

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（1998年9月）に準拠して作成

H₂受容体拮抗剤

ストガー錠5

ストガー錠10

STOGAR[®] tab.

剤形	フィルムコート錠
規格・含量	ストガー錠 5：1錠中にラフチジン 5mg を含有 ストガー錠 10：1錠中にラフチジン 10mg を含有
一般名	和名：ラフチジン（JAN） 洋名：Lafutidine（JAN, INN）
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造承認年月日：2000年 1月 18日 薬価基準収載年月日：2000年 4月 14日 発売年月日：2000年 4月 19日
開発・製造・ 輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元： ユーシービー・ジャパン株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX 番号	

本 IF は 2009 年 6 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを昭和 63 年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力の下、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の特徴及び有用性…………… 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…………… 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 3
7. CAS登録番号…………… 3

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
3. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7
4. 混入する可能性のある夾雑物…………… 7
5. 溶出試験…………… 8
6. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 8
7. 製剤中の有効成分の定量法…………… 8
8. 容器の材質…………… 8
9. その他…………… 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 9
2. 用法及び用量…………… 9
3. 臨床成績…………… 9

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…………… 15
2. 薬理作用…………… 15

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 25
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 27
3. 吸 収…………… 28
4. 分 布…………… 29
5. 代 謝…………… 31
6. 排 泄…………… 32
7. 透析等による除去率…………… 33

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…………… 34
2. 禁忌内容とその理由…………… 34
3. 効能・効果に関連する
使用上の注意とその理由…………… 34
4. 用法・用量に関連する
使用上の注意とその理由…………… 34
5. 慎重投与内容とその理由…………… 34
6. 重要な基本的注意とその理由
及び処置方法…………… 34
7. 相互作用…………… 34
8. 副作用…………… 34
9. 高齢者への投与…………… 38
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与…………… 38
11. 小児等への投与…………… 38
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 38
13. 過量投与…………… 39
14. 適用上及び薬剤交付時の注意
(患者等に留意すべき必須事項等) …… 39
15. その他の注意…………… 39

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理…………… 40
2. 毒性…………… 41

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限…………… 43
2. 貯法・保存条件…………… 43
3. 薬剤取扱い上の注意点…………… 43
4. 承認条件…………… 43
5. 包装…………… 43
6. 同一成分・同効薬…………… 43
7. 国際誕生年月日…………… 43
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号… 43
9. 薬価基準収載年月日…………… 43
10. 効能・効果追加、用法・用量変更
追加等の年月日及びその内容…………… 43

11. 再審査結果、再評価結果
公表年月日及びその内容…………… 44
12. 再審査期間…………… 44
13. 長期投与の可否…………… 44
14. 厚生省薬価基準収載医薬品コード… 44
15. 保険給付上の注意…………… 44

XI. 文献

1. 引用文献…………… 45
2. その他の参考文献…………… 46

XII. 参考資料

- 主な外国での発売状況…………… 47

XIII. 備考

- その他関連資料…………… 48

I. 概要に関する項目

<p>1. 開発の経緯</p>	<p>ストガー錠（一般名：ラフチジン錠）は、ピリジン環を母核とした今までとは全く異なる化学構造を有する、新しい H₂ 受容体拮抗剤である。</p> <p>H₂ 受容体拮抗剤の出現により消化性潰瘍治療は一変したが、広く使用されるに従い、治癒した潰瘍には再発がみられることが報告されるようになった。その原因は、H₂ 受容体拮抗剤が直接的及び間接的に胃粘膜の防御因子を減弱させてしまうことに起因すると考えられるようになった。その対策として、防御因子増強剤を併用する治療及び維持療法が広く受け入れられてきたが、一方では H₂ 受容体拮抗作用と防御因子増強作用を示す薬剤が望まれていた。</p> <p>防御因子増強作用を有する H₂ 受容体拮抗剤の創製を目指した探索研究の結果、多くの化合物の中から、動物において胃酸分泌抑制用量で防御因子増強作用を発現するラフチジンが見い出された。</p> <p>以後、本剤の基礎実験及び各種臨床試験が実施され、基礎実験において、本剤はカプサイシン感受性知覚神経を介した胃粘膜保護作用を示すことが明らかになった。ま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。</p> <p>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 31 日付けで再審査結果が通知された。</p>
-----------------	---

I. 概要に関する項目

<p>2. 製品の特徴及び有用性</p>	<p>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す（pH3 以上のホールディングタイム）。</p> <p>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。</p> <p>2. 酸分泌抑制抑制用量で胃粘液増加作用を示す。</p> <p>3. カプサイシン感受性知覚神経を介して胃粘液増加作用を示す。</p> <p>4. 超音波内視鏡判定*において、45.5%の症例で潰瘍エコーが全く認められなくなった。</p> <p>*：潰瘍粘膜下層部の治癒状態を判定する評価方法</p> <p>5. 尿中排泄率は投与量の約 20%（未変化体として 10.9%）である。</p> <p>6. 消化性潰瘍*1、胃炎*2 に対して、自他覚症状及び内視鏡所見を改善し、麻酔前投薬にも有効である。</p> <p>*1：胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍に 1 日 2 回投与。</p> <p>*2：急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期に 1 日 1 回投与（びらん、出血、発赤、浮腫の改善）。</p> <p>7. 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。</p> <p>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）</p> <p>重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー様症状、肝機能障害、黄疸、無顆粒球症、血小板減少があらわれることがある（頻度不明）。</p> <p>また、類薬（他の H₂ 受容体拮抗剤）での重大な副作用として、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。</p>
----------------------	--

II. 名称に関する項目

<p>1. 販売名</p> <p>(1) 和名</p> <p>(2) 洋名</p> <p>(3) 名称の由来</p>	<p>ストガー錠 5 ストガー錠 10</p> <p>STOGAR Tablets 5 STOGAR Tablets 10</p> <p>STOMACH (ストマック：胃) をカプサイシン感受性知覚神経を介した胃粘膜保護作用により GUARD (ガード：保護) する H₂ 受容体拮抗剤という合成語 (STOGAR)</p>
<p>2. 一般名</p> <p>(1) 和名 (命名法)</p> <p>(2) 洋名 (命名法)</p>	<p>ラフチジン (JAN)</p> <p>Lafutidine (JAN, INN)</p>
<p>3. 構造式又は示性式</p>	
<p>4. 分子式及び分子量</p>	<p>分子式：C₂₂H₂₉N₃O₄S</p> <p>分子量：431.55</p>
<p>5. 化学名 (命名法)</p>	<p>(±)-2-(furfurysulfinyl)-N-[4-[4-(piperidinomethyl)-2-pyridyl]oxy-(Z)-2-butenyl]acetamide (IUPAC)</p>
<p>6. 慣用名、別名、略号、記号番号</p>	<p>記号番号：FRG-8813 (治験コード)</p>
<p>7. CAS 登録番号</p>	<p>118288-08-7</p>

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分																																																																	
2. 物理化学的性質 (1) 外観・性状 (2) 溶解性 (3) 吸湿性 (4) 融点（分解点）、 沸点、凝固点 (5) 酸塩基解離定数 (6) 分配係数	<p>ラフチジンは微黄白色の結晶性の粉末で、わずかに特異なおいがある。</p> <p style="text-align: center;">ラフチジンの各種溶媒に対する溶解度 (20±1℃)</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>溶 媒</th> <th>溶解度 (W/V%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>クロロホルム</td><td>66.7</td></tr> <tr><td>酢酸 (100)</td><td>49.6</td></tr> <tr><td>ジメチルホルムアミド</td><td>30.7</td></tr> <tr><td>メタノール</td><td>8.1</td></tr> <tr><td>エタノール (99.5)</td><td>3.1</td></tr> <tr><td>アセトン</td><td>2.9</td></tr> <tr><td>ジエチルエーテル</td><td>0.11</td></tr> <tr><td>ヘキサン</td><td><0.01</td></tr> <tr><td>水</td><td><0.01</td></tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">繰り返し 3 回の平均値</p> <p style="text-align: center;">ラフチジンの各種 pH 溶媒に対する溶解度 (23±2℃)</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="2">溶 媒</th> <th>溶解度 (W/V%)</th> <th colspan="2">溶 媒</th> <th>溶解度 (W/V%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>日局第 1 液</td> <td>pH 1.2</td> <td>3.38</td> <td>日局第 2 液</td> <td>pH 6.8</td> <td>0.31</td> </tr> <tr> <td>Britton-</td> <td>pH 2.0</td> <td>3.81</td> <td>Britton-</td> <td>pH 8.0</td> <td>0.08</td> </tr> <tr> <td>Robinson</td> <td>pH 4.1</td> <td>1.63</td> <td>Robinson</td> <td>pH 10.0</td> <td>0.03</td> </tr> <tr> <td>緩衝液</td> <td>pH 6.0</td> <td>0.65</td> <td>緩衝液</td> <td>pH 12.0</td> <td>0.03</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">繰り返し 3 回の平均値</p> <p>吸湿性を認めない。</p> <p>融点：96～99℃</p> <p>pka=8.27（ピペリジン環の解離）</p> <p style="text-align: center;">ラフチジンの分配係数 (20±1℃)</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>溶 媒</th> <th>分配係数 (log P) (<i>n</i>-オクタノール/Britton Robinson 緩衝液)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>pH 2.0</td><td>-3.36</td></tr> <tr><td>pH 4.0</td><td>-1.31</td></tr> <tr><td>pH 6.0</td><td>0.39</td></tr> <tr><td>pH 8.0</td><td>1.98</td></tr> <tr><td>pH 10.0</td><td>2.37</td></tr> <tr><td>pH 12.0</td><td>2.38</td></tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">繰り返し 3 回の平均値</p>	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	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-	pH 2.0	3.81	Britton-	pH 8.0	0.08	Robinson	pH 4.1	1.63	Robinson	pH 10.0	0.03	緩衝液	pH 6.0	0.65	緩衝液	pH 12.0	0.03	溶 媒	分配係数 (log P) (<i>n</i> -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
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																																																																
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-	pH 2.0	3.81	Britton-	pH 8.0	0.08																																																												
Robinson	pH 4.1	1.63	Robinson	pH 10.0	0.03																																																												
緩衝液	pH 6.0	0.65	緩衝液	pH 12.0	0.03																																																												
溶 媒	分配係数 (log P) (<i>n</i> -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																																																																

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(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））																																														
3. 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。 <table border="1" data-bbox="523 416 1415 1070"> <thead> <tr> <th>試験</th> <th>温 湿 度</th> <th>光</th> <th>保存形態</th> <th>期間</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">苛 酷 試 験</td> <td>40℃</td> <td rowspan="2">暗所</td> <td rowspan="2">ガラス瓶 （気密）</td> <td>6 カ月</td> <td>変化なし。</td> </tr> <tr> <td>60℃</td> <td>2 カ月</td> <td>変化なし。</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">苛 酷 試 験</td> <td>40℃90%RH</td> <td rowspan="2">暗所</td> <td>シャーレ （開放）</td> <td rowspan="2">6 カ月</td> <td rowspan="2">変化なし。</td> </tr> <tr> <td></td> <td>包装品</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">光 試 験</td> <td>室温 温度：29～30℃ 湿度：66～90%RH</td> <td>近紫外線 蛍光灯</td> <td>シャーレ*</td> <td>7 日</td> <td>溶状でわずかに濁りを認めた以外、変化なし。</td> </tr> <tr> <td>室温 温度：26～35℃ 湿度：50～92%RH</td> <td>白色蛍光灯</td> <td>シャーレ*</td> <td>2 カ月**</td> <td>変化なし。</td> </tr> <tr> <td>長期 保存 試験</td> <td>25℃ (75%RH)</td> <td>暗所</td> <td>包装品</td> <td>39 カ月</td> <td>変化なし。</td> </tr> <tr> <td>加速 試験</td> <td>40℃75%RH</td> <td>暗所</td> <td>包装品</td> <td>6 カ月</td> <td>変化なし。</td> </tr> </tbody> </table> <p>*：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 **：約 144 万ルクス・時</p>	試験	温 湿 度	光	保存形態	期間	結果	苛 酷 試 験	40℃	暗所	ガラス瓶 （気密）	6 カ月	変化なし。	60℃	2 カ月	変化なし。	苛 酷 試 験	40℃90%RH	暗所	シャーレ （開放）	6 カ月	変化なし。		包装品	光 試 験	室温 温度：29～30℃ 湿度：66～90%RH	近紫外線 蛍光灯	シャーレ*	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*	2 カ月**	変化なし。	長期 保存 試験	25℃ (75%RH)	暗所	包装品	39 カ月	変化なし。	加速 試験	40℃75%RH	暗所	包装品	6 カ月	変化なし。
試験	温 湿 度	光	保存形態	期間	結果																																										
苛 酷 試 験	40℃	暗所	ガラス瓶 （気密）	6 カ月	変化なし。																																										
	60℃			2 カ月	変化なし。																																										
苛 酷 試 験	40℃90%RH	暗所	シャーレ （開放）	6 カ月	変化なし。																																										
			包装品																																												
光 試 験	室温 温度：29～30℃ 湿度：66～90%RH	近紫外線 蛍光灯	シャーレ*	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*	2 カ月**	変化なし。																																										
長期 保存 試験	25℃ (75%RH)	暗所	包装品	39 カ月	変化なし。																																										
加速 試験	40℃75%RH	暗所	包装品	6 カ月	変化なし。																																										
4. 有効成分の確認試験法	紫外吸収スペクトル 赤外吸収スペクトル																																														
5. 有効成分の定量法	電位差滴定法 精密に量り、酢酸（100）に溶かし、0.1mol/L 過塩素酸で滴定する（電位差滴定法）。 同様の方法で空試験を行い補正する。																																														

IV. 製剤に関する項目

<p>1. 剤形</p> <p>(1) 剤形の区別及び性状</p> <p>(2) 製剤の物性</p> <p>(3) 識別コード</p>	<p>区 別：錠（フィルムコート錠）</p> <p>性 状：ストガー錠は、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。</p> <table border="1" data-bbox="526 414 1412 683"> <thead> <tr> <th rowspan="2">販 売 名</th> <th rowspan="2">識 別 コード</th> <th colspan="3">外 形</th> <th rowspan="2">大 小 重 量</th> </tr> <tr> <th>表 面</th> <th>裏 面</th> <th>側 面</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ストガー錠 5</td> <td>FZ11</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>直径 5.6mm 厚み 2.6mm 重量 65mg</td> </tr> <tr> <td>ストガー錠 10</td> <td>FZ12</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>直径 6.1mm 厚み 2.7mm 重量 80mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>硬 度：錠剤破壊強度測定機により錠剤の直径方向の硬度を測定する。 ストガー錠 5：4kg 以上 ストガー錠 10：4kg 以上</p> <p>ストガー錠 5：FZ11 ストガー錠 10：FZ12</p>	販 売 名	識 別 コード	外 形			大 小 重 量	表 面	裏 面	側 面	ストガー錠 5	FZ11				直径 5.6mm 厚み 2.6mm 重量 65mg	ストガー錠 10	FZ12				直径 6.1mm 厚み 2.7mm 重量 80mg
販 売 名	識 別 コード			外 形				大 小 重 量														
		表 面	裏 面	側 面																		
ストガー錠 5	FZ11				直径 5.6mm 厚み 2.6mm 重量 65mg																	
ストガー錠 10	FZ12				直径 6.1mm 厚み 2.7mm 重量 80mg																	
<p>2. 製剤の組成</p> <p>(1) 有効成分（活性成分）の含量</p> <p>(2) 添加物</p>	<p>ストガー錠 5：1錠中にラフチジン 5mg を含有 ストガー錠 10：1錠中にラフチジン 10mg を含有</p> <p>乳糖水和物、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、軽質無水ケイ酸、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、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、カルナウバロウ</p>																					

IV. 製剤に関する項目

3. 製剤の各種条件下における安定性 5mg錠及び10mg錠は気密容器、室温保存で3年間安定であると判断した。

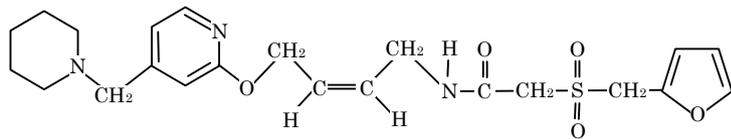
試験		温湿度	光	包装	期間	結果**
苛酷試験*	温度	60℃	暗所	無包装	2カ月	分解物IXが0.3%認められ、総量で0.5~0.6%増加し、含量がわずかに低下傾向を示した。
	温湿度	40℃ 90%RH	暗所	無包装	6カ月	分解物IXが0.4~0.6%認められ、総量で0.5~0.9%増加、29~34%の溶出率の低下、3~4%の水分の増加、約3kgの硬度の低下が認められた。
	光	室温 温度：24~32℃ 湿度：25~70%RH	白色蛍光灯	シャーレ	2カ月**	分解物がわずかに増加（総量で0.1~0.3%）した以外、変化なし。
長期保存試験*		25℃ (60, 75%RH)	暗所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

*：5mg錠だけのデータ **：約144万ルクス・時
***：0.1%以上のものは主に分解物IXであり、その他0.1%程度の分解物(1~3種)が認められた。

4. 混入する可能性のある
夾雑物

・製剤の分解物

長期保存試験及び加速試験において分解物IXが最大で0.2%生成した。分解物IXはヒトの代謝物M-9と同一である（「代謝」の項参照）。

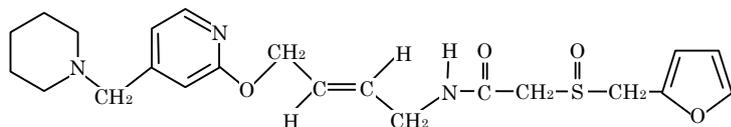


分解物IX

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

IV. 製剤に関する項目

<p>5. 溶出試験</p>	<p>日本薬局方一般試験法溶出試験法第2法（パドル法）により試験を行う。 条件：回転数 50rpm 試験液 日本薬局方崩壊試験第2液 900mL</p> <p style="text-align: center;">ストガー錠5の溶出プロファイル ストガー錠10の溶出プロファイル</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> </div> <p style="text-align: center;">ストガー錠の溶出試験結果</p>
<p>6. 製剤中の有効成分の確認試験法</p>	<p>紫外吸収スペクトル</p>
<p>7. 製剤中の有効成分の定量法</p>	<p>液体クロマトグラフ法</p> <p>日本薬局方一般試験法液体クロマトグラフ法により試験を行う。</p> <p>内標準溶液：アミノ安息香酸エチル 0.3g をアセトニトリル/水混液（4：1）に溶かし、1000mL とする。</p> <p>操作条件</p> <p>検出器：紫外吸光光度計（測定波長：275nm）</p> <p>カラム：内径約 6mm、長さ約 15cm のステンレス管に 5μm の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリカゲルを充てんする。</p> <p>カラム温度：40℃付近の一定温度</p>
<p>8. 容器の材質</p>	<p>PTP：ポリプロピレン、アルミ箔</p> <p>バラ容器 本体及びパッキン：ポリエチレン、キャップ：ポリプロピレン</p>
<p>9. その他</p>	

V. 治療に関する項目

<p>1. 効能又は効果</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 																								
<p>2. 用法及び用量</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍 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。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>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）</p> </div>																								
<p>3. 臨床成績</p> <p>(1) 臨床効果^{1~14)}</p> <p>(2) 臨床薬理試験：忍容性試験¹⁵⁾</p>	<p>二重盲検試験及び一般試験を含む臨床試験の概要は以下の通りである（承認された効能・効果、用法・用量について集計）。</p> <table border="1" data-bbox="529 1355 1412 1736"> <thead> <tr> <th></th> <th>全般改善度</th> <th>自他覚症状改善度</th> <th>内視鏡判定治癒率又は改善率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. 胃潰瘍</td> <td>93.0% (211/227)</td> <td>97.3% (213/219)</td> <td>76.2%^a (173/227)</td> </tr> <tr> <td>2. 十二指腸潰瘍</td> <td>96.8% (121/125)</td> <td>99.2% (130/131)</td> <td>88.8%^a (111/125)</td> </tr> <tr> <td>3. 吻合部潰瘍</td> <td>84.6% (11/13)</td> <td>100% (11/11)</td> <td>84.6%^a (11/13)</td> </tr> <tr> <td>4. 急・慢性胃炎の胃粘膜病変</td> <td>88.4% (152/172)</td> <td>89.5% (162/181)</td> <td>84.2%^b (144/171)</td> </tr> <tr> <td>5. 麻酔前投薬</td> <td colspan="3">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。</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center; font-size: small;">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 a 治癒率 b 総合改善率（びらん、出血、発赤、浮腫）</p> <p>健常成人男子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</p>		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	1. 胃潰瘍	93.0% (211/227)	97.3% (213/219)	76.2% ^a (173/227)	2. 十二指腸潰瘍	96.8% (121/125)	99.2% (130/131)	88.8% ^a (111/125)	3. 吻合部潰瘍	84.6% (11/13)	100% (11/11)	84.6% ^a (11/13)	4. 急・慢性胃炎の胃粘膜病変	88.4% (152/172)	89.5% (162/181)	84.2% ^b (144/171)	5. 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	内視鏡判定治癒率又は改善率																						
1. 胃潰瘍	93.0% (211/227)	97.3% (213/219)	76.2% ^a (173/227)																						
2. 十二指腸潰瘍	96.8% (121/125)	99.2% (130/131)	88.8% ^a (111/125)																						
3. 吻合部潰瘍	84.6% (11/13)	100% (11/11)	84.6% ^a (11/13)																						
4. 急・慢性胃炎の胃粘膜病変	88.4% (152/172)	89.5% (162/181)	84.2% ^b (144/171)																						
5. 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。																								

V. 治療に関する項目

<p>(2) 臨床薬理試験：忍 容性試験¹⁵⁾ (つづき)</p>	<p>となる所見は認められなかった。また、健常成人男子 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。</p>
	<p>出典先 三輪 剛, ほか: 臨床医薬 11 (6), 1177-1200 (1995)</p>
	<p>注) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍に対して承認されている用法・用量は 1 回 10mg、1 日 2 回経口投与である。</p>
	<p>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。</p>
	<p>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。</p>
<p>(3) 探索的試験：用量 反応探索試験</p>	<p>①胃潰瘍¹⁾ 胃潰瘍患者を対象とし、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。</p>
	<p>出典先 森賀本幸, ほか: 臨床医薬 11(Suppl. 4) 3-21 (1995) 1998 年改訂</p>
	<p>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。</p>
	<p>②十二指腸潰瘍¹⁾ 十二指腸潰瘍患者を対象とし、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。</p>
	<p>出典先 森賀本幸, ほか: 臨床医薬 11(Suppl. 4) 3-21 (1995) 1998 年改訂</p>
	<p>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。</p>
	<p>③十二指腸潰瘍 (1 日 1 回投与)²⁾ 十二指腸潰瘍患者を対象とし、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。</p>
	<p>出典先 森賀本幸, ほか: 臨床医薬 11(Suppl. 4) 23-34 (1995) 1998 年改訂</p>
	<p>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。</p>

V. 治療に関する項目

(3) 探索的試験：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）³⁾

急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期患者を対象とし、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（びらんの著明改善）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。

出典先 三好秋馬，ほか：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⁴⁾

急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期患者を対象とし、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。

出典先 三好秋馬，ほか：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⁵⁾

全身麻酔により手術が施行された患者を対象とし、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。

出典先 野口純一，ほか：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⁶⁾

吻合部潰瘍患者を対象とし、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。

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

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験	探索的試験の①②⑤⑥を参照
1) 無作為化平行 用量反応試験	
2) 比較試験	<p>①胃潰瘍（比較試験）⁷⁾ 本剤の胃潰瘍に対する有効性、安全性、有用性を客観的に評価するために二重盲検比較試験を実施した結果、本剤の有用性が確認された。 (本剤：1回 10mg、1日 2回、8週間投与) 出典先 松尾 裕，ほか：臨床医薬 14, 2085-2102 (1998)</p> <p>②十二指腸潰瘍（比較試験）⁸⁾ 本剤の十二指腸潰瘍に対する有効性、安全性、有用性を客観的に評価するために二重盲検比較試験を実施した結果、本剤の有用性が確認された。 (本剤：1回 10mg、1日 2回、6週間投与) 出典先 松尾 裕，ほか：臨床医薬 14, 2103-2119 (1998)</p> <p>③急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期（比較試験）⁹⁾ 本剤の急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期に対する有効性、安全性、有用性を客観的に評価するために二重盲検比較試験を実施した結果、本剤の有用性が確認された。 (本剤：1回 10mg、1日 1回、2週間投与) 出典先 三好秋馬，ほか：臨床医薬 14, 2121-2138 (1998)</p> <p>④麻酔前投薬（比較試験）¹⁰⁾ 本剤の麻酔前投薬に対する有効性、安全性、有用性を客観的に評価するために二重盲検比較試験を実施した結果、本剤の有用性が確認された。 (本剤：1回 10mg、手術前夜と術前 2 時間の 2 回投与) 出典先 野口純一，ほか：臨床医薬 11, 2143-2158 (1995)</p>
3) 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。
4) 患者・病態別試験	実施していない。

V. 治療に関する項目

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験¹⁶⁾

使用成績調査¹⁶⁾

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率は2.6%(102/3,856例)であり、「潰瘍・胃炎」における副作用発現率は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%(32/1287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。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。

特定使用成績調査¹⁶⁾

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。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¹⁶⁾

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。

V. 治療に関する項目

<p>2) 承認条件として実施 予定の内容又は実 施した試験の概要</p>	<p>製造承認後臨床試験¹⁶⁾</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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. 薬物動態に関する項目 (3) 通常用量での血中濃度 ③透析患者 の項参照）</p> <p>該当しない</p>
---	---

VI. 薬効薬理に関する項目

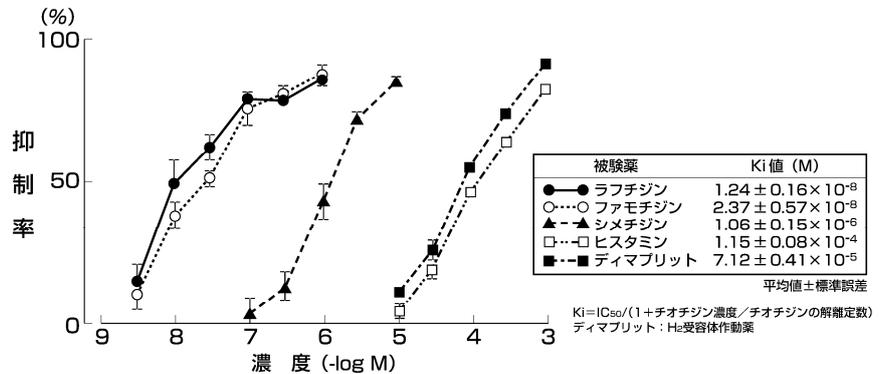
<p>1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群</p>	<p>H₂受容体拮抗剤</p>
<p>2. 薬理作用</p> <p>(1) 作用部位・作用機序</p>	<p>動物実験などから推定されるラフチジンの作用機序の概略を下図に示した。</p> <p>胃粘膜恒常性の維持機構とラフチジンの役割 (ヒト、ラット、イヌ、モルモット)</p> <p>ラフチジンは H₂ 受容体拮抗作用 (<i>in vitro</i>) を介して胃酸分泌を抑制し (ヒト、ラット、イヌ)、さらに胃粘膜に見出されているカプサイシン感受性知覚神経を介し、胃粘膜血流増加作用 (ラット) 及び胃粘液増加作用 (<i>in vitro</i>) を示す。</p>

VI. 薬効薬理に関する項目

(1) 作用部位・作用機序 (つづき)

1) H₂受容体拮抗作用¹⁷⁾

モルモット大脳皮質膜標本への³H-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_i値)で示した。ラフチジンのH₂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*)。

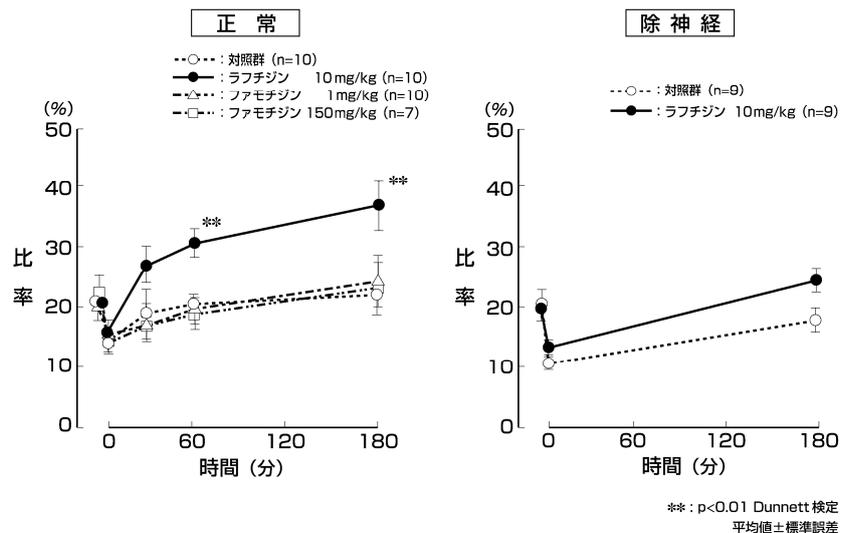


モルモット脳膜標本の³H-チオチジン結合に対する抑制作用の強さの比較

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、³H-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_i)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¹⁸⁾

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

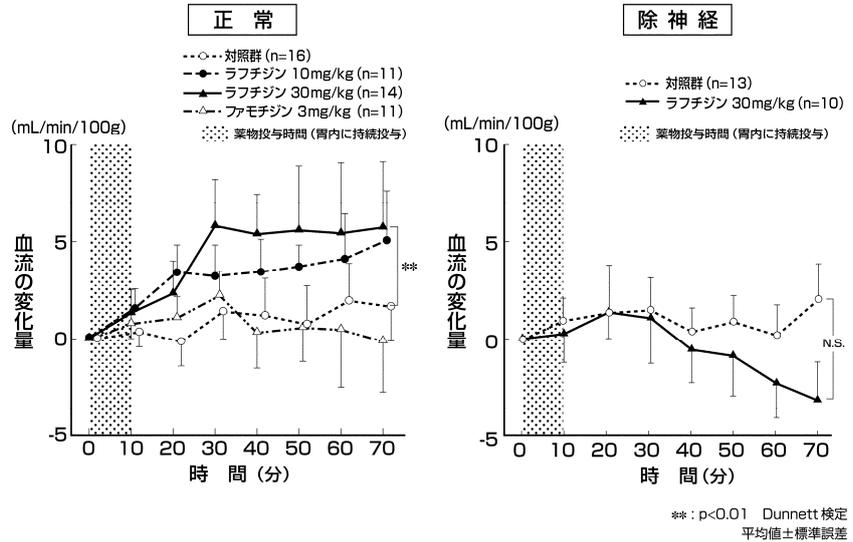
方法: 絶食したラットにラフチジン 10mg/kg 又はファモチジン 1、150mg/kg を経口投与した後に 1%アンモニア水を経口投与した。その後、経時的に胃を摘出し、alcian blue (AB) 染色組織標本作製した。粘膜表面のAB陽性細胞により被覆された部分の比率を胃粘膜再構築の指標とした。カプサイシン感受性知覚神経除神経ラットに対しても同様にラフチジンの作用を検討した。

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¹⁹⁾

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)。

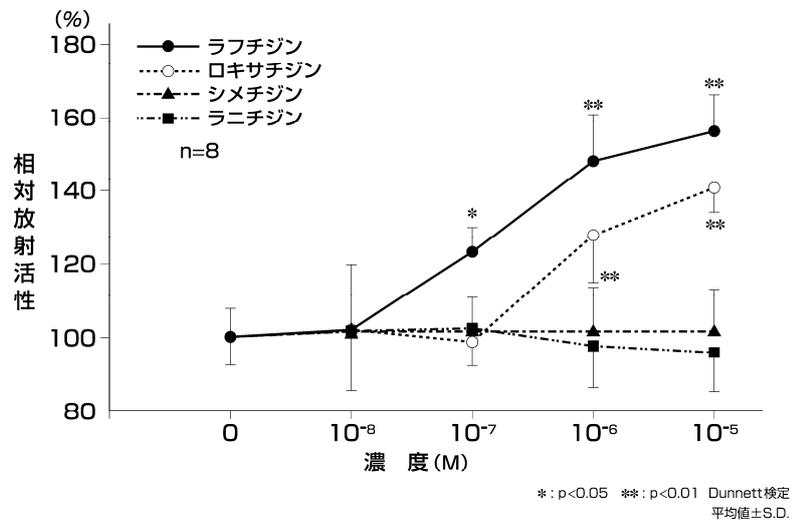


ラフチジン胃内投与の胃粘膜血流増加作用

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プを胃内に挿入し、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^{20~22)}

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

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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）。

1. ヒトでの作用

1) 基礎及び各種刺激胃酸分泌^{23, 26)}

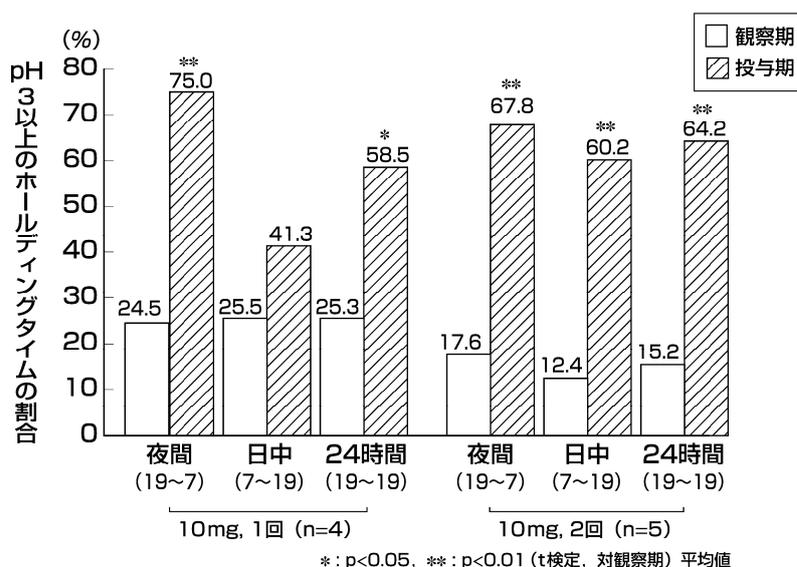
健常成人における、基礎、テトラガストリン刺激剤及びベタゾール塩酸塩刺激剤投与時の2時間胃酸分泌は、10mg 経口投与によりそれぞれ、95.1%、84.0%及び98.3%、ペプシン分泌量はそれぞれ69.2%、46.0%及び86.8%抑制された（それぞれ n=6、6 及び 1）。

2) 夜間胃酸分泌²⁵⁾

健常成人の午後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²⁶⁾

健常成人において、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常成人男子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) 胃粘液増加作用^{27, 28)}

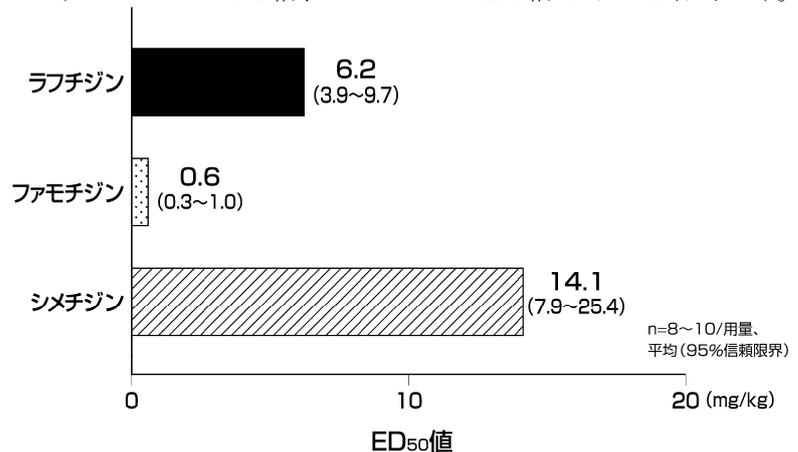
健常成人において、本剤 10mg1 日 2 回 3 日間経口投与により、投与後 1~1.5 時間での胃液中のヘキソサミン量がプラセボ投与と比較し、有意に増加した。また、胃切除予定の患者において、本剤 10mg1 日 2 回 2 週間経口投与により、切除された胃体部の粘液ゲル層のムチン量が非投与の 3 倍に増加した。

なお、胃粘液血流量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²⁹⁾

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)。

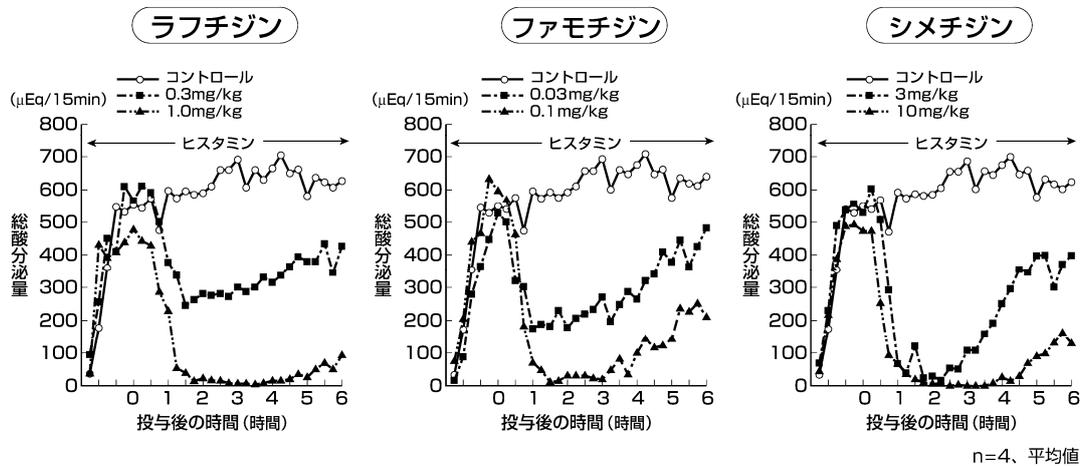
ハイデンハインポーチヌにおける胃酸分泌抑制作用

経口投与後の時間	ED ₅₀ (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^{30, 31)}

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、ED₅₀ 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 ₅₀ (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 ₅₀ (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 ED₅₀ 値を測定した。

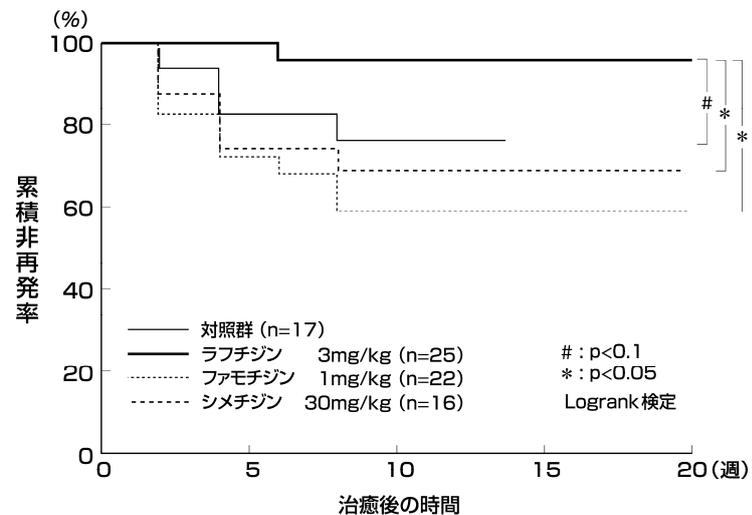
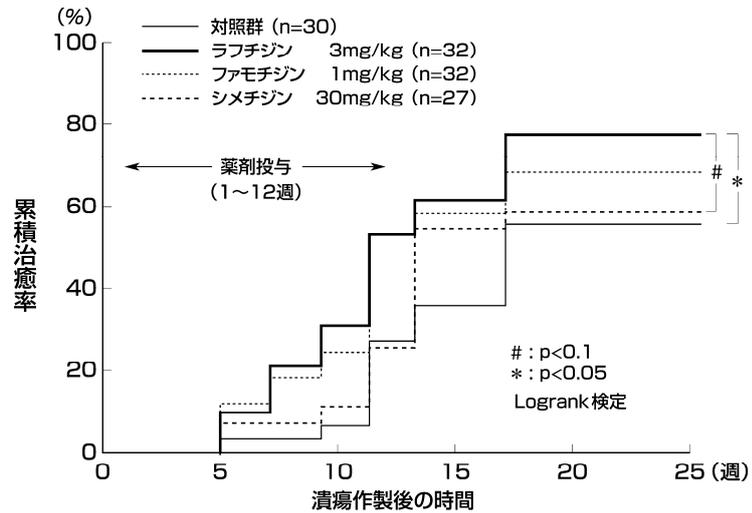
また慢性潰瘍 (酢酸潰瘍) に対して用量依存的に潰瘍面積を縮小させ、抗慢性潰瘍作用を示した (ラット)。

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)

3) 治癒促進作用及び再発抑制作用^{3D)}

慢性潰瘍 (酢酸潰瘍、焼灼潰瘍) 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

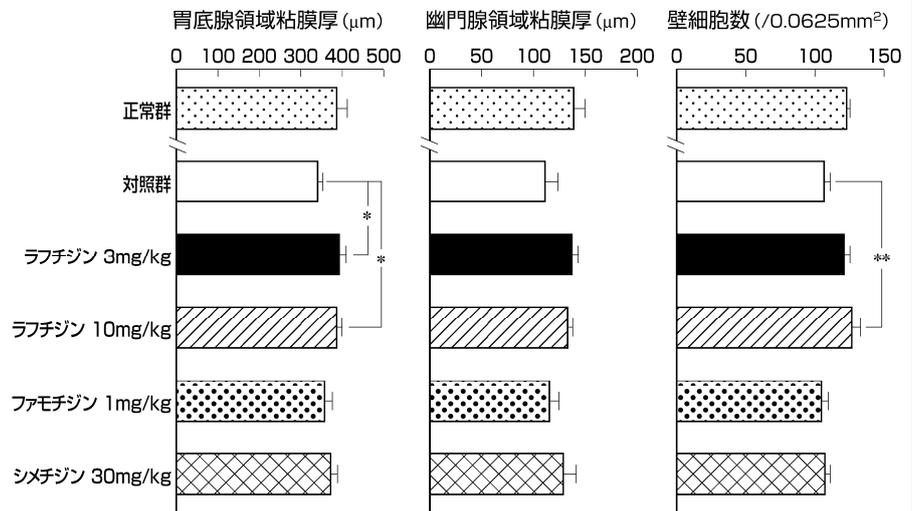
方法：ラットをエーテル麻酔下で開腹し、胃前壁の胃体部と幽門前庭部の境界に氷酢酸を接触させることにより、慢性潰瘍を作製した。潰瘍作製後、1、3、5、7、9、11、13、17、21 及び 25 週にエーテル麻酔下で内視鏡観察を行い、治癒及び再発を判定した。潰瘍の再発については、治癒した個体のみを対象とし、治癒判定後から再発までの期間を考慮した累積非再発率 (Kaplan-Meier 法) で評価した。被験薬は潰瘍作製 1 週後より 1 日 2 回、12 週まで連続投与した。なお、治癒後は投与を 1 日 1 回とした。

VI. 薬効薬理に関する項目

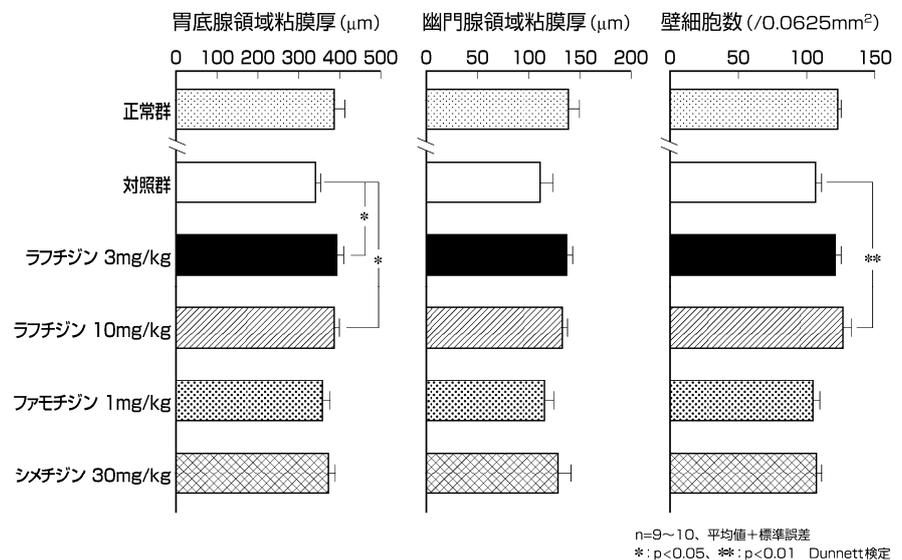
(2) 薬効を裏付ける試験成績 (つづき)

4) 胃炎に対する作用³²⁾

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を作製し、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。

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)

5) 急性胃粘膜病変に対する胃粘膜保護作用³³⁾

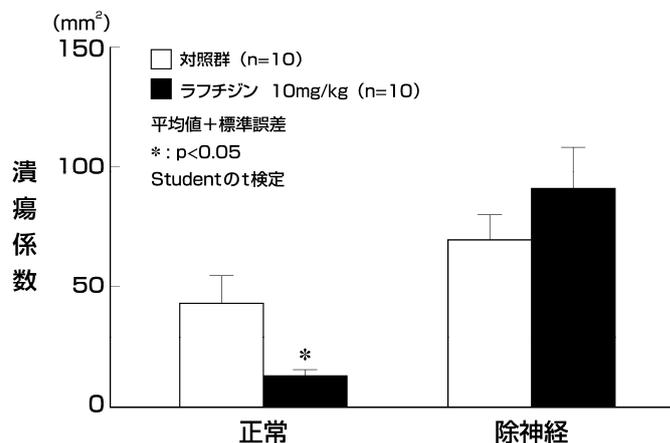
各種胃粘膜壊死物質 (アンモニア、塩酸-エタノール、エタノール、塩酸、塩酸-タウロコール酸) による胃粘膜損傷に対して、胃酸分泌抑制量の 0.5~3.8 倍量で胃粘膜保護作用を示した。ラフチジンは特にアンモニア損傷に対して強い保護作用を示した。しかし、カプサイシン感受性知覚神経除神経ラットではラフチジンの保護作用は認められなかった (ラット)。

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	ファモチジン	シメチジン
胃粘膜保護作用量 ED ₅₀ (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 ₅₀ (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

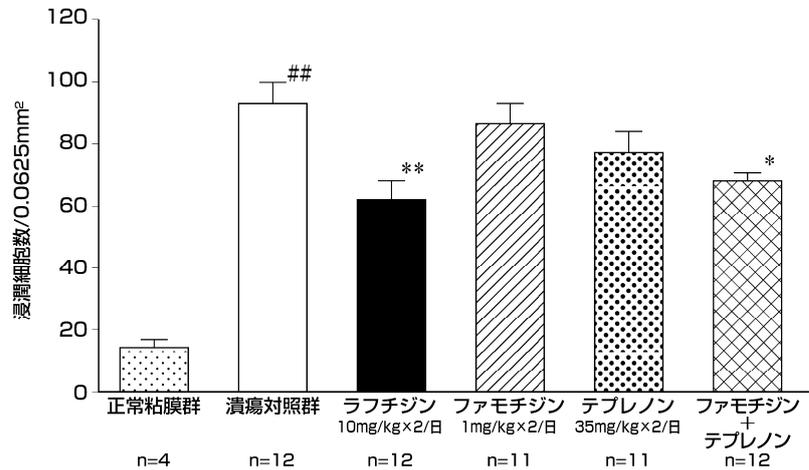
方法：ラットにカプサイシンをあらかじめ大量に前処置することにより、カプサイシン感受性知覚神経を除神経した。除神経及び正常ラットを絶食させたのち、1%アンモニア水を経口投与して胃粘膜損傷を惹起し、60分後に潰瘍係数 (損傷面積) を測定した。ラフチジン 10mg/kg は 1%アンモニア水投与 30分前に経口投与した。

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³⁴⁾

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)。



平均値+標準誤差、##: p<0.01 (Student-t検定、vs正常粘膜群)、
*: p<0.05、**: p<0.01 (Dunnett検定、vs潰瘍対照群)

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。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

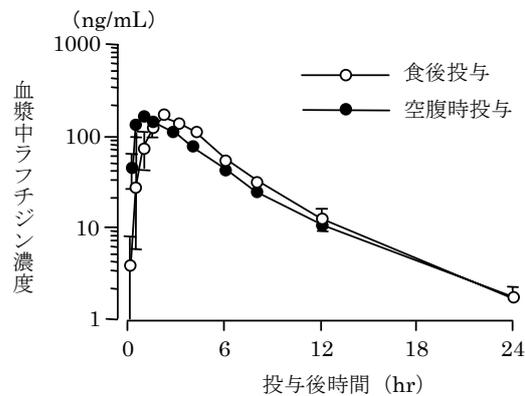
(2) 最高血中濃度到達時間³⁵⁾

2.1±0.2 時間 (健常成人、ラフチジン 10mg、食後投与の Tmax)

(3) 通常用量での血中濃度^{35, 36)}

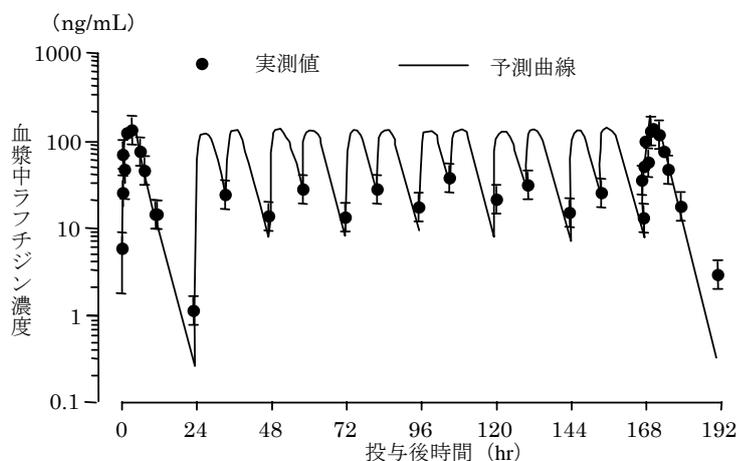
①健常成人³⁵⁾

健常成人男子 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は、下図のような推移を示した。



健常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)

健常成人男子 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。



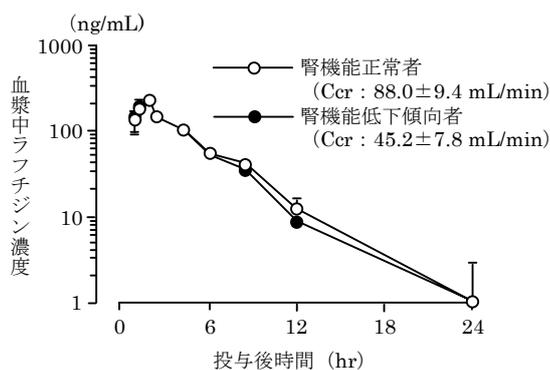
健常成人にラフチジンを 10mg 1 日 2 回 8 日間反復経口投与時の血漿中ラフチジン濃度の予測曲線と実測値
(6 例の平均値±標準誤差)

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 通常用量での血中濃度^{32, 33)}
(つづき)

②高齢者³⁵⁾

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 $88.0 \pm 9.4 \text{ mL/min}$) と腎機能低下傾向者 (5 名、Ccr $20 \sim 60 \text{ mL/min}$ 、平均 $45.2 \pm 7.8 \text{ mL/min}$) でラフチジンの血漿中濃度に差を認めなかった。

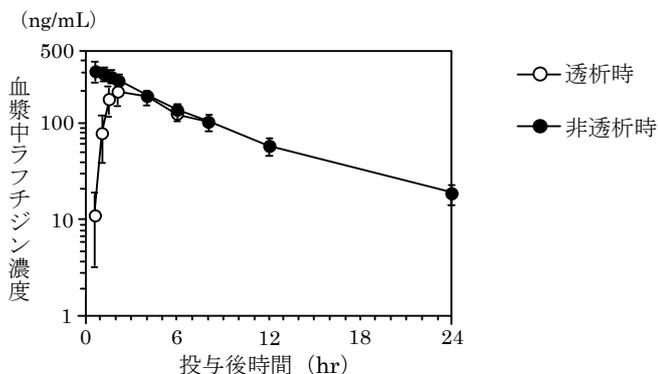


高齢者にラフチジンを 10mg 経口投与時の血漿中ラフチジン濃度

③透析患者³⁶⁾

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_{max} が延長、 C_{max} 、 $AUC_{(0-6hr)}$ が低下した。

また、非透析時では T_{max} 0.8 時間、 C_{max} 336ng/mL、 $T_{1/2}$ 6.71 時間、 $AUC_{(0-24hr)}$ 2278ng · hr/mL であり、健常成人と比べ、 T_{max} は変動しないものの、 C_{max} 、 $T_{1/2}$ がいずれも約 2 倍、 $AUC_{(0-24hr)}$ 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

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 中毒症状を発現する血中濃度	<p>該当資料なし</p> <p>〈参考〉¹⁵⁾</p> <p>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。</p>																																																																																										
2. 薬物速度論的パラメータ ^{35, 36)}	<p style="text-align: center;">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</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">Tmax (hr)</th> <th rowspan="2">Cmax (ng/mL)</th> <th colspan="2">T_{1/2}(hr)</th> <th rowspan="2">AUC₍₀₋₂₄₎ (ng·hr/mL)</th> </tr> <tr> <th>α</th> <th>β</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>食後投与</td> <td>2.1±0.2***</td> <td>167±17</td> <td>1.31±0.35</td> <td>3.79±1.02</td> <td>849±95</td> </tr> <tr> <td>空腹時投与</td> <td>0.8±0.1</td> <td>174±20</td> <td>1.55±0.61</td> <td>3.30±0.39</td> <td>793±85</td> </tr> </tbody> </table> <p>*** : 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)</p> <p style="text-align: center;">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</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与量 mg/日</th> <th rowspan="2">投与回数</th> <th rowspan="2">Tmax (hr)</th> <th rowspan="2">Cmax (ng/mL)</th> <th colspan="2">T_{1/2}(hr)</th> <th rowspan="2">AUC (ng·hr/mL)</th> </tr> <tr> <th>α</th> <th>β</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10mg</td> <td>1</td> <td>3.0±0.4</td> <td>178±26</td> <td>0.82±0.40</td> <td>2.99±0.60</td> <td>895±170¹⁾</td> </tr> <tr> <td>×2</td> <td>14</td> <td>2.4±0.5</td> <td>203±32</td> <td>0.92±0.39</td> <td>3.54±1.17</td> <td>1004±180²⁾</td> </tr> </tbody> </table> <p>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)</p> <p style="text-align: center;">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</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">Ccr (mL/min)</th> <th rowspan="2">Tmax (hr)</th> <th rowspan="2">Cmax (ng/mL)</th> <th colspan="2">T_{1/2}(hr)</th> <th rowspan="2">AUC_(0-24hr) (ng·hr/mL)</th> </tr> <tr> <th>α</th> <th>β</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>腎機能正常者</td> <td>88.0±9.4</td> <td>1.0±0.2</td> <td>195±17</td> <td>0.69±0.48</td> <td>3.05±0.19</td> <td>869±65</td> </tr> <tr> <td>腎機能低下傾向者</td> <td>45.2±7.8</td> <td>1.1±0.2</td> <td>196±23</td> <td>0.94±0.50</td> <td>2.93±0.21</td> <td>853±113</td> </tr> </tbody> </table> <p>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)</p> <p style="text-align: center;">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</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">Tmax (hr)</th> <th rowspan="2">Cmax (ng/mL)</th> <th rowspan="2">T_{1/2} (hr)</th> <th rowspan="2">AUC (ng·hr/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>非透析時</td> <td>0~24 時間の値</td> <td>0.8±0.1</td> <td>336±40</td> <td>6.71±0.30</td> <td>2278±306</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0~6 時間の値</td> <td>0.8±0.1</td> <td>336±40</td> <td>4.37±0.45</td> <td>1264±133</td> </tr> <tr> <td>透析時</td> <td>0~6 時間の値</td> <td>2.6±0.5</td> <td>226±36</td> <td>4.57±0.24</td> <td>853±128</td> </tr> </tbody> </table> <p>透析 : 4 時間 (6 例の平均値±標準誤差)</p>		Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)		AUC ₍₀₋₂₄₎ (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	投与量 mg/日	投与回数	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)		AUC (ng·hr/mL)	α	β	10mg	1	3.0±0.4	178±26	0.82±0.40	2.99±0.60	895±170 ¹⁾	×2	14	2.4±0.5	203±32	0.92±0.39	3.54±1.17	1004±180 ²⁾		Ccr (mL/min)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)		AUC _(0-24hr) (ng·hr/mL)	α	β	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			Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (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
	Tmax (hr)				Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)		AUC ₍₀₋₂₄₎ (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																																																																																						
投与量 mg/日	投与回数	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)		AUC (ng·hr/mL)																																																																																					
				α	β																																																																																						
10mg	1	3.0±0.4	178±26	0.82±0.40	2.99±0.60	895±170 ¹⁾																																																																																					
×2	14	2.4±0.5	203±32	0.92±0.39	3.54±1.17	1004±180 ²⁾																																																																																					
	Ccr (mL/min)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)		AUC _(0-24hr) (ng·hr/mL)																																																																																					
				α	β																																																																																						
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																																																																																					
		Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (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																																																																																						

VII. 薬物動態に関する項目

<p>(1) 吸収速度定数</p> <p>(2) バイオアベイラビリティ</p> <p>(3) 消失速度定数</p> <p>(4) クリアランス</p> <p>(5) 分布容積</p> <p>(6) 血漿蛋白結合率³⁴⁾</p>	<p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <div style="text-align: center;"> <p>ラフチジンのヒト血漿蛋白結合率</p> <table border="1" data-bbox="719 797 1257 1010"> <thead> <tr> <th>添加濃度 (μg/mL)</th> <th>血漿蛋白結合率 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.3</td> <td>88.6±0.4</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>87.7±0.9</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>88.0±1.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>(3例の平均値±標準誤差、<i>in vitro</i>、限外濾過法)</p> </div>	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
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								
<p>3. 吸収³⁷⁾</p>	<p>(1) 吸収部位</p> <p>該当資料なし</p> <p>〈参考〉</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¹⁴C-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〉</p> <p>ラット：90.3% (¹⁴C-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〉</p> <p>¹⁴C-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

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉³⁷⁾

ラットに ¹⁴C-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) 胎児への移行性

該当資料なし

〈参考〉³⁸⁾

妊娠 19 日目ラットに ¹⁴C-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 ¹⁴C-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./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) 乳汁中への移行性

該当資料なし

〈参考〉³⁸⁾

分娩後 10 日目の授乳中ラットに ¹⁴C-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 μg 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 ¹⁴C-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 (μg 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〉³⁷⁾

ラットに ¹⁴C-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〉³⁷⁾

ラットに ¹⁴C-ラフチジンを 10mg/kg 経口投与した組織中放射能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 ¹⁴C-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 ($\mu\text{g eq./ mL}$ 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.	
精巢上部	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)

VII. 薬物動態に関する項目

5. 代謝

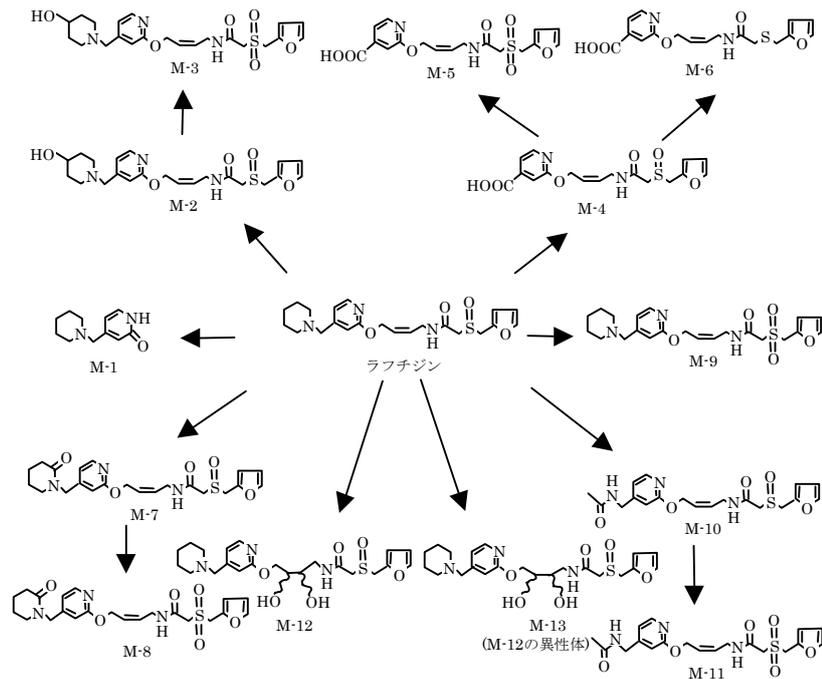
(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：該当資料なし

代謝経路：

〈参考〉 37)

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）。



ラフチジンの推定代謝経路（ラット）

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

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*）。

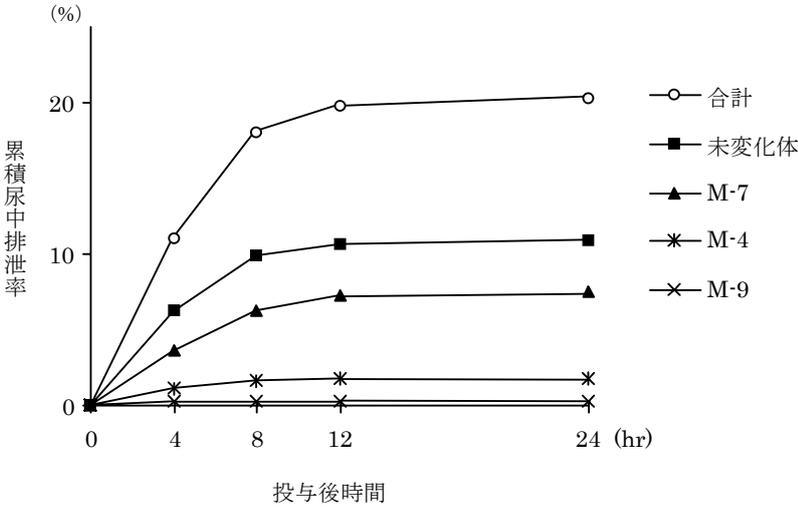
(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

〈参考〉 37)

ラットに ^{14}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。

VII. 薬物動態に関する項目

<p>(4) 代謝物の活性の有無及び比率</p> <p>(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ³⁵⁾</p>	<p>M-9 はラフチジンとほぼ同等の H₂ 受容体拮抗作用 (<i>in vitro</i>) 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。</p> <p>なお、M-7 にはいずれの活性も認められなかった。</p> <p>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。</p> <p>M-9 の T_{max} は 1.2±0.2 (hr)、C_{max} は 22±2 (ng/mL)、AUC₀₋₂₄ (ng·hr/mL) は 210±14 であった (健常成人、ラフチジン 10mg、空腹時投与、6 例の平均値±標準誤差)。</p>																			
<p>6. 排泄</p> <p>(1) 排泄部位</p> <p>(2) 排泄率³⁵⁾</p> <p>(3) 排泄速度³⁵⁾</p>	<p>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³⁵⁾。</p> <p>〈参考〉^{37, 39)}</p> <p>ラット及びイヌに ¹⁴C-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。</p> <p>ヒト尿中からの排泄率は約 20% であった。</p> <p style="text-align: center;">健常成人にラフチジンを 10mg 経口投与時の尿中主代謝物</p> <table border="1" data-bbox="549 1234 1394 1397"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与量</th> <th colspan="5">0~24 時間の尿中代謝物 (投与量に対する%)</th> <th rowspan="2">合計</th> </tr> <tr> <th>未変化体</th> <th>M-1</th> <th>M-4</th> <th>M-7</th> <th>M-9</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10mg/body (空腹時)</td> <td>10.9±1.5</td> <td>N.D.</td> <td>1.7±0.2</td> <td>7.5±0.8</td> <td>0.3±0.1</td> <td>20.3±2.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>N.D.: 定量限界以下 (6 例の平均値±標準誤差)</p>  <p style="text-align: center;">健常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)</p>	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
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														

VII. 薬物動態に関する項目

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析³³⁾

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)

(3) 直接血液灌流

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	設定していない。
2. 禁忌内容とその理由	本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	設定していない。
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	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）
5. 慎重投与内容とその理由	<p>慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 薬物過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 肝障害のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕</p> <p>(3) 腎障害のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕</p> <p>(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）〕</p> <p>(5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>（解説）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。</p>
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	<p>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。</p> <p>（解説）本剤あるいは他の H₂ 受容体拮抗剤で、副作用としてアナフィラキシーショック、血液障害、肝障害、腎障害等が起こることが知られているため。</p>
7. 相互作用 (1) 併用禁忌とその理由 (2) 併用注意とその理由	<p>設定していない。</p> <p>設定していない。</p>
8. 副作用 (1) 副作用の概要	<p>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）</p>

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

(1) 重大な副作用（いずれも頻度不明※）

- 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。
- 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。

2) 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。

頻度 分類	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、好酸球上昇、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	
肝 臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、Al-P上昇、 γ -GTP上昇、LDH上昇	TTT上昇、T-Bil上昇	
腎 臓		BUN上昇、尿タンパク異常	
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		生理遅延、Na ⁺ 上昇、K ⁺ 低下、Cl ⁻ 上昇、血清尿酸値上昇、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。

※ 市販後の自発報告のため頻度不明。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査
値異常一覧

承認時まで及び市販後調査(使用成績調査、特別調査、市販後臨床試験)に
おける副作用発現状況を示した。

副作用発現状況一覧

	承認時まで	市販後調査	合計
評価症例数	1287	9542	10829
副作用発現症例数	32	158	190
副作用発現件数	60	222	282
副作用発現症例率 (%)	2.49	1.66	1.75

副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率 (%)		
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	1 (0.01)	1 (0.01)
膵臓の良性新生物	0	1 (0.01)	1 (0.01)
血液およびリンパ系障害	0	4 (0.04)	4 (0.04)
貧血			
代謝および栄養障害			
高コレステロール血症	0	1 (0.01)	1 (0.01)
高尿酸血症	0	1 (0.01)	1 (0.01)
食欲不振	0	1 (0.01)	1 (0.01)
食欲亢進	0	1 (0.01)	1 (0.01)
高脂血症	0	1 (0.01)	1 (0.01)
精神障害	1 (0.08)	2 (0.02)	3 (0.03)
不眠症	1 (0.08)	2 (0.02)	3 (0.03)
神経系障害	2 (0.16)	12 (0.13)	14 (0.13)
浮動性めまい	0	4 (0.04)	4 (0.04)
味覚異常	0	1 (0.01)	1 (0.01)
頭痛	1 (0.08)	5 (0.05)	6 (0.06)
感覚減退	0	1 (0.01)	1 (0.01)
錯感覚	0	1 (0.01)	1 (0.01)
口の錯感覚	0	1 (0.01)	1 (0.01)
傾眠	1 (0.08)	0	1 (0.01)
心臓障害	1 (0.08)	3 (0.03)	4 (0.04)
心房細動	0	1 (0.01)	1 (0.01)
急性心不全	0	2 (0.02)	2 (0.02)
動悸	1 (0.08)	0	1 (0.01)
血管障害	1 (0.08)	5 (0.05)	6 (0.06)
小脳梗塞	0	1 (0.01)	1 (0.01)
脳血管発作	0	1 (0.01)	1 (0.01)
高血圧	0	1 (0.01)	1 (0.01)
ほてり	1 (0.08)	1 (0.01)	2 (0.02)
潮紅	0	1 (0.01)	1 (0.01)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (0.02)	2 (0.02)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.01)	1 (0.01)
胸水	0	1 (0.01)	1 (0.01)
胃腸障害	5 (0.39)	38 (0.40)	43 (0.40)
十二指腸潰瘍	0	1 (0.01)	1 (0.01)
便秘	3 (0.23)	8 (0.08)	11 (0.10)
下痢	1 (0.08)	8 (0.08)	9 (0.08)
消化不良	0	2 (0.02)	2 (0.02)
腸炎	0	1 (0.01)	1 (0.01)
硬便	1 (0.08)	1 (0.01)	2 (0.02)
胃潰瘍	0	1 (0.01)	1 (0.01)
胃ポリープ	0	1 (0.01)	1 (0.01)
胃腸出血	0	1 (0.01)	1 (0.01)
悪心	0	7 (0.07)	7 (0.06)
胃不快感	0	7 (0.07)	7 (0.06)
嘔吐	0	1 (0.01)	1 (0.01)
口内炎	0	1 (0.01)	1 (0.01)
舌障害	0	1 (0.01)	1 (0.01)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査
値異常一覧
(つづき)

副作用発現状況一覧 (つづき)

副作用の種類	副作用の種類別発現症例 (件数) 率 (%)		
肝胆道系障害	0	16 (0.17)	16 (0.15)
肝不全	0	1 (0.01)	1 (0.01)
肝機能異常	0	10 (0.10)	10 (0.09)
急性肝炎	0	1 (0.01)	1 (0.01)
肝障害	0	4 (0.04)	4 (0.04)
皮膚および皮下組織障害	0	13 (0.14)	13 (0.12)
湿疹	0	1 (0.01)	1 (0.01)
多形紅斑	0	1 (0.01)	1 (0.01)
そう痒症	0	2 (0.02)	2 (0.02)
発疹	0	5 (0.05)	5 (0.05)
紅斑性皮疹	0	1 (0.01)	1 (0.01)
顔面腫脹	0	1 (0.01)	1 (0.01)
蕁麻疹	0	2 (0.02)	2 (0.02)
全身性蕁麻疹	0	1 (0.01)	1 (0.01)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.01)	1 (0.01)
関節炎	0	1 (0.01)	1 (0.01)
腎および尿路障害	0	1 (0.01)	1 (0.01)
腎機能障害	0	1 (0.01)	1 (0.01)
生殖系および乳房障害	1 (0.08)	2 (0.02)	3 (0.03)
遅延月経*	1 (0.20)	0	1 (0.02)
性器出血*	0	1 (0.02)	1 (0.02)
勃起不全*	0	1 (0.02)	1 (0.02)
全身障害および投与局所様態	1 (0.08)	2 (0.02)	3 (0.03)
熱感	1 (0.08)	0	1 (0.01)
発熱	0	1 (0.01)	1 (0.01)
口渇	0	1 (0.01)	1 (0.01)
臨床検査	22 (1.71)	85 (0.89)	107 (0.99)
ALT(GPT)増加	9 (0.70)	26 (0.27)	35 (0.32)
AST(GOT)増加	7 (0.54)	26 (0.27)	33 (0.30)
血中ビリルビン増加	3 (0.23)	7 (0.07)	10 (0.09)
血中クロール増加	2 (0.16)	0	2 (0.02)
血中コレステロール増加	0	1 (0.01)	1 (0.01)
血中クレアチニン増加	0	3 (0.03)	3 (0.03)
血中カルシウム減少	0	1 (0.01)	1 (0.01)
LDH増加	1 (0.08)	10 (0.10)	11 (0.10)
血中カリウム減少	1 (0.08)	0	1 (0.01)
血中ナトリウム増加	1 (0.08)	0	1 (0.01)
BUN増加	1 (0.08)	5 (0.05)	6 (0.06)
血中尿酸増加	2 (0.16)	7 (0.07)	9 (0.08)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.01)	1 (0.01)
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.01)	1 (0.01)
顆粒球数減少	0	1 (0.01)	1 (0.01)
好酸球数増加	1 (0.08)	0	1 (0.01)
γ-GTP増加	5 (0.39)	20 (0.21)	25 (0.23)
ヘマトクリット減少	1 (0.08)	6 (0.06)	7 (0.06)
尿中血陽性	0	1 (0.01)	1 (0.01)
ヘモグロビン減少	0	7 (0.07)	7 (0.06)
肝機能検査値異常	0	1 (0.01)	1 (0.01)
血小板数減少	0	7 (0.07)	7 (0.06)
総蛋白減少	0	3 (0.03)	3 (0.03)
赤血球数減少	1 (0.08)	8 (0.08)	9 (0.08)
チモール混濁反応異常	1 (0.08)	0	1 (0.01)
白血球数減少	1 (0.08)	3 (0.03)	4 (0.04)
白血球数増加	3 (0.23)	5 (0.05)	8 (0.07)
血小板数増加	0	1 (0.01)	1 (0.01)
尿中蛋白陽性	2 (0.16)	3 (0.03)	5 (0.05)
ALP増加	6 (0.47)	10 (0.10)	16 (0.15)

*: 特定の性に帰属する副作用については、副作用の種類別発現症例(件数)率の計算の分母を該当する性別の例数とした。

【事象名の置換等により副作用発現頻度を算出したもの】

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発現件数及び発現頻度を算出した。

*: 使用成績調査における貧血4例(ヘモグロビン減少4件、赤血球数減少及びヘマトクリット減少各3件を加えた)。

*: 使用成績調査及び特別調査における肝機能異常10例、使用成績調査における肝障害4例、急性肝炎1例、臨床検査における肝機能検査値異常1例の計16例(ALT(GPT)増加及びAST(GOT)増加各14件、γ-GTP増加8件、ALP増加及びLDH増加各3件を加えた)。

*: 使用成績調査における腎機能障害1例(BUN増加及び血中クレアチニン増加各1件を加えた)。

(再審査終了時)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<p>(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度</p> <p>(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法</p>	<p>患者背景別の副作用発現頻度は以下の通りであった（承認時まで）。</p> <p style="text-align: center;">患者背景別副作用発生頻度（承認時まで）</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>背景因子</th> <th>評価例数</th> <th>副作用例数 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="6">診断名別</td> <td>胃潰瘍</td> <td>337</td> <td>21 (6.2)</td> </tr> <tr> <td>十二指腸潰瘍</td> <td>245</td> <td>3 (1.2)</td> </tr> <tr> <td>胃炎</td> <td>404</td> <td>7 (1.7)</td> </tr> <tr> <td>麻酔前投薬</td> <td>239</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>吻合部潰瘍</td> <td>15</td> <td>1 (6.7)</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>47</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">性別</td> <td>男</td> <td>777</td> <td>21 (2.7)</td> </tr> <tr> <td>女</td> <td>510</td> <td>11 (2.2)</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">年齢別</td> <td>～29歳</td> <td>178</td> <td>3 (1.7)</td> </tr> <tr> <td>30～49歳</td> <td>487</td> <td>12 (2.5)</td> </tr> <tr> <td>50～64歳</td> <td>422</td> <td>11 (2.6)</td> </tr> <tr> <td>65～74歳</td> <td>155</td> <td>5 (3.2)</td> </tr> <tr> <td>75歳～</td> <td>45</td> <td>1 (2.2)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">合併症有無別</td> <td>合併症あり</td> <td>357</td> <td>7 (2.0)</td> </tr> <tr> <td>合併症なし</td> <td>930</td> <td>25 (2.7)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">併用薬有無別</td> <td>併用薬あり</td> <td>399</td> <td>2 (0.5)</td> </tr> <tr> <td>併用薬なし</td> <td>888</td> <td>30 (3.4)</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">1日投与量別</td> <td>5mg</td> <td>80</td> <td>2 (2.5)</td> </tr> <tr> <td>10mg</td> <td>521</td> <td>3 (0.6)</td> </tr> <tr> <td>20mg</td> <td>603</td> <td>24 (4.0)</td> </tr> <tr> <td>40mg</td> <td>82</td> <td>3 (3.7)</td> </tr> <tr> <td>60mg</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">投与期間別</td> <td><3日</td> <td>243</td> <td>2 (0.8)</td> </tr> <tr> <td>3日 ≤ <4週</td> <td>528</td> <td>11 (2.1)</td> </tr> <tr> <td>4週 ≤ <10週</td> <td>496</td> <td>19 (3.8)</td> </tr> <tr> <td>10週 ≤</td> <td>20</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>注 意：1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。 2) 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。 3) 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。 4) 発疹、蕁麻疹、痒痒が現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。</p> <p>試験法：特になし。</p>	背景因子	評価例数	副作用例数 (%)	診断名別	胃潰瘍	337	21 (6.2)	十二指腸潰瘍	245	3 (1.2)	胃炎	404	7 (1.7)	麻酔前投薬	239	0	吻合部潰瘍	15	1 (6.7)	その他	47	0	性別	男	777	21 (2.7)	女	510	11 (2.2)	年齢別	～29歳	178	3 (1.7)	30～49歳	487	12 (2.5)	50～64歳	422	11 (2.6)	65～74歳	155	5 (3.2)	75歳～	45	1 (2.2)	合併症有無別	合併症あり	357	7 (2.0)	合併症なし	930	25 (2.7)	併用薬有無別	併用薬あり	399	2 (0.5)	併用薬なし	888	30 (3.4)	1日投与量別	5mg	80	2 (2.5)	10mg	521	3 (0.6)	20mg	603	24 (4.0)	40mg	82	3 (3.7)	60mg	1	0	投与期間別	<3日	243	2 (0.8)	3日 ≤ <4週	528	11 (2.1)	4週 ≤ <10週	496	19 (3.8)	10週 ≤	20	0
背景因子	評価例数	副作用例数 (%)																																																																																							
診断名別	胃潰瘍	337	21 (6.2)																																																																																						
	十二指腸潰瘍	245	3 (1.2)																																																																																						
	胃炎	404	7 (1.7)																																																																																						
	麻酔前投薬	239	0																																																																																						
	吻合部潰瘍	15	1 (6.7)																																																																																						
	その他	47	0																																																																																						
性別	男	777	21 (2.7)																																																																																						
	女	510	11 (2.2)																																																																																						
年齢別	～29歳	178	3 (1.7)																																																																																						
	30～49歳	487	12 (2.5)																																																																																						
	50～64歳	422	11 (2.6)																																																																																						
	65～74歳	155	5 (3.2)																																																																																						
	75歳～	45	1 (2.2)																																																																																						
合併症有無別	合併症あり	357	7 (2.0)																																																																																						
	合併症なし	930	25 (2.7)																																																																																						
併用薬有無別	併用薬あり	399	2 (0.5)																																																																																						
	併用薬なし	888	30 (3.4)																																																																																						
1日投与量別	5mg	80	2 (2.5)																																																																																						
	10mg	521	3 (0.6)																																																																																						
	20mg	603	24 (4.0)																																																																																						
	40mg	82	3 (3.7)																																																																																						
	60mg	1	0																																																																																						
投与期間別	<3日	243	2 (0.8)																																																																																						
	3日 ≤ <4週	528	11 (2.1)																																																																																						
	4週 ≤ <10週	496	19 (3.8)																																																																																						
	10週 ≤	20	0																																																																																						
<p>9. 高齢者への投与</p>	<p>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。</p>																																																																																								
<p>10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p>	<p>(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。〕</p>																																																																																								
<p>11. 小児等への投与</p>	<p>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。〕</p>																																																																																								
<p>12. 臨床検査結果に及ぼす影響</p>	<p>設定していない。</p>																																																																																								

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

13. 過量投与	該当資料なし
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>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。〕</p> </div>
15. その他の注意	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>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。</p> </div>

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理⁴⁰⁾

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。

(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 $3 \times 10^{-5}\text{M}$ 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 $2.42 \sim 2.68$ 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 $9.5 \times 10^{-3}\text{M}$ 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 $3 \times 10^{-5}\text{M}$ 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低下させ、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。

(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。

IX. 非臨床試験に関する項目

2. 毒 性

(1) 単回投与毒性試験

41, 42)

LD₅₀ 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

43~46)

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) 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) 47)

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) 48, 49)

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 F₁ 及び F₂、出生児 F₁ 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 F₁ 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) 50)

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 F₁ 及び胎児 F₂ の無毒性量は 300mg/kg/日と推定された。

IX. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊毒性

1) 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。

2) 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。

3) 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にごん原性は認められなかった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）
2. 貯法・保存条件	貯法：室温保存、気密容器
3. 薬剤取扱い上の注意点	<p>(1) 取扱い上の注意。</p> <p>〈注意〉30℃相対湿度75%、白色蛍光灯（500Lux）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>
4. 承認条件	該当しない
5. 包装	<p>ストガー錠 5 PTP包装：100錠（10錠×10） 1,000錠（10錠×100）</p> <p>ストガー錠 10 PTP包装：100錠（10錠×10） 1,000錠（10錠×100） 1,400錠（14錠×100）</p> <p>ストガー錠 10 バラ包装：500錠</p>
6. 同一成分・同効薬	<p>同一成分薬：プロテカジン錠5、プロテカジン錠10</p> <p>同効薬：シメチジン、ファモチジン、ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩、ラニチジン塩酸塩、ニザチジン</p>
7. 国際誕生年月日	2000年1月18日
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	<p>ストガー錠5 製造承認年月日：2000年1月18日 承認番号：21200AMZ00027000</p> <p>ストガー錠10 製造承認年月日：2000年1月18日 承認番号：21200AMZ00028000</p>
9. 薬価基準収載年月日	<p>ストガー錠5 2000年4月14日</p> <p>ストガー錠10 2000年4月14日</p>
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない

X. 取扱い上の注意等に関する項目

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	2009年3月30日 承認事項の変更なし
12. 再審査期間	2000年1月18日 ～ 2006年1月17日 (終了)
13. 長期投与の可否	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。
14. 厚生省薬価基準収載医薬品コード	ストガー錠 5 : 2325006F1028 ストガー錠 10 : 2325006F2024
15. 保険給付上の注意	なし

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 森賀本幸ほか：臨床医薬 11, Suppl. 4, 3 (1995) 1998年改訂
- 2) 森賀本幸ほか：臨床医薬 11, Suppl. 4, 23 (1995) 1998年改訂
- 3) 三好秋馬ほか：臨床医薬 11, Suppl. 4, 97 (1995) 1998年改訂
- 4) 三好秋馬ほか：臨床医薬 11, Suppl. 4, 113 (1995) 1998年改訂
- 5) 野口純一ほか：臨床医薬 11, Suppl. 4, 159 (1995) 1998年改訂
- 6) 三輪 剛ほか：臨床医薬 11, Suppl. 4, 63 (1995) 1998年改訂
- 7) 松尾 裕ほか：臨床医薬 14, 2085 (1998)
- 8) 松尾 裕ほか：臨床医薬 14, 2103 (1998)
- 9) 三好秋馬ほか：臨床医薬 14, 2121 (1998)
- 10) 野口純一ほか：臨床医薬 11, 2143 (1995)
- 11) 中澤三郎ほか：臨床医薬 11, Suppl. 4, 35 (1995) 1998年改訂
- 12) 森 治樹：臨床医薬 11, Suppl. 4, 87 (1995) 1998年改訂
- 13) 三輪 剛ほか：臨床医薬 11, Suppl. 4, 49 (1995) 1998年改訂
- 14) 早川 滉：臨床医薬 11, Suppl. 4, 75 (1995) 1998年改訂
- 15) 三輪 剛ほか：臨床医薬 11, 1177 (1995)
- 16) ラフチジン再審査申請資料
- 17) 稲葉二郎ほか：日薬理誌 105, 231 (1995)
- 18) 小野寺禎良ほか：実験潰瘍 25, 217 (1998)
- 19) 柴田昌裕ほか：実験潰瘍 24, 33 (1997)
- 20) Ichikawa, T et al. : Eur J Pharmacol 251, 107 (1994)
- 21) Ichikawa, T et al. : Life Sci 54, 159 (1994)
- 22) 鹿兒島正豊ほか：日薬理誌 104, 379 (1994)
- 23) 森 治樹ほか：臨床医薬 11, 1381 (1995)
- 24) 森 治樹ほか：臨床医薬 11, 1395 (1995)
- 25) 森 治樹ほか：臨床医薬 11, 1409 (1995)
- 26) 谷 礼夫ほか：臨床医薬 11, 1667 (1995)
- 27) 森 治樹ほか：消化器の臨床 5, 200 (2002)
- 28) Ichikawa, T et al.: J Gastroenterol Hepatol 22, 1800 (2007)
- 29) Shibata, M et al. : Eur J Pharmacol 235, 245 (1993)
- 30) 山浦哲明ほか：日薬理誌 99, 401 (1992)
- 31) 小野寺禎良ほか：日薬理誌 111, 167 (1998)
- 32) 小野寺禎良ほか：日薬理誌 109, 31 (1997)
- 33) Onodera, S et al. : Jpn J Pharmacol 68, 161 (1995)
- 34) 小野寺禎良ほか：実験潰瘍 26, 75 (1999)
- 35) 春木左千夫ほか：薬理と治療 23, 3049 (1995)
- 36) 古橋三義ほか：透析会誌 35, 35 (2002)
- 37) 奥野武彦ほか：薬理と治療 23, 2279 (1995)
- 38) 奥野武彦ほか：薬理と治療 23, 2299 (1995)
- 39) 奥野武彦ほか：薬理と治療 23, 3041 (1995)

XI. 文 献

1. 引用文献（つづき）	40) 道善公美ほか：応用薬理 50, 399 (1995) 41) 赤松 博ほか：応用薬理 50, 143 (1995) 42) 小林和雄ほか：応用薬理 50, 417 (1995) 43) 赤松 博ほか：応用薬理 50, 149 (1995) 44) 小林和雄ほか：応用薬理 50, 421 (1995) 45) Broadmeadow, A et al. : 応用薬理 50, 167 (1995) 46) 小林和雄ほか：応用薬理 50, 439 (1995) 47) 赤松 博ほか：応用薬理 50, 185 (1995) 48) 赤松 博ほか：応用薬理 50, 193 (1995) 49) 赤松 博ほか：応用薬理 50, 391 (1995) 50) 赤松 博ほか：応用薬理 50, 209 (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—」 竹内孝治ほか：治療 81, 2179 (1999)

XII. 参考資料

主な外国での発売状況	ラフチジンは海外では発売されていない。
------------	---------------------

XIII. 備 考

その他の関連資料	
----------	--

MEMO

MEMO

MEMO

