

## プロトンポンプ阻害剤

## ラベプラゾールナトリウム錠5mg「TCK」

## 《ラベプラゾールナトリウム錠》

RABEPRAZOLE SODIUM

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること  
貯法：気密容器、室温保存（【取扱い上の注意】の項参照）  
使用期限：外装に表示

|      |                  |
|------|------------------|
| 承認番号 | 30200AMX00257000 |
| 薬価収載 | 薬価基準未収載          |
| 販売開始 |                  |

## 【 禁忌 】（次の患者には投与しないこと）

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- アタザナビル硫酸塩、リルピピリン塩酸塩を投与中の患者（【相互作用】の項参照）

## 【 組成・性状 】

ラベプラゾールナトリウム錠5mg「TCK」は1錠中にラベプラゾールナトリウムを5mg含有する。

添加物として、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、カルナウバロウを含有する。

| 販売名                           | 外 形  |  |   | 色 調<br>剤 形               |
|-------------------------------|--|--|---|--------------------------|
|                               | 直径(mm)   | 厚さ(mm)   | 重量(mg)  |                          |
| ラベプラゾール<br>ナトリウム錠5mg<br>「TCK」 | <br>5.7 | <br>2.7 | <br>67 | 淡黄色腸溶<br>フィルム<br>コーティング錠 |

## 【 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、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

## 【効能又は効果に関連する使用上の注意】

- 本剤の投与が胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認のうえ投与すること。（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）
- 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の場合  
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の場合
  - 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。
  - 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。
  - 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。
  - 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。

## 【 用法及び用量 】

○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20mg1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。

## 【用法及び用量に関連する使用上の注意】

- 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群の治療において、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。
- 逆流性食道炎の治療において、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。

## 【 使用上の注意 】

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2) 肝障害のある患者〔肝硬変患者で肝性脳症の報告がある。〕
- (3) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

### 2. 重要な基本的注意

- (1) 治療にあたっては経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめること。
- (2) 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。また、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (3) 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については、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。
- (4) 逆流性食道炎の維持療法については、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。
- (5) 非びらん性胃食道逆流症については、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) 非びらん性胃食道逆流症の治療については、投与開始2週間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。
- (7) 本剤をヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に用いる際には、除菌治療に用いられる他の薬剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。

### 3. 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。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（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（レイアタツツ） | アタザナビルの作用が减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） | リルピピリン塩酸塩の作用を减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（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<br>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<br>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。 |
| 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。 |   |

| 薬剤名等     | 臨床症状・措置方法   | 機序・危険因子   |
|----------|---|-----------|
| 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。 |

### 4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

#### (1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 2) 汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、溶血性貧血：汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、溶血性貧血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸：劇症肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 4) 間質性肺炎：間質性肺炎があらわれることがあるので、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。
- 5) 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：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）、多形紅斑等の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 6) 急性腎障害、間質性腎炎：急性腎障害、間質性腎炎があらわれることがあるので、腎機能検査（BUN、クレアチニン等）に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 7) 低ナトリウム血症：低ナトリウム血症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 8) 横紋筋融解症：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）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ので、このような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

#### (2) 重大な副作用【類薬】（頻度不明）

- 類薬（オメプラゾール）で以下の副作用が報告されている。
- 1) 視力障害：視力障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
  - 2) 錯乱状態：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ので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

#### (3) その他の副作用

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

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

|       | 頻度不明  |
|-------|---|
| 過敏症   | 発疹、痒痒感、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 (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、 $\gamma$ -GTP、LDH、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   |

| 頻度不明 |   |
|------|---|
| 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 (CPK) 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 |

#### ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

| 頻度不明  |   |
|-------|---|
| 過敏症   | 発疹、蕁麻疹、痒痒感  |
| 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 (GPT)、AST (GOT)、 $\gamma$ -GTP、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           |

#### 5. 高齢者への投与

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ので、消化器症状等の副作用（「副作用」の項参照）があらわれた場合は休薬するなど慎重に投与すること。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。  
[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。]
- 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[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. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない）

#### 8. 適用上の注意

- 服用時：本剤は腸溶錠であり、服用にあたっては、噛んだり、砕いたりせず、のみくだすよう注意すること。
- 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

#### 9. その他の注意

- 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。
- 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。
- 本剤の長期投与中に良性的胃ポリープを認めたとの報告がある。
- 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。
- 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。

- 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、 $^{13}\text{C}$ -尿素呼吸試験の判定が偽陰性になる可能性があるため、 $^{13}\text{C}$ -尿素呼吸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。
- 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。

#### 【薬物動態】

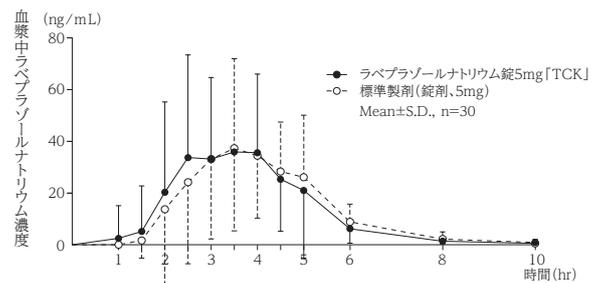
##### 生物学的同等性試験

ラベプラゾールナトリウム錠5mg〔TCK〕と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（ラベプラゾールナトリウム5mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度\*を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、AUCは $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。Cmaxは $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であったが、対数変換値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ 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、両剤の生物学的同等性が確認された。<sup>1)</sup>

\* 血漿中ラベプラゾール濃度をラベプラゾールナトリウム濃度に換算している。

|                       | 判定パラメータ                             |                 | 参考パラメータ      |                          |
|-----------------------|-------------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
|                       | AUC <sub>0→10hr</sub><br>(ng・hr/mL) | Cmax<br>(ng/mL) | Tmax<br>(hr) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) |
| ラベプラゾールナトリウム錠5mg〔TCK〕 | 124.9±40.9                          | 81.3±31.9       | 3.2±1.0      | 1.1±0.3                  |
| 標準製剤（錠剤、5mg）          | 124.7±39.9                          | 73.5±28.3       | 3.8±1.3      | 1.0±0.3                  |

(Mean±S.D., n = 30)



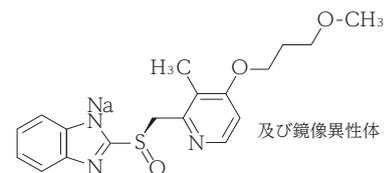
血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

#### 【薬効薬理】

プロトンポンプ阻害薬である。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<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>-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>2)</sup>

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ラベプラゾールナトリウム (Rabeprazole Sodium)  
 化学名：Monosodium (RS)-2-({[4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl] methyl} sulfinyl)-1H-benzimidazolide  
 分子式：C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>3</sub>S  
 分子量：381.42  
 構造式：



性状：白色～微黄白色の粉末である。  
 水に極めて溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けやすい。  
 0.01mol/L水酸化ナトリウム試液に溶ける。  
 吸湿性である。  
 水溶液（1→20）は旋光性を示さない。  
 結晶多形が認められる。

**【 取扱い上の注意 】**

開封後は湿気を避けて保存すること。

**安定性試験**

加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、ラベプラゾールナトリウム錠 5mg 「TCK」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。<sup>3)</sup>

**【 承認条件 】**

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

**【 包装 】**

100 錠 (PTP)

**【 主要文献 】**

- 1) 辰巳化学株式会社：生物学的同等性試験
- 2) 第十七改正 日本薬局方解説書
- 3) 辰巳化学株式会社：安定性試験

**【 文献請求先 】**

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求下さい。

辰巳化学株式会社 薬事・学術課  
〒 921-8164 金沢市久安 3 丁目 406 番地  
TEL 076-247-2132  
FAX 076-247-5740



製造販売元  
**辰巳化学株式会社**  
金沢市久安 3 丁目 406 番地