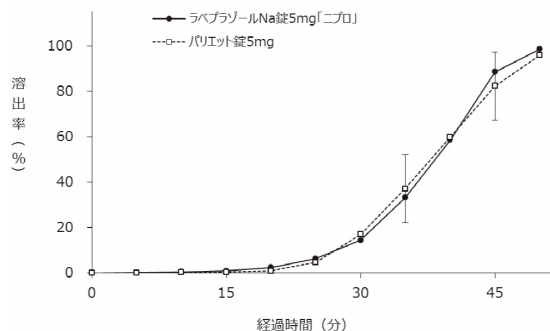


図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S. D.)

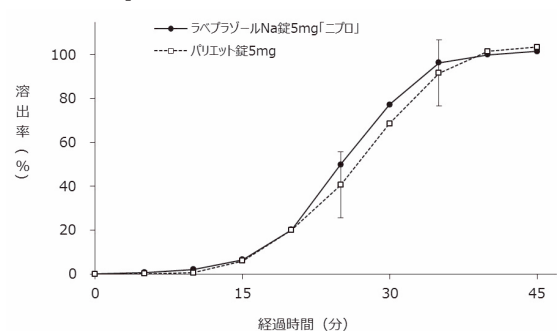
75 回転 [pH1.2]



75 回転 [pH6.0]



75 回転 [pH6.8]



100 回転 [pH6.0]

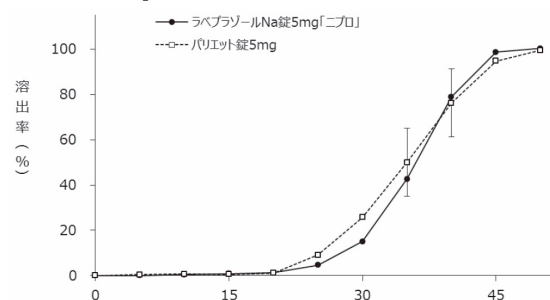


表 溶出挙動の類似性の判定

試験条件			判定基準		平均溶出率 (%)			判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	差	
パドル法	75	pH1.2	規定された試験時間	120分	0.1	0.1	0.0	適合
		pH6.0	40%付近	35分	37.1	33.2	-3.9	適合
			85%付近	45分	82.3	88.6	6.3	適合
		pH6.8	40%付近	25分	40.6	49.9	9.3	適合
	85%付近		35分	91.7	96.4	4.7	適合	
	100	pH6.0	40%付近	35分	49.9	42.6	-7.3	適合
85%付近			40分	76.2	78.9	2.7	適合	

**ラベプラゾール Na 錠 10mg 「ニプロ」、錠 20mg 「ニプロ」**

「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（平成 18 年 11 月 24 日付 医薬発審第 1124004 号）」に基づき、ラベプラゾールナトリウム製剤であるラベプラゾール Na 錠 10mg 「ニプロ」及び標準製剤の溶出挙動の類似性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900mL、 温度：37±0.5℃	
回転数	50回転、100回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第1液
	pH6.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第2液

判定基準：

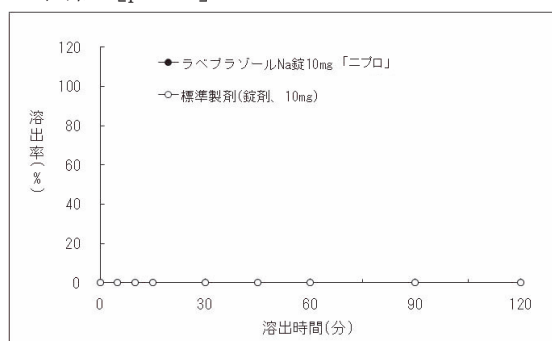
回転数	試験液	判定
50	pH1.2	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあるか、又はf2関数の値が53以上である。
	pH6.0	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が46以上である。
	pH6.8	
100	pH6.0	

「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（平成18年11月24日付 薬食審査発第1124004号）」の実施基準に基づき、ラベプラゾールナトリウム製剤であるラベプラゾールNa錠10mg「ニプロ」及び標準製剤、また、ラベプラゾールNa錠20mg「ニプロ」及び標準製剤の溶出挙動の類似性を評価した結果、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。

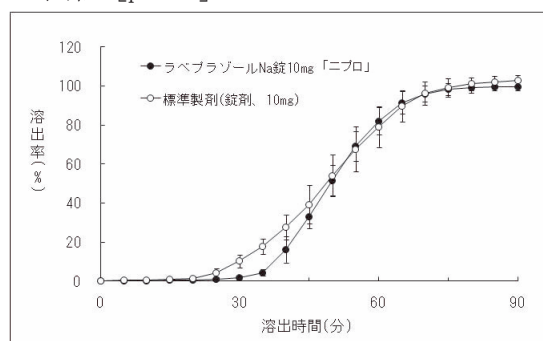
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean±S. D.)  
ラベプラゾールNa錠10mg「ニプロ」

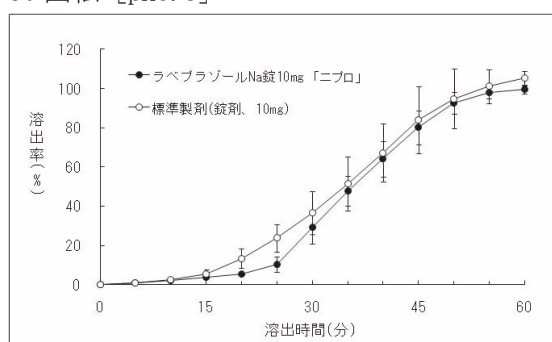
50回転 [pH1.2]



50回転 [pH6.0]



50回転 [pH6.8]



100回転 [pH6.0]

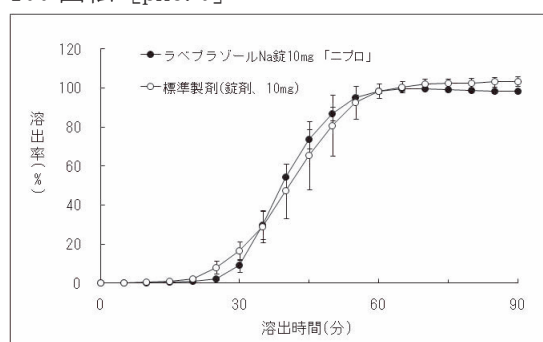
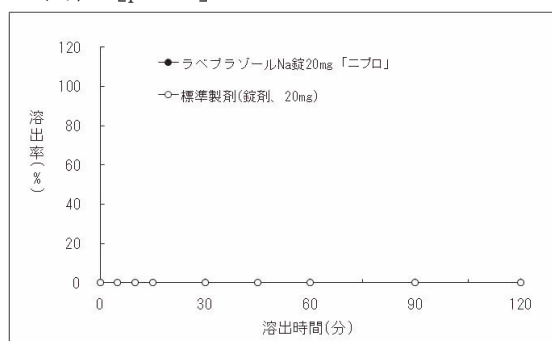


表. 溶出挙動における類似性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

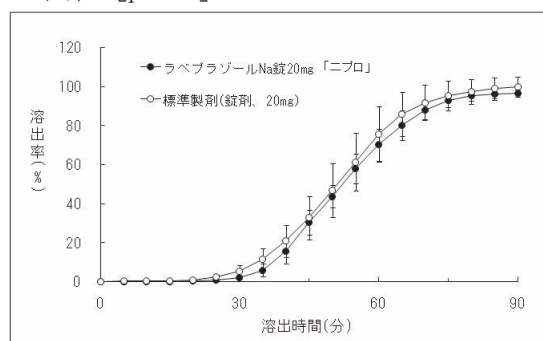
試験条件			判定基準		平均溶出率(%)			判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	差	
パドル法	50	pH1.2	規定された試験時間	120分	0.1	0.0	-0.1	適合
		pH6.0	40%付近	45分	39.3	33.2	-6.1	適合
			85%付近	65分	89.7	91.5	11.8	適合
		pH6.8	40%付近	30分	36.8	29.2	-7.6	適合
	85%付近		45分	84.1	80.2	-3.9	適合	
	100	pH6.0	40%付近	40分	47.2	54.3	7.1	適合
85%付近			50分	80.9	86.8	5.9	適合	

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean±S. D.)  
ラベプラゾールNa錠 20mg 「ニプロ」

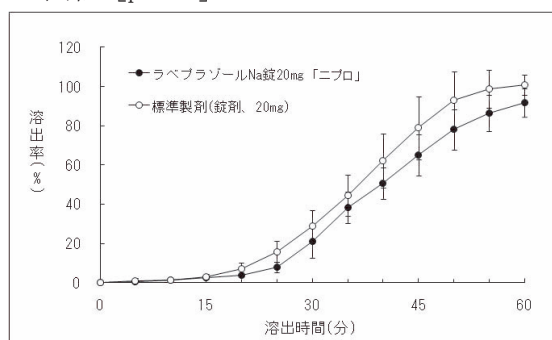
50 回転 [pH1. 2]



50 回転 [pH6. 0]



50 回転 [pH6. 8]



100 回転 [pH6. 0]

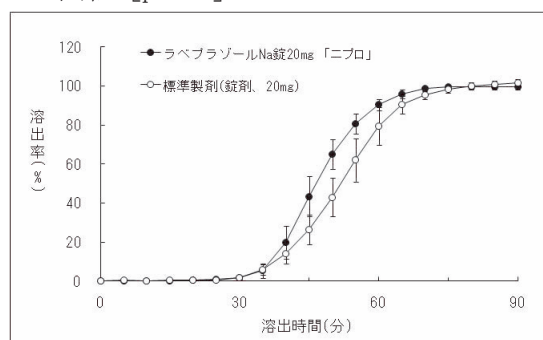


表. 溶出挙動における類似性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)			判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	差	
パドル法	50	pH1. 2	規定された試験時間	120 分	0. 0	0. 0	0. 0	適合
		pH6. 0	40%付近	50 分	46. 8	43. 7	-3. 1	適合
			85%付近	65 分	85. 7	80. 1	-5. 6	適合
		pH6. 8	40%付近	35 分	44. 5	38. 5	-6. 0	適合
			85%付近	45 分	79. 0	65. 1	-13. 9	適合
	100	pH6. 0	f2 値 : 42 以上	16. 25 分	0. 4	0. 3	f2 値 : 48. 3	適合
				32. 50 分	3. 8	3. 5		
48. 75 分				38. 9	59. 7			
65 分				90. 4	95. 9			

(2) 溶出規格 (公的溶出規格)

該当しない

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

### (2) 包装

ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」 : 100 錠 [10 錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

ラベプラゾール Na 錠 10mg 「ニプロ」 : 100 錠 [10 錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

500 錠 [10 錠 (PTP) ×50、乾燥剤入り]

140 錠 [14 錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

700 錠 [14 錠 (PTP) ×50、乾燥剤入り]

100 錠 [アルミ袋、バラ、乾燥剤入り]

ラベプラゾール Na 錠 20mg 「ニプロ」 : 100 錠 [10 錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

#### ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」

PTP 包装 : ポリ塩化ビニルフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋 (乾燥剤入り)

#### ラベプラゾール Na 錠 10mg 「ニプロ」

PTP 包装 : ポリ塩化ビニルフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋 (乾燥剤入り)

バラ包装 : アルミニウム袋 (乾燥剤入り)

#### ラベプラゾール Na 錠 20mg 「ニプロ」

PTP 包装 : ポリ塩化ビニルフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋 (乾燥剤入り)

PTP サイズ

	10 錠シート (mm)	14 錠シート (mm)
ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」	40×99	—
ラベプラゾール Na 錠 10mg 「ニプロ」	40×99	40×120
ラベプラゾール Na 錠 20mg 「ニプロ」	40×99	—

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当資料なし

---

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」、錠 10mg 「ニプロ」

- 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、非びらん性胃食道逆流症、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制
- 下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

ラベプラゾール Na 錠 20mg 「ニプロ」

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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」、錠 10mg 「ニプロ」

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

##### 〈効能共通〉

- 5.1 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（胃 MALT リンパ腫、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助を除く）。

##### 〈非びらん性胃食道逆流症〉

- 5.2 投与開始 2 週後を目安として効果を確認し、症状の改善傾向が認められない場合には、酸逆流以外の原因が考えられるため他の適切な治療への変更を検討すること。

##### 〈低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉

- 5.3 血栓・塞栓の形成抑制のために低用量アスピリンを継続投与している患者を投与対象とし、投与開始に際しては、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を確認すること。

##### 〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉

- 5.4 進行期胃 MALT リンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。
- 5.5 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
- 5.6 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。
- 5.7 ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる際には、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認すること。

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」、錠 10mg 「ニプロ」

〈胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger - Ellison 症候群〉

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mgを1日1回経口投与するが、病状により1回20mgを1日1回経口投与することができる。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

〈逆流性食道炎〉

・治療

逆流性食道炎の治療においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mgを1日1回経口投与するが、病状により1回20mgを1日1回経口投与することができる。なお、通常、8週間までの投与とする。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合、1回10mg又は1回20mgを1日2回、さらに8週間経口投与することができる。ただし、1回20mg 1日2回投与は重度の粘膜傷害を有する場合に限る。

・維持療法

再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mgを1日1回経口投与する。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な逆流性食道炎の維持療法においては、1回10mgを1日2回経口投与することができる。

〈非びらん性胃食道逆流症〉

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mgを1日1回経口投与する。なお、通常、4週間までの投与とする。

〈低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回5mgを1日1回経口投与するが、効果不十分な場合は1回10mgを1日1回経口投与することができる。

〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mg、アモキシシリン水和物として1回750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回200mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mg、アモキシシリン水和物として1回750mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

#### ラベプラゾールNa錠20mg「ニプロ」

##### 〈胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger - Ellison 症候群〉

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mgを1日1回経口投与するが、病状により1回20mgを1日1回経口投与することができる。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

##### 〈逆流性食道炎〉

逆流性食道炎の治療においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mgを1日1回経口投与するが、病状により1回20mgを1日1回経口投与することができる。なお、通常、8週間までの投与とする。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合、1回10mg又は1回20mgを1日2回、さらに8週間経口投与することができる。ただし、1回20mg 1日2回投与は重度の粘膜傷害を有する場合には限る。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

##### 〈胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群〉

7.1 病状が著しい場合及び再発性・難治性の場合に1回20mgを1日1回投与することができる。

##### 〈逆流性食道炎〉

7.2 病状が著しい場合及び再発性・難治性の場合に1回20mgを1日1回投与することができる（再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合は除く）。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な患者に対し1回10mg又は1回20mgを1日2回、さらに8週間投与する場合は、内視鏡検査で逆流性食道炎が治癒していないことを確認すること。なお、本剤1回20mgの1日2回投与は、内視鏡検査で重度の粘膜傷害を確認した場合に限る [17.1.1 参照]。

#### 5. 臨床成績

##### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし



(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」、錠 10mg 「ニプロ」、錠 20mg 「ニプロ」

**〈胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎〉**

①一般臨床試験及び二重盲検比較試験

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎及び吻合部潰瘍を対象に1日1回10mg又は20mgを投与した一般臨床試験及び二重盲検比較試験（投与期間：6～8週間）の成績は下表のとおりである<sup>2)-11)</sup>。

対象疾患	内視鏡治癒率
胃潰瘍	94.0% (189例/201例)
十二指腸潰瘍	99.4% (159例/160例)
逆流性食道炎	90.9% (50例/55例)
吻合部潰瘍	83.3% (10例/12例)

ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」、錠 10mg 「ニプロ」

また、H2受容体拮抗剤抵抗性の逆流性食道炎を対象に1日1回10mgを24週間投与した維持療法（二重盲検比較試験）における内視鏡的非再発率は78.6%（33例/42例）であった<sup>12)</sup>。

通常用法及び用量のプロトンポンプインヒビター治療に抵抗性<sup>注1)</sup>の逆流性食道炎患者を対象とした投与8週後の内視鏡検査による治癒率は下表のとおりであった<sup>13)、14)</sup>。[7.2参照]

	1回20mg 1日1回	1回10mg 1日2回	1回20mg 1日2回
全体	58.8% (60例/102例)	78.4% (80例/102例)	77.0% (77例/100例)
grade A及び grade B*	65.1% (56例/86例)	87.1% (74例/85例)	79.5% (66例/83例)
grade C及び grade D*	25.0% (4例/16例)	35.3% (6例/17例)	64.7% (11例/17例)

注1) ラベプラゾールナトリウム 10mg/日、ランソプラゾール 30mg/日、オメプラゾール 20mg/日を8週間以上投与後に未治癒又は維持療法中に再発

※ロサンゼルス分類（改変2）による重症度

通常用法及び用量のプロトンポンプインヒビター治療に抵抗性<sup>注2)</sup>の逆流性食道炎を対象とした維持療法52週投与の内視鏡検査による非再発率（中央判定）は下表のとおりであった<sup>15)、16)</sup>。

	1回 10mg 1日 1回	1回 10mg 1日 2回	非再発率の群間差 <sup>a)</sup> (95%信頼区間) p値 <sup>b)</sup>
投与52週後の 非再発率	44.8% (73/163例)	73.9% (119/161例)	29.1(18.9, 39.3) p < 0.001

a) 10mg 1日2回-10mg 1日1回、b)  $\chi^2$ 検定

注2) ラベプラゾールナトリウム 10mg/日・20mg/日、ランソプラゾール 30mg/日、オメプラゾール 20mg/日、エソメプラゾール 20mg/日を8週間以上投与後に未治癒又は維持療法中に再発

ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」、錠 10mg 「ニプロ」

#### 〈非びらん性胃食道逆流症〉

##### ①二重盲検比較試験

非びらん性胃食道逆流症を対象に1日1回10mgを投与した二重盲検比較試験（投与期間:4週間）における胸やけ症状の完全消失率及び緩解率は、それぞれ43.6%（44例/101例）、55.4%（56例/101例）であった。

副作用は、10mg投与の102例中12例（11.8%）に認められた。主な副作用は、便秘3例（2.9%）及び腹部膨満2例（2.0%）であった<sup>17)、18)</sup>。

#### 〈低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉

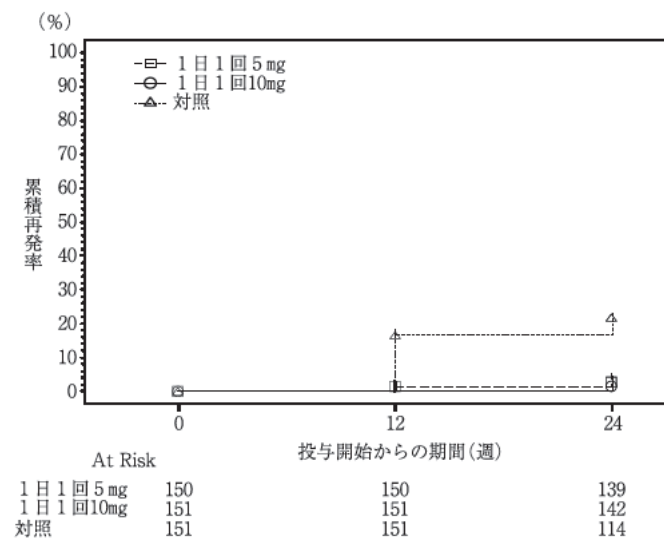
##### ①二重盲検比較試験

低用量アスピリン（1日81mg又は100mg）の長期投与を必要とし、かつ胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する患者を対象とした二重盲検比較試験の結果、Kaplan-Meier法により推定した投与24週間後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積再発率は下表のとおりであった。

副作用は、ラベプラゾールナトリウム錠10mg投与群で157例中14例（8.9%）、5mg投与群で156例中7例（4.5%）に認められた。主な副作用は10mg投与群で下痢及び湿疹各2例（1.3%）、5mg投与群で下痢3例（1.9%）、肝機能異常2例（1.3%）であった<sup>19)</sup>。

	1日1回5mg (150例)	1日1回10mg (151例)	対照 <sup>c)</sup> (151例)
再発例数	4例	2例	32例
投与24週後の累積再発率 <sup>a)</sup> (95%信頼区間)	2.8% (1.04, 7.17)	1.4% (0.35, 5.51)	21.7% (15.84, 29.27)
対照に対するハザード比 (95%信頼区間)	0.11 (0.04, 0.31)	0.05 (0.01, 0.23)	—
<i>p</i> 値 <sup>b)</sup>	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.001	—

a) Kaplan-Meier 法による推定、b) Log-rank 検定、c) 対照はテプレノン (1回50mg 1日3回)



Kaplan-Meier 法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積再発率さらに、投与24週以降、ラベプラゾールナトリウム錠を最大52週間継続投与した場合（累計で最大76週間投与）、Kaplan-Meier 法により推定した胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積再発率は、1日1回5mgで3.7%（95%信頼区間:1.53, 8.64）、1日1回10mgで2.2%（95%信頼区間:0.72, 6.75）であった。なお、投与24週以降、対照群はラベプラゾールナトリウム錠1日1回5mg又は1日1回10mgに切り替えて、最大52週間継続投与した<sup>20)</sup>。

### 〈胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉

#### ①国内臨床試験

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の臨床試験（ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの1日2回7日間経口投与）における除菌率は下表のとおりである。副作用は、ラベプラゾールナトリウム10mg、アモキシシリン水和物750mg（力価）、クラリスロマイシン200mg（力価）投与により、129例中40例（31.0%）に認められ、主な副作用は下痢16例（12.4%）、軟便13例（10.1%）であった。

また、ラベプラゾールナトリウム 10mg、アモキシシリン水和物 750mg（力価）、クラリスロマイシン 400mg（力価）投与により、123 例中 55 例（44.7%）に副作用が認められ、主な副作用は下痢 26 例（21.1%）、軟便 13 例（10.6%）、味覚異常 13 例（10.6%）、腹痛 7 例（5.7%）であった<sup>21)</sup>。

各薬剤の 1 回投与量	投与回数	除菌率		
		胃潰瘍	十二指腸潰瘍	計
ラベプラゾールナトリウム 10mg アモキシシリン水和物 750mg（力価） クラリスロマイシン 200mg（力価）	2 回/日	87.7% (57 例/65 例)	83.3% (45 例/54 例)	85.7% (102 例/119 例)
ラベプラゾールナトリウム 10mg アモキシシリン水和物 750mg（力価） クラリスロマイシン 400mg（力価）	2 回/日	89.7% (61 例/68 例)	87.8% (36 例/41 例)	89.0% (97 例/109 例)

また、プロトンポンプインヒビター（ランソプラゾール）、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 3 剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功であったヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の検討（ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの 1 日 2 回 7 日間経口投与）における除菌率は 82%（49 例/60 例）と報告されている<sup>22)</sup>。

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5) 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（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

---

## 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

プロトンポンプ阻害薬：オメプラゾール、ランソプラゾール

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ラベプラゾールナトリウムは酸分泌細胞の酸性領域で活性体（スルフェンアミド体）になり、プロトンポンプ（ $H^+$ 、 $K^+$ -ATPase）のSH基を修飾して酵素活性を阻害し、酸分泌を抑制する。さらに阻害された酵素活性の回復には、主に作用部位からの薬物の消失あるいはグルタチオンによる活性体の消失が関与しているものと考えられる。その他、グルタチオンによって酵素活性が回復する可能性も推測される<sup>1)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」、錠 10mg 「ニプロ」、錠 20mg 「ニプロ」

##### 1) 胃酸分泌抑制作用

①健康成人男子におけるガストリン刺激酸分泌に対し、1日1回10mg投与、1日1回20mg投与とともに投与初日から著明な抑制作用を示し、投与1日目及び7日目の酸分泌量の減少率は1日1回10mg投与で72~76%、90~96%、1日1回20mg投与で88~89%、99%である<sup>23)、24)</sup>。

②ウサギ摘出胃腺標本におけるジブチリルサイクリックAMP刺激による胃酸分泌を抑制する<sup>25)</sup> (*in vitro*)。

③慢性胃ろう管装着犬におけるヒスタミン、ペンタガストリン刺激胃酸分泌、並びにラットにおける基礎胃酸分泌及びヒスタミン刺激胃酸分泌に対し強力な抑制作用を示す<sup>25)-27)</sup>。

イヌあるいはラットにおける胃酸分泌抑制作用の回復は、他のプロトンポンプ阻害剤に比較し速く、血中ガストリンの上昇は少ない<sup>25)、28)</sup>。

##### 2) 胃内 pH 上昇作用

健康成人男子における胃内 pH に対し、1日1回5mg投与、1日1回10mg投与、1日1回20mg投与とともに著明な上昇作用を示し、投与5日目の24時間中にpH4以上を示す時間の割合は1日1回5mg投与のEM\*で46%、PM\*で63%、1日1回10mg投与のEM\*で58%、PM\*で72%、1日1回20mg投与のEM\*で61%、PM\*で76%である<sup>29)</sup>。

※肝代謝酵素チトクローム P4502C19 (CYP2C19) 表現型は、下記遺伝子型より分類される。

EM (extensive metabolizer) : CYP2C19\*1/\*1、CYP2C19\*1/\*2 又は CYP2C19\*1/\*3

PM (poor metabolizer) : CYP2C19\*2/\*2、CYP2C19\*2/\*3 又は CYP2C19\*3/\*3

##### 3) $H^+$ 、 $K^+$ -ATPase 阻害作用

ブタ胃粘膜より調製した  $H^+$ 、 $K^+$ -ATPase に対し、強い阻害作用を示す<sup>30)、31)</sup> (*in vitro*)。

#### 4) 抗潰瘍作用

ラットを用いた各種実験潰瘍あるいは実験胃粘膜病変（寒冷拘束ストレス、水浸拘束ストレス、幽門結紮、システアミン、塩酸-エタノール及びアスピリン）に対し、強い抗潰瘍作用あるいは胃粘膜病変改善作用を示す<sup>26)、32)、33)</sup>。

ラベプラゾールNa 錠 5mg 「ニプロ」、錠 10mg 「ニプロ」

#### 5) ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助

##### ①作用機序

アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールとの3剤併用療法におけるラベプラゾールナトリウムの役割は胃内pHを上昇させることにより、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの抗菌活性を高めることにあると考えられる<sup>1)</sup>。

##### ②除菌効果

スナネズミを用いたヘリコバクター・ピロリ感染モデルにおいて、胃内生菌数に対するアモキシシリン水和物とクラリスロマイシンの2剤併用の効果は、ラベプラゾールナトリウムを加えることにより、相乗効果が認められた<sup>34)</sup>。

#### (3) 作用発現時間・持続時間<sup>35)</sup>

作用持続時間：24時間以上

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>h), i)</sup>

##### 1) ラベプラゾールナトリウム単剤投与

健康成人男子に 20mg を絶食下又は食後に経口投与した時の被験者毎に算出した薬物動態パラメータの平均値を表に示す<sup>36)</sup>。[16. 2. 1 参照]

食事効果試験時の薬物動態パラメータ

投与条件	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC (ng・hr/mL)
絶食下	437±237	3.6±0.9	937±617
食後	453±138	5.3±1.4	901±544

(Mean±S. D., n=12)

また、健康成人男子に 5mg、10mg、20mg を絶食下で反復投与した時（投与 5 日目）の薬物動態パラメータは以下のとおりである<sup>37)</sup>。

健康成人男子における反復投与時（5mg、10mg、20mg）の血漿中ラベプラゾールナトリウムの薬物動態パラメータ

投与量	表現型	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC <sub>(0-t)</sub> (ng・hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
5mg	EM*	146±56	3.0 (2.0-4.5)	236±97	1.8±0.9
	PM*	252±55	2.5 (1.5-5.5)	585±137	4.2±0.5
10mg	EM*	383±83	3.3 (2.0-5.0)	539±200	1.5±0.4
	PM*	509±64	2.8 (2.0-4.5)	1230±200	3.8±0.3
20mg	EM*	654±348	4.0 (2.5-8.0)	994±477	2.3±1.4
	PM*	822±232	3.3 (3.0-6.0)	2331±663	3.7±0.3

(Mean±S. D., Tmax は Median (Min-Max). EM n=16, PM n=8)

※肝代謝酵素チトクローム P450 2C19(CYP2C19)表現型は、下記遺伝子型より分類される。

EM(extensive metabolizer) : CYP2C19\*1/\*1、CYP2C19\*1/\*2 又は CYP2C19\*1/\*3

PM(poor metabolizer) : CYP2C19\*2/\*2、CYP2C19\*2/\*3 又は CYP2C19\*3/\*3



## 2) 3 剤併用投与

ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」、錠 10mg 「ニプロ」

健康成人男子にラベプラゾールナトリウム 20mg 注)、アモキシシリン水和物 750mg (力価)、及びクラリスロマイシン 400mg (力価) を 1 日 2 回 7 日間 (計 12 回) 反復経口投与した時のラベプラゾールナトリウムの薬物動態パラメータは以下のとおりである<sup>38)</sup>。

健康成人男子における 3 剤併用反復投与時の血漿中ラベプラゾールナトリウムの薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC <sub>0-12</sub> (ng・hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
EM <sup>**</sup> (n=15)	578±293	3.0 (2.0-4.0)	934±438	0.72±0.19
PM <sup>**</sup> (n=4)	948±138	3.0 (2.0-3.0)	2600±474	1.80±0.32

Mean±S. D., Tmax は Median (Min-Max)

※肝代謝酵素チトクローム P450 2C19(CYP2C19) 表現型は、下記遺伝子型より分類される。

EM(extensive metabolizer) : CYP2C19\*1/\*1、CYP2C19\*1/\*2 又は CYP2C19\*1/\*3

PM(poor metabolizer) : CYP2C19\*2/\*2、CYP2C19\*2/\*3 又は CYP2C19\*3/\*3

注)承認用法及び用量は「通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750mg (力価) 及びクラリスロマイシンとして 1 回 200mg (力価) の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg (力価) 1 日 2 回を上限とする。」である。

## 3) 生物学的同等性

### ①ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」

ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」(試験製剤) について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 9 年 12 月 22 日医薬審第 487 号) 及び「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」(平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号) に準拠して、生物学的同等性試験を実施した。試験製剤 (Lot No. KLI-1) とパリエット錠 5mg をそれぞれ 1 錠 (ラベプラゾールナトリウム 5mg 含有)、2 剤 2 期クロスオーバー法 (休薬期間: 7 日間) により健康成人男子 (15 名/群、計 30 名) に 10 時間以上の絶食後、水 150mL とともに単回経口投与した。投与後 4 時間は絶飲食とした。

投与前 (0 時間)、投与後 1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、8 および 10 時間の計 13 時点で、前腕皮静脈から 1 回につき 7mL (血漿として 2mL 以上) の血液をヘパリンナトリウム加真空採血管を用いて採取した。

採取した全ての血液を遠心分離し、血漿中ラベプラゾールナトリウムのR体とS体をLC/MS/MS法により分離測定し（定量限界はそれぞれ0.318ng/mL未満）、R体及びS体を合算した値を血漿中未変化体濃度とした。得られた濃度値から下表に示す如く、薬物動態学的パラメータを算出した。なお、下図には平均血漿中未変化体濃度推移を示す。

<薬物動態パラメータ>

	AUC <sub>0-10</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ラベプラゾールNa錠 5mg「ニプロ」	124.943±40.899	81.3±31.9	3.2±1.0	1.065±0.349
パリエット錠5mg	124.693±39.879	73.5±28.3	3.8±1.3	0.987±0.267

(Mean±S.D., n = 30)

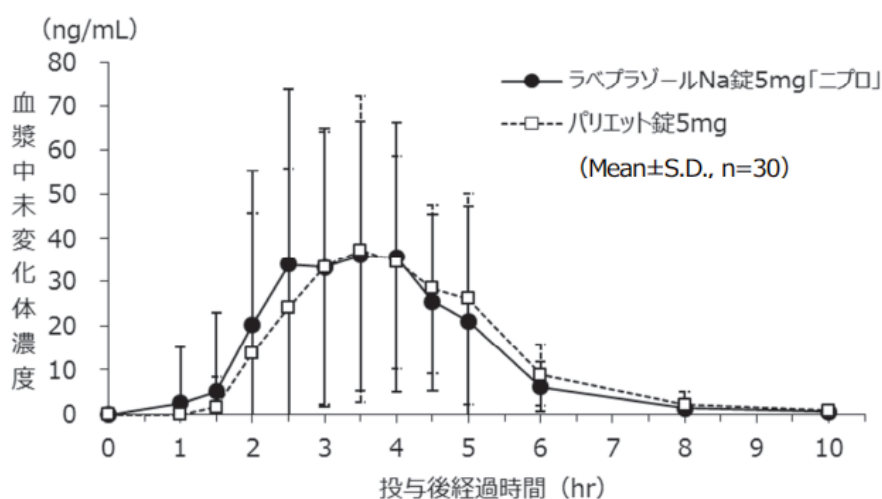


図 単回経口投与後の平均血漿中未変化体濃度の経時的推移 (n = 30)

得られた薬物動態パラメータ (AUC<sub>0-10</sub> 及び Cmax) について、90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、AUCはlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。一方、Cmaxではlog(0.80)～log(1.25)の範囲外であったが、対数変換値の差がlog(0.90)～log(1.11)の範囲内であり、かつ、溶出試験で溶出挙動が類似していることから<sup>39)</sup>、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

	AUC <sub>0-10</sub>	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	log(1.0029)	<u>log(1.0943)</u>
90%信頼区間	log(0.9211)～ log(1.0920)	log(0.9289)～ log(1.2893)

注) 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。

②ラベプラゾール Na 錠 10mg 「ニプロ」、錠 20mg 「ニプロ」

ラベプラゾール Na 錠 10mg 「ニプロ」、錠 20mg 「ニプロ」(試験製剤) について、「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」(薬食審査発第 1124004 号:平成 18 年 11 月 24 日) に準拠して、生物学的同等性試験を実施した。試験製剤 (Lot No. KCO-1) と標準製剤 (パリエット錠 10mg、錠 20mg) をそれぞれ 1 錠 (ラベプラゾールナトリウム 10mg、20mg 含有)、2 剤 2 期クロスオーバー法 (休薬期間: 3 日間) により健康成人男子 (10mg: 11 および 12 名/群、計 23 名、20mg: 14 および 15 名/群、計 29 名) に 10 時間以上の絶食後、水 150mL とともに単回経口投与した。

投与前 (0 時間)、投与後 1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、8 および 10 時間の計 13 時点で、前腕部皮静脈から 1 回につき 7mL (血漿として 3mL 以上) の血液をヘパリンナトリウム入り採血管で採取した。

採取した全ての血液を遠心分離し、得られた血漿中のラベプラゾールナトリウム (未変化体) 濃度を LC/MS/MS 法により測定した (定量限界: 1.0ng/mL)。得られた濃度値から下表に示す如く薬物動態学的パラメータを算出した。なお、下図には平均血漿中未変化体濃度推移を示す。

ラベプラゾール Na 錠 10mg 「ニプロ」

<薬物動態パラメータ>

	AUC <sub>0-10</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ラベプラゾール Na 錠 10mg 「ニプロ」	407.4±161.3	256.5±120.9	3.2±0.8	1.1±0.5
パリエット錠 10mg	408.7±141.2	243.7±75.6	3.2±0.8	0.9±0.2

(Mean±S. D., n=23)

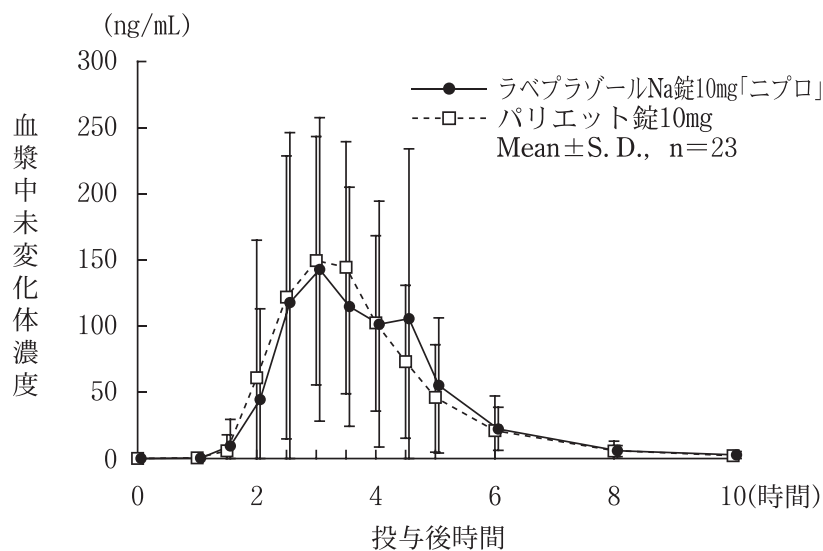


図 単回経口投与後の平均血漿中未変化体濃度の経時的推移 (n=23)

ラベプラゾール Na 錠 20mg 「ニプロ」

<薬物動態パラメータ>

	AUC <sub>0-10</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ラベプラゾール Na 錠 20mg 「ニプロ」	861.9±264.8	501.6±162.5	2.8±0.7	1.0±0.2
パリエット錠 20mg	853.3±310.6	545.6±220.9	3.5±0.7	0.9±0.1

(Mean±S. D., n=29)

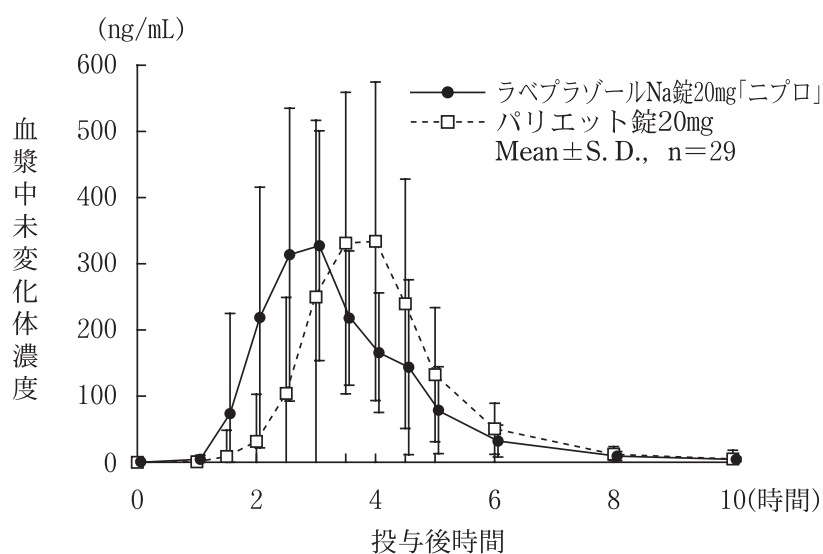


図 単回経口投与後の平均血漿中未変化体濃度の経時的推移 (n=29)

〈同等性の判定〉

得られた薬物動態パラメータ（ $AUC_{0-10}$  及び  $C_{max}$ ）について、90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、両パラメータとも  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

		$AUC_{0-10}$	$C_{max}$
ラベプラゾール Na 錠 10mg 「ニプロ」	2 製剤間の対数 変換値の差	$\log(0.9745)$	$\log(0.9849)$
	90%信頼区間	$\log(0.9184) \sim$ $\log(1.0339)$	$\log(0.8466) \sim$ $\log(1.1457)$
ラベプラゾール Na 錠 20mg 「ニプロ」	2 製剤間の対数 変換値の差	$\log(1.0303)$	$\log(0.9411)$
	90%信頼区間	$\log(0.9717) \sim$ $\log(1.0924)$	$\log(0.8129) \sim$ $\log(1.0895)$

注) 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。

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響

健康成人男子に 20mg を絶食下又は食後に経口投与した時、食後投与では絶食下投与に比し  $T_{max}$  が 1.7 時間遅延するとともに吸収に個体差が認められている<sup>36)</sup>。

[VII. 1. (2) .1) 参照]

#### 2) 併用薬の影響

類薬（オメプラゾール）で肝代謝酵素チトクローム P450 2C19（CYP2C19）への代謝競合により相互作用が認められているジアゼパム、ワルファリン（R-ワルファリン）に対してラベプラゾールナトリウム錠はこれらの薬剤の血中濃度に影響を与えないことが報告されている。また、類薬（ランソプラゾール）で肝代謝酵素チトクローム P450 1A2（CYP1A2）の誘導により相互作用が認められているテオフィリンに対してもラベプラゾールナトリウム錠は血中濃度に影響を与えないことが報告されている<sup>35)、40)</sup>。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」 : 0.7107hr<sup>-1</sup> (n=30)

ラベプラゾール Na 錠 10mg 「ニプロ」 : 0.7220hr<sup>-1</sup> (n=23)

(4) クリアランス<sup>35)</sup>

4.37~8.40mL/min/kg

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

特記事項なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収<sup>35)</sup>

部位 : 十二指腸

バイオアベイラビリティ : 52%

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考 : ラット〉

動物実験 (ラット経口 400mg/kg、ウサギ静注 30mg/kg) で胎児毒性 (ラットで化骨遅延、ウサギで体重の低下、化骨遅延) が報告されている。[「VIII. 6. (5) 妊婦」を参照]

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考 : ラット〉

動物実験 (ラット) で乳汁中へ移行することが報告されている。[「VIII. 6. (6) 授乳婦」を参照]

(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<sup>35)</sup>

プロトンポンプに移行

(6) 血漿蛋白結合率<sup>35)</sup>

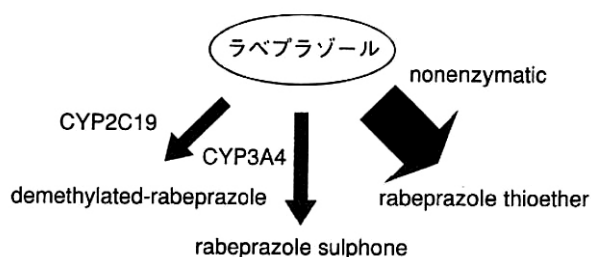
96%

## 6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路<sup>3)</sup>

代謝部位：肝臓

代謝経路：



(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種，寄与率

健康成人男子に 10mg、20mg を経口投与した時の血漿中の代謝物は、主に非酵素的な還元反応により生成したチオエーテル体であった。その他に肝代謝酵素チトクローム P450 2C19 (CYP2C19) が関与する脱メチル化反応により生成した脱メチル体、3A4 (CYP3A4) が関与するスルホン化反応により生成したスルホン体が認められた<sup>36)、39)、40)</sup>。

(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活性比，存在比率<sup>35)</sup>

CYP で代謝され、その代謝物は活性をもたない。

## 7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路<sup>35)</sup>

尿及び糞便中

(2) 排泄率

健康成人男子に 20mg を経口投与した場合、投与後 24 時間までに尿中にラベプラゾールナトリウムの未変化体は検出されず、代謝物であるカルボン酸体及びそのグルクロン酸抱合体が投与量の約 29~40%、メルカプツール酸抱合体が 13~19% 排泄された<sup>39)</sup>。

投与量の 90% が代謝物として尿中、10% が代謝物として糞中に回収<sup>35)</sup>。

(3) 排泄速度

該当資料なし

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率<sup>35)</sup>

蛋白結合率が高いため透析で除去されにくいと思われる。

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

特記事項なし



## 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

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 アタザナビル硫酸塩、リルピビリン塩酸塩を投与中の患者 [10.1 参照]

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」、錠 10mg 「ニプロ」、錠 20mg 「ニプロ」

##### 〈効能共通〉

8.1 本剤の投与中には、血液像や肝機能に注意し、定期的に血液学的検査・血液生化学的検査を行うことが望ましい。

〈胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症（錠 5mg 「ニプロ」、錠 10mg 「ニプロ」）〉

8.2 長期の使用経験が十分でないので、維持療法には用いないことが望ましい。

##### 〈逆流性食道炎の維持療法〉

8.3 再発・再燃を繰り返す患者やプロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な患者に対し行うこととし、本来、維持療法の必要のない患者に行うことのないよう留意すること。また、食事制限、アルコール摂取制限等の生活習慣の改善が図られ、寛解状態が長期にわたり継続する場合には休薬又は減量を考慮すること。なお、維持療法中は定期的に内視鏡検査を実施するなど観察を十分に行うことが望ましい。

ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」、錠 10mg 「ニプロ」

##### 〈非びらん性胃食道逆流症〉

8.4 問診により胸やけ、呑酸等の酸逆流症状が繰り返しみられること（1週間あたり2日以上）を確認のうえ投与すること。なお、本剤の投与が胃癌、食道癌等の悪性腫瘍及び他の消化器疾患による症状を隠蔽することがあるので、内視鏡検査等によりこれらの疾患でないことを確認すること。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

肝硬変患者で肝性脳症の報告がある。

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

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のみ投与すること。動物実験（ラット経口 400mg/kg、ウサギ静注 30mg/kg）で胎児毒性（ラットで化骨遅延、ウサギで体重の低下、化骨遅延）が報告されている。また、ラットにラベプラゾールナトリウム（25mg/kg/日）、アモキシシリン水和物（400mg/kg/日以上）及びクラリスロマイシン（50mg/kg/日以上）を4週間併用投与した試験で、雌で栄養状態の悪化が認められている。

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（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

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

消化器症状等の副作用があらわれた場合は休薬するなど慎重に投与すること。本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多く、副作用があらわれることがある。

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

本剤の代謝には肝代謝酵素チトクローム P450 2C19 (CYP2C19) 及び 3A4 (CYP3A4) の関与が認められている。[16.4 参照]

また、本剤の胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を促進又は抑制することがある。

#### (1) 併用禁忌とその理由

##### 10.1 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
アタザナビル硫酸塩（レイ アタツ） [2.2 参照]	アタザナビルの作用が減弱 するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用に より、胃内 pH が上昇し、 アタザナビルの溶解性が低 下し、アタザナビルの血中 濃度が低下するおそれがある。
リルピピリン塩酸塩（エジ ュラント） [2.2 参照]	リルピピリン塩酸塩の作用 を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用に より、胃内 pH が上昇し、 リルピピリン塩酸塩の吸収 が低下し、リルピピリンの 血中濃度が低下することが ある。

#### (2) 併用注意とその理由

##### 10.2 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
ジゴキシン メチルジゴキシン	相手薬剤の血中濃度が上昇 することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用に より、胃内 pH が上昇し、 相手薬剤の吸収を促進す る。
イトラコナゾール ゲフィチニブ	相手薬剤の血中濃度が低下 するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用に より、胃内 pH が上昇し、 相手薬剤の吸収を抑制す 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
水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム含有の制酸剤	本剤単独投与に比べ制酸剤同時服用、制酸剤投与1時間後服用で平均血漿中濃度曲線下面積がそれぞれ8%、6%低下したとの報告がある。	機序は不明である。
メトトレキサート	メトトレキサートの血中濃度が上昇することがある。高用量のメトトレキサートを投与する場合は、一時的に本剤の投与を中止することを考慮すること。	機序は不明である。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用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。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

11.1.2 汎血球減少（頻度不明）、無顆粒球症（頻度不明）、血小板減少（0.1%未満）、溶血性貧血（頻度不明）

11.1.3 劇症肝炎（頻度不明）、肝機能障害（0.1～5%未満）、黄疸（頻度不明）

11.1.4 間質性肺炎（0.1%未満）

発熱、咳嗽、呼吸困難、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線等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.5 皮膚障害（頻度不明）

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）、多形紅斑等があらわれることがある。

11.1.6 急性腎障害（頻度不明）、間質性腎炎（頻度不明）

腎機能検査（BUN、クレアチニン等）に注意すること。

11.1.7 低ナトリウム血症（頻度不明）

11.1.8 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。

11.1.9 視力障害（頻度不明）

11.1.10 錯乱状態（頻度不明）

せん妄、異常行動、失見当識、幻覚、不安、焦燥、攻撃性等があらわれることがある。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

〈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、非びらん性胃食道逆流症、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、痒痒感	蕁麻疹	
血液	白血球減少、白血球増加、好酸球増多、貧血	赤血球減少、好中球増多、リンパ球減少	
肝臓	AST、ALT、Al-P、 $\gamma$ -GTP、LDH の上昇	総ビリルビンの上昇	
循環器	血圧上昇	動悸	
消化器	便秘、下痢、腹部膨満感、嘔気、口内炎	腹痛、苦味、カンジダ症、胃もたれ、口渇、食欲不振、鼓腸	舌炎、嘔吐、顕微鏡的大腸炎 (collagenous colitis, lymphocytic colitis)
精神神経系	頭痛	めまい、ふらつき、眠気、四肢脱力、知覚鈍麻、握力低下、口のもつれ、失見当識	せん妄、昏睡
その他	総コレステロール・中性脂肪・BUN の上昇、蛋白尿、血中 TSH 増加	かすみ目、浮腫、倦怠感、発熱、脱毛症、しびれ感、CK の上昇	目のちらつき、関節痛、筋肉痛、高アンモニア血症、低マグネシウム血症、女性化乳房

注) 発現頻度は製造販売後調査を含む。

〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉

	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症	発疹、蕁麻疹	癢痒感
血液	白血球減少	好酸球増多、好中球減少、リンパ球減少、リンパ球増多、血小板減少、白血球増加
肝臓	ALT、AST、 $\gamma$ -GTPの上昇	Al-P、LDHの上昇
循環器		動悸、血圧上昇
消化器	下痢、軟便、味覚異常、腹痛、腹部膨満感、嘔気、便秘、舌炎、胃部不快感、鼓腸放屁	口渇、口内炎、胸やけ、口唇炎、痔核、食道炎、食欲不振、腸炎
精神神経系	頭痛	めまい
その他	中性脂肪の上昇	顔面浮腫、倦怠感、舌のしびれ感、熱感、蛋白尿、眼圧上昇、手足のしびれ感、尿酸の上昇、尿糖異常、勃起増強

注) 発現頻度は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与の承認時までの臨床試験及び製造販売後調査を含む。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

ラベプラゾールNa錠5mg「ニプロ」、錠10mg「ニプロ」

〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉

12.1 ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意

ラベプラゾールナトリウム等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、<sup>13</sup>C-尿素呼気試験の判定が偽陰性になる可能性があるため、<sup>13</sup>C-尿素呼気試験による除菌判定を行う場合は、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。

10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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ある。

14.1.2 本剤は腸溶錠であり、服用にあたっては、嚙んだり、砕いたりせずに、のみくたすよう注意すること。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤の長期投与中に良性の胃ポリープを認めたとの報告がある。

15.1.2 海外における複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターによる治療において骨粗鬆症に伴う股関節骨折、手関節骨折、脊椎骨折のリスク増加が報告されている。特に、高用量及び長期間（1年以上）の治療を受けた患者で、骨折のリスクが増加した。

15.1.3 海外における主に入院患者を対象とした複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターを投与した患者においてクロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染のリスク増加が報告されている。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」、錠 10mg 「ニプロ」、錠 20mg 「ニプロ」

15.2.1 ラットに 5mg/kg 以上を 2 年間経口投与した毒性試験において、雌で胃にカルチノイドの発生がみられたとの報告がある。

15.2.2 動物実験（ラット経口投与 25mg/kg 以上）で甲状腺重量及び血中サイロキシンの増加が報告されているので、使用にあたっては甲状腺機能に注意する。

ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」、錠 10mg 「ニプロ」

15.2.3 ラットに類薬であるランソプラゾール（50mg/kg/日）、アモキシシリン水和物（500mg/kg/日）及びクラリスロマイシン（160mg/kg/日）を併用投与した試験で、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。

---

## 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」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) その他の薬理試験

副次的薬理試験

該当資料なし

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

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし



## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：ラベプラゾールナトリウム 該当しない

### 2. 有効期間

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

20.1 アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること。

### 5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：ラベプラゾール Na 錠「ニプロ」をお飲みになる患者さんへ

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：パリエット錠 5mg、同錠 10mg、同錠 20mg（エーザイ=EA ファーマ）

同効薬：オメプラゾール、ランソプラゾール、エソメプラゾール

### 7. 国際誕生年月日

1997年10月14日

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

製造販売承認年月日及び承認番号

	製造販売承認年月日	承認番号
ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」	2021年2月15日	30300AMX00171
ラベプラゾール Na 錠 10mg 「ニプロ」	2019年12月11日承継 (2010年7月15日*1)	22200AMX00774
ラベプラゾール Na 錠 20mg 「ニプロ」	2019年12月11日承継 (2010年7月15日*2)	22200AMX00775

\*1 旧販売名：ラベプラゾール Na 錠 10mg 「アメル」として

\*2 旧販売名：ラベプラゾール Na 錠 20mg 「アメル」として

薬価基準収載年月日及び販売開始年月日

	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」	2021年6月18日	2021年6月18日
ラベプラゾール Na 錠 10mg 「ニプロ」	2019年12月13日 (2010年11月19日* <sup>1</sup> )	2010年11月19日* <sup>1</sup>
ラベプラゾール Na 錠 20mg 「ニプロ」	2019年12月13日 (2010年11月19日* <sup>2</sup> )	2010年11月19日* <sup>2</sup>

\*1 旧販売名：ラベプラゾール Na 錠 10mg 「アメル」として（2020年3月31日経過措置期間満了）

\*2 旧販売名：ラベプラゾール Na 錠 20mg 「アメル」として（2020年3月31日経過措置期間満了）

9. 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

効能又は効果追加：

ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」

該当しない

ラベプラゾール Na 錠 10mg 「ニプロ」

2010年12月13日：「非びらん性胃食道逆流症」

2013年7月18日：「胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」

2021年6月2日：「低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」

用法及び用量追加：

ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」

該当しない

ラベプラゾール Na 錠 10mg 「ニプロ」

2011年4月5日：「プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な逆流性食道炎」

2013年7月18日：「胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」

2017年12月13日：「プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な逆流性食道炎の維持療法」

2021年6月2日：「低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

## 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算コード (統一名レセプトコード)
ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」	2329028F3018	2329028F3204	128670001	622867001 (622846900)
ラベプラゾール Na 錠 10mg 「ニプロ」	2329028F1309	2329028F1309	127020401	622702001
ラベプラゾール Na 錠 20mg 「ニプロ」	2329028F2305	2329028F2305	127021101	622702101

## 14. 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。

---

## X I . 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 第十八改正日本薬局方医薬品情報 JPDI2021, 813
- 2) 中澤三郎ら : Modern Physician, 1994 ; 14 (S.) : 38-68
- 3) 本村明ら : Modern Physician, 1994 ; 14 (S.) : 23-37
- 4) 篠村恭久ら : Modern Physician, 1994 ; 14 (S.) : 69-84
- 5) 八尾恒良ら : Modern Physician, 1994 ; 14 (S.) : 85-99
- 6) 中澤三郎ら : Modern Physician, 1994 ; 14 (臨時増刊号) : 1-22
- 7) 中川充文ら : Modern Physician, 1994 ; 14 (S.) : 100-107
- 8) 吉田豊ら : Modern Physician, 1994 ; 14 (S.) : 108-115
- 9) 中野哲ら : Modern Physician, 1994 ; 14 (S.) : 116-123
- 10) 谷内昭ら : Modern Physician, 1994 ; 14 (S.) : 124-136
- 11) 吉田豊ら : Modern Physician, 1994 ; 14 (S.) : 137-147
- 12) 一般臨床試験及び二重盲検比較試験 (パリエット錠 : 2003年7月17日承認、申請資料概要ト.1.(5) -II.3)
- 13) Kinoshita, Y., et al. : Am. J. Gastroenterol., 2012 ; 107 (4) : 522-530
- 14) 一般臨床試験及び二重盲検比較試験 (パリエット錠 : 2010年12月21日承認、審査報告書)
- 15) Kinoshita, Y., et al. : Gastroenterol., 2018 ; 53 (7) : 834-844
- 16) 一般臨床試験及び二重盲検比較試験 (パリエット錠 : 2017年9月22日承認、審査報告書)
- 17) Kinoshita, Y., et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 2011 ; 33 (2) : 213-224
- 18) 二重盲検比較試験 (パリエット錠 : 2010年6月18日 審査報告書)
- 19) 二重盲検比較試験 (パリエット錠 : 2014年12月26日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 20) 二重盲検比較試験 (パリエット錠 : 2014年12月26日承認、申請資料概要 2.7.6.3)
- 21) 国内臨床試験 (パリエット錠 : 2007年1月26日承認、申請資料概要 2.7.6.3)
- 22) Isomoto, H., et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 2003 ; 18 (1) : 101-107
- 23) 岩崎有良ら : 薬理と治療, 1999 ; 27 (4) : 705-712
- 24) 井上正規ら : 内科宝函, 1994 ; 41 (7) : 143-150
- 25) Fujisaki, H., et al. : Biochem. Pharmacol., 1991 ; 42 (2) : 321-328
- 26) Fujisaki, H., et al. : Drug Invest., 1991 ; 3 (5) : 328-332
- 27) 村上学ら : G. I. Research, 1993 ; (15) : 493-496
- 28) 河合隆ら : G. I. Research, 1993 ; (13) : 274-280
- 29) 胃内 pH 上昇作用 (パリエット錠 : 2014年12月26日承認、申請資料概要 2.7.6.1)
- 30) 藤崎秀明ら : 日本薬理学雑誌, 1993 ; 102 (6) : 389-397
- 31) Morii, M., et al. : Biochem. Pharmacol., 1990 ; 39 (4) : 661-667
- 32) 村上学ら : G. I. Research, 1993 ; 1 (5) : 497-500
- 33) 抗潰瘍作用 (パリエット錠 : 2014年12月26日承認、申請資料概要 2.6.2.2)

- 34)除菌効果 (パリエット錠 : 2007年1月26日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
- 35)Ishizaki, T., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 1995 ; 58 (2) : 155-164
- 36)Yasuda, S., et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 1994 ; 32 (9) : 466-473
- 37)日本人健康成人男性を対象とした臨床薬理試験 (パリエット錠 : 2014年12月26日承認、申請資料概要 2.7.6.1)
- 38)3剤併用体内動態試験 (国内) の概要 (パリエット錠 : 2007年1月26日承認、申請資料概要 2.7.6.1)
- 39)Yasuda, S., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 1995 ; 58 (2) : 143-154
- 40)Ishizaki, T., et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 1999 ; 13 (Suppl.3) : 27-36

## 2. その他の参考文献

### 社内資料

- a) ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」 の安定性に関わる資料 (加速安定性試験) (社内資料)
- b) ラベプラゾール Na 錠の安定性に関わる資料 (加速安定性試験) (社内資料)
- c) ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」 の無包装状態及び一次包装 (PTP) での安定性に関わる資料 (社内資料)
- d) ラベプラゾール Na 錠の無包装状態での安定性に関わる資料 (社内資料)
- e) ラベプラゾール Na 錠一次包装での安定性に関わる資料 (社内資料)
- f) ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」 の溶出挙動に関わる資料 (社内資料)
- g) ラベプラゾール Na 錠の溶出挙動に関わる資料 (社内資料)
- h) ラベプラゾール Na 錠 5mg 「ニプロ」 の生物学的同等性に関わる資料 (社内資料)
- i) ラベプラゾール Na 錠の生物学的同等性に関わる資料 (社内資料)

---

## X II. 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<sup>4)</sup>

#### 妊婦に関する海外の公的リスク分類（米国 FDA、オーストラリア分類）

本邦における本剤の使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.5 妊婦

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。動物実験（ラット経口 400mg/kg、ウサギ静注 30mg/kg）で胎児毒性（ラットで化骨遅延、ウサギで体重の低下、化骨遅延）が報告されている。また、ラットにラベプラゾールナトリウム（25mg/kg/日）、アモキシシリン水和物（400mg/kg/日以上）及びクラリスロマイシン（50mg/kg/日以上）を4週間併用投与した試験で、雌で栄養状態の悪化が認められている。

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。

海外リスク分類	分類基準
オーストラリア医薬品評価委員会（ACPM）	B1*

\* : Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government) <<https://www.tga.gov.au/australian-categorisation-system-prescribing-medicines-pregnancy>> (2022年11月アクセス)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：

B1 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

注)本剤は、有効成分の酸による分解を防ぐため、腸溶性のコーティングを施しており、そのコーティングを破壊する調剤方法は避けるべきである。

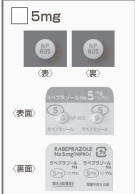


### 2. その他の関連資料

その他の患者向け資料

○ラベプラゾール Na 錠「ニプロ」をお飲みになる患者さんへ

### ラベプラゾールNa錠「ニプロ」をお飲みになる患者さんへ

ラベプラゾールNa錠5mg・10mg・20mg「ニプロ」は、胃粘膜細胞の胃酸分泌機構を阻害することで胃酸分泌を抑制します。

5mg	10mg	20mg
		

#### おくすりの飲み方

- ◆飲む量は、患者さんの症状などに合わせて医師が決めます。必ず指示された服用方法に従ってください。
- ◆通常、1日  回、1回  錠をお飲みください。
- ◆飲み方
  - ① 飲むときは、コップ1杯程度の水またはぬるま湯で飲んでください。かんたんに、ぐだいたりせず飲みかしてください。
  - ② 飲み忘れた場合は、気がついた時に1回分を飲んでください。ただし、次の飲む時間が近い場合は、1回分を飛ばし、次に飲む時間に1回分を飲んでください。決して2回分を一度に飲まないでください。
  - ③ 誤って多く飲んだ場合は、医師または薬剤師に相談してください。
  - ④ 医師の指示なしに、自分の判断で飲むのを止めないでください。

医療関係者向け情報 製剤情報 <https://www.nipro-es-pharma.co.jp/product/di/top.php>

ニプロESファーマ株式会社

大阪市北区本庄西3丁目9番3号