

貯 法：室温保存、気密容器(「取扱い上の注意」の項参照)
 使用期限：ラベル又は外箱に表示

H₂受容体拮抗剤

※日本薬局方 ラフチジン錠







プロテカジン®錠5
プロテカジン®錠10
PROTECADIN® tablet 5・tablet 10

	プロテカジン錠5	プロテカジン錠10
承認番号	21200AMZ00032000	21200AMZ00033000
薬価収載	2000年4月	2000年4月
販売開始	2000年4月	2000年4月
再審査結果	2009年3月	2009年3月
※ 効能追加	2010年3月	2010年3月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	プロテカジン錠5			プロテカジン錠10		
成分・含量	1錠中 ラフチジン5mg			1錠中 ラフチジン10mg		
添加物	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					
性状	白色のフィルムコート錠で、おはいはないか又はわずかに特異なおいがある。					
外形	表面	裏面	側面	表面	裏面	側面
						
大きさ・重量	直径(mm)	厚み(mm)	重量(mg)	直径(mm)	厚み(mm)	重量(mg)
	5.6	2.6	65.6	6.1	2.7	80.6
識別コード	TC21			TC22		

【効能・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

※<効能・効果に関連する使用上の注意>

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。

【用法・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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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ので、低用量から慎重に投与すること(「薬物動態」の項参照)。

【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[症状が悪化するおそれがある。]
 - (3)腎障害のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
 - (4)透析患者[血中濃度の上昇が報告されている(「薬物動態」の項参照)。]
 - (5)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
2. 重要な基本的注意
 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、本剤で効果がみられない場合には他の療法に切りかえること。なお、血液像、肝機能、腎機能等に注意すること。
3. 副作用
 承認時における評価例数1,287例中、32例(2.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められ、主な副作用は便秘3例(0.2%)であった。そのうち、主な臨床検査値異常はALT(GPT)上昇9例(0.7%)、AST(GOT)上昇7例(0.5%)、γ-GTP上昇5例(0.4%)であった。
 市販後調査(使用成績調査、特別調査及び市販後臨床試験)における評価例数9,542例中、158例(1.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められ、主な副作用は便秘8例(0.1%)、下痢8例(0.1%)であった。そのうち、主な臨床検査値異常はALT(GPT)上昇26例(0.3%)、AST(GOT)上昇26例(0.3%)、γ-GTP上昇20例(0.2%)であった。
 (再審査終了時)
 ※逆流性食道炎等の臨床試験における評価例数539例中、11.7%(63例)に臨床検査値異常を含む副作用が認められ、主な副作用は便秘7例(1.3%)、下痢6例(1.1%)であった。そのうち、主な臨床検査値異常は尿タンパク異常7例(1.3%)、血清尿酸値上昇6例(1.1%)であった。
 (効能追加時)
- (1)重大な副作用[発現頻度は不明]
 - 1)ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、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。
 - 2)肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-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。

【 薬 物 動 態 】

3)無顆粒球症、血小板減少：無顆粒球症(初期症状：咽頭痛、全身倦怠感、発熱等)、血小板減少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)重大な副作用(類薬)

他のH₂受容体拮抗剤で、汎血球減少症、再生不良性貧血、間質性腎炎、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、横紋筋融解症、房室ブロック等の心ブロック、不全収縮が報告されている。

(3)その他の副作用

次の副作用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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

分類	頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
	過敏症		発疹、蕁麻疹、痒痒	
※	血液	白血球数増加、赤血球数減少	好酸球上昇、白血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少	
※	肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、Al-P上昇、γ-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 ^{注)}		頭痛、不眠、眠気、めまい	可逆性の錯乱状態、幻覚、意識障害
	循環器		動悸、熱感、顔面紅潮	
※	消化器	便秘、下痢	硬便、嘔気・嘔吐、口渇、食欲不振、腹部膨満感	
※	その他	血清尿酸値上昇	生理遅延、Na上昇、K低下、Cl上昇、浮腫	女性化乳房、倦怠感

注)他のH₂受容体拮抗剤で、痙攣があらわれたとの報告がある。

4.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、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。

5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2)投薬中は授乳させないように注意すること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

6.小児等への投与

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

7.適用上の注意

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

8.その他の注意

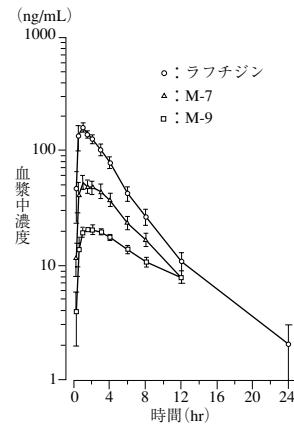
本剤の投与が胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認のうえ投与すること。

1.血中濃度¹⁾

健康成人男子にラフチジン10mgを空腹時に経口投与した時の血漿中未変化体濃度は、下記のとおり推移した。

T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr)		AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)
		α	β	
0.8±0.1	174±20	1.55±0.61	3.30±0.39	793±85

(n=6、平均値±標準誤差)



2.代謝・排泄¹⁾

健康成人男子6名にラフチジン10mgを空腹時に経口投与した結果、投与24時間までの未変化体、代謝物M-4(ピペリジン環が酸化的脱離)、M-7(ピペリジン環が酸化)及びM-9(スルホニル化)の尿中排泄率はそれぞれ10.9±1.5%、1.7±0.2%、7.5±0.8%及び0.3±0.1%であり、尿中総排泄率は投与量の約20%であった。

なお、ラフチジンの代謝には主としてCYP3A4、一部CYP2D6が関与するとの報告がある(*in vitro*)。また、蛋白結合率は、3μg/mL(ヒト血漿蛋白結合率は88.0±1.2%)まで結合の飽和は認められなかった(*in vitro*)。

3.高齢者及び透析患者の血中濃度²⁾

高齢者では腎機能正常者(Ccr平均88.0±9.4mL/min)と腎機能低下傾向者(Ccr 20～60mL/min、平均45.2±7.8mL/min)で血中動態に差を認めなかった。

透析患者では非透析時の血漿中未変化体濃度は健康成人と比べてC_{max}が約2倍に上昇し、T_{1/2}が約2倍に延長し、AUCが約3倍に増加した。

なお、ラフチジンは血液透析により7～18%が除去された。

	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC (ng・hr/mL)	
健康成人(参考)	0.8±0.1	174±20	3.30±0.39	793±85	
高齢者	腎機能正常	1.0±0.2	195±17	3.05±0.19	869±65
	腎機能低下傾向	1.1±0.2	196±23	2.93±0.21	853±113
透析患者	透析時	2.6±0.5	226±36	4.57±0.24 ^{注)}	853±128 ^{注)}
	非透析時	0.8±0.1	336±40	6.71±0.30 (4.37±0.45) ^{注)}	2278±306 (1264±133) ^{注)}

(ラフチジン10mg投与、高齢者は各n=5、他はn=6、平均値±標準誤差)各パラメータは透析患者の透析時は0-6時間まで、その他は0-24時間までの血漿中濃度推移より算出した。透析時のT_{1/2}は4例より算出した。

注)透析時(0-6時間の値)との比較のために非透析時の0-6時間の値を()内に示した。

腎機能低下傾向者：Ccr=20、34、54、58、60mL/min(5例)

【 臨 床 成 績 】

3~16)

	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	93.0% (211/227)	97.3% (213/219)	76.2% (173/227)
十二指腸潰瘍	96.8% (121/125)	99.2% (130/131)	88.8% (111/125)
吻合部潰瘍	84.6% (11/13)	100% (11/11)	84.6% (11/13)
急・慢性胃炎 の胃粘膜病変	88.4% (152/172)	89.5% (162/181)	84.2% (144/171)
麻酔前投薬	胃液分泌抑制効果及び胃酸分泌抑制効果(pH)の総合効果は有効以上で99.4%(178/179)であった。		

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

※逆流性食道炎に対する臨床成績¹⁷⁾

ロサンゼルス分類Grade A又はBを対象とした臨床試験の内視鏡判定委員会における内視鏡治癒率は、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)が認められた。

【 薬 効 薬 理 】

1. ヒトでの作用

(1)基礎及び各種刺激胃酸分泌^{18,19)}

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%、98.3%、ペプシン分泌量はそれぞれ69.2%、46.0%、86.8%抑制された。

(2)夜間胃酸分泌²⁰⁾

健康成人の午後11時から午前6時までの7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%、57.9%抑制された。

(3)24時間胃内pHモニター²¹⁾

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pH5以上となり、10時間後までpH6~7の範囲で推移し、夜間の12時間においてpH3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%、60.2%であり、日中も夜間と同様に胃酸分泌が抑制された。

(4)胃粘液増加作用^{22,23)}

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。

2. 動物での作用

(1)胃酸分泌抑制作用²⁴⁾

幽門を結紮し各種薬剤を十二指腸内投与し4時間後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)。しかし各種刺激剤による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)。

(2)H₂受容体拮抗作用²⁵⁾

モルモット大脳皮質膜によるチオチジンの特異結合に対する抑制作用は、ファモチジンの1.9倍、シメチジンの85.5倍であった(*in vitro*)。

(3)急性胃粘膜病変に対する作用²⁶⁾

各種壊死物質(アンモニア、塩酸-エタノール、エタノール、塩酸、塩酸-タウロコロール酸)による胃粘膜損傷に対して胃粘膜保護作用を示した。特にアンモニア損傷に対して、強い保護作用を示した(ラット)。

(4)急性・慢性潰瘍に対する作用^{27~29)}

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)あるいは急性十二指腸潰瘍(メビリゾール、ジエチルジチオカルバメート)の発生を抑制し、また慢性潰瘍(酢酸潰瘍、焼灼潰瘍)に対して治癒促進作用及び再発抑制作用を示した(ラット)。

(5)胃炎に対する作用³⁰⁾

アンモニア及びタウロコロール酸による胃炎に対して、回復促進作用を示した(ラット)。

※(6)急性逆流性食道炎に対する作用³¹⁾

前胃-幽門結紮による食道粘膜傷害の発生を抑制した(ラット)。

(7)胃粘膜血流増加作用³²⁾

胃内投与で、漸増的な血流の増加作用を示した(ラット)。

(8)胃粘液増加作用^{33~35)}

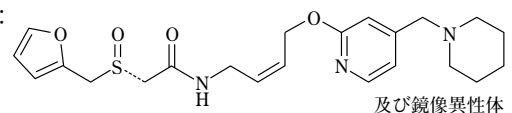
ラット胃粘膜の器官培養で粘液産生を促進した(*in vitro*)。また経口投与で胃粘膜ゲル層のムチン量を増加させ、さらに連続投与でも幽門腺領域においてゲル層の増加傾向を示した(ラット)。

(9)粘膜再構築促進作用³⁶⁾

アンモニアによる胃粘膜損傷の修復過程をAB染色陽性細胞の被覆率で調べた結果、比率を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(ラット)。

【有効成分に関する理化学的知見】

※※構造式：



一般名：ラフチジン (Lafutidine)

※※化学名：2-[(*RS*)-Furan-2-ylmethylsulfanyl]-*N*-{4-[4-(piperidin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl]oxy-(2*Z*)-but-2-en-1-yl}acetamide

分子式：C₂₂H₂₉N₃O₄S

分子量：431.55

分配係数(log P)：-3.36 (pH2)、0.39 (pH6)、2.37 (pH10)
(1-オクタノール/Britton-Robinson Buffer (20±1°C))

※※性 状：白色~微黄白色の結晶性の粉末である。酢酸(100)に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。メタノール溶液(1→100)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 】

〈注意〉30℃相対湿度75%、白色蛍光灯(500 lx)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。

【 包 装 】

プロテカジン錠5

PTP包装：100錠(10錠×10)、1000錠(10錠×10×10)

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

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 春木左千夫 他：薬理と治療, 23(11)3049(1995)
- 2) 古橋三義 他：透析会誌, 35(1)35(2002)
- 3) 森賀本幸 他：臨床医薬, 11(Suppl. 4)3(1995)(1998年改訂)
- 4) 森賀本幸 他：臨床医薬, 11(Suppl. 4)23(1995)(1998年改訂)
- 5) 中澤三郎 他：臨床医薬, 11(Suppl. 4)35(1995)(1998年改訂)
- 6) 三輪剛 他：臨床医薬, 11(Suppl. 4)49(1995)(1998年改訂)

- 7)早川 澁：臨床医薬, 11(Suppl. 4)75(1995)(1998年改訂)
 8)森治樹：臨床医薬, 11(Suppl. 4)87(1995)(1998年改訂)
 9)松尾裕 他：臨床医薬, 14(11)2085(1998)
 10)松尾裕 他：臨床医薬, 14(11)2103(1998)
 11)三輪剛 他：臨床医薬, 11(Suppl. 4)63(1995)(1998年改訂)
 12)三好秋馬 他：臨床医薬, 11(Suppl. 4)97(1995)(1998年改訂)
 13)三好秋馬 他：臨床医薬, 11(Suppl. 4)113(1995)(1998年改訂)
 14)三好秋馬 他：臨床医薬, 14(11)2121(1998)
 15)野口純一 他：臨床医薬, 11(Suppl. 4)159(1995)(1998年改訂)
 16)野口純一 他：臨床医薬, 11(10)2143(1995)
 17)Ohara, S. et al. : J. Gastroenterol., 45, 1219(2010)
 18)森治樹 他：臨床医薬, 11(7)1381(1995)
 19)森治樹 他：臨床医薬, 11(7)1395(1995)
 20)森治樹 他：臨床医薬, 11(7)1409(1995)
 21)谷礼夫 他：臨床医薬, 11(8)1667(1995)
 22)森治樹 他：消化器の臨床, 5(2)200(2002)
 23)Ichikawa, T. et al. : J. Gastroenterol. Hepatol., 22, 1800(2007)
 24)Shibata, M. et al. : Eur. J. Pharmacol., 235, 245(1993)
 25)稲葉二郎 他：日薬理誌, 105, 231(1995)
 26)Onodera, S. et al. : Jpn. J. Pharmacol., 68, 161(1995)
 27)山浦哲明 他：日薬理誌, 99, 401(1992)
 28)小野寺禎良 他：日薬理誌, 111, 167(1998)
 29)Ajioka, H. et al. : Pharmacology, 61, 83(2000)
 30)小野寺禎良 他：日薬理誌, 109, 31(1997)
 ※31)中野素子 他：Lafutidineのラット急性逆流性食道炎モデルにおける食道粘膜傷害抑制作用の多剤比較, 社内資料, 研究報告書No.354(2010)
 32)柴田昌裕 他：実験潰瘍, 24(1)33(1997)
 33)Ichikawa, T. et al. : Eur. J. Pharmacol., 251, 107(1994)
 34)Ichikawa, T. et al. : Life Sci., 54(10)159(1994)
 35)鹿児島正豊 他：日薬理誌, 104, 379(1994)
 36)小野寺禎良 他：実験潰瘍, 25(2)217(1998)

2.文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大鵬薬品工業株式会社 製品情報部 医薬品情報課
 〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27
 TEL 0120-20-4527 FAX 03-3293-2451