

## 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 に準拠して作成

<p><b>H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤</b>  <b>日本薬局方 ラフチジン錠</b>  <b>プロテカジン®錠5</b>  <b>プロテカジン®錠10</b>  <b>Protecadin® tablets</b></p>	<p><b>H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤</b>  <b>ラフチジン口腔内崩壊錠</b>  <b>プロテカジン®OD錠5</b>  <b>プロテカジン®OD錠10</b>  <b>Protecadin® OD tablets</b></p>
--	--

<b>剤形</b>	プロテカジン錠5・10 : フィルムコート錠 プロテカジン OD 錠5・10 : 口腔内崩壊錠
<b>製剤の規制区分</b>	
<b>規格・含量</b>	プロテカジン錠5 : 1錠中にラフチジン 5mg を含有 プロテカジン錠10 : 1錠中にラフチジン 10mg を含有 プロテカジン OD 錠5 : 1錠中にラフチジン 5mg を含有 プロテカジン OD 錠10 : 1錠中にラフチジン 10mg を含有
<b>一般名</b>	和名 : ラフチジン (JAN) 洋名 : Lafutidine (JAN, INN)
<b>製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日</b>	製造販売承認年月日 : プロテカジン錠5 2000年1月18日 プロテカジン錠10 2000年1月18日 プロテカジン OD 錠5 2012年2月15日 プロテカジン OD 錠10 2012年2月15日 薬価基準収載年月日 : プロテカジン錠5 2000年4月14日 プロテカジン錠10 2000年4月14日 プロテカジン OD 錠5 2012年6月22日 プロテカジン OD 錠10 2012年6月22日 販売開始年月日 : プロテカジン錠5 2000年4月19日 プロテカジン錠10 2000年4月19日 プロテカジン OD 錠5 2012年7月24日 プロテカジン OD 錠10 2012年7月24日
<b>製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名</b>	製造販売元 : <b>大鵬薬品工業株式会社</b>
<b>医薬情報担当者の連絡先</b>	
<b>問い合わせ窓口</b>	大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課 TEL : 0120-20-4527 受付時間 : 9時00分~17時30分(土、日、祝、弊社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.taiho.co.jp/">https://www.taiho.co.jp/</a>

本 IF は 2019 年 9 月改訂(第 1 版)のプロテカジン錠 5・10 の添付文書及び  
プロテカジン OD 錠 5・10 の添付文書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—

## 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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR と略す)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、日病薬と略す)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は紙媒体の冊子としての提供方式から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と略す)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008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。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

## 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。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、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(以下、薬機法と略す)に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わ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の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。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「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いただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の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。

(2018 年 10 月改訂)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

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

## II. 名称に関する項目

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

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 5

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形…………… 6
2. 製剤の組成…………… 7
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 7
4. 力 価…………… 7
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 8
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 9
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)…………… 9
9. 溶出性…………… 9
10. 容器・包装…………… 9
11. 別途提供される資材類…………… 10
12. その他…………… 10

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 11
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 11
3. 用法及び用量…………… 12
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 12
5. 臨床成績…………… 13

## 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…………… 20
2. 薬理作用…………… 20

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 32
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 34
3. 母集団(ポピュレーション)解析…………… 35
4. 吸 収…………… 35
5. 分 布…………… 36
6. 代 謝…………… 38
7. 排 泄…………… 39
8. トランスポーターに関する情報…………… 39
9. 透析等による除去率…………… 40
10. 特定の背景を有する患者…………… 40
11. その他…………… 41

## 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…………… 42
2. 禁忌内容とその理由…………… 42
3. 効能又は効果に関連する注意と  
その理由…………… 42
4. 用法及び用量に関連する注意と  
その理由…………… 42
5. 重要な基本的注意とその理由…………… 42
6. 特定の背景を有する患者に  
関する注意…………… 43
7. 相互作用…………… 45
8. 副作用…………… 45
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 48

10. 過量投与	48
11. 適用上の注意	48
12. その他の注意	49

#### **IX. 非臨床試験に関する項目**

1. 薬理試験	50
2. 毒性試験	51

#### **X. 管理的事項に関する項目**

1. 規制区分	53
2. 有効期間	53
3. 包装状態での貯法	53
4. 取扱い上の注意	53
5. 患者向け資材	53
6. 同一成分・同効薬	53
7. 国際誕生年月日	53
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	54
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	54

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	54
11. 再審査期間	54
12. 投薬期間制限に関する情報	54
13. 各種コード	54
14. 保険給付上の注意	54

#### **XI. 文献**

1. 引用文献	55
2. その他の参考文献	56

#### **XII. 参考資料**

1. 主な外国での発売状況	57
2. 海外における臨床支援情報	57

#### **XIII. 備考**

その他の関連資料	58
----------	----

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

プロテカジン錠(一般名：ラフチジン)は、ピリジン環を母核とした他剤とは全く異なる化学構造を有する、H<sub>2</sub>受容体拮抗剤である。

本剤は胃酸分泌抑制用量で胃粘液増加作用を有することが見いだされ、この作用はカプサイシン感受性知覚神経を介した作用であることが明らかになった。臨床試験において、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期及び麻酔前投薬に対して有用性が確認され2000年1月に製造承認を得た。

承認後は使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、2009年3月に再審査結果が通知された。

また、2010年3月に逆流性食道炎に対する有用性が認められ、効能・効果が承認された。その後、水なしでも服用可能な口腔内崩壊錠(OD錠)が2012年2月に承認された。

## 2. 製品の治療学的特性

1. 夜間のみならず日中も酸分泌を抑制し、持続的な酸分泌抑制作用を示した(pH 3以上のホールディングタイム)。

24時間胃内pHモニタリングにおいて、pH 3以上のホールディングタイムの割合は日中も60%以上であった(10mg 1日2回投与)。(「VI-2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

2. 酸分泌抑制用量で、胃粘液増加作用を示した。(「VI-2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

3. 投与24時間後までの尿中排泄率は投与量の約20%(未変化体として10.9%)であった。(「VII-7.排泄」の項参照)

4. 逆流性食道炎<sup>※1</sup>、<sup>※2</sup>に対して自覚症状及び内視鏡所見を改善し、消化性潰瘍<sup>※1</sup>、胃炎<sup>※3</sup>、麻酔前投薬<sup>※4</sup>にも有効である。(「V-5.(4)1有効性検証試験」⑤及び「V-5.(7)その他」の項参照)

※1：胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎にラフチジンとして1回10mgを1日2回(朝食後、夕食後または就寝前)経口投与。

※2：重症(ロサンゼルス分類Grade C又はD)の逆流性食道炎に対する有効性及び安全性は確立していない。

※3：急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期の胃粘膜病変(びらん、出血、発赤、浮腫)の改善にラフチジンとして1回10mgを1日1回(夕食後または就寝前)経口投与。

※4：麻酔前投薬にラフチジンとして1回10mgを手術前日就寝前及び手術当日麻酔導入2時間前の2回経口投与。

5. 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、肝機能障害、黄疸、房室ブロック等の心ブロック、横紋筋融解症、間質性腎炎があらわれることがある。(「VIII-8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

主な副作用は便秘、下痢、AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇、γ-GTP上昇、血清尿酸値上昇、尿タンパク異常、白血球数増加である。

なお、添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照すること。

## I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性 小さなフィルムコート錠と水なしでも服用できる OD 錠がある。

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
RMP	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

(2019年9月時点)

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

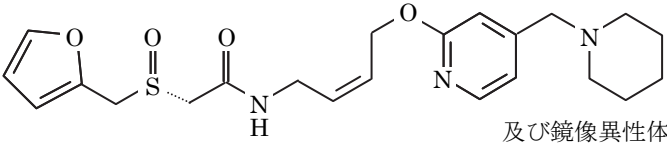
(2) 流通・使用上の制限事項

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	プロテカジン錠 5 プロテカジン錠 10 プロテカジン OD 錠 5 プロテカジン OD 錠 10
(1) 和名	
(2) 洋名	Protecadin tablets 5 Protecadin tablets 10 Protecadin OD tablets 5 Protecadin OD tablets 10
(3) 名称の由来	Protect (保護) と Lafutidine (一般名) を組み合わせて「Protecadin」とした。 胃粘膜防御作用のある H <sub>2</sub> 受容体拮抗剤ということ。
2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	ラフチジン (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	Lafutidine (JAN, INN)
(3) ステム (stem)	ヒスタミン H <sub>2</sub> 受容体拮抗剤、シメチジン誘導体: -tidine
3. 構造式又は示性式	 <p style="text-align: right;">及び鏡像異性体</p>
4. 分子式及び分子量	分子式: C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S 分子量: 431.55
5. 化学名 (命名法) 又は本質	2-[( <i>RS</i> )-Furan-2-ylmethylsulfinyl]- <i>N</i> -{4-[4-(piperidin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl]oxy-(2 <i>Z</i> )-but-2-en-1-yl}acetamide (IUPAC)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	記号番号: FRG-8813 (治験コード)



### 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～微黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

#### ラフチジンの各種溶媒に対する溶解度 (20±1°C)

溶 媒	溶解度 (W/V%)
クロロホルム	66.7
酢酸 (100)	49.6
ジメチルホルムアミド	30.7
メタノール	8.1
エタノール (99.5)	3.1
アセトン	2.9
ジエチルエーテル	0.11
ヘキサン	<0.01
水	<0.01

繰り返し 3 回の平均値

#### ラフチジンの各種 pH 溶媒に対する溶解度 (23±2°C)

溶 媒		溶解度 (W/V%)	溶 媒		溶解度 (W/V%)
日局第 1 液	pH 1.2	3.38	日局第 2 液	pH 6.8	0.31
Britton- Robinson 緩衝液	pH 2.0	3.81	Britton- Robinson 緩衝液	pH 8.0	0.08
	pH 4.1	1.63		pH 10.0	0.03
	pH 6.0	0.65		pH 12.0	0.03

繰り返し 3 回の平均値

(3) 吸湿性

吸湿性を認めない。

(4) 融点(分解点)、  
沸点、凝固点

融点：97～100°C

(5) 酸塩基解離定数

pka=8.27 (ピペリジン環の解離)

(6) 分配係数

#### ラフチジンの分配係数 (20±1°C)

溶 媒	分配係数 (log P) (1-オクタノール/Britton-Robinson 緩衝液)
pH 2.0	-3.36
pH 4.0	-1.31
pH 6.0	0.39
pH 8.0	1.98
pH 10.0	2.37
pH 12.0	2.38

繰り返し 3 回の平均値

(7) その他の主な示性値

旋光度：メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

紫外吸収(極大)：271～275nm(メタノール溶液(1→20000))

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

原薬(ラフチジン)は室温で3年間安定であった。

試験	温 湿 度	光	保存形態	期間	結果
苛 酷 試 験	温度 40℃ 60℃	暗所	ガラス瓶 (気密)	6 箇月	変化なし。
				2 箇月	変化なし。
	温 湿 度 40℃90%RH	暗所	シャーレ (開放) 包装品 <sup>※3</sup>	6 箇月	変化なし。
光	室温 温度：29～30℃ 湿度：66～90%RH	近紫外線 蛍光灯	シャーレ <sup>※1</sup>	7 日	溶状でわず かに濁りを 認めた以 外、変化な し。
	室温 温度：26～35℃ 湿度：50～92%RH	白色蛍光灯	シャーレ <sup>※1</sup>	2 箇月 <sup>※2</sup>	変化なし。
長期 保存 試験	25℃60%RH	暗所	包装品 <sup>※3</sup>	36 箇月	変化なし。
加速 試験	40℃75%RH	暗所	包装品 <sup>※3</sup>	6 箇月	変化なし。

※1：シャーレに入れ、ポリ塩化ビニリデン製のフィルムで覆う

※2：約 144 万 lx・hr

※3：アルミラミネート袋(内袋：ポリエチレン)

測定項目：性状、確認試験、純度試験、乾燥減量、定量法

#### 3. 有効成分の確認試験法、 定量法

確認試験法

日本薬局方「ラフチジン」の確認試験による。

定量法

日本薬局方「ラフチジン」の定量法による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

- ・プロテカジン錠 5、プロテカジン錠 10  
フィルムコート錠
- ・プロテカジン OD 錠 5、プロテカジン OD 錠 10  
口腔内崩壊錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

- ・プロテカジン錠 5、プロテカジン錠 10

販売名	プロテカジン錠 5			プロテカジン錠 10		
性状	白色のフィルムコート錠で、においはないか又はわずかに特異なにおいがある。					
外形	表面	裏面	側面	表面	裏面	側面
						
大きさ・質量	直径 (mm)	厚み (mm)	質量 (mg)	直径 (mm)	厚み (mm)	質量 (mg)
	5.6	2.6	65.6	6.1	2.7	80.6

- ・プロテカジン OD 錠 5、プロテカジン OD 錠 10

販売名	プロテカジン OD 錠 5			プロテカジン OD 錠 10		
性状	淡黄白色の扁平球状の素錠である。			白色の扁平球状の素錠である。		
外形	表面	裏面	側面	表面	裏面	側面
						
大きさ・質量	直径 (mm)	厚み (mm)	質量 (mg)	直径 (mm)	厚み (mm)	質量 (mg)
	6.0	3.1	90	8.0	3.7	180

#### (3) 識別コード

- ・プロテカジン錠 5、プロテカジン錠 10

販売名	プロテカジン錠 5	プロテカジン錠 10
表示内容－表面(錠)	TC21	TC22
表示内容－裏面(錠)	5	10
表示場所	錠剤、PTP シート	錠剤、PTP シート

- ・プロテカジン OD 錠 5、プロテカジン OD 錠 10

販売名	プロテカジン OD 錠 5	プロテカジン OD 錠 10
表示内容－表面(錠)	TC23	TC24
表示内容－裏面(錠)	5	10
表示場所	錠剤、PTP シート	錠剤、PTP シート

(4) 製剤の物性

- ・プロテカジン錠 5、プロテカジン錠 10  
硬 度：プロテカジン錠 5：4kg 以上  
プロテカジン錠 10：4kg 以上
- ・プロテカジン OD 錠 5、プロテカジン OD 錠 10  
該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)  
の含量及び添加剤

- ・プロテカジン錠 5、プロテカジン錠 10

販 売 名	プロテカジン錠 5	プロテカジン錠 10
有効成分	1錠中 ラフチジン 5mg	1錠中 ラフチジン 10mg
添 加 剤	乳糖水和物、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、軽質無水ケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール 6000、カルナウバロウ	

- ・プロテカジン OD 錠 5、プロテカジン OD 錠 10

販 売 名	プロテカジン OD 錠 5	プロテカジン OD 錠 10
有効成分	1錠中 ラフチジン 5mg	1錠中 ラフチジン 10mg
添 加 剤	乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、タルク、エチルセルロース、酸化チタン、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン、クロスポビドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)、I-メントール、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄	乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、タルク、エチルセルロース、酸化チタン、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン、クロスポビドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)、I-メントール、ステアリン酸マグネシウム

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び  
容量

該当しない

4. 力価

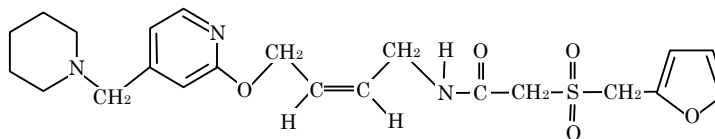
該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 5. 混入する可能性のある 夾雑物

・ 製剤の分解物

分解物IXはヒトの代謝物 M-9 と同一である（「VII-6. 代謝」の項参照）。

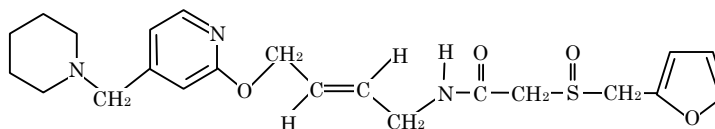


分解物IX

2-(フルフリルスルフォニル)-*N*-[4-[4-(ピペリジノメチル)-2-ピリジル]オキシ-(*Z*)-2-ブテニル]アセタミド

・ 原薬の副生成物

副生成物として(*E*)体(異性体)が認められた。



2-(フルフリルスルフィニル)-*N*-[4-[4-(ピペリジノメチル)-2-ピリジル]オキシ-(*E*)-2-ブテニル]アセタミド

### 6. 製剤の各種条件下に おける安定性

・ プロテカジン錠 5、プロテカジン錠 10

5mg 錠及び 10mg 錠は気密容器、室温保存で 36 箇月安定であると判断した。

試験		温湿度	光	包装	期間	結果
苛酷試験※	温度	60℃	暗所	無包装	2 箇月	分解物IXが 0.3%認められ、総量で 0.5～0.6%増加し、含量がわずかに低下傾向を示した。
	温湿度	40℃ 90%RH	暗所	無包装	6 箇月	分解物IXが 0.4～0.6%認められ、総量で 0.5～0.9%増加、29～34%の溶出率の低下、3～4%の水分の増加 約 3kg の硬度の低下が認められた。
	光	室温 温度：24～32℃ 湿度：25～70%RH	白色 蛍光灯	シャーレ	2 箇月※※	分解物がわずかに増加(総量で 0.1～0.3%)した以外、変化なし。
長期保存試験※		25℃ (60、75%RH)	暗所	プラスチック容器+紙箱	36 箇月	変化なし(規格の範囲内)
加速試験		40℃ 75%RH	暗所	PTP	6 箇月	変化なし(規格の範囲内)
		40℃ 75%RH	暗所	プラスチック容器	6 箇月	変化なし(規格の範囲内)

※：5mg 錠のデータ

※※：約 144 万 lx・hr

測定項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性、溶出性、定量法

## IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性(つづき)

・プロテカジン OD 錠 5、プロテカジン OD 錠 10  
5mgOD 錠及び 10mgOD 錠は気密容器、室温保存で 36 箇月安定であると判断した。

試験		温湿度	光	包装	期間	結果
苛酷試験	温度	60℃	暗所	無包装	3 箇月	分解物が 0.2%認められ、総量で 0.6%増加し、1.3~1.5%の水分の低下が認められた。
	温湿度	40℃ 75%RH	暗所	無包装	6 箇月	変化なし(規格の範囲内)
	光	温度：25℃ 湿度：コントロールなし	D65 ランプ	シャーレ	20 日*	変化なし(規格の範囲内)
長期保存試験		25℃ 60%RH	暗所	PTP+ アルミ袋	36 箇月	変化なし(規格の範囲内)
加速試験		40℃ 75%RH	暗所	PTP+ アルミ袋	6 箇月	変化なし(規格の範囲内)

※：約 120 万 lx・hr

測定項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性、崩壊性、溶出性、定量法

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

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

・プロテカジン錠 5、プロテカジン錠 10  
日本薬局方「ラフチジン錠」の溶出性による。

・プロテカジン OD 錠 5、プロテカジン OD 錠 10

[試験方法]

日局溶出試験法のパドル法により試験を行う。

条件：回転数 50rpm

試験液 溶出試験第 2 液(pH6.8)

[結果]

いずれの錠剤においても 15 分で 85%以上の速やかな溶出を示す。

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

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

(2) 包装	<p>プロテカジン錠 5      PTP 包装 : 100 錠(10 錠×10)、 1000 錠(10 錠×10×10)</p> <p>プロテカジン錠 10      PTP 包装 : 100 錠(10 錠×10)、 1000 錠(10 錠×10×10)、 1400 錠(14 錠×10×10) バラ包装 : 500 錠(乾燥剤入り)</p> <p>プロテカジン OD 錠 5      PTP 包装 : 100 錠(10 錠×10)、 1000 錠(10 錠×10×10)</p> <p>プロテカジン OD 錠 10      PTP 包装 : 100 錠(10 錠×10)、 1000 錠(10 錠×10×10)</p>
(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	<p>PTP 包装</p> <p>PTP : ポリプロピレン-アルミニウム 袋(ピロー) : ポリエチレン-アルミニウム</p> <p>バラ包装</p> <p>ボトル : ポリエチレン パッキン : ポリエチレン キャップ : ポリプロピレン</p>
11. 別途提供される資材類	該当資料なし
12. その他	該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

- 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎
- 下記疾患の胃粘膜病変(びらん、出血、発赤、浮腫)の改善  
急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期
- 麻酔前投薬

(解説)

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期及び麻酔前投薬については、それぞれ用量設定試験に続いて、H<sub>2</sub>受容体拮抗剤を対象とした二重盲検比較試験を実施した。また、吻合部潰瘍についてはオープン試験を実施した。

逆流性食道炎については、20歳以上で胸やけ症状を有し、ロサンゼルス分類<sup>※1</sup>でGrade A又はBの逆流性食道炎患者を対象に本剤10mgを1日2回投与する無作為化並行群間二重盲検比較試験を実施し、有効性及び安全性の検討を行った。

その結果、臨床試験の内視鏡判定委員会における内視鏡治癒率<sup>※2</sup>は、ラフチジン群71.0% (115/162)であり、プラセボ群9.7% (14/145)に対して有意差 (P<0.01、 $\chi^2$ 検定) が認められた。

※1：ロサンゼルス分類

Grade O：粘膜傷害なし

Grade A：長径が5mmを超えない粘膜傷害あり

Grade B：少なくとも1カ所の長径が5mm以上の粘膜傷害あり（それぞれ別の粘膜ヒダ上に存在する粘膜傷害が互いに連続していない）

Grade C：2条以上の粘膜ヒダに連続して広がっているが全周の3/4を超えない粘膜傷害が少なくとも1カ所あり

Grade D：全周の3/4以上にわたる粘膜傷害あり

※2：内視鏡治癒率

治験終了時の内視鏡検査において、Grade Oとなった患者を治癒と定義

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

重症(ロサンゼルス分類Grade C又はD)の逆流性食道炎に対する有効性及び安全性は確立していない。

(解説)

逆流性食道炎に対する臨床試験は、ロサンゼルス分類Grade A又はBを対象にした試験であるため、重症の逆流性食道炎に対しては有効性及び安全性は確立していない旨の注意を設定した。



## V. 治療に関する項目

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 6. 用法及び用量

##### 〈胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎〉

通常、成人にはラフチジンとして1回10mgを1日2回（朝食後、夕食後または就寝前）経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。

##### 〈下記疾患の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善

##### 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期〉

通常、成人にはラフチジンとして1回10mgを1日1回（夕食後または就寝前）経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。

##### 〈麻酔前投薬〉

通常、成人にはラフチジンとして1回10mgを手術前日就寝前及び手術当日麻酔導入2時間前の2回経口投与する。

#### (2) 用法及び用量の設定 経緯・根拠

臨床薬理試験において、1回投与量として10mgで十分な胃酸分泌抑制作用が認められ、これを1日2回投与することにより夜間、日中を通した胃酸分泌抑制効果が得られることが確認された。

胃潰瘍、十二指腸潰瘍においてそれぞれ、5、10、20mgの1日2回投与の3用量による二重盲検試験を実施した結果、特に十二指腸潰瘍の「著明改善」の割合は5mg群でやや低く、10mg群、20mg群ともに高い改善率が得られたことから、至適用量を1回10mg、1日2回投与と設定した。

急性胃炎及び慢性胃炎の急性増悪期において、5mg1日1回投与群、10mg1日1回投与群、10mg1日2回投与群の3群による二重盲検試験を実施した結果、全般改善度で5mg1日1回投与群で低く、10mg1日1回投与群と10mg1日2回投与群で差を認めないことから、至適用量を1回10mg、1日1回投与と設定した。

麻酔前投薬において、1回10mgを麻酔導入2時間前の1回投与群、手術前日就寝前及び麻酔導入2時間前の2回投与群の2群による二重盲検試験を実施した結果、2回投与群での成績がよいことから、至適用法用量を1回10mg、手術前日就寝前及び麻酔導入2時間前の2回投与と設定した。

これらの用量設定試験で定めた用量で、H<sub>2</sub>受容体拮抗剤を対照とした二重盲検比較試験を実施し、有用性が確認された。

なお、吻合部潰瘍については1回10mg、1日2回投与でオープン試験を実施した。

さらに、効能追加試験として、逆流性食道炎に対する1回10mg1日2回投与の二重盲検比較試験を実施し、有用性が確認された。

#### 4. 用法及び用量に 関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データ  
パッケージ

試験の種類	試験の目的	試験デザイン	対象	有効性	安全性	薬物動態	
第 I 相	臨床薬理試験	安全性の検討	単回投与	健康成人男子	—	◎	—
		安全性の検討	反復投与	健康成人男子	—	◎	—
		高齢者での安全性の検討	単回投与	健康高齢者男子	—	◎	—
		安全性の検討	反復投与 (10mg×2)	健康成人男子	—	◎	—
	薬物動態試験	食事の影響等の検討	2 回投与	健康成人男子	—	—	◎
第 II 相	探索的試験	用量設定 (1 日 2 回投与)	二重盲検比較試験	胃潰瘍患者	◎	◎	—
		用量設定 (1 日 2 回投与)	二重盲検比較試験	十二指腸潰瘍患者	◎	◎	—
		用量設定 (1 日 1 回投与)	二重盲検比較試験	十二指腸潰瘍患者	◎	◎	—
		用量設定	封筒法	胃炎患者	◎	◎	—
		用量設定	二重盲検比較試験	胃炎患者	◎	◎	—
		用量設定	二重盲検比較試験	手術前患者 (麻酔前投薬)	◎	◎	—
第 III 相	検証的試験	FAM との比較検討	二重盲検比較試験	胃潰瘍患者	◎	◎	—
		FAM との比較検討	二重盲検比較試験	十二指腸潰瘍患者	◎	◎	—
		CIM との比較検討	二重盲検比較試験	胃炎患者	◎	◎	—
		ROX との比較検討	二重盲検比較試験	手術前患者 (麻酔前投与)	◎	◎	—
		プラセボとの比較試験	二重盲検比較試験	逆流性食道炎患者	◎	◎	—
		プラセボとの比較試験	二重盲検比較試験	逆流性食道炎患者	◎	◎	—
		プラセボとの比較試験	二重盲検比較試験	症候性胃食道逆流症患者	—	◎	—
第 III 相	参考資料※	プラセボとの比較試験	二重盲検比較試験	<i>H. pylori</i> 除菌不成功再発胃潰瘍患者	—	◎	—
		プラセボとの比較試験	二重盲検比較試験	<i>H. pylori</i> 除菌不成功十二指腸潰瘍患者	—	◎	—
		プラセボとの比較試験	二重盲検比較試験	<i>H. pylori</i> 除菌不成功十二指腸潰瘍患者	—	◎	—

※参考資料：初回製造承認申請以後に実施した試験(安全性のみ評価資料)

FAM：ファモチジン、CIM：シメチジン、ROX：ロキサチジン

## V. 治療に関する項目

### (2) 臨床薬理試験 忍容性試験<sup>1)</sup>

健康成人男子 5 名に対して本剤 20mg、40mg、80mg、160mg を単回経口投与した結果(血圧、脈拍数、体温、心電図、自他覚症状、血液学検査、血液生化学検査、内分泌検査、尿検査を測定)、20mg の 1 例で頭痛、160mg の 1 例で白血球数の軽度増加がみられたが、忍容性は良好で、臨床上問題となる所見は認められなかった。また、健康成人男子 5 名に対して本剤 20mg、60mg を 1 日 2 回 8 日間反復経口投与した結果、20mg の 1 例で ALT(GPT) 値の軽度上昇がみられたが、忍容性は良好で、臨床上問題となる所見は認められなかった。

〔出典〕三輪 剛，他：臨床医薬，11 (6)，1177-1200 (1995)

注) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎に対して承認されている用法・用量は 1 回、10mg 1 日 2 回経口投与である。

また、急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期に対して承認されている用法・用量は 1 回 10mg、1 日 1 回経口投与である。

さらに麻酔前投薬に対して承認されている用法・用量は 1 回 10mg、手術前日就寝前及び手術当日麻酔導入 2 時間前の 2 回経口投与である。

### (3) 用量反応探索試験

#### ① 胃潰瘍<sup>2)</sup>

胃潰瘍患者(最終全般改善度評価例数：79 例、安全性評価例数：99 例)を対象とし、本剤を 1 回 5mg、10mg、20mg の 3 群に 1 日 2 回(朝食後及び夕食後)8 週間経口投与した結果、各群の最終全般改善度(著明改善)は、それぞれ 82.1%(23/28)、77.3%(17/22)、82.8%(24/29)であり、いずれも高い有効性が確認された。臨床検査値異常を含む副作用は、10mg 群(35 例)に 3 例、20mg(31 例)に 1 例、40mg(33 例)に 3 例が認められた。

〔出典〕森賀本幸，他：臨床医薬，11 (Suppl. 4)，3-21 (1995) 1998 年改訂

注) 胃潰瘍に対して承認されている用法・用量は、1 回 10mg、1 日 2 回(朝食後及び夕食後又は就寝前)経口投与である。

#### ② 十二指腸潰瘍<sup>2)</sup>

十二指腸潰瘍患者(最終全般改善度評価例数：71 例、安全性評価例数：89 例)を対象とし、本剤を 1 回 5mg、10mg、20mg の 3 群に 1 日 2 回(朝食後及び夕食後)6 週間経口投与した結果、各群の最終全般改善度(著明改善)は、それぞれ 78.3%(18/23)、91.7%(22/24)、91.7%(22/24)であり、5mg 投与群に不変、悪化が各 1 例認められた。臨床検査値異常を含む副作用は、いずれの群にも認められなかった。

〔出典〕森賀本幸，他：臨床医薬，11 (Suppl. 4)，3-21 (1995) 1998 年改訂

注) 十二指腸潰瘍に対して承認されている用法・用量は、1 回 10mg、1 日 2 回(朝食後及び夕食後又は就寝前)経口投与である。

#### ③ 十二指腸潰瘍(1 日 1 回投与)<sup>3)</sup>

十二指腸潰瘍患者(最終全般改善度評価例数：32 例、安全性評価例数：36 例)を対象とし、本剤を 1 回 20mg、40mg の 2 群に 1 日 1 回(夕食後又は就寝前)6 週間経口投与した結果、各群の最終全般改善度(著明改善)は、それぞれ 82.4%(14/17)、86.7%(13/15)であり、1 回 10mg、1 日 2 回に比し若干低い結果であった。臨床検査値異常を含む副作用は、いずれの群にも認められなかった。

〔出典〕森賀本幸，他：臨床医薬，11 (Suppl. 4)，23-34 (1995) 1998 年改訂

注) 十二指腸潰瘍に対して承認されている用法・用量は、1 回 10mg、1 日 2 回(朝食後及び夕食後又は就寝前)経口投与である。

(3) 用量反応探索試験  
(つづき)④ 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期(予備的検討)<sup>4)</sup>

急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期患者(最終全般改善度評価例数:57例、安全性評価例数:61例)を対象とし、本剤を1回5mg、10mgの2群に1日2回(朝食後及び夕食後又は就寝前)又は1回10mg、1日1回(夕食後又は就寝前)2週間経口投与した結果、最終内視鏡所見別改善度(びらの著明改善)は、それぞれ44.4%(8/18)、83.3%(15/18)、72.2%(13/18)であり、1回投与量は10mg以上必要と推察された。

〔出典〕三好秋馬, 他:臨床医薬, 11 (Suppl. 4), 97-111 (1995) 1998年改訂

注) 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期に対して承認されている用法・用量は、1回10mg、1日1回(夕食後又は就寝前)経口投与である。

⑤ 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期<sup>5)</sup>

急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期患者(最終全般改善度評価例数:212例、安全性評価例数:239例)を対象とし、本剤を1回5mg、10mgの2群に1日1回(夕食後又は就寝前)又は1回10mg、1日2回(朝食後及び夕食後又は就寝前)2週間経口投与した結果、それぞれの最終全般改善度(中等度改善度以上)は77.6%(59/76)、95.2%(60/63)、91.8%(67/73)であった。

〔出典〕三好秋馬, 他:臨床医薬, 11 (Suppl. 4), 113-129 (1995) 1998年改訂

注) 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期に対して承認されている用法・用量は、1回10mg、1日1回(夕食後又は就寝前)経口投与である。

⑥ 麻酔前投薬<sup>6)</sup>

全身麻酔により手術が施行された患者(総合効果判定評価例数:119例、安全性評価例数:120例)を対象とし、本剤1回10mgを手術前日就寝前及び手術当日麻酔導入2時間前の2回経口投与、又は手術当日麻酔導入2時間前の1回経口投与した結果、それぞれの総合効果判定(著効)は、各々90.0%(54/60)及び79.7%(47/59)であった。

〔出典〕野口純一, 他:臨床医薬, 11 (Suppl. 4), 159-171 (1995) 1998年改訂

注) 麻酔前投薬に対して承認されている用法・用量は、1回10mg、手術前日就寝前及び手術当日麻酔導入2時間前の2回経口投与である。

⑦ 吻合部潰瘍<sup>7)</sup>

吻合部潰瘍患者(最終全般改善度評価例数:13例、有用度評価例数:14例、安全性評価例数:15例)を対象とし、本剤を1回10mg、1日2回(朝食後及び夕食後又は就寝前)8週間経口投与した結果、最終全般改善度(中等度改善以上)は、84.6%(11/13)であった。有用度(有用以上)は78.6%(11/14)であった。

〔出典〕三輪 剛, 他:臨床医薬, 11 (Suppl. 4), 63-74 (1995) 1998年改訂

## ⑧ 逆流性食道炎

実施していない。

④～⑦の安全性情報は、「Ⅷ・8.副作用 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項を参照すること。

## V. 治療に関する項目

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

##### ① 胃潰瘍(比較試験)<sup>8)</sup>

胃潰瘍患者(全般改善度評価例数：223 例、安全性評価例数：261 例)を対象としたファモチジン対照二重盲検比較試験において、本剤 10mg を 1 日 2 回又はファモチジン 20mg を 1 日 2 回 8 週間経口投与した結果、本剤の全般改善度における著明改善率は 81.7%(94/115 例)で同等性が検証された。本剤の副作用発現率は 8.3%(11/132 例)で、頭痛 0.8%(1/132 例)、便秘 0.8%(1/132 例)等であった。

〔出典〕松尾 裕，他：臨床医薬，14 (11)，2085-2102 (1998)

##### ② 十二指腸潰瘍(比較試験)<sup>9)</sup>

十二指腸潰瘍患者(全般改善度評価例数：208 例、安全性評価例数：234 例)を対象としたファモチジン対照二重盲検比較試験において、本剤 20mg を 1 日 2 回又はファモチジン 20mg を 1 日 2 回 6 週間経口投与した結果、本剤の全般改善度における著明改善率は 89.8%(88/98 例)で同等性が検証された。本剤の副作用発現率は 2.6%(3/116 例)で、生理遅延 0.9%(1/116 例)等であった。

〔出典〕松尾 裕，他：臨床医薬，14 (11)，2103-2119 (1998)

##### ③ 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期(比較試験)<sup>10)</sup>

胃炎患者(全般改善度評価例数：186 例、安全性評価例数：219 例)を対象としたシメチジン対照二重盲検比較試験において、本剤 10mg を 1 日 1 回又はシメチジン 400mg を 1 日 1 回 2 週間経口投与した結果、本剤の全般改善度における改善率(中等度改善以上)は 83.1%(74/89 例)で同等性が検証された。本剤の副作用発現率は 1.0%(1/104 例)で、眠気 1.0%(1/104 例)であった。

〔出典〕三好秋馬，他：臨床医薬，14 (11)，2121-2138 (1998)

##### ④ 麻酔前投薬(比較試験)<sup>11)</sup>

全身麻酔により手術が施行される患者(総合効果判定評価例数：234 例、安全性評価例数：238 例)を対象としたロキサチジン対照二重盲検比較試験において、本剤 10mg を手術前夜及び麻酔導入 2 時間前の 2 回又はロキサチジン 75mg を手術前夜及び麻酔導入 2 時間前の 2 回経口投与した結果、本剤の胃液分泌抑制効果及び胃酸分泌抑制効果(pH)の総合効果における著効率は 89.1%(106/119 例)で同等性が検証された。本剤で副作用は認められなかった。

〔出典〕野口純一，他：臨床医薬，11 (10)，2143-2158 (1995)

1) 有効性検証試験  
(つづき)

⑤ 逆流性食道炎<sup>12)</sup>

目的：本剤の逆流性食道炎に対する有効性をプラセボと比較し評価する。

試験デザイン	ランダム化、二重盲検群間比較試験
対 象	軽症の逆流性食道炎患者(有効性評価例数：447 例、安全性評価例数：501 例)
主な登録基準	内視鏡検査によりロサンゼルス分類で Grade A 又は B の軽症の逆流性食道炎と診断された患者
主な除外基準	観察期間に胸やけ症状が消失した患者
試 験 方 法	観察期(プラセボ投与期)1 週間後、本剤 10mg 又はプラセボを 1 回 1 錠、1 日 2 回(朝食後、夕食後又は就寝前)8 週間投与
主要評価項目	内視鏡治癒率
副次評価項目	胸やけ症状の回数、程度および自覚症状
結 果	主要評価 本 剤：71.0%(115/162) <sup>***</sup> プラセボ：9.7%(14/145) ***：p<0.001、 $\chi^2$ 検定(プラセボ群に対して)
	副次評価 日中の胸やけ症状の回数の変化率では、治療期 2 週後、4 週後及び 6 週後の本剤とプラセボとの間に有意差が認められた。
	副作用 本 剤：8.9%(15/169) プラセボ：4.7%(8/169) 主な副作用は $\gamma$ -GTP 増加 1.8%(3/169 例)、ALT 増加 1.2%(2/169 例)、血中尿酸増加 1.2%(2/169 例)及び白血球数減少 1.2%(2/169 例)であった。

[出典] Ohara, S. et al. : J. Gastroenterol., 45, 1219-1227(2010)

2) 安全性試験

長期投与試験及び薬物依存性試験は実施していない。

(5) 患者・病態別試験

実施していない。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査

使用成績調査<sup>13)</sup>

(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

2000 年 4 月から 2003 年 3 月まで中央登録方式により実施した。標準的な観察期間は、胃潰瘍及び吻合部潰瘍 8 週間、十二指腸潰瘍 6 週間、急性胃炎・慢性胃炎の急性増悪期 2 週間、麻酔前投与では手術前日就寝前および手術当日麻酔導入 2 時間前の 2 回(2 日間)とした。491 施設(診療科)より 4,158 例を収集し、安全性評価症例数は 3,856 例、有効性評価症例は 2,655 例であった。本調査全体の副作用発現症例率は 2.6%(102/3,856 例)であり、「潰瘍・胃炎」における副作用発現症例率は 2.6%(74/2,872 例)、「麻酔前投薬」では 2.9%(28/984 例)であった。承認時までの試験における副作用発現症例率 2.5%(32/1,287 例)と比べてほぼ同率であり、発現した副作用にも大きな違いは認められなかった。重篤な副作用は脾臓の良性新生物、急性心不全、小脳梗塞、脳血管発作、慢性閉塞性肺疾患、胃腸出血、肝不全、多形紅斑、発熱、血中尿素増加、肝機能異常が各 1 例であった。有効性については、いずれの適応症においても 80%以上の有効率であった。



## V. 治療に関する項目

### 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(つづき)

#### 特定使用成績調査<sup>13)</sup>

##### ① 血液透析患者における安全性・有効性

血液透析患者に対する本剤の安全性と有効性を 2003 年 2 月から 2004 年 10 月まで中央登録方式により実施した。79 施設(診療科)より 385 例を収集し、安全性評価症例は 384 例、有効性評価症例は 323 例であった。副作用発現症例率は 3.9%(15/384 例)であった。重篤な副作用は急性心不全及び十二指腸潰瘍が各 1 例であった。安全性及び有効性に特段の対応が必要な問題点は認められなかった。

##### ② 腎機能と中枢神経系副作用の関係の検討

腎機能と中枢神経系の副作用に注目して本剤の安全性を検討することを目的とした調査を 2004 年 5 月から 2005 年 6 月まで連続調査方式により実施した。526 施設(診療科)より 5,552 例を収集し、安全性評価症例は 5,276 例であった。全体の副作用発現症例率は 0.7%(38/5,276 例)であった。投与前腎機能障害別の副作用発現症例率は「正常」が 0.8%(19/2,461 例)、「軽度障害」が 0.7%(14/1,914 例)、「中等度障害」が 0.8%(5/606 例)で、「高度障害」には副作用は認められなかった(0/295 例)。腎機能障害を有する患者において副作用発現症例率の増加は認められず、腎機能障害患者において安全性に特段の対応が必要な問題点は認められなかった。なお、重篤な副作用は性器出血、血中ブドウ糖増加、顆粒球数減少が各 1 例であった。

#### 製造承認後臨床試験<sup>13)</sup>

##### ① 胃粘液増加作用の検討

1 施設 10 例を対象としてプラセボ対象二重盲検クロスオーバー試験を実施した。3 日間反復投与により胃液中ヘキソサミン量が有意に増加した。

##### ② 胃粘膜血流に対する作用の検討

1 施設 10 例を対象としてプラセボ対象二重盲検クロスオーバー試験を実施した。3 日間反復投与後で、投与 5 分前と 5 分～30 分後の胃粘膜血流量に有意差は認められなかった。

##### ③ 透析患者における体内動態の検討

非盲検非対照試験(臨床薬理試験)として、1 施設で 20 歳以上の少なくとも週 3 回の血液透析を必要とする被験者 6 名に非透析時および透析時にそれぞれ本剤を 1 回投与した。非透析時では健康成人と比較して、 $T_{max}$  は変動しないものの、 $C_{max}$  が約 2 倍に、 $AUC$  が約 3 倍に上昇し、 $T_{1/2}$  が約 2 倍に延長した。また、本剤は血液透析により 7～18%が除去された。非透析時の血漿中濃度を本剤の用法(1 日 2 回および 1 日 1 回服用)で反復投与シミュレーションをすると、初回投与後 36～48 時間には定常状態に達すると考えられ、このときのピーク濃度は 1 日 2 回服用で単回服用後 0.5 時間の値の 1.2 倍であり、血漿中濃度の上昇は小さかった。以上のことから、非透析時において通常の用法で反復投与しても、 $T_{1/2}$  の延長が血漿中濃度に及ぼす影響は小さいと考えられた。(「VII-10.(1)腎機能障害患者」の項参照)

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

該当しない

(7) その他

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍〉

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍患者を対象に本剤を 1 回 10mg 1 日 2 回(朝食後、夕食後または就寝前)経口投与した複数の臨床試験を合算した結果、全般改善度は胃潰瘍 89.3%(100/112 例)、十二指腸潰瘍 92.6%(25/27 例)、吻合部潰瘍 84.6%(11/13 例)であった<sup>2,3,7,14~17</sup>。

	全般改善度	自他覚症状改善度	内視鏡判定治癒率 又は改善率
胃潰瘍	89.3% (100/112 例)	97.1% (99/102 例)	71.4% (80/112 例)
十二指腸潰瘍	92.6% (25/27 例)	100% (30/30 例)	88.9% (24/27 例)
吻合部潰瘍	84.6% (11/13 例)	100% (11/11 例)	84.6% (11/13 例)

全般改善度、自他覚症状改善度及び改善率は「中等度改善」以上

〈下記疾患の胃粘膜病変(びらん、出血、発赤、浮腫)の改善  
急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期〉

17.1.3 国内第Ⅱ相試験

びらん又は出血のいずれかを呈する胃炎患者を対象に本剤を 1 回 10mg 1 日 1 回(夕食または就寝前)経口投与した複数の臨床試験を合算した結果、全般改善度は 94.0%(78/83 例)であった<sup>4,5</sup>。

	全般改善度	自他覚症状改善度	内視鏡判定治癒率 又は改善率
急・慢性胃炎 の胃粘膜病変	94.0% (78/83 例)	94.3% (83/88 例)	90.4% (75/83 例)

全般改善度、自他覚症状改善度及び改善率は「中等度改善」以上



## 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

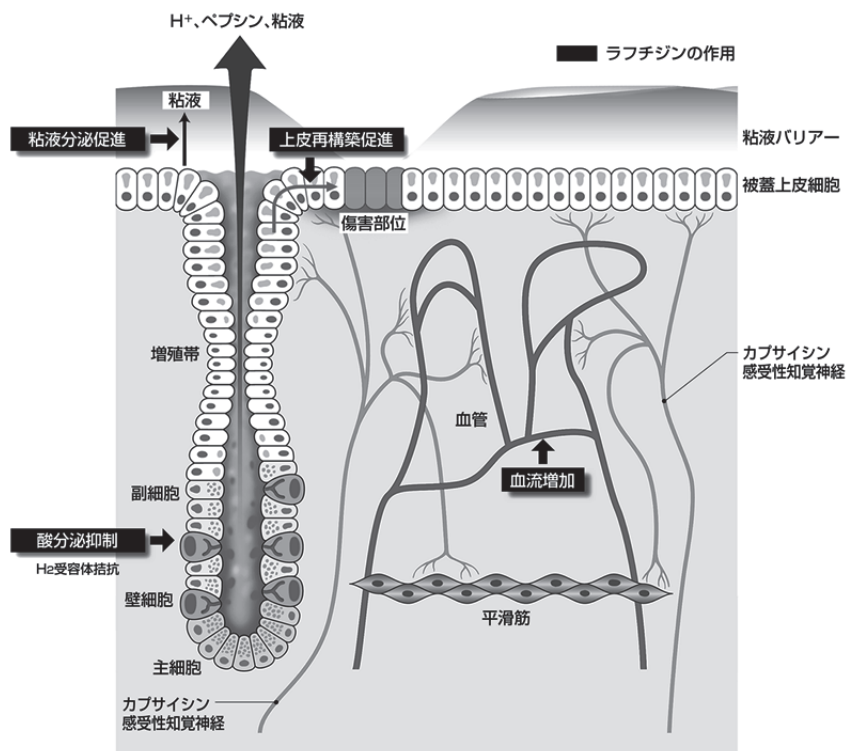
H<sub>2</sub>受容体拮抗剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

動物実験などから推定されるラフチジンの作用機序の概略を下図に示した。



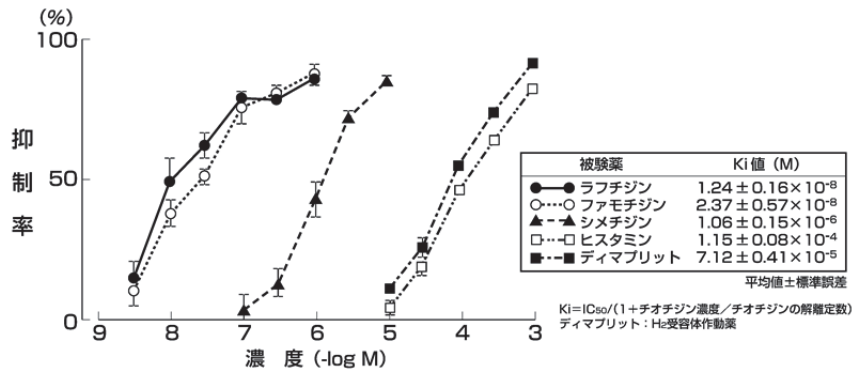
胃粘膜恒常性の維持機構とラフチジンの役割  
(ヒト、ラット、イヌ、モルモット)

ラフチジンは H<sub>2</sub> 受容体拮抗作用を介して胃酸分泌を抑制し(ヒト、ラット、イヌ)、さらに胃粘膜に見出されているカプサイシン感受性知覚神経を介し、胃粘膜血流増加作用(ラット)及び胃粘液増加作用(ヒト、ラット)を示す。

(1) 作用部位・作用機序  
(つづき)

1) H<sub>2</sub>受容体拮抗作用<sup>18)</sup>

モルモット大脳皮質膜標本への<sup>3</sup>H-チオチジンの特異結合に対する抑制の強さを、チオチジン結合阻害率(K<sub>i</sub>値)で示した。ラフチジンのH<sub>2</sub>受容体への結合は、ファモチジンの1.9倍、シメチジンの85.5倍の結合率であった(*in vitro*)。

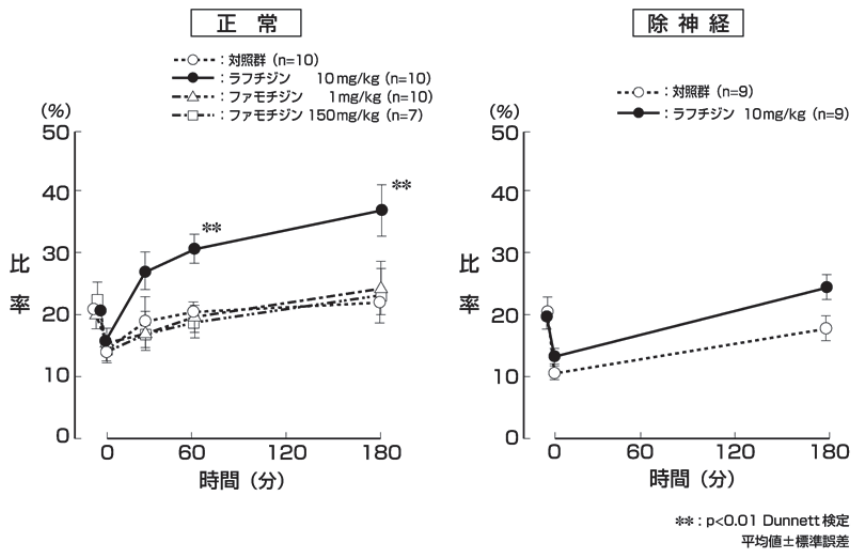


モルモット脳膜標本の<sup>3</sup>H-チオチジン結合に対する抑制作用の強さの比較

方法：モルモット大脳皮質膜標本を用い、被験薬を5分間処置した後、<sup>3</sup>H-チオチジンの特異的結合を求め、被験薬のチオチジン結合阻害率(K<sub>i</sub>)を算出した。チオチジンの解離定数はチオチジンの濃度を変えた試験の結果をScatchard plot解析することにより算出した。

2) 胃粘膜再構築促進作用<sup>19)</sup>

アンモニアによる胃粘膜損傷の修復過程を胃粘膜表面のAB染色陽性細胞の被覆率を指標に調べた。ラフチジンは被覆率を損傷30分後より上昇させ、上皮細胞遊走による再構築促進作用を示した。しかし、カプサイシン感受性知覚神経除神経ラットではその作用は減弱した(ラット)。



傷害後の胃粘膜再構築に対するラフチジンの作用

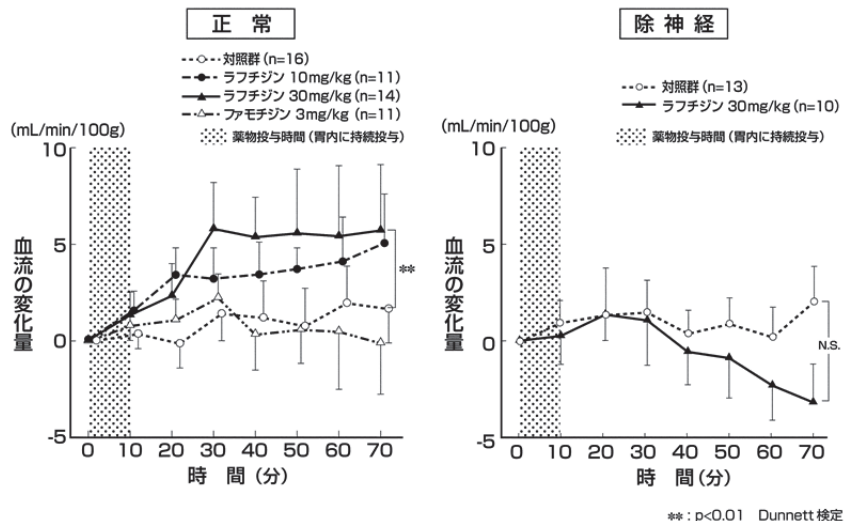
方法：絶食したラットにラフチジン10mg/kg又はファモチジン1、150mg/kgを経口投与した後、1%アンモニア水を経口投与した。その後、経時的に胃を摘出し、alcian blue (AB)染色組織標本作製した。粘膜表面のAB陽性細胞により被覆された部分の比率を胃粘膜再構築の指標とした。カプサイシン感受性知覚神経除神経ラットに対しても同様にラフチジンの作用を検討した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### (1) 作用部位・作用機序 (つづき)

#### 3) 胃粘膜血流増加作用<sup>20)</sup>

胃内にレーザー血流計を装着し胃粘膜血流量を測定した。胃内投与でラフチジンは漸増的な血流の増加作用を示した。しかし、カプサイシン感受性知覚神経除神経ラットでは増加作用を示さなかった(ラット)。

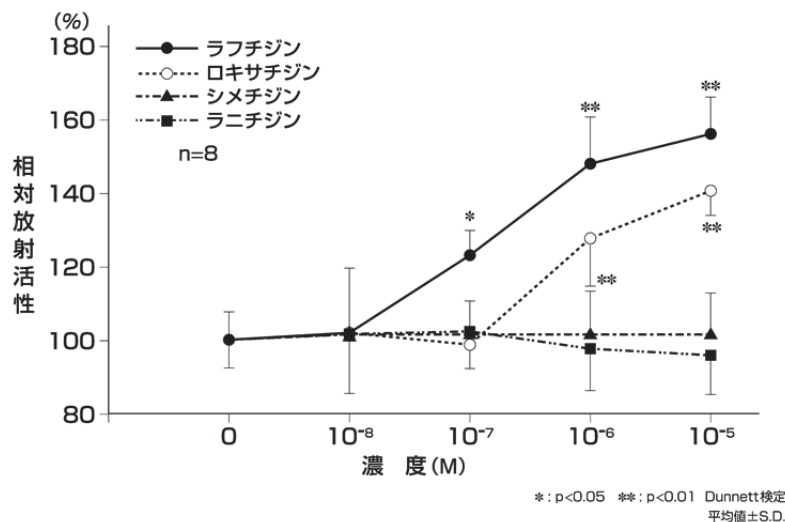


#### ラフチジン胃内投与の胃粘膜血流増加作用

方法：麻酔したラットのの前胃よりレーザー血流計のプローブを胃内に挿入し、先端を胃体部粘膜に接触させ、胃粘膜血流量を測定した。被験薬は 10 分間胃内に注入した。カプサイシン感受性知覚神経除神経ラットに対しても同様にラフチジンの作用を検討した。

#### 4) 胃粘液増加作用<sup>21~23)</sup>

ラット胃粘膜を器官培養し、<sup>3</sup>H-グルコサミンを添加し、粘液への取り込み量を測定した。ラフチジンは濃度依存的に<sup>3</sup>H-グルコサミンの取り込み量を増加させ、粘液産生を促進した(*in vitro*)。



#### ラフチジンの粘液生成促進作用

方法：ラット胃粘膜を器官培養し、<sup>3</sup>H-グルコサミンを添加し、粘液への取り込み量を測定した。

(1) 作用部位・作用機序  
(つづき)

またラフチジン経口投与により、胃粘膜ゲル層のムチン量を増加させ、さらにラフチジン連続経口投与により幽門腺領域においてゲル層の増加傾向を示した(ラット)。

(2) 薬効を裏付ける  
試験成績

1. ヒトでの作用

1) 基礎及び各種刺激胃酸分泌<sup>24, 25)</sup>

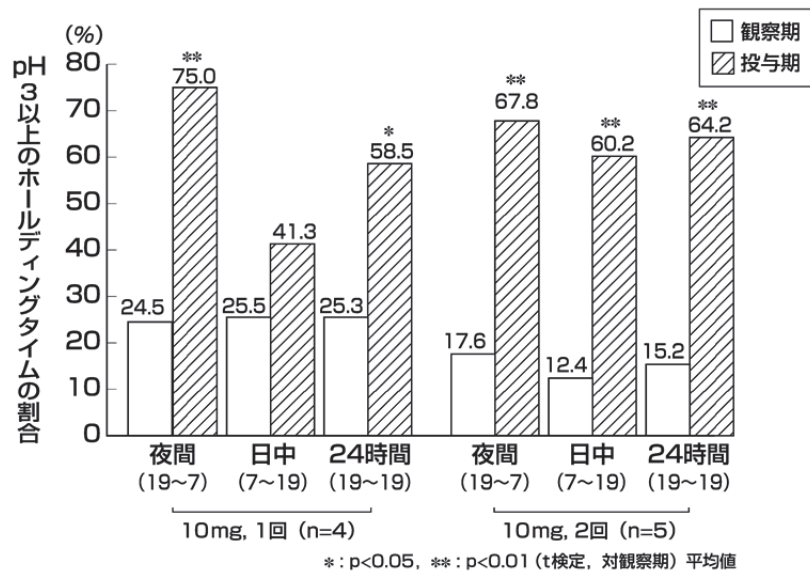
健康成人における、基礎、テトラガストリン刺激剤及び塩酸ベタゾール刺激剤投与時の 2 時間胃酸分泌は、10mg 経口投与によりそれぞれ、95.1%、84.0%及び 98.3%、ペプシン分泌量はそれぞれ 69.2%、46.0% 及び 86.8%抑制された(それぞれ n=6、6 及び 1)。

2) 夜間胃酸分泌<sup>26)</sup>

健康成人の午後 11 時から午前 6 時までの 7 時間(投与後 1~8 時間)胃酸分泌及びペプシン分泌量は、10mg 経口投与によりそれぞれ 95.6%及び 57.9%抑制された(それぞれ n=4 及び 5)。

3) 24 時間胃内 pH モニター<sup>27)</sup>

健康成人において、就寝前 10mg 経口投与により胃内 pH は、投与 2 時間後には pH 5 以上となり、10 時間後まで pH 6~7 の範囲で推移し、夜間の 12 時間において pH 3 以上のホールディングタイムの割合が 75.0%であった。また、10mg 1 日 2 回経口投与により夜間及び日中の 12 時間においてそれぞれ 67.8%及び 60.2%であり、日中も夜間と同様に胃酸分泌が抑制された。



24 時間胃内 pH モニタリング

対象：試験開始前 1 カ月以内あるいは試験終了後の胃液検査で基礎酸分泌量が 2mEq/hr 以上であることが確認された健康成人男子 9 例。

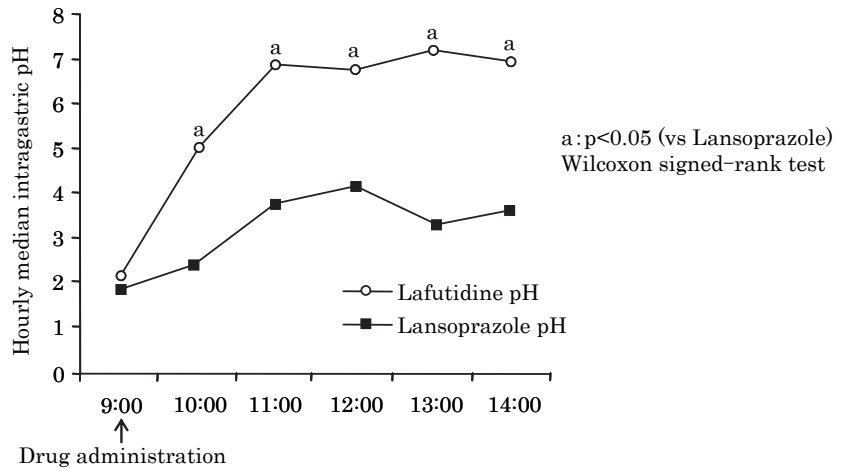
方法：観察期及び薬剤投与期ともに 19:00 から 24 時間モニターした。1 回目は観察期、及び 2 回目は投与期(1 回 10mg、1 日 1 回又は 2 回)の計 2 回行った。

## VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける  
試験成績  
(つづき)

### 4) 単回投与時の胃内 pH 推移<sup>28)</sup>

*H. pylori* 陰性健康成人男性において、空腹時 10mg 単回投与により胃内 pH は、投与 1 時間後より pH 5 以上の値を示し、その後少なくとも 4 時間以上持続した。



#### 単回投与後の胃内 pH の推移

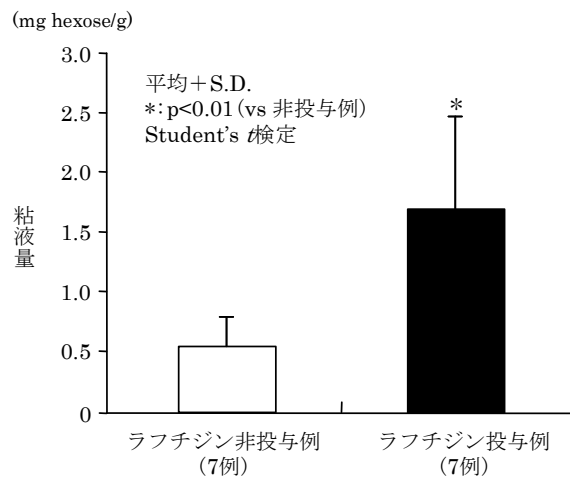
対象：胃腸疾患および肝胆道疾患の既往のない *H. pylori* 陰性健康成人男性 10 例。

方法：ラフチジン 10mg あるいはランソプラゾール 30mg を 2 週間以上の間隔でクロスオーバーに投与し、胃内 pH を投与後 6 時間に渡りモニターした。

### 5) 胃粘液増加作用<sup>29,30)</sup>

健康成人において、本剤 10mg 1 日 2 回 3 日間経口投与により、投与後 1~1.5 時間での胃液中のヘキソサミン量がプラセボ投与と比較し、有意に増加した。また、胃切除予定の患者において、本剤 10mg 1 日 2 回 2 週間経口投与により、切除された胃体部の粘液ゲル層のムチン量が非投与の約 3 倍に増加した。

なお、胃粘膜血流増加作用については、臨床的には証明されていない。



#### 胃体部粘液ゲル層の粘液量

対象：胃切除予定の早期胃癌患者のうち、研究内容に同意を得られた 14 例。

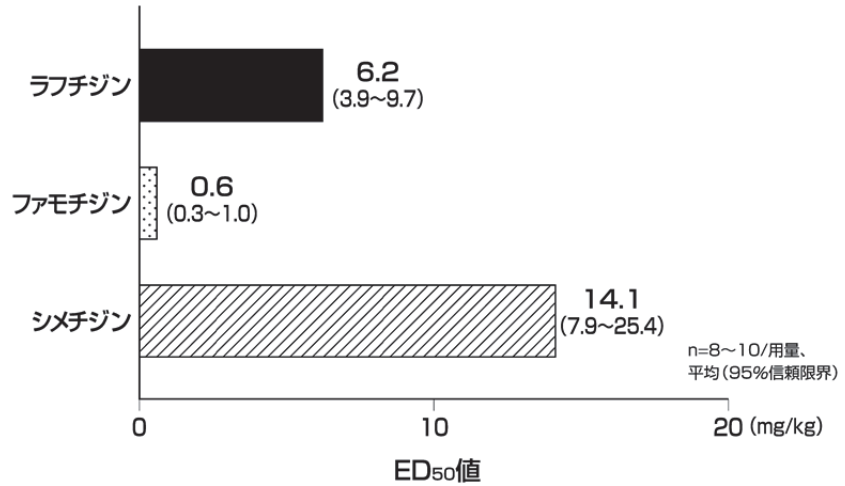
方法：ラフチジン 1 回 10mg を 1 日 2 回、2 週間経口投与し、切除された非腫瘍部の胃体部粘液ゲル層の粘液量をラフチジン非投与例の同部位と比較検討した。粘液量の指標としてヘキソース量を測定した。

(2) 薬効を裏付ける  
試験成績  
(つづき)

2. 動物での作用

1) 胃酸分泌抑制作用<sup>31)</sup>

幽門を結紮し、各被験薬を十二指腸内に投与し、4時間後の総酸分泌量(胃液量×酸度)を求めた。ラフチジンの胃酸分泌抑制作用の効力はファモチジンの0.1倍、シメチジンの2.3倍であった(ラット)。



幽門結紮ラットにおける胃酸分泌抑制作用

方法：絶食したラットをエーテル麻酔下に開腹し、幽門を結紮後直ちに被験薬を十二指腸内に投与した。4時間後に胃内容物を採取し、内容物を遠心分離後、胃液量を測定した。また、得られた胃液を中和滴定し、酸度を測定し、胃液量と酸度との積より総酸分泌量を得た。

各種刺激剤(ヒスタミン、テトラガストリン、ベサネコール)による胃酸分泌に対する抑制作用を調べた。ラフチジンの胃酸分泌抑制作用はファモチジン及びシメチジンよりも持続した(ラット、イヌ)。

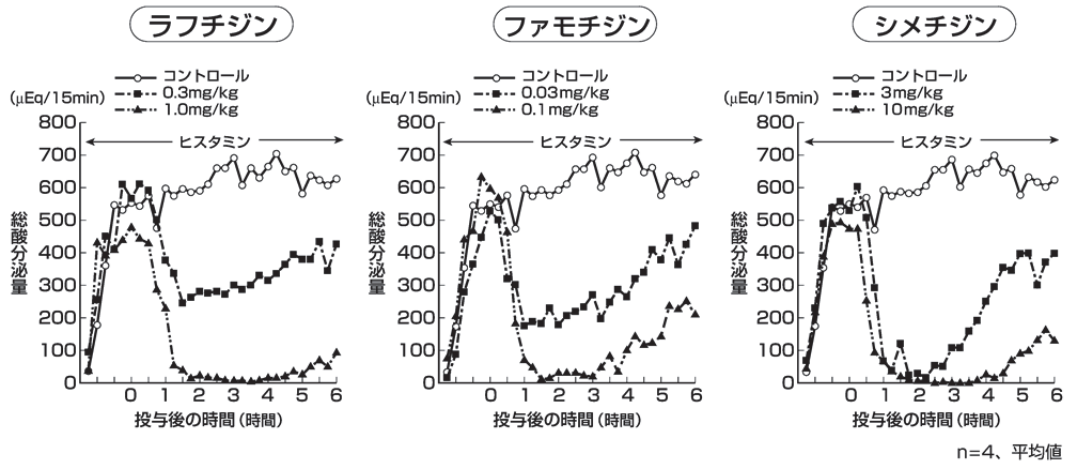
ハイデンハインポーチヌにおける胃酸分泌抑制作用

経口投与後の時間	ED <sub>50</sub> (mg/kg、経口投与) (95%信頼限界)		
	ラフチジン	ファモチジン	シメチジン
0~6 時間	0.41 (0.31~0.54)	0.04 (0.02~0.06)	1.55 (0.94~2.54)
0.5~1.5 時間	0.56 (0.36~1.17)	0.03 (0.02~0.08)	<1.0
5~6 時間	0.36 (0.26~0.52)	0.06 (0.03~0.26)	3.35 (2.04~5.78)

n=4/用量

## VI. 薬効薬理に関する項目

- (2) 薬効を裏付ける  
試験成績  
(つづき)



### ハイデンハインポーチヌにおける胃酸分泌抑制作用

方法：雄性ビーグル犬に常法に従いハイデンハインポーチヌを作製した。橈側皮静脈よりヒスタミン(40 μg/kg/hr)を注入した。フィストラより胃液を15分毎に採取し、容量を測定した後中和滴定して酸度を測定した。容量と酸度の積より総酸分泌量を得た。被験薬はヒスタミン投与開始90分後(0時間)に経口投与した。

### 2) 急性胃潰瘍、急性十二指腸潰瘍及び慢性胃潰瘍に対する作用<sup>32, 33)</sup>

急性胃潰瘍(水浸拘束ストレス、インドメタシン、幽門結紮アスピリン、ヒスタミン)及び急性十二指腸潰瘍(メピリゾール、ジエチルジチオカルバメート; DDC)に対して、ラフチジンは損傷の発生を用量依存的に抑制し、ED<sub>50</sub>値はファモチジンの0.1~0.3倍、シメチジンの3.4~10倍であり、実施した6モデル中5モデルにおいて酸分泌抑制量よりも低用量で認めた(ラット)。

#### 抗急性潰瘍作用

	潰瘍モデル	ラフチジン	ファモチジン	シメチジン
抗潰瘍作用量 ED <sub>50</sub> (mg/kg)	水浸拘束ストレス潰瘍	4.3	1.4	24.3
	インドメタシン潰瘍	7.8	1.6	56.9
	幽門結紮アスピリン潰瘍	4.1	1.0	41.2
	ヒスタミン潰瘍	2.9	0.6	10.0
	メピリゾール潰瘍	4.6	0.5	44.4
	DDC潰瘍	0.4	0.1	2.5

酸分泌抑制用量 ED <sub>50</sub> (mg/kg)	6.2	0.6	14.1
----------------------------------	-----	-----	------

n=6~10/用量

方法：各種急性潰瘍モデルにおける抗潰瘍作用のED<sub>50</sub>値を測定した。

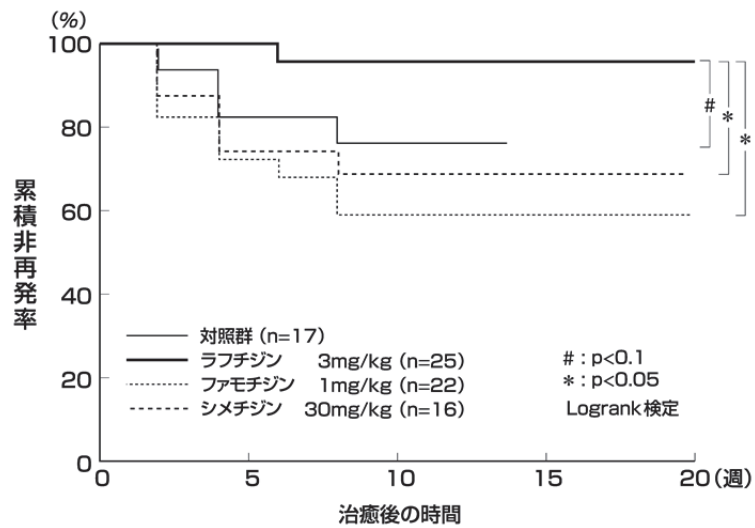
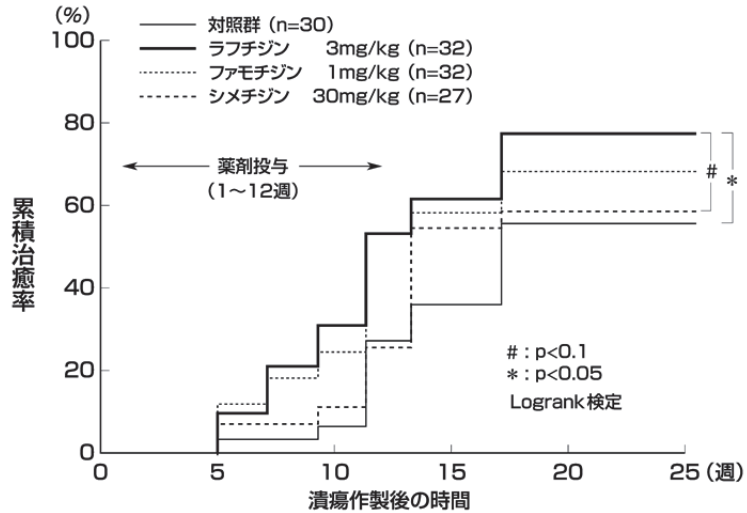
また慢性潰瘍(酢酸潰瘍)に対して用量依存的に潰瘍面積を縮小させ、抗慢性潰瘍作用を示した(ラット)。



(2) 薬効を裏付ける  
試験成績  
(つづき)

3) 治癒促進作用及び再発抑制作用<sup>33)</sup>

慢性潰瘍(酢酸潰瘍)に対して、ラフチジンは治癒促進作用を示した。また治癒後の再発率に対して、ファモチジン、シメチジンと比較しラフチジンは累積非再発率が高かった(ラット)。



酢酸胃潰瘍に対する治癒及び再発に及ぼす影響

方法：ラットをエーテル麻酔下で開腹し、胃前壁の胃体部と幽門前庭部の境界に氷酢酸を接触させることにより、慢性潰瘍を作製した。潰瘍作製後、1、3、5、7、9、11、13、17、21及び25週にエーテル麻酔下で内視鏡観察を行い、治癒及び再発を判定した。潰瘍の再発については、治癒した個体のみを対象とし、治癒判定後から再発までの期間を考慮した累積非再発率(Kaplan-Meier法)で評価した。被験薬は潰瘍作製1週後より1日2回、12週まで連続投与した。なお、治癒後は投与を1日1回とした。

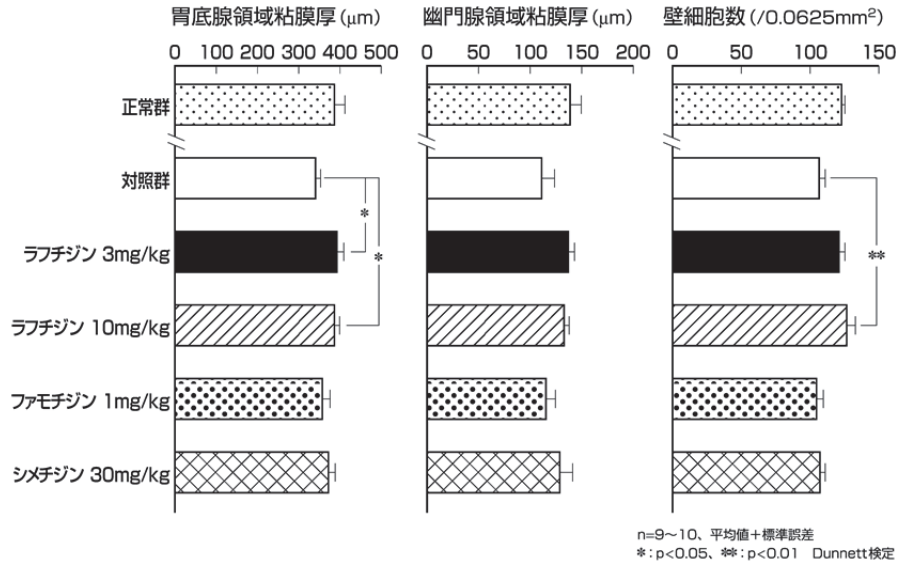


## VI. 薬効薬理に関する項目

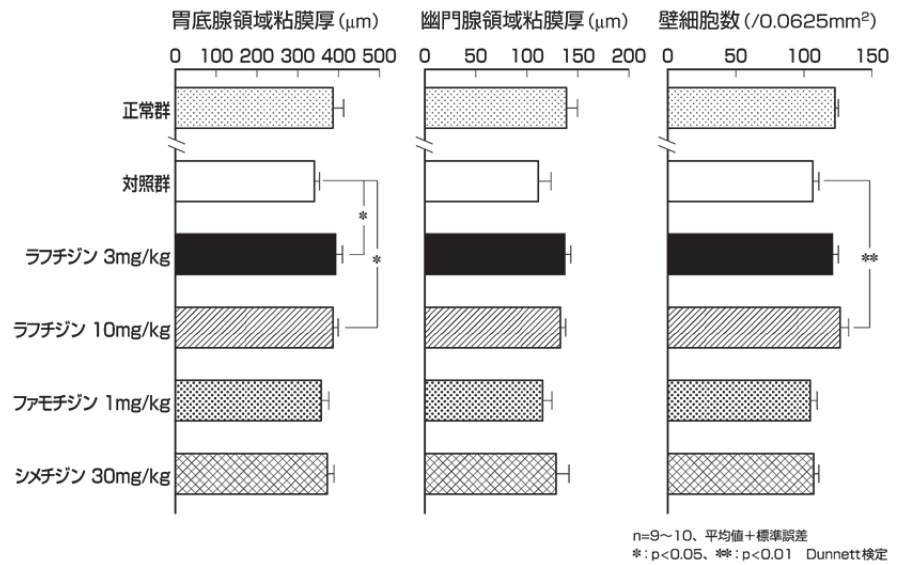
(2) 薬効を裏付ける  
試験成績  
(つづき)

### 4) 胃炎に対する作用<sup>34)</sup>

アンモニア及びタウロコール酸による胃炎(胃底腺領域粘膜菲薄化及び壁細胞数減少)に対して、ラフチジンは回復促進作用を示した(ラット)。



#### アンモニア慢性胃炎モデルにおける抗胃炎作用(ラット)



#### タウロコール酸慢性胃炎モデルにおける抗胃炎作用(ラット)

方法: ラットに 0.01%アンモニア水溶液を 4 週間あるいは 5mM タウロコール酸ナトリウム水溶液 (TCA) を 13 週間自由に飲水させ、慢性胃炎を惹起した。摘出した胃粘膜の組織標本作製し、胃底腺領域及び幽門腺領域の粘膜の厚さ及び胃底腺領域粘膜の壁細胞数を測定した。被験薬はアンモニア及び TCA 飲水期間終了後 1 日 1 回、7 日間連続投与した。

(2) 薬効を裏付ける  
試験成績  
(つづき)

5) 急性胃粘膜病変に対する胃粘膜保護作用<sup>35)</sup>

各種胃粘膜壊死物質(アンモニア、塩酸-エタノール、エタノール、塩酸、塩酸-タウロコール酸)による胃粘膜損傷に対して、胃酸分泌抑制量の 0.5~3.8 倍量で胃粘膜保護作用を示した。ラフチジンは特にアンモニア損傷に対して強い保護作用を示した。しかし、カプサイシン感受性知覚神経除神経ラットではラフチジンの保護作用は認められなかった(ラット)。

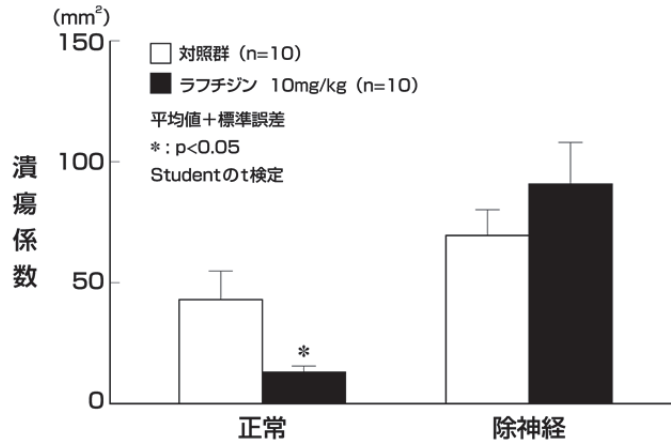
各種壊死物質に対する胃粘膜保護作用

	壊死物質	ラフチジン	7αモチジン	シメチジン
胃粘膜保護作用量 ED <sub>50</sub> (mg/kg) n=7~10/用量	1%アンモニア水	3.3	150<	111.6
	0.15N 塩酸+60%エタノール	11.0	150<*	96.6
	100%エタノール	14.9	150<	136.4
	0.6N 塩酸	23.3	150<	172.1
	0.4N 塩酸+タウロコール酸 Na	23.1	150<	75.9

酸分泌抑制用量 ED <sub>50</sub> (mg/kg) (幽門結紮法) n=8~10/用量	6.2	0.6	14.1
---	-----	-----	------

\*社内資料

方法：絶食したラットに、各種壊死物質を経口投与して損傷を惹起し、60分後に胃を摘出して、潰瘍係数(損傷面積)を測定した。被験薬は壊死物質投与30分前に経口投与した。



ラフチジンの胃粘膜保護作用に対するカプサイシン感受性知覚神経除神経の影響

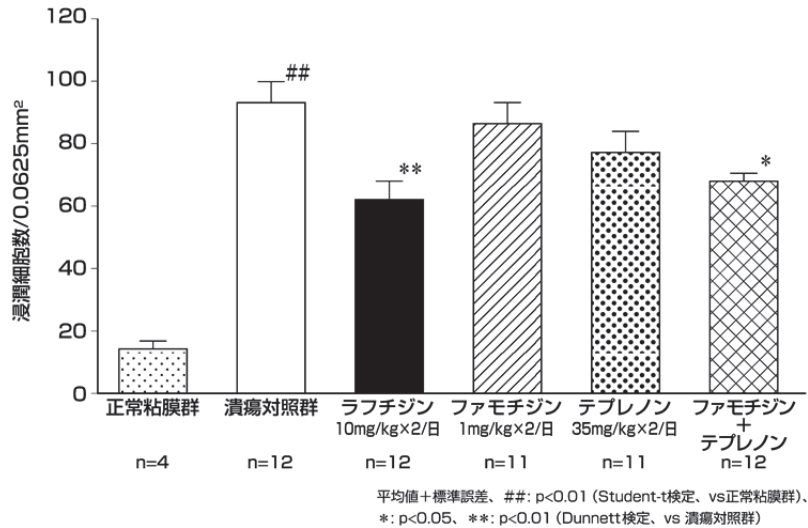
方法：ラットにカプサイシンをあらかじめ大量に前処置することにより、カプサイシン感受性知覚神経を除神経した。除神経及び正常ラットを絶食させたのち、1%アンモニア水を経口投与して胃粘膜損傷を惹起し、60分後に潰瘍係数(損傷面積)を測定した。ラフチジン 10mg/kg は 1%アンモニア水投与 30分前に経口投与した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける  
試験成績  
(つづき)

### 6) 再生粘膜への炎症細胞浸潤抑制作用<sup>36)</sup>

慢性胃潰瘍(酢酸潰瘍)に対して、ラフチジン単独投与群は潰瘍再生粘膜への炎症細胞浸潤抑制作用を示し、その作用はファモチジン+テプレノン併用群(それぞれラフチジンと同等の胃酸分泌抑制作用、胃粘膜保護作用を示す量を投与)と同程度であった(ラット)。



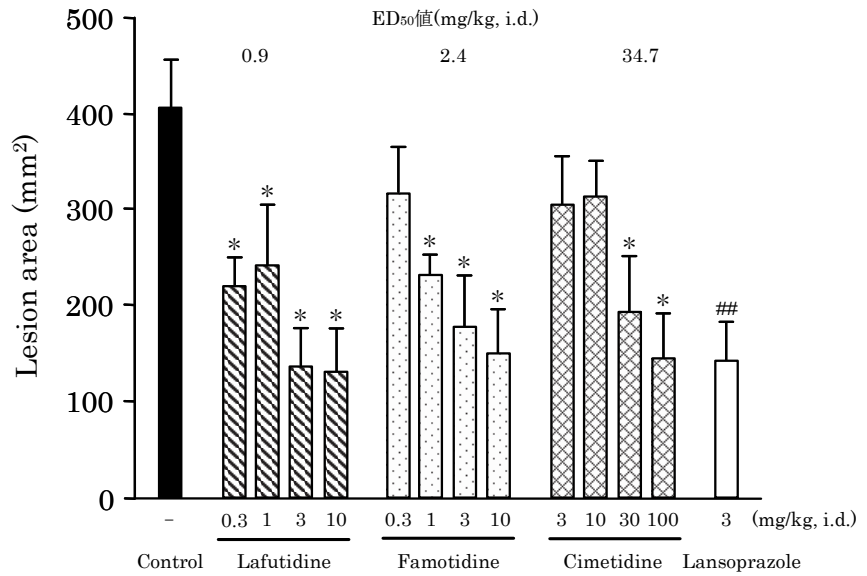
#### 酢酸潰瘍再生粘膜への細胞浸潤抑制作用(ラット)

方法：ラットをエーテル麻酔下で開腹し、胃前壁の胃体部と幽門前庭部の境界に氷酢酸を接触させることにより、慢性潰瘍を作製した。摘出した胃粘膜の組織標本を作製し、再生粘膜の粘膜固有層中の浸潤細胞数を顕微鏡下で測定した。被験薬は潰瘍作製の翌日より1日2回、3週間連続投与した。

(2) 薬効を裏付ける  
試験成績  
(つづき)

7) 逆流性食道炎に対する作用<sup>37)</sup>

ラット急性逆流性食道炎モデルにおいて、ラフチジンは食道粘膜傷害を有意に抑制した。ED<sub>50</sub> 値はプロテカジン 0.9mg/kg、ファモチジン 2.4mg/kg、シメチジン 34.7mg/kg であった(ラット)。



\* : p<0.025 (vs 対照群), Williams' multiple comparison test  
## : p<0.01 (vs 対照群), Student's t-test

ラット急性逆流性食道粘膜傷害に対する影響

方法：雄性 SD ラットを約 18 時間絶食し、幽門部及び前胃と胃体部の境界部の 2 箇所を結紮した。結紮直後、0.5%HPMC 溶液及び薬剤を十二指腸内投与し、結紮 6 時間後に食道を摘出し、食道粘膜の傷害部面積を測定した。

(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

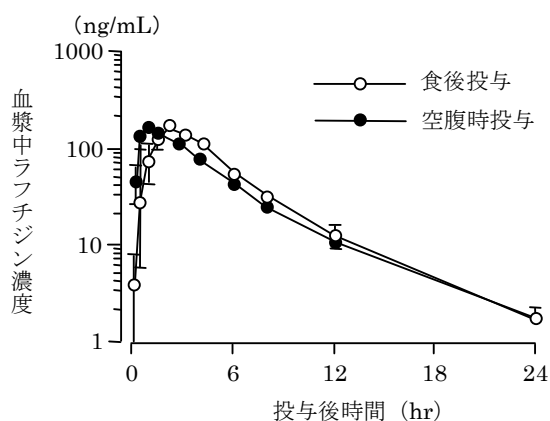
(1) 治療上有効な  
血中濃度

(2) 臨床試験で確認され  
た血中濃度<sup>38,39)</sup>

該当資料なし

#### ① 健康成人<sup>38)</sup>

健康成人男子 6 名に、ラフチジン 10mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときのラフチジンの血漿中濃度<sup>※1</sup> は、下図のような推移を示した。



健康成人にラフチジンを 10mg 経口投与時の血漿中ラフチジン濃度  
(6 例の平均値±標準誤差)

健康成人にラフチジンを 10mg 経口投与時の血漿中ラフチジンの  
薬物動態パラメータ<sup>※2</sup>

	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)		AUC <sub>(0-24)</sub> (ng·hr/mL)
			α	β	
食後投与	2.1±0.2***	167±17	1.31±0.35	3.79±1.02	849±95
空腹時投与	0.8±0.1	174±20	1.55±0.61	3.30±0.39	793±85

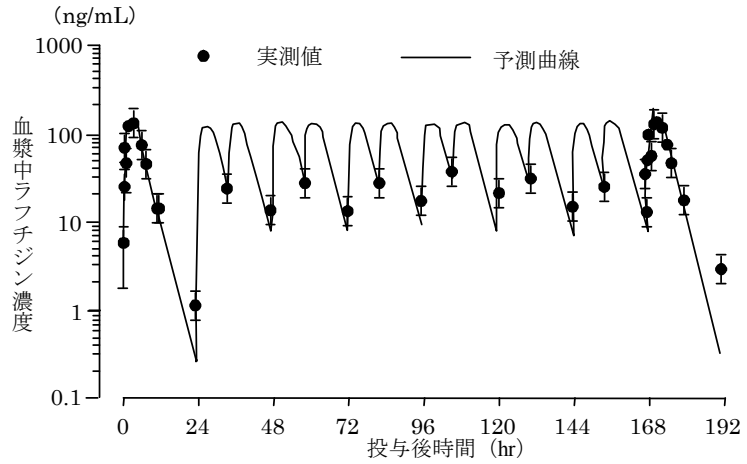
\*\*\* : p<0.001、Student の t 検定(空腹時投与に対して) (6 例の平均値±標準誤差)

※1 : UV 検出器を用いる高速液体クロマトグラフ法により測定

※2 : 2 コンパートメントモデル

(2) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>38,39)</sup>  
(つづき)

健康成人男子 6 名に、ラフチジン 10mg を 1 日 2 回(食後)、8 日間反復経口投与したときのラフチジンの血中濃度は下図のような推移を示した。初回投与と最終投与の薬物動態パラメータは有意差を認めず、蓄積性は認められなかった。



健康成人にラフチジンを 10mg 1 日 2 回 8 日間反復経口投与時の血漿中ラフチジン濃度の予測曲線と実測値(6 例の平均値±標準誤差)

健康成人にラフチジンを 10mg 1 日 2 回 8 日間反復経口投与時の血漿中ラフチジンの薬物動態パラメータ

投与量 mg/日	投与 回数	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)		AUC (ng·hr/mL)
				$\alpha$	$\beta$	
10mg ×2	1	3.0±0.4	178±26	0.82±0.40	2.99±0.60	895±170 <sup>※1</sup>
	14	2.4±0.5	203±32	0.92±0.39	3.54±1.17	1004±180 <sup>※2</sup>

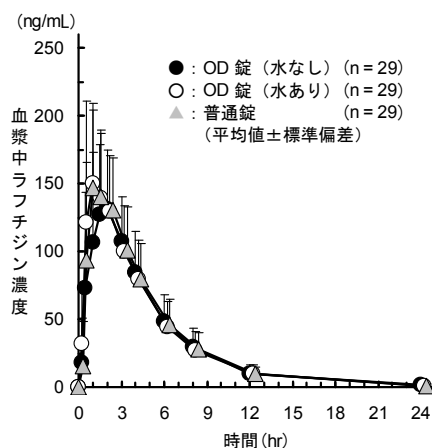
※1：1 回目投与：0～∞、※2：14 回目投与：0～14 時間 (6 例の平均値±標準誤差)

## VII. 薬物動態に関する項目

(2) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>38,39)</sup>  
(つづき)

② プロテカジン OD錠とプロテカジン錠の生物学的同等性試験<sup>39)</sup>

健康成人にプロテカジン OD錠 10mg (口腔内崩壊錠:以下 OD錠) (水なし又は水ありで服用)とプロテカジン錠 10mg (普通錠) (水で服用)を空腹時に単回経口投与した場合、生物学的に同等であることが確認された<sup>※</sup>。



剤形	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL)
OD錠(水なし)	164.18	755.28
OD錠(水あり)	169.04	772.38
普通錠	164.59	758.44

(n = 29、平均値)

※：高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法により測定

(3) 中毒域

該当資料なし

〈参考〉<sup>1)</sup>

健康成人にラフチジン 160mg を単回経口投与(Cmax : 1666ng/mL)及びラフチジン 1回 60mg、1日2回、8日間反復経口投与(Cmax : 804ng/mL)した結果、血圧などに変化は認められなかった。

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ<sup>38)</sup>

(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

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他	<p>活性代謝物の速度論的パラメータ<sup>38)</sup></p> <p>M-9 の T<sub>max</sub> は 1.2±0.2 (hr)、C<sub>max</sub> は 22±2 (ng/mL)、AUC<sub>0-24</sub> (ng・hr/mL) は 210±14 であった (健康成人、ラフチジン 10mg、空腹時投与、6 例の平均値±標準誤差)。</p>
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>40, 41)</sup>	<p>(1) 吸収部位</p> <p>口腔粘膜吸収試験<sup>41)</sup></p> <p>健康成人男性 10 名に対しクロスオーバー法にて、唾液とともにプロテカジン OD 錠 10mg を経口投与した時、及びプロテカジン OD 錠 10mg を口腔内に含み 2 分間滞留させた後、嚥下することなく残留薬剤を唾液及びすすぎ液とともに回収した時の血漿中濃度推移を比較検討した。その結果、口腔粘膜からの吸収はほとんどないことが示された。</p> <p>〈参考〉<sup>40)</sup></p> <p>ラットの胃、十二指腸、空腸、回腸及び結腸のループ内に <sup>14</sup>C-ラフチジンを注入し、放射能残存率を求めた結果、主な吸収部位は小腸であると推察された。</p> <p>(2) 吸収率</p> <p>該当資料なし</p> <p>〈参考〉<sup>40)</sup></p> <p>ラット：90.3% (<sup>14</sup>C-ラフチジン 10mg/kg 単回経口投与)</p> <p>(3) 腸肝循環</p> <p>該当資料なし</p> <p>〈参考〉<sup>40)</sup></p> <p><sup>14</sup>C-ラフチジンを 10mg/kg 投与したラットの胆汁を別のラットの十二指腸内に投与した結果、投与 48 時間後までに胆汁及び尿中へそれぞれ投与量の 10.3%、9.2% が排泄され、ラットでは腸肝循環することが確認された。</p>



## VII. 薬物動態に関する項目

### 5. 分布

#### (1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉<sup>40)</sup>

ラットに <sup>14</sup>C-ラフチジンを 10mg/kg 経口投与し、全身オートラジオグラムを作製した結果、脳にはほとんど放射能は認められなかった。

#### (2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉<sup>42)</sup>

妊娠 19 日目ラットに <sup>14</sup>C-ラフチジンを 10mg/kg 単回投与した結果、0.5 時間後の胎児各組織中放射能濃度は、母体血漿と同程度か 2 倍程度高い値を示したが、投与 48 時間後では低下した。

妊娠 19 日目のラットに <sup>14</sup>C-ラフチジンを 10mg/kg 経口投与時の組織中放射能濃度

組 織	組織中放射能濃度 ( $\mu\text{g eq./g}$ 又は mL)			
	0.5 時間	8 時間	24 時間	48 時間
血漿	0.92 ± 0.06	0.23 ± 0.04	N.D.	0.02 ± 0.01
全血	2.67 ± 0.50	1.19 ± 0.10	0.37 ± 0.02	0.36 ± 0.03
肝臓	26.58 ± 1.00	14.69 ± 1.39	3.90 ± 0.46	2.39 ± 0.24
腎臓	14.88 ± 0.86	3.05 ± 0.60	2.89 ± 0.11	1.61 ± 0.16
羊水	0.38 ± 0.08	0.10 ± 0.01	0.05 ± 0.01	N.D.
胎盤	3.96 ± 0.73	1.84 ± 0.21	0.50 ± 0.08	0.20 ± 0.03
子宮	2.57 ± 0.40	0.90 ± 0.10	0.28 ± 0.02	0.11 ± 0.02
卵巣	2.09 ± 0.31	1.12 ± 0.18	0.47 ± 0.06	0.18 ± 0.02
胎児	0.85 ± 0.19	0.21 ± 0.03	0.09 ± 0.02	0.05 ± 0.02
全血	0.60 ± 0.12	0.23 ± 0.12	0.09 ± 0.05	N.D.
脳	0.67 ± 0.10	0.21 ± 0.01	0.03 ± 0.02	N.D.
心臓	0.93 ± 0.18	0.17 ± 0.09	N.D.	N.D.
肺	0.92 ± 0.20	0.27 ± 0.03	0.08 ± 0.01	N.D.
肝臓	1.35 ± 0.31	0.40 ± 0.03	0.12 ± 0.02	0.09 ± 0.01
腎臓	1.49 ± 0.21	0.47 ± 0.07	0.15 ± 0.01	0.10 ± 0.01
小腸	1.12 ± 0.25	0.27 ± 0.02	0.06 ± 0.03	0.26 ± 0.03

N.D. : 定量限界以下

(3 例の平均値 ± 標準誤差)

#### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉<sup>42)</sup>

分娩後 10 日目の授乳中ラットに <sup>14</sup>C-ラフチジンを 10mg/kg 経口投与した結果、乳汁中濃度は 1 時間後に 0.75  $\mu\text{g eq./ mL}$  を示した。なお 2 時間後には母体の血漿と同濃度を示し、4 時間後には検出限界以下まで低下した。

授乳中ラットに <sup>14</sup>C-ラフチジンを 10mg/kg 経口投与時の乳汁及び血漿中放射能濃度

時間	放射能濃度 ( $\mu\text{g eq./ mL}$ )	
	乳汁	血漿
0.5	0.37 ± 0.19	1.63 ± 0.18
1	0.75 ± 0.22	1.50 ± 0.24
2	0.55 ± 0.09	0.57 ± 0.05
4	N.D.	0.29 ± 0.03

N.D. : 定量限界以下

(3 例の平均値 ± 標準誤差)

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

〈参考〉<sup>40)</sup>

ラットに <sup>14</sup>C-ラフチジンを 10mg/kg 経口投与し、全身オートラジオグラムを作製した結果、脊髄にはほとんど放射能は認められなかった。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考〉<sup>40)</sup>

ラットに <sup>14</sup>C-ラフチジンを 10mg/kg 経口投与した組織中放射濃度を測定した結果、残留性は認められなかった。

ラットに <sup>14</sup>C-ラフチジンを 10mg/kg 経口投与時の組織中放射能濃度

組織	組織中放射能濃度 (μg eq./ mL 又は g)									
	0.5 時間		2 時間		8 時間		24 時間		120 時間	
血 漿	0.47 ± 0.05	0.21 ± 0.03	0.10 ± 0.02	N.D.	N.D.					
全 血	1.38 ± 0.06	0.99 ± 0.02	0.47 ± 0.03	0.19 ± 0.01	0.11 ± 0.01					
脳	0.23 ± 0.03	0.14 ± 0.02	0.09 ± 0.01	N.D.	N.D.					
脳下垂体	0.99 ± 0.20	N.D.	0.42 ± 0.23	N.D.	N.D.					
眼 球	0.27 ± 0.02	0.17 ± 0.02	0.13 ± 0.01	0.07 ± 0.01	N.D.					
ハーダ腺	0.69 ± 0.09	0.45 ± 0.07	0.38 ± 0.04	0.18 ± 0.02	N.D.					
舌 下 腺	1.02 ± 0.10	0.79 ± 0.09	0.49 ± 0.05	0.23 ± 0.02	N.D.					
顎 下 腺	1.50 ± 0.20	0.81 ± 0.08	0.46 ± 0.06	0.16 ± 0.01	N.D.					
甲 状 腺	N.D.	N.D.	0.78 ± 0.39	1.44 ± 0.13	N.D.					
胸 腺	0.59 ± 0.08	0.35 ± 0.05	0.35 ± 0.12	0.06 ± 0.03	N.D.					
心 臓	0.95 ± 0.12	0.66 ± 0.08	0.65 ± 0.05	0.37 ± 0.05	0.10 ± 0.01					
肺	1.81 ± 0.20	1.34 ± 0.15	1.16 ± 0.05	0.55 ± 0.03	0.09 ± 0.01					
肝 臓	9.14 ± 0.48	8.45 ± 0.09	7.19 ± 0.47	2.18 ± 0.10	0.42 ± 0.01					
腎 臓	5.26 ± 0.55	3.00 ± 0.29	1.74 ± 0.18	0.73 ± 0.10	0.18 ± 0.02					
副 腎	1.61 ± 0.16	1.27 ± 0.12	0.92 ± 0.08	0.38 ± 0.03	N.D.					
脾 臓	2.72 ± 0.56	1.40 ± 0.17	1.04 ± 0.16	0.36 ± 0.05	0.09 ± 0.01					
膵 臓	3.34 ± 0.59	1.62 ± 0.19	1.74 ± 0.14	0.81 ± 0.12	N.D.					
骨 格 筋	0.43 ± 0.06	0.25 ± 0.03	0.15 ± 0.00	0.09 ± 0.01	N.D.					
脂 肪	0.25 ± 0.02	0.32 ± 0.12	0.20 ± 0.03	N.D.	N.D.					
褐色脂肪	0.37 ± 0.04	0.50 ± 0.07	0.38 ± 0.08	0.15 ± 0.02	N.D.					
骨 髄	0.95 ± 0.13	0.69 ± 0.08	0.46 ± 0.05	0.20 ± 0.02	N.D.					
腸間膜リンパ節	2.23 ± 0.14	2.49 ± 0.08	1.47 ± 0.05	0.77 ± 0.08	N.D.					
膀 胱	34.44 ± 15.99	9.80 ± 3.74	13.16 ± 2.37	0.27 ± 0.05	N.D.					
胃※	107.32 ± 12.96	123.52 ± 12.36	56.05 ± 8.73	0.07 ± 0.03	N.D.					
小 腸※	59.95 ± 5.21	56.05 ± 9.54	13.86 ± 2.03	0.79 ± 0.11	N.D.					
盲 腸※	2.81 ± 0.05	40.62 ± 4.71	80.97 ± 21.13	9.14 ± 1.68	N.D.					
大 腸※	4.73 ± 1.20	10.41 ± 3.84	50.22 ± 16.69	15.77 ± 4.69	N.D.					
精 巢	0.43 ± 0.05	0.30 ± 0.03	0.44 ± 0.24	0.06 ± 0.03	N.D.					
精巢上体	0.70 ± 0.12	0.42 ± 0.06	0.24 ± 0.04	0.09 ± 0.01	N.D.					
貯 精 囊	1.04 ± 0.02	1.39 ± 0.06	0.52 ± 0.06	0.18 ± 0.06	N.D.					
皮 膚	0.43 ± 0.05	0.25 ± 0.03	0.16 ± 0.02	0.06 ± 0.03	N.D.					

※：内容物を含む      N.D.：定量限界以下

(3 例の平均値±標準誤差)

(6) 血漿蛋白結合率<sup>40)</sup>

ラフチジンのヒト血漿蛋白結合率

添加濃度 (μg/mL)	血漿蛋白結合率 (%)
0.3	88.6±0.4
1	87.7±0.9
3	88.0±1.2

(3 例の平均値±標準誤差、in vitro、限外濾過法)

## VII. 薬物動態に関する項目

### 6. 代謝

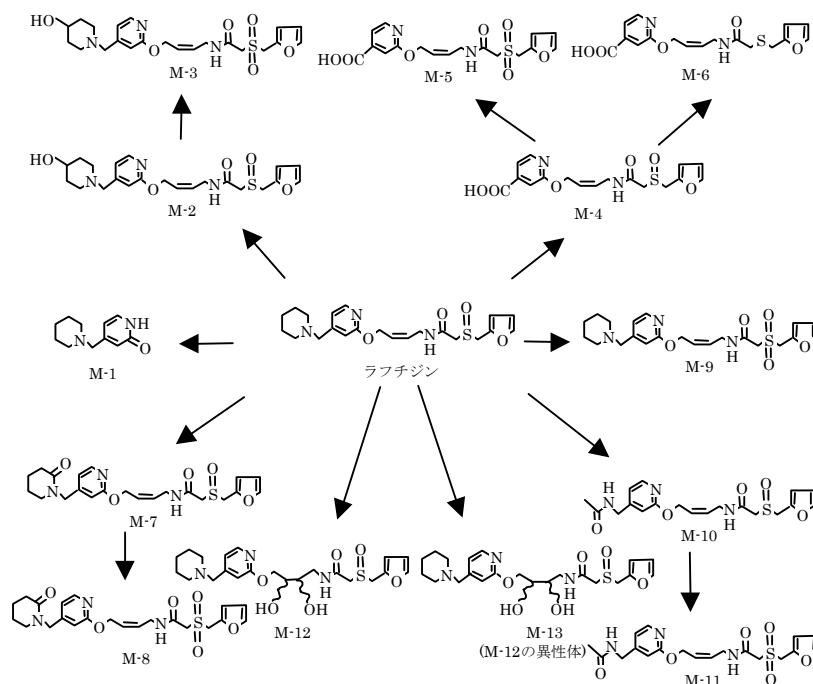
(1) 代謝部位及び  
代謝経路

代謝部位：該当資料なし

代謝経路：

〈参考〉<sup>40)</sup>

ラフチジンはエーテル結合の切断、ピペリジン環の水酸化、ピペリジン環の酸化、ピペリジン環の酸化的脱離、スルホキシドの酸化等の経路で代謝されるものと推定された(ラット)。



(2) 代謝に関与する酵素  
(CYP 等)の分子種、  
寄与率

ヒトにおけるラフチジンの代謝はチトクローム P450 により行われ、代謝物 M-4 及び M-9 の生成には CYP3A4、M-7 の生成には CYP3A4 に加えて CYP2D6 が関与するものと考えられた (*in vitro*)。

(3) 初回通過効果の有無  
及びその割合

該当資料なし

〈参考〉<sup>40)</sup>

ラットに <sup>14</sup>C-ラフチジンを 10mg/kg 経口投与した結果、吸収率 (90.3%) に比較して生物学的利用率 (5.8%) が低いことから、ラットでは初回通過効果を受けると推察される。

(4) 代謝物の活性の有無  
及び活性比、存在比率

M-9 はラフチジンとほぼ同等の H<sub>2</sub> 受容体拮抗作用 (*in vitro*) が認められたが、静脈内投与では胃粘膜保護作用は認められなかった。ヒト血漿中の M-9 濃度はラフチジンに対して微量 (約 0.1 倍) であり、薬効には寄与しないと推察される。

なお、M-7 にはいずれの活性も認められなかった。

また、M-4 は血漿中に検出されないため薬効に寄与しないと推察される。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

ヒト尿中からの排泄率は約 20%であり、主たる排泄経路は糞中排泄であると考えられる<sup>38)</sup>。

〈参考〉<sup>40, 43)</sup>

ラット及びイヌに <sup>14</sup>C-ラフチジンを 10mg/kg 経口投与し 168 時間後までに、投与量の 32.7%及び 48.0%が尿中に、67.9%及び 50.8%が糞中に排泄された。なおラットの呼気中排泄は認められなかった。

(2) 排泄率<sup>38)</sup>

ヒト尿中からの排泄率は約 20%であった。

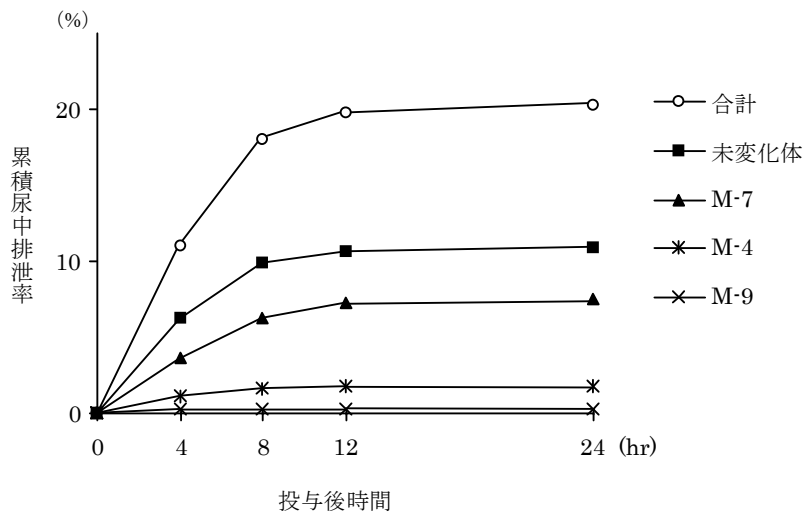
健康成人にラフチジンを 10mg 経口投与時の尿中主代謝物

投与量	0~24 時間の尿中代謝物(投与量に対する%)					合計
	未変化体	M-1	M-4	M-7	M-9	
10mg/body (空腹時)	10.9±1.5	N.D.	1.7±0.2	7.5±0.8	0.3±0.1	20.3±2.1

N.D.: 定量限界以下

(6 例の平均値±標準誤差)

(3) 排泄速度<sup>38)</sup>



健康成人にラフチジンを 10mg 経口投与時の尿中排泄率  
(6 例の平均値)

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 9. 透析等による除去率

血液透析<sup>44)</sup>

血液透析によるラフチジンの除去率は7~18%であった。

ラフチジンの各種透析膜における透析クリアランスと除去率

患者 No.	透析クリアランス (mL/min)	除去率 (%)	透析膜
1	21.0	10.5	エクセブレン
2	17.2	8.6	トリアセテート
3	34.7	17.4	ポリスルフォン
4	19.6	9.8	トリアセテート
5	24.0	12.0	トリアセテート
6	15.6	7.8	ポリスルフォン

(血液透析 4 時間、ラフチジン 10mg 投与)

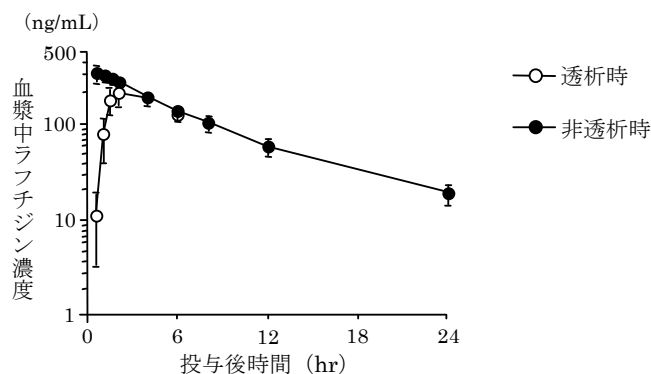
### 10. 特定の背景を有する患者

#### (1) 腎機能障害患者

透析患者<sup>44)</sup>

透析患者 6 名にラフチジン 10mg を経口投与したときのラフチジンの血漿中濃度<sup>※1</sup>は下図のような推移を示した。透析を 4 時間実施したときの薬物動態パラメータは、非透析時の 0~6 時間の値から算出した場合と比べて T<sub>max</sub> が延長、C<sub>max</sub>、AUC<sub>(0-6hr)</sub> が低下した。

また、非透析時では T<sub>max</sub> 0.8 時間、C<sub>max</sub> 336ng/mL、T<sub>1/2</sub> 6.71 時間、AUC<sub>(0-24hr)</sub> 2278ng・hr/mL であり、健康成人と比べ、T<sub>max</sub> は変動しないものの、C<sub>max</sub>、T<sub>1/2</sub> がいずれも約 2 倍、AUC<sub>(0-24hr)</sub> が約 3 倍に上昇した。



透析患者におけるラフチジンの血漿中濃度推移

(6 例の平均値±標準誤差)

注) 透析時の採血は 6 時間まで

透析患者にラフチジンを 10mg 経口投与時の血漿中ラフチジンの

薬物動態パラメータ<sup>※2</sup>

		T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (ng・hr/mL)
非透析時	0~24 時間の値	0.8±0.1	336±40	6.71±0.30	2278±306
	0~6 時間の値	0.8±0.1	336±40	4.37±0.45	1264±133
透析時	0~6 時間の値	2.6±0.5	226±36	4.57±0.24	853±128

透析：4 時間

(6 例の平均値±標準誤差)

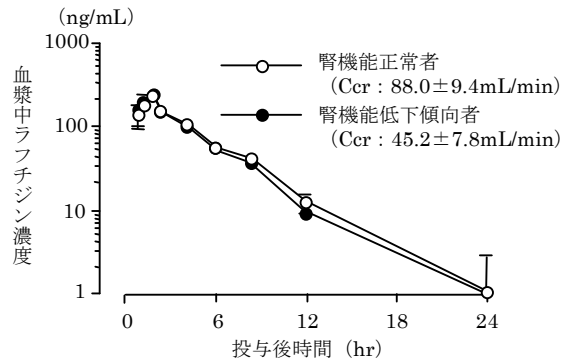
※1：UV 検出器を用いる高速液体クロマトグラフ法により測定

※2：モデルに依存しない方法

## VII. 薬物動態に関する項目

### (2) 高齢者<sup>38)</sup>

高齢者 10 名に、ラフチジン 10mg を経口投与したときのラフチジンの血漿中濃度<sup>※1</sup>を下図に示した。腎機能正常者(5 名、クレアチニンクリアランス(Ccr)平均 88.0±9.4mL/min)と腎機能低下傾向者(5 名、Ccr 20~60mL/min、平均 45.2±7.8 mL/min)でラフチジンの血漿中濃度に差を認めなかった。



高齢者にラフチジンを 10mg 経口投与時の血漿中ラフチジン濃度

高齢者にラフチジンを 10mg 経口投与時の血漿中ラフチジンの薬物動態パラメータ<sup>※2</sup>

	Ccr (mL/min)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)		AUC <sub>(0-24hr)</sub> (ng·hr/mL)
				$\alpha$	$\beta$	
腎機能正常者	88.0±9.4	1.0±0.2	195±17	0.69±0.48	3.05±0.19	869±65
腎機能低下傾向者	45.2±7.8	1.1±0.2	196±23	0.94±0.50	2.93±0.21	853±113

腎機能低下傾向者：Ccr=20、34、54、58、60mL/min

(各 5 例の平均値±標準誤差)

※1：UV 検出器を用いる高速液体クロマトグラフ法により測定

※2：2 コンパートメントモデル

### 11. その他

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

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 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者**

（解説）

2.1 本剤では市販後においてショック、アナフィラキシーの重篤な過敏症の報告があるため記載している。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」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

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

**8. 重要な基本的注意**

血液像、肝機能、腎機能等に注意すること。

（解説）H<sub>2</sub>受容体拮抗剤に共通の注意事項である。

本剤は重大な副作用としてショック、アナフィラキシー、再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、肝機能障害、黄疸、房室ブロック等の心ブロック、横紋筋融解症、間質性腎炎が報告されている。本剤の投与に際しては患者を十分に観察し、また、血液像、肝機能、腎機能等の臨床検査値異常に十分注意すること。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 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. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 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

##### 9.1.2 透析患者

低用量から慎重に投与すること。透析患者では非透析時の最高血中濃度が健康人の約2倍に上昇することが報告されている。[16.6.2 参照]

(解説)

##### 9.1.1 H<sub>2</sub>受容体拮抗剤に共通の注意事項である。

市販後において副作用としてショック、アナフィラキシー、発疹、蕁麻疹、そう痒等の過敏症の報告がある。薬物(例えば他のH<sub>2</sub>受容体拮抗剤など)に対して過敏症の既往歴のある患者では本剤の投与によっても過敏症が発現する可能性があるため、薬物過敏症の既往歴のある患者には慎重に投与すること。

##### 9.1.2 透析患者6名にラフチジン10mgを経口投与したときのラフチジンの血漿中濃度は非透析時ではT<sub>max</sub> 0.8hr、C<sub>max</sub> 336ng/mL、T<sub>1/2</sub> 6.71hr、AUC<sub>(0-24hr)</sub> 2278ng・hr/mLであり、健康成人と比べて、T<sub>max</sub>は変動しないものの、C<sub>max</sub>、T<sub>1/2</sub>がいずれも約2倍、AUC<sub>(0-24hr)</sub>が約3倍に上昇した。〔VII-1. (2)臨床試験で確認された血中濃度〕及び〔VII-10. (1)腎機能障害患者〕の項参照)

従って、透析患者では低用量から慎重に投与すること。

一方、透析時(透析4時間)では、非透析時と比べて(0~6時間の値で比較)、T<sub>max</sub>が延長、C<sub>max</sub>、AUC<sub>(0-6hr)</sub>が低下した。なお、血液透析によるラフチジンの除去率は7~18%であった。〔VII-10. (1)腎機能障害患者〕の項参照)

#### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

症状が悪化するおそれがある。

(解説)

H<sub>2</sub>受容体拮抗剤に共通の注意事項である。

本剤は尿中排泄率が約20%(未変化体は10.9%)であり、腎機能低下による薬物動態への影響は、腎排泄型のH<sub>2</sub>受容体拮抗剤ほど大きくないものと考えられる。

高齢者において腎機能正常者(クレアチニンクリアランス(C<sub>cr</sub>):平均88.0±9.4mL/min)と腎機能低下傾向者(C<sub>cr</sub>:20~60mL/min、平均45.2±7.8mL/min)の間で血中動態に差は認められていない。〔VII-10. (2)高齢者〕の項参照)

しかし、透析患者においては、非透析時のラフチジンの血漿中濃度が健康成人に比べてC<sub>max</sub>、T<sub>1/2</sub>がいずれも約2倍、AUC<sub>(0-24hr)</sub>が約3倍に上昇しており、低用量から慎重に投与する必要がある。〔VII-1. (2)臨床試験で確認された血中濃度〕及び〔VII-10. (1)腎機能障害患者〕の項参照)

また、本剤は副作用としてBUN上昇等が報告されており、腎機能の悪化にも注意する必要がある。



## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) 肝機能障害患者

### 9.3 肝機能障害患者

症状が悪化するおそれがある。 [11.1.4 参照]

(解説)

H<sub>2</sub>受容体拮抗剤に共通の注意事項である。

本剤は重大な副作用として肝機能障害、黄疸が認められており、肝障害がさらに悪化するおそれがある。

(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にのみ投与すること。

(解説)

臨床試験では妊婦等への使用経験はなく、安全性は確立していない。動物実験(器官形成期投与試験)において、催奇形性を示唆する所見は認められていない。従って、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。

なお、使用成績調査(麻酔前投薬)において、妊産婦 5 例(帝王切開又は子宮外妊娠の手術のための麻酔前投薬)への使用例があったが、副作用の発現は認められなかった。

(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)で乳汁中への移行が報告されている。

(解説)

ラットを用いた実験で乳汁移行が認められているため記載した。

分娩後 10 日目の授乳中ラットに<sup>14</sup>C-ラフチジン(10mg/kg)を経口投与したときの母動物の血漿中および乳汁中の放射能濃度推移を検討した。乳汁中放射能濃度は投与 1 時間後に最高値(0.75µg eq./mL)を示し、この時点での母体の血漿中放射能濃度の 1/2 であった。乳汁中放射能濃度は投与 2 時間後には母体の血漿中と同程度の濃度(0.55µg eq./mL)に減少し、投与 4 時間後には検出限界以下にまで低下した。

従って、乳児の安全性を考慮し、本剤投与中は授乳をさせないよう注意することとした。

(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。

(解説)

使用成績調査及び特定使用成績調査において、小児 16 例(10~14 歳)の使用例があり副作用の発現は認められていないものの、小児等に対する安全性は確立していない。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

用量あるいは投与間隔に留意するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下しているため。[16.6.1 参照]

(解説)

H<sub>2</sub>受容体拮抗剤に共通の注意事項である。

一般に高齢者では生理機能(肝機能、腎機能など)が低下していることが多いとされることから、副作用が発現する可能性があるため慎重に投与すること。

承認時までに実施された国内の臨床試験において、65歳以上の患者で200例中6例(3.0%)の副作用が認められた。高齢者で認められた副作用は頭痛1例、熱感・動悸1例、ALT上昇1例、AST・ALTの上昇1例、白血球数・赤血球数・ヘマトクリットの減少1例、白血球数増加・Al-P上昇・尿蛋白異常(+→+++)<sup>1</sup>例の計6例であった。

年齢別の副作用発現状況(承認時)

	評価例数	副作用例数(頻度：%)
65歳未満	1087	26 (2.4%)
65歳以上	200	6 (3.0%)

なお、使用成績調査及び特定使用成績調査においては、高齢者(65歳以上)3,917例の使用例があり、副作用発現率は1.6%(61/3,917例)であった。成人(15歳以上65歳未満)の副作用発現率は1.7%(94/5,583例)であり、成人との副作用発現率に差はなかった。

### 7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由 設定されていない

(2) 併用注意とその理由 設定されていない

### 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。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (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、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

顔面蒼白、血圧低下、全身発赤、呼吸困難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。

##### 11.1.2 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少(いずれも頻度不明)

##### 11.1.3 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)(いずれも頻度不明)

##### 11.1.4 肝機能障害(0.06%)、黄疸(頻度不明)

AST、ALT、 $\gamma$ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[9.3 参照]

##### 11.1.5 房室ブロック等の心ブロック(頻度不明)

##### 11.1.6 横紋筋融解症(頻度不明)

##### 11.1.7 間質性腎炎(頻度不明)

(解説)

本剤では、市販後においてショック、アナフィラキシー、重篤な肝機能障害、黄疸、無顆粒球症、血小板減少の報告があるため記載した。これらは他の H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤の重大な副作用にも記載されている副作用である。

### (2) その他の副作用

#### 11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、蕁麻疹	そう痒
血液	白血球数増加、白血球数減少、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少		好酸球上昇
肝臓	ALT 上昇、AST 上昇、Al-P 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、LDH 上昇、T-Bil 上昇	TTT 上昇	
腎臓	尿タンパク異常	BUN 上昇	
精神神経系	不眠、眠気	頭痛、めまい	可逆性の錯乱状態、幻覚、意識障害、痙攣
循環器	熱感	動悸	顔面紅潮
消化器	便秘、下痢、嘔気・嘔吐、食欲不振	硬便、腹部膨満感	口渇
その他	血清尿酸値上昇、K 低下、Cl 上昇、浮腫	生理遅延、Na 上昇	女性化乳房、倦怠感

(解説)

その他の副作用の項は、承認時<sup>※1</sup>及び効能追加時<sup>※2</sup>の合計 1,617 例で発現した副作用に基づいて記載した。

また、他の H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤で痙攣があらわれたとの報告があることから、類薬の記載を参考に記載した(厚生省医薬品副作用情報 No. 107(平成3年3月))。

※1：承認用量を超える投与量を含む臨床試験を除く第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験<sup>4～11, 14～17)</sup>

※2：逆流性食道炎等の臨床試験<sup>12)</sup>

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

■ 項目別副作用発現  
頻度及び臨床検査値  
異常一覧

	承認時 <sup>※1</sup>	効能追加時 <sup>※2</sup>	合計
調査症例数	1078	539	1617
副作用の種類	副作用の種類別発現件数 (発現率 : %)		
	承認時 <sup>※1</sup>	効能追加時 <sup>※2</sup>	合計
感染症および寄生虫症			
外耳炎	0	1 (0.19)	1 (0.06)
代謝および栄養障害			
食欲不振	0	2 (0.37)	2 (0.12)
痛風	0	1 (0.19)	1 (0.06)
精神障害			
不眠症	1 (0.09)	1 (0.19)	2 (0.12)
神経系障害			
浮動性めまい	0	1 (0.19)	1 (0.06)
頭痛	1 (0.09)	0	1 (0.06)
傾眠	1 (0.09)	1 (0.19)	2 (0.12)
心臓障害			
動悸	1 (0.09)	0	1 (0.06)
不整脈	0	1 (0.19)	1 (0.06)
胃腸障害			
便秘	1 (0.09)	7 (1.30)	8 (0.49)
硬便	1 (0.09)	0	1 (0.06)
下痢	1 (0.09)	6 (1.11)	7 (0.43)
消化不良	0	1 (0.19)	1 (0.06)
嘔吐	0	1 (0.19)	1 (0.06)
悪心	0	1 (0.19)	1 (0.06)
上腹部痛	0	2 (0.37)	2 (0.12)
胃不快感	0	2 (0.37)	2 (0.12)
食道不快感	0	1 (0.19)	1 (0.06)
腹部膨満	0	1 (0.19)	1 (0.06)
鼓腸	0	1 (0.19)	1 (0.06)
肝胆道系障害			
肝機能異常	0	1 (0.19)	1 (0.06)
皮膚および皮下組織障害			
発疹	0	1 (0.19)	1 (0.06)
蕁麻疹	0	1 (0.19)	1 (0.06)
乾皮症	0	1 (0.19)	1 (0.06)
筋骨格系および結合組織障害			
頸部痛	0	1 (0.19)	1 (0.06)
四肢痛	0	1 (0.19)	1 (0.06)
腎および尿路障害			
蛋白尿	0	1 (0.19)	1 (0.06)
生殖系および乳房障害			
月経遅延	1 (0.09)	0	1 (0.06)
全身障害および投与局所様態			
熱感	2 (0.19)	0	2 (0.12)
圧痛	0	1 (0.19)	1 (0.06)
顔面浮腫	0	1 (0.19)	1 (0.06)
末梢性浮腫	0	1 (0.19)	1 (0.06)
臨床検査			
ALT 増加	5 (0.46)	4 (0.74) <sup>※3</sup>	9 (0.56)
AST 増加	4 (0.37)	3 (0.56) <sup>※3</sup>	7 (0.43)
血中ビリルビン増加	3 (0.28)	3 (0.56)	6 (0.37)
γ-GTP 増加	2 (0.19)	6 (1.11) <sup>※3</sup>	8 (0.49)
ALP 増加	4 (0.37)	4 (0.74) <sup>※3</sup>	8 (0.49)
LDH 増加	0	5 (0.93)	5 (0.31)
チモール混濁反応異常	1 (0.09)	0	1 (0.06)
総蛋白減少	0	1 (0.19)	1 (0.06)
血中ナトリウム増加	1 (0.09)	0	1 (0.06)
血中カリウム減少	1 (0.09)	1 (0.19)	2 (0.12)
血中クロール増加	2 (0.19)	0	2 (0.12)
尿中蛋白陽性	1 (0.09)	6 (1.11)	7 (0.43)
BUN 増加	0	1 (0.19)	1 (0.06)

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 項目別副作用発現  
頻度及び臨床検査値  
異常一覧(つづき)

(つづき)

副作用の種類	副作用の種類別発現件数(発現率：%)		
	承認時 <sup>※1</sup>	効能追加時 <sup>※2</sup>	合計
臨床検査(つづき)			
血中クレアチニン増加	0	1(0.19)	1(0.06)
血中尿酸増加	2(0.19)	6(1.11)	8(0.49)
尿中血陽性	0	1(0.19)	1(0.06)
血中ブドウ糖増加	0	1(0.19)	1(0.06)
尿中ブドウ糖陽性	0	2(0.37)	2(0.12)
グリコヘモグロビン増加	0	1(0.19)	1(0.06)
白血球数減少	1(0.09)	3(0.56)	4(0.25)
好中球数減少	0	2(0.37)	2(0.12)
リンパ球数減少	0	3(0.56)	3(0.19)
白血球数増加	2(0.19)	5(0.93)	7(0.43)
好中球数増加	0	2(0.37)	2(0.12)
リンパ球数増加	0	2(0.37)	2(0.12)
赤血球数減少	1(0.09)	3(0.56)	4(0.25)
ヘモグロビン減少	0	3(0.56)	3(0.19)
ヘマトクリット減少	1(0.09)	2(0.37)	3(0.19)

※1：承認用量を超える投与量を含む臨床試験を除く第II相試験及び第III相試験<sup>4~11, 14~17)</sup>

※2：逆流性食道炎等の臨床試験<sup>12)</sup>

※3：以下の副作用における臨床検査値異常については、個々の臨床検査にも振り分けて副作用の発現件数及び発現頻度を算出した。  
効能追加試験での肝機能異常1例(ALT増加、AST増加、γ-GTP増加及びALP増加各1件を加えた。)

- 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

- 10. 過量投与

設定されていない

- 11. 適用上の注意

[錠]

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

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。

(解説)

14.1 すべてのPTP包装製剤に共通の注意事項(日薬連申し合わせ事項)として記載した。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 11. 適用上の注意(つづき)

[OD錠]

#### 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 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。
- 14.1.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

(解説)

- 14.1.1 すべてのPTP包装製剤に共通の注意事項(日薬連申し合わせ事項)として記載した。
- 14.1.3 OD錠を寝たままの状態の水なしで服用させた場合、食道に付着して炎症を起こす可能性が考えらる。

### 12. その他の注意

- (1) 臨床使用に基づく  
情報

#### 15. その他の注意

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

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。

(解説)

H<sub>2</sub>受容体拮抗剤に共通の注意事項である。  
本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃癌による症状が一時的に消失することがある。このことより、胃癌の発見が遅れる可能性があるため記載した。

- (2) 非臨床試験に基づく  
情報

設定されていない

## 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」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

ラフチジンは、中枢神経系、体性神経系、呼吸・循環器系、自律神経系及び消化器系の一部に対して作用を発現した。しかし、泌尿・生殖器系には作用しなかった。ラフチジンで認められた作用はいずれも他の  $H_2$  受容体拮抗薬でも認められている作用であり、比較的大量投与あるいは高濃度で認められた作用であった<sup>45)</sup>。

##### (1) 中枢神経系に対する作用

最高用量の 300mg/kg 経口投与により麻酔増強作用がみられた。しかし、抗痙攣作用及び鎮痛作用を示さず、一般症状、自発運動、協調運動及び体温には影響を与えなかった。

##### (2) 体性神経系に対する作用

摘出横隔膜の筋直接刺激及び神経刺激による収縮は  $3 \times 10^{-5}M$  以上で軽度増大し、坐骨神経-腓腹筋の収縮は 10mg/kg 静脈内投与以上で軽度増大した。しかし、筋弛緩作用及び局所麻酔作用(表面麻酔及び浸潤麻酔)は示さなかった。

##### (3) 自律神経系に対する作用

摘出回腸のアセチルコリン、ヒスタミン及び  $BaCl_2$  収縮に対して非競合的拮抗作用を示し、その  $pD'_2$  値は 2.42~2.68 であった。また、セロトニン収縮に対して抑制作用を示し、その  $IC_{50}$  値は  $9.5 \times 10^{-3}M$  であった。摘出輸精管のノルエピネフリン収縮に対しては  $3 \times 10^{-5}M$  以上で増強作用を示した。摘出気管のヒスタミン収縮に対して競合的拮抗作用を示し、その  $pA_2$  値は 3.48 であった。しかし、瞳孔径及び瞬膜収縮には影響を与えなかった。

##### (4) 呼吸・循環器系に対する作用

1mg/kg 静脈内投与以上で血圧を降下させ、心拍数を増加させた。0.1mg/kg 静脈内投与以上で頸動脈、大腿動脈及び腎動脈血流量を増加させた。呼吸数は、10mg/kg 静脈内投与以上で増加した。心電図に対しては、3mg/kg 静脈内投与以上で T 波の上昇がみられた。自律神経作動薬に対して、ヒスタミンの降圧作用を抑制したが、アセチルコリン、ノルエピネフリン、エピネフリン、イソプロテレノール及びセロトニンの血圧反応及び両側総頸動脈閉塞による昇圧反応には影響を与えなかった。

##### (5) 消化器系に対する作用

腸管輸送能は 100mg/kg 経口投与以上で亢進し、胆汁分泌は 100mg/kg 十二指腸内投与以上で亢進した。しかし、唾液分泌には影響を与えなかった。

##### (6) 泌尿器・生殖器系に対する作用

尿量及び電解質、摘出子宮(非妊娠及び妊娠)の自動運動及び生体位子宮には影響を与えなかった。

(2) 安全性薬理試験  
(つづき)

(7) その他

カラゲニン足浮腫は、300mg/kg 経口投与で抑制された。しかし、溶血作用、血液凝固作用及び血小板凝集抑制作用は示さなかった。

(3) 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<sup>46, 47)</sup>

LD<sub>50</sub> 又は概略の致死量 (mg/kg)

	マウス		ラット		イヌ
	雄	雌	雄	雌	雄
経口投与	1034	2000 以上	1934	1248	400 以上※
静脈内投与	47.9	55.7	84.0	91.6	

※概略の致死量

(2) 反復投与  
毒性試験<sup>48~51)</sup>

反復投与毒性試験を、雌雄のラット及びビーグル犬を用いて検討した。ラットにおいて認められた主な毒性所見は、流涎、脱毛、体重増加抑制、自発運動の減少、尿蛋白増加、腎及び肝臓重量増加、肺組織球浸潤、胃の炎症細胞浸潤、胃粘膜肥厚などであった。イヌにおいて認められた主な毒性所見は、嘔吐、振戦、軟便、体重増加抑制などであった。無毒性量は、ラットで 30mg/kg/日 (13 及び 52 週間とも)、イヌで 30mg/kg/日 (13 週間)、10mg/kg/日 (52 週間) であった。

(3) 遺伝毒性試験

変異原性試験 (*in vitro*、マウス)

細菌の復帰突然変異試験、哺乳類の培養細胞及びヒト・リンパ球を用いた染色体異常試験、マウス小核試験を検討した。染色体異常試験の代謝活性化法で、細胞毒性が発現する濃度において哺乳類の培養細胞で陽性、ヒトリンパ球で疑陽性を示した。しかし、細菌の復帰突然変異試験及びマウス小核試験では陰性であった。

(4) がん原性試験

がん原性試験 (マウス、ラット)

マウス (78 週間) 及びラット (104 週間) を用いてがん原性を検討したが、マウス及びラットとものがん原性は認められなかった。



## IX. 非臨床試験に関する項目

### (5) 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 Segment I)<sup>52)</sup>

親動物の交尾及び受胎能に異常は認められず、胎児にも影響は認められなかった。Segment I の雌雄の親動物の一般毒性学的無毒性量は 100mg/kg/日、生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は 300mg/kg/日、次世代動物の発生に及ぼす影響に関する無毒性量は 300mg/kg/日と推定された。

#### 2) 胎児の器官形成期投与試験(ラット及びウサギ Segment II)<sup>53, 54)</sup>

分娩及び哺育には影響は認められず、胎児の致死、発育抑制及び催奇形性も認められなかった。ラット Segment II の母動物の一般毒性学的無毒性量は 100mg/kg/日、生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は 1000mg/kg/日、胎児 F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub>、出生児 F<sub>1</sub> の無毒性量は 1000mg/kg/日と推定された。ウサギ Segment II の母動物の一般毒性学的無毒性量は 30mg/kg/日未満、生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は 300mg/kg/日、胎児 F<sub>1</sub> の無毒性量は 300mg/kg/日と推定された。

#### 3) 周産期及び授乳期投与試験(ラット Segment III)<sup>55)</sup>

母動物の分娩及び哺育、出生児及び胎児に対する影響は認められなかった。Segment III の母動物の一般毒性学的無毒性量は 100mg/kg/日、生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は 300mg/kg/日、出生児 F<sub>1</sub> 及び胎児 F<sub>2</sub> の無毒性量は 300mg/kg/日と推定された。

### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

### (7) その他の特殊毒性

#### 抗原性試験(モルモット、マウス)

モルモットの能動的全身性アナフィラキシー反応、受身皮膚アナフィラキシー反応及び Schultz-Dale 反応並びにマウス受身皮膚アナフィラキシー反応を実施して検討したが、抗原性は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製 剤：〔共通〕 規制区分なし 有効成分：ラフチジン 規制区分なし
2. 有効期間	〔共通〕 3年
3. 包装状態での貯法	〔共通〕 室温保存
4. 取扱い上の注意	<p data-bbox="520 539 576 568">〔錠〕</p> <div data-bbox="520 577 1431 772" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p data-bbox="520 589 767 618"><b>20. 取扱い上の注意</b></p> <p data-bbox="552 633 1417 757">30℃相対湿度 75%、白色蛍光灯 (500lx) 8 時間照射及び 16 時間遮光の繰り返し保存条件下において、わずかに着色することが認められたため、開封後の保存に注意すること。</p> </div> <p data-bbox="520 824 624 853">〔OD 錠〕</p> <div data-bbox="520 862 1431 1070" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p data-bbox="520 873 767 902"><b>20. 取扱い上の注意</b></p> <p data-bbox="520 918 1043 947">20.1 開封後は湿気を避けて保存すること。</p> <p data-bbox="520 981 1417 1059">20.2 30℃相対湿度 75%、白色蛍光灯 (500lx) 保存条件下において、わずかに着色が認められたため、開封後の保存に注意すること。</p> </div>
5. 患者向け資材	患者向け医薬品ガイド：なし くすりのしおり：あり
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同 効 薬：タガメット錠 200mg/錠 400mg/細粒 20%/注射液 200mg、ガスター錠 10mg/錠 20mg/D 錠 10mg/D 錠 20mg/散 2%/散 10%/注射液 10mg/注射液 20mg、アルタットカプセル 37.5mg/カプセル 75mg/細粒 20%/静注用 75mg、ザンタック錠 75/錠 150/注射液 50mg/注射液 100mg、アシノン錠 75mg/錠 150mg
7. 国際誕生年月日	2000 年 1 月 18 日 (日本)

## X. 管理的事項に関する項目

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

販売名	プロテカジン錠 5	プロテカジン錠 10
製造販売承認年月日	2000年1月18日	2000年1月18日
承認番号	21200AMZ00032000	21200AMZ00033000
薬価基準収載年月日	2000年4月14日	2000年4月14日
販売開始年月日	2000年4月19日	2000年4月19日

販売名	プロテカジン OD 錠 5	プロテカジン OD 錠 10
製造販売承認年月日	2012年2月15日	2012年2月15日
承認番号	22400AMX00292000	22400AMX00293000
薬価基準収載年月日	2012年6月22日	2012年6月22日
販売開始年月日	2012年7月24日	2012年7月24日

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

プロテカジン錠 5、同 10  
 効能又は効果追加  
 2010年3月12日：逆流性食道炎

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

プロテカジン錠 5、同 10  
 再審査結果公表年月日：2009年3月30日  
 内容：承認事項の変更なし

11. 再審査期間

プロテカジン錠 5、同 10  
 ・ 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍  
 ・ 下記疾患の胃粘膜病変(びらん、出血、発赤、浮腫)の改善  
     急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期  
 ・ 麻酔前投薬  
     6年：2000年1月18日～2006年1月17日(終了)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

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	レセプト電算処理システム用コード
プロテカジン錠 5	2325006F1036	2325006F1036	112718801	610443006
プロテカジン錠 10	2325006F2032	2325006F2032	112720101	610443007
プロテカジン OD 錠 5	2325006F3020	2325006F3020	121350801	622135001
プロテカジン OD 錠 10	2325006F4027	2325006F4027	121351501	622135101

14. 保険給付上の注意

該当しない

# XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 三輪 剛 他：臨床医薬, 11 (6), 1177-1200 (1995)
- 2) 森賀本幸 他：臨床医薬, 11 (Suppl. 4), 3-21 (1995) 1998年改訂
- 3) 森賀本幸 他：臨床医薬, 11 (Suppl. 4), 23-34 (1995) 1998年改訂
- 4) 三好秋馬 他：臨床医薬, 11 (Suppl. 4), 97-111 (1995) 1998年改訂
- 5) 三好秋馬 他：臨床医薬, 11 (Suppl. 4), 113-129 (1995) 1998年改訂
- 6) 野口純一 他：臨床医薬, 11 (Suppl. 4), 159-171 (1995) 1998年改訂
- 7) 三輪 剛 他：臨床医薬, 11 (Suppl. 4), 63-74 (1995) 1998年改訂
- 8) 松尾 裕 他：臨床医薬, 14 (11), 2085-2102 (1998)
- 9) 松尾 裕 他：臨床医薬, 14 (11), 2103-2119 (1998)
- 10) 三好秋馬 他：臨床医薬, 14 (11), 2121-2138 (1998)
- 11) 野口純一 他：臨床医薬, 11 (10), 2143-2158 (1995)
- 12) Ohara, S. et al. : J. Gastroenterol., 45, 1219-1227 (2010)  
(PMID : 20632193)
- 13) ラフチジン再審査申請資料
- 14) 中澤三郎 他：臨床医薬, 11 (Suppl. 4), 35-48 (1995) 1998年改訂
- 15) 森 治樹：臨床医薬, 11 (Suppl. 4), 87-96 (1995) 1998年改訂
- 16) 三輪 剛 他：臨床医薬, 11 (Suppl. 4), 49-62 (1995) 1998年改訂
- 17) 早川 滉：臨床医薬, 11 (Suppl. 4), 75-85 (1995) 1998年改訂
- 18) 稲葉二郎 他：日薬理誌, 105, 231-241 (1995)
- 19) 小野寺禎良 他：実験潰瘍, 25 (2), 217-220 (1998)
- 20) 柴田昌裕 他：実験潰瘍, 24 (1), 33-37 (1997)
- 21) Ichikawa, T. et al. : Eur. J. Pharmacol., 251, 107-111 (1994)  
(PMID : 7907983)
- 22) Ichikawa, T. et al. : Life Sci., 54 (10), 159-164 (1994)  
(PMID : 7509019)
- 23) 鹿兒島正豊 他：日薬理誌, 104, 379-389 (1994)
- 24) 森 治樹 他：臨床医薬, 11 (7), 1381-1393 (1995)
- 25) 森 治樹 他：臨床医薬, 11 (7), 1395-1407 (1995)
- 26) 森 治樹 他：臨床医薬, 11 (7), 1409-1422 (1995)
- 27) 谷 礼夫 他：臨床医薬, 11 (8), 1667-1678 (1995)
- 28) Yamagishi, H. et al. : World J. Gastroenterol., 14(15), 2406-2410 (2008)  
(PMID : 18416470)
- 29) 森 治樹 他：消化器の臨床, 5(2), 200-206 (2002)
- 30) Ichikawa, T. et al. : J. Gastroenterol. Hepatol., 22(11), 1800-1805 (2007)  
(PMID : 17914953)
- 31) Shibata, M. et al. : Eur. J. Pharmacol., 235, 245-253 (1993)  
(PMID : 8099553)
- 32) 山浦哲明 他：日薬理誌, 99, 401-410 (1992)
- 33) 小野寺禎良 他：日薬理誌, 111, 167-175 (1998)
- 34) 小野寺禎良 他：日薬理誌, 109, 31-40 (1997)

1. 引用文献(つづき)

- 35) Onodera, S. et al. : Jpn. J. Pharmacol., **68**, 161-173 (1995)  
(PMID : 7563973)
- 36) 小野寺禎良 他 : 実験潰瘍, **26** (2), 75-78 (1999)
- 37) Nakano, M. et al. : Pharmacology., **90**, 205-211 (2012)  
(PMID : 23038658)
- 38) 春木左千夫 他 : 薬理と治療, **23** (11), 3049-3059 (1995)
- 39) 上條雅之 他 : プロテカジン OD 錠の生物学的同等性試験. 社内資料, 研究報告書 No.368 (2012)
- 40) 奥野武彦 他 : 薬理と治療, **23** (9), 2279-2297 (1995)
- 41) 上條雅之 他 : プロテカジン OD 錠の口腔粘膜吸収試験. 社内資料, 研究報告書 No.370 (2012)
- 42) 奥野武彦 他 : 薬理と治療, **23** (9), 2299-2312 (1995)
- 43) 奥野武彦 他 : 薬理と治療, **23** (11), 3041-3047 (1995)
- 44) 古橋三義 他 : 透析会誌, **35** (1), 35-42 (2002)
- 45) 道善公美 他 : 応用薬理, **50** (4), 399-416 (1995)
- 46) 赤松 博 他 : 応用薬理, **50** (2), 143-147 (1995)
- 47) 小林和雄 他 : 応用薬理, **50** (4), 417-420 (1995)
- 48) 赤松 博 他 : 応用薬理, **50** (2), 149-166 (1995)
- 49) 小林和雄 他 : 応用薬理, **50** (4), 421-438 (1995)
- 50) Broadmeadow, A. et al. : 応用薬理, **50** (2), 167-184 (1995)
- 51) 小林和雄 他 : 応用薬理, **50** (4), 439-460 (1995)
- 52) 赤松 博 他 : 応用薬理, **50** (2), 185-192 (1995)
- 53) 赤松 博 他 : 応用薬理, **50** (2), 193-207 (1995)
- 54) 赤松 博 他 : 応用薬理, **50** (4), 391-398 (1995)
- 55) 赤松 博 他 : 応用薬理, **50** (2), 209-222 (1995)

2. その他の参考文献

- ・ 「胃粘膜防御とカプサイシン感受性知覚神経 —緊急事態における神経性調節機構—」  
竹内孝治 他 : 治療, **81** (8), 2179-2189 (1999)

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

ラフチジン製剤でプロテカジン錠・OD 錠は現在、外国では発売されていない。

なお、韓国においてストガー錠を保寧製薬株式会社が、2006年9月19日に「胃潰瘍、十二指腸潰瘍、急性胃炎及び慢性胃炎の胃粘膜病変の改善、麻酔前投薬」(用法・用量は日本と同じ)に対して、更に2008年4月25日に「ヘリコバクター・ピロリ除菌」(用法・用量はラフチジン1回10mg、1日2回、クラリスロマイシン1回250mg、1日2回、アモキシシリン1回500mg、1日2回と併用)に対して承認を取得し、2009年7月より発売している(10mg錠のみ)。

本邦における効能又は効果は以下の通りであり、韓国での承認内容とは異なる。

#### 4. 効能又は効果

- 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎
- 下記疾患の胃粘膜病変(びらん、出血、発赤、浮腫)の改善  
急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期
- 麻酔前投薬

注)国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

### 2. 海外における臨床支援 情報

該当しない

### XIII. 備 考

---

その他の関連資料

該当資料なし

