

使用上の注意改訂のお知らせ

2012年10月

東和薬品株式会社

プロトンポンプ・インヒビター

ラベプラゾールNa錠10mg「トーフ」 ラベプラゾールNa錠20mg「トーフ」

《ラベプラゾールナトリウム錠》

このたび、標記製品の「使用上の注意」を改訂いたしましたのでお知らせ申し上げます。
なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには日数を要する場合がございますので、
今後のご使用に際しましては、下記内容にご留意くださいますようお願い申し上げます。

1. 改訂内容

改訂後（下線部改訂）	改訂前																		
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>1) (省略：現行のとおり)</p> <p>2) <u>アタザナビル硫酸塩、リルピピリン塩酸塩</u>を投与中の患者（「相互作用」の項参照）</p>	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>1) (省略)</p> <p>2) アタザナビル硫酸塩を投与中の患者（「相互作用」の項参照）</p>																		
<p>3. 相互作用</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">薬剤名等</th> <th style="width: 33%;">臨床症状・措置方法</th> <th style="width: 42%;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">(省略：現行のとおり)</td> </tr> <tr> <td><u>リルピピリン塩酸塩 エジュラント</u></td> <td><u>リルピピリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。</u></td> <td><u>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。</u></td> </tr> </tbody> </table> <p>2) 併用注意（併用に注意すること） (省略：現行のとおり)</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	(省略：現行のとおり)			<u>リルピピリン塩酸塩 エジュラント</u>	<u>リルピピリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。</u>	<u>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。</u>	<p>3. 相互作用</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">薬剤名等</th> <th style="width: 33%;">臨床症状・措置方法</th> <th style="width: 42%;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">(省略)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">(記載なし)</td> </tr> </tbody> </table> <p>2) 併用注意（併用に注意すること） (省略)</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	(省略)			(記載なし)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																	
(省略：現行のとおり)																			
<u>リルピピリン塩酸塩 エジュラント</u>	<u>リルピピリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。</u>	<u>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。</u>																	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																	
(省略)																			
(記載なし)																			

改訂後（下線部改訂）	改訂前（点線部削除）												
<p>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。</p> <p>1) 重大な副作用(頻度不明) (省略：現行のとおり)</p> <p>2) 重大な副作用（類薬） 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) (省略：現行のとおり)</p> <p>(2) (省略：現行の(3)のとおり)</p> <p>3) その他の副作用 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。</p> <table border="1" data-bbox="213 846 807 1144"> <tr> <td></td> <td>頻度不明</td> </tr> <tr> <td colspan="2">(省略：現行のとおり)</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>総コレステロール・中性脂肪・BUN上昇、蛋白尿、血中TSH増加、浮腫、けん怠感、発熱、脱毛症、しびれ感、CK(CPK)上昇、かすみ目、目のちらつき、関節痛、筋肉痛、高アンモニア血症、<u>低マグネシウム血症</u>、女性化乳房</td> </tr> </table>		頻度不明	(省略：現行のとおり)		その他	総コレステロール・中性脂肪・BUN上昇、蛋白尿、血中TSH増加、浮腫、けん怠感、発熱、脱毛症、しびれ感、CK(CPK)上昇、かすみ目、目のちらつき、関節痛、筋肉痛、高アンモニア血症、 <u>低マグネシウム血症</u> 、女性化乳房	<p>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。</p> <p>1) 重大な副作用(頻度不明) (省略)</p> <p>2) 重大な副作用（類薬） 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) (省略)</p> <p>(2) <u>血管浮腫、気管支痙攣</u>：血管浮腫、気管支痙攣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。</p> <p>(3) (省略)</p> <p>3) その他の副作用 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。</p> <table border="1" data-bbox="841 846 1434 1144"> <tr> <td></td> <td>頻度不明</td> </tr> <tr> <td colspan="2">(省略)</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>総コレステロール・中性脂肪・BUN上昇、蛋白尿、血中TSH増加、浮腫、けん怠感、発熱、脱毛症、しびれ感、CK(CPK)上昇、かすみ目、目のちらつき、関節痛、筋肉痛、高アンモニア血症、女性化乳房</td> </tr> </table>		頻度不明	(省略)		その他	総コレステロール・中性脂肪・BUN上昇、蛋白尿、血中TSH増加、浮腫、けん怠感、発熱、脱毛症、しびれ感、CK(CPK)上昇、かすみ目、目のちらつき、関節痛、筋肉痛、高アンモニア血症、女性化乳房
	頻度不明												
(省略：現行のとおり)													
その他	総コレステロール・中性脂肪・BUN上昇、蛋白尿、血中TSH増加、浮腫、けん怠感、発熱、脱毛症、しびれ感、CK(CPK)上昇、かすみ目、目のちらつき、関節痛、筋肉痛、高アンモニア血症、 <u>低マグネシウム血症</u> 、女性化乳房												
	頻度不明												
(省略)													
その他	総コレステロール・中性脂肪・BUN上昇、蛋白尿、血中TSH増加、浮腫、けん怠感、発熱、脱毛症、しびれ感、CK(CPK)上昇、かすみ目、目のちらつき、関節痛、筋肉痛、高アンモニア血症、女性化乳房												
<p>9. その他の注意 1)～4) (省略：現行のとおり)</p> <p>5) <u>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。</u></p>	<p>9. その他の注意 1)～4) (省略)</p>												

3ページ以降に改訂後の「使用上の注意」を記載しておりますので、併せてご参照ください。

2. 改訂理由

「禁忌」「相互作用 併用禁忌」の項（自主改訂）

国内において、リルピビリン塩酸塩製剤が新たに販売され、本剤との相互作用としてリルピビリン塩酸塩の作用を減弱させるおそれがあることから、追記致しました。

「副作用 重大な副作用（類薬）」の項（自主改訂）

類薬であるオメプラゾールにて、「血管浮腫、気管支痙攣」が「重大な副作用 ショック、アナフィラキシー様症状」の記載に包括されました。本剤ではすでに「重大な副作用」に「ショック、アナフィラキシー様症状」の記載があることから、「重大な副作用（類薬）」から「血管浮腫、気管支痙攣」を削除致しました。

「副作用 その他の副作用」の項（自主改訂）

PPI 投与患者において、「低マグネシウム血症」が報告されていることから、追記致しました。

なお、弊社製剤：ラベプラゾール Na 錠 10mg / 20mg 「トワ」においては、「低マグネシウム血症」の副作用報告は現時点ではありません。

「その他の注意」の項（自主改訂）

海外における複数の観察研究で、PPI 投与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ことから追記致しました。

今回の改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会の医薬品安全対策情報（DSU）No. 214（2012年11月）に掲載される予定です。

■使用上の注意（改訂項目のみ記載）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) 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）

【効能・効果に関連する使用上の注意】

現行のとおり

【用法・用量に関連する使用上の注意】

現行のとおり

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

現行のとおり

2. 重要な基本的注意

現行のとおり

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	アタザナビルの作用が減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内 pH が上昇し、アタザナビルの溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内 pH が上昇し、リルピピリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピピリンの血中濃度が低下することがある。

2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン メチルジゴキシン	相手薬剤の血中濃度が上昇することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内 pH が上昇し、相手薬剤の吸収を促進する。
イトラコナゾール ゲフィチニブ	相手薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内 pH が上昇し、相手薬剤の吸収を抑制するおそれがある。
水酸化アルミニウム シウム含有の制酸剤	ラベプラゾールナトリウム製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。	

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、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状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。

■使用上の注意（改訂項目のみ記載）

- (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) 急性腎不全、間質性腎炎：急性腎不全、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）

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

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、そう痒感、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

	頻度不明
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、γ-GTP 上昇、LDH 上昇、総ビリルビン 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、腹痛、苦味、口内炎、カンジダ症、胃もたれ、口渇、食欲不振、鼓腸、舌炎、嘔吐
精神神経系	頭痛、めまい、ふらつき、眠気、四肢脱力、知覚鈍麻、握力低下、口のもつれ、失見当識、せん妄、昏睡
その他	総コレステロール・中性脂肪・BUN 上昇、蛋白尿、血中TSH 増加、浮腫、けん怠感、発熱、脱毛症、しびれ感、CK (CPK) 上昇、かすみ目、目のちらつき、関節痛、筋肉痛、高アンモニア血症、 <u>低マグネシウム血症</u> 、 <u>女性化乳房</u>

5. 高齢者への投与

現行のとおり

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

現行のとおり

7. 小児等への投与

現行のとおり

8. 適用上の注意

現行のとおり

9. その他の注意

- ラットに 5 mg/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 25 mg/kg 以上）で甲状腺重量及び血中サイロキシンの増加が報告されているので、使用にあたっては甲状腺機能に注意する。
- ラベプラゾールナトリウム製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。