

オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾールナトリウム

資料 9-1	成分情報等	
	・オメプラゾール	p. 3
	・ランソプラゾール	p. 20
	・ラベプラゾールナトリウム	p. 40
資料 9-2	関係医学会・医会見解	p. 57
資料 9-3	日本 OTC 医薬品協会見解	p. 63
参考資料 1	医薬品インタビューフォーム	
	・オメプラゾール	p. 69
	・ランソプラゾール	p. 107
	・ラベプラゾールナトリウム	p. 167
参考資料 2	胃食道逆流症（GERD）診療ガイドライン	p. 217
参考資料 3	胃食道逆流症（GERD）診療ガイドライン 2015 改訂第 2 版	p. 221
参考資料 4	消化性潰瘍診療ガイドライン	p. 233
参考資料 5	機能性消化管疾患診療ガイドライン 2014 －機能性ディスペプシア（FD）	p. 252
<海外添付文書>		
○オメプラゾール		
・英国添付文書		p. 257
（仮訳）		p. 263
・仏国添付文書		p. 270
（仮訳）		p. 278
・独国添付文書		p. 288
（仮訳）		p. 290
・米国添付文書		p. 299
（仮訳）		p. 300
○ラベプラゾールナトリウム		
・豪州添付文書		p. 303
（仮訳）		p. 312

スイッチ OTC 医薬品の候補となる成分の成分情報等

1. 要望内容に関連する事項

要望番号	H28-11	
要望内容	成分名 (一般名)	オメプラゾール
	効能・効果	胸やけ（胃酸の逆流）、胃痛、もたれ、むかつき
医療用医薬品の情報	販売名	オメプラール錠 10 (投与経路：経口) (剤形：腸溶性フィルムコーティング錠)
	効能・効果	○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群 ○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
	用法・用量	○胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群 通常、成人にはオメプラゾールとして 1 日 1 回 20mg を経口投与する。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 週間での投与とする。 ○逆流性食道炎 通常、成人にはオメプラゾールとして 1 日 1 回 20mg を経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。 さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 日 1 回 10～20mg を経口投与する。 ○非びらん性胃食道逆流症 通常、成人にはオメプラゾールとして 1 日 1 回 10mg を経口投与する。なお、通常、4 週間までの投与とする。 ○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 通常、成人にはオメプラゾールとして 1 回 20mg、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、成人にはオメプラゾールとして 1 回 20mg、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。
	会社名	アストラゼネカ株式会社

2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

医療用医薬品 の特徴・概要	承認年月日	・1991年1月18日（旧販売名）：オメプラール錠（胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群、逆流性食道炎） →2001年1月19日「オメプラール錠 20」に販売名変更 ・2000年12月12日（オメプラール錠 10） ○効能・効果の追加あり ・2002年4月11日（胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助） ・2007年5月24日（非びらん性胃食道逆流症） ・2010年6月18日（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におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助） ・2013年2月21日（ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助） ○用法・用量の追加変更あり ・2007年1月31日（クラリスロマイシン用量の変更） ・2007年8月23日（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、オメプラゾール、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールを用いる除菌療法の追記）
	再審査期間	・オメプラール錠 6年間（1991年1月18日～1997年1月17日） ・再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法に対する用法用量 4年間（2000年12月12日～2004年12月11日） ・胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 4年間（2002年4月11日～2006年4月10日）
	再審査結果 通知日	・オメプラール錠 1999年3月3日 ・再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法 2008年6月17日 ・ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 2009年3月30日

	再審査結果	薬事法第14条第2項第3号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。
	開発の経緯 ¹⁾	スウェーデンのアストラグループ・Astra Hässle 社（現 AstraZeneca 社）は、1967 年（昭和 42 年）より従来のもとは異なる新しい作用機序による胃酸分泌抑制剤をめざして研究を進めた結果、ベンズイミダゾール誘導体が強力かつ持続的な胃酸分泌抑制作用を持っていることを発見した。 さらにこれらの誘導体の作用機序を詳細に研究したところ、本誘導体が、胃酸分泌の最終過程においてプロトンポンプと呼ばれる酵素、H^+, K^+-ATPase を阻害することにより強力な胃酸分泌抑制作用を示すことが明らかにされ、1979 年（昭和 54 年）、一連の誘導体の中からこれまでにない強力な胃酸分泌抑制剤としてオメプラゾールが選ばれた。 1982 年（昭和 57 年）より藤沢アストラ株式会社（現アストラゼネカ株式会社）、他 2 社と共同でオメプラゾール製剤の前臨床試験を開始し、その後臨床試験により本剤の 1 日 1 回 20mg での有効性、安全性が確認され、1991 年（平成 3 年）1 月に製造承認を取得し発売するに至った。 その後の開発経緯は下記のとおりである。 2000 年（平成 12 年）12 月：「再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法」の用法・用量追加 2001 年（平成 13 年）2 月：オメプラール錠 10 の剤形追加 2007 年（平成 19 年）5 月：「非びらん性胃食道逆流症」の効能・効果、用法・用量追加（オメプラール錠 10） 2013 年（平成 25 年）2 月：「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」の効能・効果、用法・用量追加
	治療学的・製剤学的特性 ¹⁾	① 世界初のプロトンポンプ・インヒビター ② 24 時間安定した胃酸分泌抑制作用 ③ 高い内視鏡的治癒率 ④ 自覚症状の早期改善 ⑤ ヘリコバクター・ピロリ除菌療法において、一次・二次除菌のいずれにおいても高い除菌効果実現 ⑥ ○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： 副作用発現率は 1.86%（283 例/15,180 例：承認時まで

		及び再審査終了時) 調査対象 15,180 例において認められた主な副作用は、ALT (GPT) 上昇 57 件 (0.38%)、AST (GOT) 上昇 32 件 (0.21%) 等の肝障害、下痢・軟便 27 件 (0.18%)、白血球減少 (症) 27 件 (0.18%)、発疹 13 件 (0.09%)、便秘 12 件 (0.08%)、BUN 上昇 10 件 (0.07%) 等であった。(承認時まで及び再審査終了時の集計) また、重大な副作用としてショック、アナフィラキシー、汎血球減少症、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全、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)、視力障害、間質性腎炎、急性腎不全、低ナトリウム血症、間質性肺炎、横紋筋融解症、錯乱状態が報告されている。 ○逆流性食道炎 (維持療法) : 維持療法の総症例数 1,435 例中 53 例 (3.7%) に副作用が認められている。(再審査終了時の集計) ○非びらん性胃食道逆流症 : 国内で行われた試験では、226 例中 9 例 (4.0%) に副作用が認められている。(承認時までの集計) ○胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 : 国内で行われた試験 (オメプラゾール、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) では、総症例数 513 例中 273 例 (53.2%) に副作用が認められている。主な副作用は、下痢 (軟便を含む) 175 例 (34.1%)、味覚異常 (苦味、酸味を含む) 67 例 (13.1%) であった。(承認時まで及び製造販売後臨床試験終了時の集計) 市販後の高齢者に対する特定使用成績調査 (オメプラゾール、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) では、473 例中 40 例 (8.5%) に副作用が認められている。主な副作用は、下痢 21 例 (4.4%)、味覚異常 10 例 (2.1%) であった。(再審査終了時の集計) また、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メトロニダゾールの 3 剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。(承認時) ○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
--	--	---

	感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助： 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又はメトロニダゾールの3剤投 与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻 度が明確となる試験を実施していない。（承認時）				
安全性に関 する情報（添 付文書より）	<警告・禁忌> 警告内容：該当しない 禁忌内容： 1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 2. アタザナビル硫酸塩、リルピビリン塩酸塩を投与中の患 者 <相互作用> 併用禁忌：アタザナビル硫酸塩、リルピビリン塩酸塩 併用注意：ジアゼパムフェニトイン、ワルファリン、タク ロリムス水和物、ジゴキシンメチルジゴキシン、イトラコ ナゾール、チロキシンキナーゼ阻害剤（ゲフィニチブ、エ ルロチニブ）、ボリコナゾール、ネルフィナビルメシル酸塩、 サキナビルメシル酸塩、クロピドグレル硫酸塩、セイヨウ オトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワー ト）含有食品、メトトレキサート <副作用>				
	<table><tr><th>重大な副作用</th><th>高頻度（5%以上）の 副作用</th></tr><tr><td>1) ショック、アナフィラキシー 2) 汎血球減少症、無顆粒球症、 溶血性貧血、血小板減少 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、 肝不全 4) 中毒性表皮壊死融解症、皮膚 粘膜眼症候群 5) 視力障害 6) 間質性腎炎、急性腎不全 7) 低ナトリウム血症 8) 間質性肺炎 9) 横紋筋融解症 10) 錯乱状態</td><td>該当なし（胃潰瘍等 への適応の場合）</td></tr></table>	重大な副作用	高頻度（5%以上）の 副作用	1) ショック、アナフィラキシー 2) 汎血球減少症、無顆粒球症、 溶血性貧血、血小板減少 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、 肝不全 4) 中毒性表皮壊死融解症、皮膚 粘膜眼症候群 5) 視力障害 6) 間質性腎炎、急性腎不全 7) 低ナトリウム血症 8) 間質性肺炎 9) 横紋筋融解症 10) 錯乱状態	該当なし（胃潰瘍等 への適応の場合）
	重大な副作用	高頻度（5%以上）の 副作用			
1) ショック、アナフィラキシー 2) 汎血球減少症、無顆粒球症、 溶血性貧血、血小板減少 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、 肝不全 4) 中毒性表皮壊死融解症、皮膚 粘膜眼症候群 5) 視力障害 6) 間質性腎炎、急性腎不全 7) 低ナトリウム血症 8) 間質性肺炎 9) 横紋筋融解症 10) 錯乱状態	該当なし（胃潰瘍等 への適応の場合）				

	習慣性、依存性、耽溺性について	該当しない
	毒薬、劇薬等への該当性について	該当しない
推定使用者数等	不明 <胃食道逆流症有病率> ・健診受診者の内視鏡検査における有病率：4.9～12.8% ・健診受診者の GERD 症状を有する割合：12.7～27% 〔推定方法〕胃食道逆流症（GERD）診療ガイドライン改訂第2版 <一般用医薬品市場販売金額・販売個数> ・胃腸薬・制酸剤（制酸機能を有し、総合胃腸薬でない）：43 億円、406 万個 ・胃腸薬・ヒスタミン H2 受容体阻害剤：32 億円、242 万個 〔推定方法〕（株）インテージ SDI データ 2015 年 4 月～2016 年 3 月	
同種同効薬・類薬のスイッチ OTC 化の状況について	別添のとおり	
関連するガイドライン等	① 胃食道逆流症（GERD）診療ガイドライン²⁾ ② 胃食道逆流症（GERD）診療ガイドライン 2015 改訂第2版³⁾ ③ 消化性潰瘍診療ガイドライン⁴⁾ ④ 機能性消化管疾患診療ガイドライン 2014－機能性ディスペプシア（FD）⁵⁾	
その他		

3. 要望内容に係る欧米等での一般用医薬品としての承認状況

欧米等6か国での承認状況	☒ 英国 ☒ 仏国 ☒ 独国 ☒ 米国 ☒ 加国 ☒ 豪州		
	[欧米等6か国での承認内容]		
	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）		
	英国	販売名（企業名）	Boots Acid Reflux 10mg Gastro-Resistant Tablets (Boots)
		効能・効果	Boots Acid Reflux は、成人での <u>逆流症状（例：胸やけ、呑酸）の短期治療</u> に用いる。
		用法・用量	推奨用量は1日1回20mgを1錠又は10mgを2錠14日間である。指定使用期間を超えても症状が改善されない場合は医師に相談すること。
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	Omeprazole Pfizer 10 mg gélules gastro-résistantes (Pfizer PGM)
		効能・効果	胃に疾患がある場合には、医師は制酸剤を処方することが一般的である。この医薬品が効かない場合は、オメプラゾールのような胃酸分泌抑制剤が使用される。 この医薬品は、 <u>胃酸による胸焼け、胃酸逆流、胃の膨張感、胃痛、その他の胃疾患時に有効である。</u> これらは、逆流、胃あるいは腸の潰瘍、食道炎あるいは Zollinger-Ellison 症候群といった胃疾患の症状であることが多くある。オメプラゾールは、胃疾患を予防するために処方されることがある。その際、医師はこの医薬品を胃の保護薬と呼ぶ。
		用法・用量	オメプラゾールには、カプセル10mg、20mg、40mgがあります。医師から別途、指示がある場合を除き、大半の胃痛に関して推奨される服用量は、成人の場合、1日1回20mgあるいは40mgのカプセル1個です。
		備考	
	独国	販売名（企業名）	Antra (Bayer)
		効能・効果	<u>成人の逆流障害（胸やけ、胃酸の逆流など）の短期治療</u>
		用法・用量	<u>通常は20mg錠剤を1錠、14日間毎日1回服用する。</u>

	米国	備考	
		販売名（企業名）	Prilosec OTC（Procter & Gamble）
		効能・効果	頻度の高い胸やけ（2日以上/週）。 本剤は、胸やけの即時緩和を目的とした製剤ではない（完全な有効性が発揮されるのは使用後1～4日目）。
		用法・用量	成人： 嚥まずに飲み込むこと。午前中の食事前に使用すること。18歳以上：20 mg、4ヵ月ごとに1日1回14日間反復使用。 小児： 18歳未満：推奨しない。
	加国	備考	
		販売名（企業名）	OMEPRazole 20 MG（TEVA CANADA LIMITED）
		効能・効果	OMEPRazole 20 mg（オメプラゾールマグネシウム）は頻繁な胸やけの治療に適応する。頻度の高い胸やけとは2日以上/週の頻度で発現する胸やけのことである。 OMEPRazole 20 mg 錠は、頻度の低い胸やけ（つまり1週間に1回以下の胸やけの発現）又は胸やけの即時緩和は適応外である。
		用法・用量	18歳以上の成人でのオメプラゾール 20 mg の推奨用量（オメプラゾール・マグネシウム）は、頻度の高い胸やけ（つまり1週間に2回以下の胸やけの発現）の治療に1日1回1錠14日間使用する。最大用量は24時間で1錠である。速やかに症状緩和が得られる。2週間後に症状緩和が得られない場合、更なる調査を推奨する。
	豪国	備考	
		販売名（企業名）	調査中
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	2010年にスイッチ OTC 承認（20mg）

4. 医学会・医会の見解及び論点

1. OTC とすることの可否について

- ・ OTC とすることは可（日本消化器病学会）。
 - ✓ 本薬の安全性について 14 日以内の短期使用であれば、特段注意すべき点はない。
有効性についても、短期間の症状改善を目的とするなら、大きな問題はない。
- ・ OTC とすることは否（日本臨床内科医会）。
 - ✓ 肺炎、消化管副作用（下痢）、肝障害、骨の脆弱化、血液障害等の副作用が懸念されること、自覚症状の軽減により重大な疾患をマスクする可能性があること。

2. OTC とする際の留意事項について（薬剤師の助言も参考に、一般使用者が自己判断可能な疾患か等）

- ・ 効能及び効果については、症状を主体として表現とすること。また、本薬の OTC とする位置付けは、短期間で改善する可能性のある軽症の逆流性食道炎や非びらん性胃食道逆流症の患者の症状緩和とすること（日本消化器病学会）。
- ・ 投与日数について、海外と同様に投与制限が必要であること（日本消化器病学会）。
- ・ 症状が改善しない場合に、医療機関を早めに受診できるような体制が整えられていること（日本消化器病学会）。

3. その他

- ・ 逆流性食道炎の維持療法や非びらん性胃食道逆流症の患者では、低用量規格（オメプラゾール：10mg、ランソプラゾール：15mg、ラベプラゾール：10mg）で有効性が確立していることから、高用量規格（オメプラゾール：20mg、ランソプラゾール：30mg、ラベプラゾール：20mg）は不要と考える。

5. 参考資料一覧

- 1) オメプラール錠 10、オメプラール錠 20 医薬品インタビューフォーム
- 2) 胃食道逆流症（GERD）診療ガイドライン，日本消化器病学会編集
- 3) 胃食道逆流症（GERD）診療ガイドライン 2015 改訂第 2 版，日本消化器病学会編集
- 4) 消化性潰瘍診療ガイドライン，日本消化器病学会編集
- 5) 機能性消化管疾患診療ガイドライン 2014－機能性ディスペプシア（FD），日本消化器病学会編集

<海外添付文書>

- 1) 英国 Boots Acid Reflux 10mg Gastro-Resistant Tablets（Boots）
- 2) 仏国 Omeprazole Pfizer 10 mg gélules gastro-résistantes（Pfizer PGM）
- 3) 独国 Antra（Bayer）
- 4) 米国 Prilosec OTC（Procter & Gamble）
- 5) 加国 OMEPRAZOLE 20 MG（TEVA CANADA LIMITED）

販売名	候補成分を含有する医療用医薬品	医療用医薬品	一般用医薬品	医療用医薬品	一般用医薬品	一般用医薬品
薬効群	オメプラール錠10	プロトンポンプ・インヒビター	H ₂ 受容体拮抗剤	フロニテア錠	H ₂ 受容体拮抗剤	イノセアワンプロック
成分量	オメプラール 10mg	シメチジン 200mg	(6錠中) シメチジン 300mg アルジオキサ 300mg ケイ酸アルミン酸マグネシウム 600mg	フィルムコート錠	ロキサチジン酢酸エステル塩塩塩 75mg	カプセル剤
剤形	フィルムコート錠(腸溶錠)	フィルムコート錠	フィルムコート錠	フィルムコート錠	錠剤(チュアブル錠、錠、錠を含む)	錠剤(チュアブル錠、錠、錠を含む)
効能効果	○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃潰瘍、Zollinger-Ellison症候群、胃酸過剰症、上部消化管出血(消化性潰瘍、急性ストレス性出血、出血性胃炎による) ○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	○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、胃酸過剰症、上部消化管出血(消化性潰瘍、急性ストレス性出血、出血性胃炎による) ○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	○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、胃酸過剰症、上部消化管出血(消化性潰瘍、急性ストレス性出血、出血性胃炎による) ○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	○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、胃酸過剰症、上部消化管出血(消化性潰瘍、急性ストレス性出血、出血性胃炎による) ○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	○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、胃酸過剰症、上部消化管出血(消化性潰瘍、急性ストレス性出血、出血性胃炎による) ○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	○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、胃酸過剰症、上部消化管出血(消化性潰瘍、急性ストレス性出血、出血性胃炎による) ○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
用法用量	○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、胃酸過剰症、上部消化管出血(消化性潰瘍、急性ストレス性出血、出血性胃炎による) ○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	○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、胃酸過剰症、上部消化管出血(消化性潰瘍、急性ストレス性出血、出血性胃炎による) ○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	○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、胃酸過剰症、上部消化管出血(消化性潰瘍、急性ストレス性出血、出血性胃炎による) ○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	○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、胃酸過剰症、上部消化管出血(消化性潰瘍、急性ストレス性出血、出血性胃炎による) ○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	○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、胃酸過剰症、上部消化管出血(消化性潰瘍、急性ストレス性出血、出血性胃炎による) ○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	○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、胃酸過剰症、上部消化管出血(消化性潰瘍、急性ストレス性出血、出血性胃炎による) ○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
備考	20mg錠あり:非びらん性胃潰瘍、逆流性食道炎、上部消化管出血(消化性潰瘍、急性ストレス性出血、出血性胃炎による)に対する内視鏡的治療後、ヘリコバクター・ピロリ感染	400mg錠あり:効能は同じ	400mg錠あり:効能は同じ	400mg錠あり:効能は同じ	400mg錠あり:効能は同じ	400mg錠あり:効能は同じ

**2015年1月改訂(第26版)
*2014年7月改訂

日本標準商品分類番号
872329

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: 室温保存
使用期限: ケース等に表示

プロトンポンプ・インヒビター
オメプラール錠10
オメプラール錠20

日本薬局方 オメプラノール腸溶錠
Omepral[®] Tablets 10, Omepral[®] Tablets 20

	オメプラール錠10	オメプラール錠20
承認番号	21200AMZ00641	21300AMZ00054
薬価収載	2001年2月	
販売開始	2001年2月	1991年4月
再審査結果	2009年3月	
効能追加	2013年2月	

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対して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)

【組成・性状】

1. 組成

販売名	オメプラール錠10	オメプラール錠20
成分・含量 (1錠中)	オメプラノール10mg	オメプラノール20mg
添加物	ラウリル硫酸ナトリウム、セタノール、乳糖水和物、 デンプン、グリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、 水酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、 合成ヒドロタルサイト、酸化チタン、 ヒプロメロースフタル酸エステル、タルク、カルナウバロウ	

2. 性状

販売名	オメプラール錠10	オメプラール錠20
剤形	白色のフィルムコーティング錠 (腸溶錠)	白色のフィルムコーティング錠 (腸溶錠)
* 外形 表面		
* 外形 裏面		
外形 側面		
直径	約6.2mm	約7.2mm
厚さ	約2.8mm	約3.3mm
重量	約0.097g	約0.143g
* 識別コード	OMP10	OMP20

【効能・効果】

<オメプラール錠10>

- 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison症候群
- 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

<オメプラール錠20>

- 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
- 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・効果に関連する使用上の注意>

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

1. 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。
2. 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。
3. 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。

4. 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・用量】

<オメプラール錠10>

- 胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison症候群
通常、成人にはオメプラノールとして1日1回20mgを経口投与する。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
通常、成人にはオメプラノールとして1日1回20mgを経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1日1回10～20mgを経口投与する。
- 非びらん性胃食道逆流症
通常、成人にはオメプラノールとして1日1回10mgを経口投与する。なお、通常、4週間までの投与とする。
- ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
通常、成人にはオメプラノールとして1回20mg、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、成人にはオメプラノールとして1回20mg、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。

<オメプラール錠20>

- 胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison症候群
通常、成人にはオメプラノールとして1日1回20mgを経口投与する。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
通常、成人にはオメプラノールとして1日1回20mgを経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1日1回10～20mgを経口投与する。
- ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
通常、成人にはオメプラノールとして1回20mg、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、成人にはオメプラノールとして1回20mg、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。

<参考>

効能・効果	オメプラール錠10	オメプラール錠20	1回投与量	用法
胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison症候群	○	○	20mg	1日1回
逆流性食道炎	○	○	20mg	1日1回
逆流性食道炎(維持療法)	○	○	10～20mg	1日1回
非びらん性胃食道逆流症	○	—	10mg	1日1回

効能・効果	オメプラ ル錠 10	オメプラ ル錠 20	1回投与量	用法
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	○	○	20mg	1日2回

○：効能あり、－：効能なし

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 薬物過敏症の既往歴のある患者
 - 肝障害のある患者〔肝代謝性であり、血中濃度が高くなるおそれがある。〕
 - 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- 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ること。また、血液像、肝機能、腎機能等に注意すること。
 - 再発の既往のない逆流性食道炎患者では、逆流性食道炎治療後直ちに維持療法に移行せず、経過観察により、維持療法の必要性を判断すること。
 - 再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法を目的として本剤を投与する場合は、経過観察（定期的な内視鏡検査等を含む）を十分行うとともに、次の事項に十分注意すること。
 - 再発の既往歴、症状の程度等を考慮して維持療法の用量を選択すること。
 - 寛解状態が良好に保たれていると判断された場合は休薬又は減量を考慮すること。
 - 1日10mgの維持療法で再発が認められた場合は1日20mgで再治療を行うこと。治療後の維持療法においても再発の既往歴、症状の程度等を考慮して用量を選択すること。ただし、1日20mgの維持療法で再発が認められた場合、あるいは予期せぬ体重減少、吐血、嚥下障害等の症状が認められた場合は、改めて内視鏡検査等を行い、その結果に基づいて他の適切な治療法に切り替えることを考慮すること。
 - 定期的に肝機能、腎機能、血液像等の検査を行うことが望ましい。
 - 非びらん性胃食道逆流症患者の治療を目的として本剤を投与する場合は、次の事項に十分注意すること。
 - 投与に際しては問診により胸やけ、胃液逆流感等の酸逆流症状が繰り返し見られること（1週間あたり2日以上）を確認の上投与すること。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。
 - 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考慮すること。
 - 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

本剤は、主として肝代謝酵素CYP2C19及び一部CYP3A4で代謝される。
また、本剤の胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を上昇又は低下させることがある。

(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）	アタザナビル硫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アタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下することがある。
リルピリン塩酸塩 （エジュラント）	リル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リルピリン塩酸塩の吸収が低下し、リル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
ジアゼパム フェニトイン シロスタゾール	これらの薬剤の作用を増強することがある。	本剤は主に肝臓のチトクロームP450系薬物代謝酵素CYP2C19で代謝されるため、本剤と同じ代謝酵素で代謝される薬物の代謝、排泄を遅延させるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）
ワルファリン	抗凝血作用を増強し、出血に至るおそれがある。プロトロンビン時間国際標準比（INR）値等の血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	
タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。	相互作用の機序は不明である。
ジゴキシン メチルジゴキシン	これらの薬剤の作用を増強することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。
イトラコナゾール	イトラコナゾールの作用を減弱することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりイトラコナゾールの溶解性が低下し、イトラコナゾールの血中濃度が低下することがある。
チロシナーゼ阻害剤 ゲフィチニブ エルロチニブ	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりこれらの薬剤の溶解性が低下し、吸収が低下することがある。
ポリコナゾール	本剤のC _{max} 及びAUCが増加したとの報告がある。	ポリコナゾールは本剤の代謝酵素（CYP2C19及びCYP3A4）を阻害することが考えられる。
ネルフィナビルメシル酸塩	ネルフィナビルの血中濃度が低下するおそれがある。	相互作用の機序は不明である。
サキナビルメシル酸塩	サキナビルの血中濃度が上昇するおそれがある。	相互作用の機序は不明である。
クロビドグレル硫酸塩	クロビドグレル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤がCYP2C19を阻害することにより、クロビドグレル硫酸塩の活性代謝物の血中濃度が低下する。
セイヨウオトギリソウ （St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがある。	セイヨウオトギリソウが本剤の代謝酵素（CYP2C19及びCYP3A4）を誘導することが考えられる。
メトレキサート	メ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。	相互作用の機序は不明である。

4. 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
総症例数15,180例中283例（1.86%）399件の副作用が報告されている（オメプラゾール錠の調査結果と合算）。
主な副作用は、ALT（GPT）上昇57件（0.38%）、AST（GOT）上昇32件（0.21%）等の肝障害、下痢・軟便27件（0.18%）、白血球減少（症）27件（0.18%）、発疹13件（0.09%）、便秘12件（0.08%）、BUN上昇10件（0.07%）等であった。（承認時まで及び再審査終了時の集計）
- 逆流性食道炎（維持療法）
維持療法の総症例数1,435例中53例（3.7%）に副作用が認められている。（再審査終了時の集計）
- 非びらん性胃食道逆流症
国内で行われた試験では、226例中9例（4.0%）に副作用が認められている。（承認時までの集計）
- 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
国内で行われた試験（オメプラゾール、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）では、総症例数513例中273例（53.2%）に副作用が認められている。（承認時まで及び製造販売後臨床試験終了時の集計）
市販後の高齢者に対する特定使用成績調査（オメプラゾール、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）では、473例中40例（8.5%）に副作用が認められている。（再審査終了時の集計）
また、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メトロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用

発現頻度が明確となる試験を実施していない。(承認時)

○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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
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又はメロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。(承認時)

(1) 重大な副作用

- * 1) ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明): ショック、アナフィラキシー (血管浮腫、気管支痙攣等) 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) 汎血球減少症、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少 (いずれも頻度不明): 汎血球減少症、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少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 (頻度不明)、肝機能障害 (0.1%未満)、黄疸 (0.1%未満)、肝不全 (頻度不明): 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全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) 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) (いずれも頻度不明): 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) 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。
- 5) 視力障害 (頻度不明): 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。
- 6) 間質性腎炎、急性腎不全 (いずれも頻度不明): 間質性腎炎、急性腎不全があらわれることがあるので、腎機能検査値 (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 (頻度不明): 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) 間質性肺炎 (頻度不明): 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投与を中止し、速やかに胸部X線等の検査を実施し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 9) 横紋筋融解症 (頻度不明): 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。
- 10) 錯乱状態 (頻度不明): 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。

(2) 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、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison症候群の場合

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}		発疹、蕁麻疹、そう痒感	多形紅斑、光線過敏症
消化器	下痢・軟便	便秘、悪心、嘔吐、鼓腸放屁、腹部膨満感、カンジダ症、口渇、腹痛、口内炎	舌炎、顕微鏡的大腸炎 (collagenous colitis, lymphocytic colitis)
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、AI-P、γ-GTPの上昇	LDH上昇	
血液	白血球数減少	血小板数減少、貧血	
精神神経系		頭痛、眠気、しびれ感	めまい、振戦、傾眠、不眠 (症)、異常感覚、うつ状態

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
その他		霧視、発熱、浮腫、女性性乳房、脱毛、倦怠感、関節痛、及びBUN、クレアチニン、尿酸、トリグリセライド、血清カリウム、総コレステロールの上昇	頻尿、味覚異常、動悸、月経異常、筋肉痛、発汗、筋力低下、低マグネシウム血症

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

	5%以上	1~5%未満	1%未満
過敏症 ^{注1)}		発疹	
消化器	下痢・軟便 (19.9%)、味覚異常 (7.8%)	口内炎、腹痛、食道炎、腹部膨満感	便秘、舌炎、悪心、口渇、十二指腸炎
肝臓 ^{注2)}			肝機能異常、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、AI-P 上昇、ビリルビン上昇、LDH 上昇
血液 ^{注2)}			好酸球数增多、血小板数減少、貧血、白血球数增多、白血球分画異常
精神神経系			頭痛、しびれ感、めまい、睡眠障害
その他			尿蛋白陽性、尿酸上昇、総コレステロール上昇、QT延長、発熱、倦怠感、カンジダ症、尿糖陽性、動悸、霧視

表中の頻度は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるオメプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与の成績に基づく。

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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、その他生理機能が低下していることが多いので、低用量から投与を開始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

(1) 妊婦等: 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 (ウサギ経口138mg/kg) で胎児毒性 (死亡吸収胚率の増加) が報告されている。]

(2) 授乳婦: 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 (ラット経口5mg/kg) で、母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)。

8. 過量投与

徴候、症状: オメプラゾールの過量投与により、悪心、嘔吐、めまい、腹痛、下痢、頭痛等が報告されている。

処置: 症状に応じて適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

(1) 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、に、飲みくだすよう患者に指導すること。

(2) 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炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

- (1) ラットに1.7mg/kg以上を2年間経口投与した毒性試験で、胃にカルチノイドの発生がみられたとの報告がある。このカルチノイドの発生にはラットに種特異性が認められている。
- (2) 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。
- (3) 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して投与すること。
- (4) 非びらん性胃食道逆流症の治療において、食道内酸逆流の高リスクであると考えられる中高齢者、裂孔ヘルニアを合併する患者のいずれにも該当しない場合には本剤の治療効果が得られにくい可能性がある。

- (5) 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。
- (6) 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。
- (7) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意:オメプラゾール等のプロトンポンプインヒビターと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ロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼吸試験の判定が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼吸試験による除菌判定を行う場合には、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。
- (8) 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】

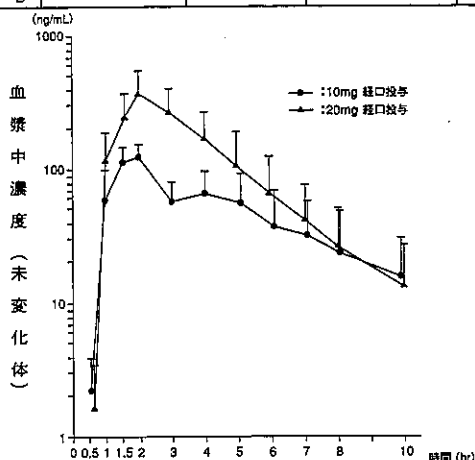
1. 血漿中濃度

(1) オメプラゾール単独投与時のデータ

健康成人(6例)にオメプラゾール10mg及び20mgを空腹時に単回経口投与したとき、投与後約2時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期はそれぞれ2.8時間及び1.6時間であった¹⁾。

〈健康成人6例、10mg及び20mg単回経口投与(平均値±SE)〉

投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-10hr} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
10mg	184.1±31.5	2.3±0.6	480.7±160.2	2.8
20mg	406.2±152.0	2.3±0.2	1160.4±646.3	1.6



健康成人(6例)にオメプラゾール20mgを朝食前に1日1回7日間投与したとき、第7日目のC_{max}及び血中濃度曲線下面積(AUC)はいずれも第1日目の約1.4倍に増加した¹⁾。

また、胃潰瘍患者(5例)及び十二指腸潰瘍患者(4例)にオメプラゾール20mgを1日1回朝食後に14日間投与したとき、第7日目のAUCは第1日目に比べ有意な増加が認められたが、第7日目と第14日目の間ではC_{max}、AUCのいずれも増加は認められなかった²⁾。

(2) オメプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン投与時のデータ³⁾

健康成人(11例)にオメプラゾール20mg、アモキシシリン水和物750mg(力価)及びクラリスロマイシン400mg(力価)を1日2回7日間反復経口投与後の血漿中オメプラゾール濃度は、投与約2.5時間後にC_{max}を示し、約2時間の半減期で消失した。オメプラゾールのC_{max}及びAUCは、単回投与時に比して反復投与により上昇したが、投与4日目と7日目ではほぼ同様で、4日目までには定常状態に達した。

〈健康成人11例、3剤併用反復投与(平均値±SD)〉

C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
794±410	2.7±1.6	2936±1752	1.78±0.62

2. 効果発現時間

胃潰瘍患者にオメプラゾール20mgを1日1回朝食後に経口投与したとき、投与2～6時間後より胃酸分泌抑制効果が認められた⁴⁾。

3. 代謝

外国人のデータでは、健康成人にオメプラゾールを経口投与したとき、血漿中の主代謝物はオメプラゾールスルホン及びヒドロキシオメプラゾールで、これらの代謝物はいずれも胃酸分泌抑制作用をほとんど示さなかった⁵⁾。また、ヒト肝ミクロソームによるin vitro試験の結果から、ヒドロキシ体及びスルホン体の生成にはそれぞれ主にCYP2C19及びCYP3A4が関与し、ヒドロキシ体への代謝クリアランスはスルホン体の4倍であると報告されている⁷⁾。CYP2C19には遺伝多型が存在し、遺伝学的にCYP2C19の機能を欠損する個体(PM)は日本人を含むモンゴル系人種で13～20%、コーカサス系人種で3～4%と報告されている⁸⁾。PMにおけるオメプラゾールの緩やかな代謝は、他のプロトンポンプ阻害剤^{9),10)}と同様である。

4. 排泄

外国人のデータでは、¹⁴C標識オメプラゾールを投与したとき、投与放射能の約80%が尿中に、約20%が糞中に排泄された⁹⁾。

5. 相互作用

外国人のデータでは、オメプラゾールは、主にチトクロームP450 2C19(CYP2C19)及び一部3A4(CYP3A4)を介して肝臓で代謝を受ける。オメプラゾールの血漿中濃度は、クラリスロマイシンとの併用により、C_{max}及びAUCは約2倍に上昇した。一方、アモキシシリン水和物との併用は、オメプラゾールの血漿中動態に影響しなかった¹¹⁾。ジアゼパム、ワルファリン(R-ワルファリン)、フェニトインもCYP2C19によって代謝されるため本剤との併用により、ジアゼパム¹²⁾及びフェニトイン¹³⁾のクリアランスはそれぞれ27%及び15%低下し、ワルファリン¹⁴⁾の血中濃度は12%上昇したとの報告がある。

6. 蛋白結合率

96～98%(限外過法)

7. 血液透析

慢性透析患者を対象にオメプラゾールを1日1回20mg経口投与し、血漿中濃度を検討した試験において、血液透析による除去はほとんど認められず、透析日及び非透析日で体内薬物動態に影響はみられなかった^{15),16),17)}。

8. 生物学的同等性¹⁸⁾

オメプラゾールの20mg錠×1錠と10mg錠×2錠は生物学的に同等である。

【臨床成績】

1. 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

716例を対象に実施された一般臨床試験の概要は次のとおりである^{19),20),21),22),23),24),25),26)}。

また、二重盲検比較試験(胃潰瘍、十二指腸潰瘍)において本剤の有効性が認められている。

疾患名	有効率	治癒率
胃潰瘍	98.0%(388/396例)	92.5%(359/388例)
十二指腸潰瘍	98.3%(238/242例)	95.7%(223/233例)
吻合部潰瘍	100%(34/34例)	97.1%(33/34例)
逆流性食道炎	97.5%(39/40例)	100%(37/37例)
Zollinger-Ellison症候群	100%(4/4例)	100%(3/3例)

(有効率は“中等度改善以上”を集計、治癒率は内視鏡判定による。)

H₂受容体拮抗剤抵抗性の逆流性食道炎を対象とした国内の臨床試験においてオメプラゾール10mg及び20mgを6ヵ月間投与した時の再発抑制効果が認められている²⁷⁾。

投与群	24週後再発率(Kaplan-Meier法)
オメプラゾール10mg群	59.8%
オメプラゾール20mg群	87.3%

海外において、逆流性食道炎を対象にオメプラゾール10mg及び20mg投与による6ヵ月から12ヵ月の維持療法が実施された臨床試験において再発の危険因子が検討され、治療開始時の逆流性食道炎の程度、年齢、喫煙、治療開始時の逆流症状の程度が再発の危険因子であることが報告されている²⁸⁾。

2. 非びらん性胃食道逆流症

非びらん性胃食道逆流症を対象とした国内の臨床試験において、オメプラゾール10mgを4週間投与したときの投与4週時の胸やけ完全消失率及び十分な胸やけ改善率はそれぞれ32.3%(31/96例)、45.8%(44/96例)であった²⁹⁾。

3. 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の臨床試験において、オメプラゾール20mg、アモキシシリン水和物750mg及びクラリスロマイシン400mgを1日2回7日間経口投与した時の除菌率は下表のとおりである³⁰⁾。

各薬剤の1回投与量	投与回数	胃潰瘍における除菌率	十二指腸潰瘍における除菌率	合算の除菌率
オメプラゾール20mg アモキシシリン水和物750mg(力価) クラリスロマイシン400mg(力価)	2回/日	75.9% (44/58例)	81.8% (45/55例)	78.8% (89/113例)

なお、海外において、活動期又は癒痕期の十二指腸潰瘍患者、活動期の胃潰瘍患者を対象とした試験³¹⁾においても同程度の成績が得られている。

注1) 各薬剤の投与量、及び投与期間は下記のとおりであり、国内の承認用法・用量(「用法・用量」の項参照)とは異なる。
オメプラゾールとして1回20mg、アモキシシリン水和物として1回1000mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回500mg(力価)の3剤を1日2回、7日間経口投与

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の市販後臨床試験において、オメプラゾール20mg、アモキシシリン水和物750mg及びクラリスロマイシン200mg又はオメプラゾール20mg、アモキシシリン水和物750mg及びクラリスロマイシン400mgを1日2回7日間経口投与した時の除菌率は下表のとおりである³¹⁾。

各薬剤の1回投与量	投与回数	胃潰瘍における除菌率	十二指腸潰瘍における除菌率	合算の除菌率
オメプラゾール20mg アモキシシリン水和物750mg(力価) クラリスロマイシン200mg(力価)	2回/日	86.3% (63/73例)	75.7% (53/70例)	81.1% (116/143例)
オメプラゾール20mg アモキシシリン水和物750mg(力価) クラリスロマイシン400mg(力価)	2回/日	77.1% (54/70例)	82.7% (62/75例)	80.0% (116/145例)

【薬効薬理】

1. ヒトでの作用

(1) 胃酸分泌抑制作用

1) 基礎分泌³²⁾

胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者において、20mg投与により基礎胃酸分泌をそれぞれ93%及び94%抑制する。

2) テトラガストリン刺激³³⁾

健康成人において、20mg投与によりテトラガストリン(4μg/kg、筋注)刺激後2時間までの胃酸分泌を93%抑制する。

3) インスリン刺激³⁴⁾

健康成人及び十二指腸潰瘍患者において、20mg投与によりインスリン(0.2U/kg、静注)刺激後2時間までの胃酸分泌を70～88%抑制する。

4) 夜間分泌³⁵⁾

健康成人において、20mg投与により夜間8時間の胃酸分泌を73%抑制する。

5) 24時間分泌^{36),37)}

胃潰瘍、十二指腸潰瘍患者及び健康成人において、20mg投与により24時間にわたり胃酸分泌を抑制する。

(2) ペプシン分泌抑制作用³⁸⁾

健康成人において、20mg投与により夜間8時間のペプシン分泌を39%抑制する。

(3) 食道内pHに及ぼす影響

逆流性食道炎患者において、20mg投与により24時間中に食道内pHが4以下を示す時間の割合は、投与前の32.6%に比し、投与後では0.7%に減少する。

(4) 胃排出能に及ぼす影響³⁹⁾

胃潰瘍、十二指腸潰瘍患者及び健康成人において、20mg投与により胃排出能にはほとんど影響を及ぼさない。

(5) 内分泌ホルモンに及ぼす影響^{38),39),40),41)}

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison症候群患者において、20～60mg投与により血清ガストリン値の上昇がみられることがあるが、投与終了後、投与前値への回復あるいは回復傾向が認められる。

胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者において、20mg投与によりその他の内分泌ホルモンにはほとんど影響を及ぼさない。

2. 動物での作用

(1) H⁺,K⁺-ATPase阻害作用^{42),43)}

ウサギ及びラットの胃粘膜H⁺,K⁺-ATPaseに対し阻害作用を示す。

(2) 胃酸分泌抑制作用^{42),44),45)}

ウサギ分離胃底腺を用いたdibutyryl cyclic AMP刺激酸分泌に対して抑制作用を示す。

幽門結紮ラット、胃瘻ラット、迷走神経切断ラットにおけるベンタガストリン及びカルバコール刺激、Heidenhain pouch犬におけるヒスタミン刺激、胃瘻犬におけるベンタガストリン刺激による胃酸分泌に対し、強い抑制作用を示す。

(3) 実験潰瘍に対する作用^{44),46)}

ラットにおける水浸拘束ストレス、幽門結紮、インドメタシン、アスピリン、プレドニゾン及びエタノール潰瘍並びにメピリゾール十二指腸潰瘍に対し、強い抗潰瘍作用を示す。また、酢酸胃及び十二指腸潰瘍に対しても治癒促進効果を示す。

3. ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用

(1) ヘリコバクター・ピロリ感染動物モデルにおける除菌効果

マウスヘリコバクター・ピロリ感染モデルにおいて、アモキシシリン水和物単独、又はクラリスロマイシンの2剤併用群では除菌率は低く(除菌率:各々6%)、オメプラゾールを添加することにより除菌率は著しく上昇し、アモキシシリン水和物とオメプラゾールの2剤併用で約50%、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びオメプラゾールの3剤併用では約80%であった⁴⁷⁾。

(2) ヘリコバクター・ピロリ除菌治療におけるオメプラゾールの役割は

胃内pHを上昇させることにより、併用されるアモキシシリン水和物、クラリスロマイシンの抗菌活性を高めることと考えられる。

4. 作用機序^{42),43)}

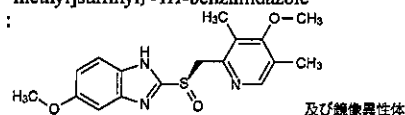
胃腺の壁細胞の細胞膜上に存在する受容体へ、各種酸分泌刺激物質が結合することにより、壁細胞内において一連の胃酸分泌反応がおきる。この反応の最終過程では、壁細胞内からH⁺を放出し、代わりにK⁺を取り込むプロトンポンプと呼ばれる酵素H⁺,K⁺-ATPaseが働いている。オメプラゾールは、このプロトンポンプの働きを阻害することによって、胃酸分泌を抑制する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名 : オメプラゾール(Omeprazole) (JAN) (日局)

化学名 : (RS)-5-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole

構造式 :



分子式 : C₁₇H₁₉N₃O₃S

分子量 : 345.42

融点 : 約150℃(分解)

分配係数 : ∞ [クロロホルム/緩衝液(pH7.0)]

性状 : オメプラゾールは、白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、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。

オメプラゾールのN,N-ジメチルホルムアミド溶液(1→25)は旋光性を示さない。

オメプラゾールは、光によって徐々に黄白色となる。

【包装】

オメプラール錠10: [PTP] 100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、500錠(10錠×50)

オメプラール錠20: [PTP] 100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、500錠(10錠×50)

【主要文献】

- 1) 中島光好 他:臨床薬理, 19(4), 667, 1988
- 2) 芦田 潔 他:薬理と治療, 16(Suppl.3), 671, 1988

- 3) 社内資料(3剤併用反復投与時の薬物動態, 2002)
- 4) 井上正規 他:薬理と治療, 16(Suppl.3), 493, 1988
- 5) Regårdh, C.G.:Scand. J. Gastroenterol., 21(Suppl.118), 99, 1986
- 6) Cederberg, C., et al.:Scand. J. Gastroenterol., 24(Suppl.166), 33, 1989
- 7) Andersson, T., et al.:Br. J. Clin. Pharmacol., 36, 521, 1993
- 8) 佐藤哲男 他:医薬品トキシコロジー, 33, 南江堂, 1996
- 9) Katsuki, H., et al.:Eur. J. Clin. Pharmacol., 52, 391, 1997
- 10) Yasuda, S., et al.:Clin. Pharmacol. Ther., 58, 143, 1995
- 11) 社内資料(2剤併用投与時の体内動態試験, 2002)
- 12) Andersson, T., et al.:Eur. J. Clin. Pharmacol., 39, 51, 1990
- 13) Gugler, R., et al.:Gastroenterology, 89, 1235, 1985
- 14) Sutfin, T., et al.:Ther. Drug Monit., 11, 176, 1989
- 15) 峰岸 忠 他:腎と透析, 35, 819, 1993
- 16) 松本 博 他:診療と新薬, 30, 1394, 1993
- 17) 三瀬直文 他:透析会誌, 29(9), 1275, 1996
- 18) 社内資料(10mg錠と20mg錠の生物学的同等性試験, 2000)
- 19) 森瀬公友 他:薬理と治療, 16(Suppl.3), 593, 1988
- 20) 浅木 茂 他:薬理と治療, 16(Suppl.3), 583, 1988
- 21) 中澤三郎 他:薬理と治療, 16(Suppl.3), 679, 1988
- 22) 三好秋馬 他:薬理と治療, 16(Suppl.3), 691, 1988
- 23) 長町幸雄:薬理と治療, 16(Suppl.3), 711, 1988
- 24) 岸田泰弘 他:薬理と治療, 16(Suppl.3), 727, 1988
- 25) 岸 清一郎 他:薬理と治療, 16(Suppl.3), 757, 1988
- 26) 関口利和 他:薬理と治療, 16(Suppl.3), 745, 1988
- 27) 関口利和 他:臨床医薬, 16(9), 1387, 2000
- 28) Carlsson, R., et al.:Aliment. Pharmacol. Ther., 11, 473, 1997
- 29) Uemura, N., et al.:J. Gastroenterol., 43, 670, 2008
- 30) Kuwayama, H., et al.:Clin. Drug Invest., 25(5), 293, 2005
- 31) Higuchi, K., et al.:Clin. Drug Invest., 26(7), 403, 2006
- 32) 西川貴之:薬理と治療, 16(Suppl.3), 643, 1988
- 33) 金丸光隆 他:臨床医薬, 5(1), 13, 1989
- 34) 杉山 貢 他:診断と治療, 76, 1732, 1988
- 35) 三好秋馬 他:薬理と治療, 16(Suppl.3), 479, 1988
- 36) 大原秀一 他:日本消化器病学会雑誌, 85, 1353, 1988
- 37) 多田正弘 他:臨床成人病, 18, 1349, 1988
- 38) 原澤 茂 他:薬理と治療, 16(Suppl.3), 767, 1988
- 39) 松田芳郎 他:消化器科, 10(5), 583, 1989
- 40) 小林淳晃 他:薬理と治療, 16(Suppl.3), 719, 1988
- 41) 三澤 正 他:薬理と治療, 16(Suppl.3), 621, 1988
- 42) 友井正明 他:日薬理誌, 92, 105, 1988
- 43) Wallmark, B., et al.:J. Biological Chemistry, 260, 13681, 1985
- 44) 芳賀慶一郎 他:日薬理誌, 92, 39, 1988
- 45) Larsson, H., et al.:Gastroenterology, 85, 900, 1983
- 46) Yamamoto, O., et al.:Dig. Dis. Sci., 29, 394, 1984
- 47) 社内資料(マウスにおけるヘリコバクター・ピロリ除菌作用試験, 1998)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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。

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター

** 〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号

☎ 0120-189-115

FAX 06-6453-7376

®:アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 1991

AstraZeneca 

製造販売元

** アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

スイッチ OTC 医薬品の候補となる成分の成分情報等

1. 要望内容に関連する事項

要望番号	H28-12	
要望内容	成分名 (一般名)	ランソプラゾール
	効能・効果	繰り返しおこる胸やけ（食道への胃酸の逆流）、呑酸（喉や口の中まで胃酸がこみ上げ、酸味や苦い感じがすること）、胃もたれ、むかつき、胃の痛み
医療用医薬品の情報	販売名	タケプロン OD 錠 15 (投与経路：経口) (剤形：腸溶性口腔内崩壊錠)
	効能・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、非ステロイド性抗炎症薬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
	用法・用量	○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群の場合 通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30mg を 1 日 1 回経口投与する。 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。 ○逆流性食道炎の場合 通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常 8 週間までの投与とする。 さらに、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、1 回 15mg を 1 日 1 回経口投与するが、効果不十分の場合は、1 日 1 回 30mg を経口投与することができる。 ○非びらん性胃食道逆流症の場合 通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 15mg 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の場合 通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 15mg を 1 日 1 回経口投与する。 ○非ステロイド性抗炎症薬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 通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 15mg を 1 日 1 回経口投与する。 ○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合 通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30mg、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 200 mg（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、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30mg、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。
	会社名	武田薬品工業株式会社

2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

医療用医薬品 の特徴・概要	承認年月日	・1992 年 10 月 2 日（タケブロンカプセル 15、30）：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 ・2002 年 3 月 11 日（タケブロン OD 錠 15、30） 効能・効果追加の一変あり ・2006 年 12 月 12 日（非びらん性胃食道逆流症） ・2010 年 6 月 18 日（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におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助） ・2010 年 7 月 23 日（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） ・2010 年 8 月 20 日（非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制） ・2013 年 2 月 21 日（ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助） 用法・用量追加の一変あり ・2006 年 12 月 12 日（非びらん性胃食道逆流症に対する用法） ・2007 年 8 月 23 日（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の用法） ・2010 年 7 月 23 日（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に対する用法） ・2010 年 8 月 20 日（非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制に対する用法追加）
	再審査期間	○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 6 年（1998 年 10 月 1 日満了） ○胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 4 年（2004 年 9 月 21 日満了） ○再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法の用法・用量 4 年（2004 年 12 月 11 日満了） ○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

		4 年（2014 年 7 月 22 日満了） ○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 「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」における再審査期間の残余期間（2014 年 7 月 22 日満了）
	再審査結果 通知日	○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 2002 年 3 月 18 日 ○胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 2008 年 3 月 24 日 ○再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法 2008 年 6 月 17 日
	再審査結果	薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。
	開発の経緯 ¹⁾	タケプロンは、当社研究所において側鎖に含フッ素置換基を有する一連の (RS) -2- {[(2-pyridyl) methyl] sulfinyl} benzimidazole 誘導体に関する研究の結果、開発されたプロトンポンプインヒビター、ランソプラゾールの製剤である。 臨床的には胃潰瘍、十二指腸潰瘍をはじめ、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群に対して有用性が認められ、1992 年 10 月に承認を受けた。 その後、2000 年 9 月に胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の効能・効果、2000 年 12 月に再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法の用法・用量が、更に 2002 年 3 月に水なしでも服用可能な口腔内崩壊錠であるタケプロン OD 錠 15 及び 30 が承認された。 2004 年にカプセル 30 を 1 号カプセルから 3 号カプセルに変更し、2006 年 6 月カプセル 15 及び OD 錠 15 に非びらん性胃食道逆流症の効能・効果が追加承認された。 2007 年 8 月に公知申請により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に、本剤、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールを投与する用法・用量が承認された。 2010 年 6 月に公知申請により胃 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

		におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の効能・効果が承認された。 2010年7月にカプセル15及びOD錠15に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効能・効果が承認された。 2010年8月にカプセル15及びOD錠15に非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の効能・効果が承認された。 2011年3月にOD錠の200錠バラ包装が追加承認された。 2013年2月に公知申請によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の効能・効果が承認された。 また、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger - Ellison 症候群に対し2002年3月、ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に対し2008年3月、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法に対し2008年6月に再審査結果が公表され、有用性が再確認された。
	治療学的・製剤学的特性¹⁾	(1) 速やかな自覚症状の消失、高い治癒率 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎の心窩部痛、胸やけなどの自覚症状を速やかに消失させ、高い治癒率を示す。 (2) 再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法^{*1}に1日1回15mg投与で優れた臨床効果 再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法において、1日1回15mgの投与で有用性が認められている。なお、効果不十分の場合は、1日1回30mgの投与も可能である。 (3) 非びらん性胃食道逆流症に4週間投与^{*2}で優れた臨床効果 非びらん性胃食道逆流症患者に、1日1回15mgの4週間投与で、プラセボに比べ胸やけの無症状日数の割合（中央値）が有意に増加した。 (4) 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^{*3} 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有し、低用量アスピリンの長期投与を必要とする患者を対象とした臨床試験で、治療開始361日時点の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率は3.7%であった。 (5) 非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制^{*4} 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有し、非ステロイド

	性抗炎症薬の長期投与を必要とする患者を対象とした臨床試験で、治療開始 361 日時点の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率は 12.7%であった。 (6) 1 日 1 回投与で日中、夜間の胃酸分泌を抑制 プロトンポンプに作用し、1 日 1 回投与で日中及び夜間の胃酸分泌を抑制する。 (7) カプセル剤及び口腔内崩壊錠の 2 製剤 腸溶性顆粒を充填したカプセル剤及び、水なしで服用可能な口腔内崩壊錠がある。 (8) 日本初のヘリコバクター・ピロリ除菌の補助 日本で初めて胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌に対して、アモキシシリン水和物*⁵、クラリスロマイシン*⁵にランソプラゾールを加えた 3 剤併用療法が認められ、除菌治療不成功例には、アモキシシリン水和物*⁵、メトロニダゾール*⁵にランソプラゾールを加えた 3 剤併用療法が認められた。また、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・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助が認められた。 (9) 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： 承認時までの試験で 2,295 例中 349 例（15.2%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は ALT 上昇（2.4%）、AST 上昇（1.7%）であった（承認時）。製造販売後調査（非びらん性胃食道逆流症を除く）で 6,543 例中 141 例（2.2%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は ALT 上昇（0.6%）、AST 上昇（0.4%）であった（再審査終了時点）。 ・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： 承認時までの試験で 339 例中 55 例（16.2%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は便秘（4.1%）、下痢（3.2%）であった（承認時）。 ・非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制： 承認時までの試験で 223 例中 36 例（16.1%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢（4.5%）、便秘（1.3%）であった（承認時）。
--	--

		・胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助： ランソプラゾール、アモキシシリン水和物^{*5}及びクラリスロマイシン^{*5}の3剤投与については、国内で行われた承認時までの試験で430例中217例(50.5%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は軟便(13.7%)、下痢(9.1%)であった(承認時)。製造販売後調査で3,491例中318例(9.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢(3.6%)、軟便(2.1%)であった(再審査終了時点)。また、プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物^{*5}及びメトロニタゾール^{*5}の3%剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない(承認時)。なお、外国で行われた試験(ランソプラゾール、アモキシシリン水和物^{*5}及びクラリスロマイシン^{*5}又はメトロニタゾール^{*5}の3剤投与)では680例中239例(35.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。 ・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・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助： プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物^{*5}及びクラリスロマイシン^{*5}又はメトロニダゾール^{*5}の3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない(承認時)。なお、重大な副作用としてアナフィラキシー、ショック、汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、顆粒球減少、血小板減少、貧血、重篤な肝機能障害、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)、間質性肺炎、間質性腎炎が、また、ヘリコバクター・ピロリの除菌に用いるアモキシシリン水和物^{*5}、クラリスロマイシン^{*5}では、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎が上記の調査あるいは自発報告等で認められている。 *1：逆流性食道炎の維持療法において、1日1回30mgの投与は、1日1回15mg投与中に再発した例など15mgでは効果が不十分な場合に限る。また、1日1回30mg又は15mgの投与により寛解状態が長期にわたり継続する症例で、減量又は投与中止により再発するおそれ
--	--	---

		がないと判断される場合は1日1回15mgに減量又は中止すること。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。 *2：(1) 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考慮すること。 (2) 非びらん性胃食道逆流症の治療については、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。 *3：血栓・塞栓の形成抑制のために低用量の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。 *4：関節リウマチ、変形性関節症等における疼痛管理等のために非ステロイド性抗炎症薬を長期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。 *5：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。
--	--	--

安全性に関する情報(添付文書より)	<警告・禁忌> 警告内容：該当しない 禁忌内容： 1. 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者 2. アタザナビル硫酸塩、リルピビリン塩酸塩を投与中の患者 <相互作用> 併用禁忌：アタザナビル硫酸塩、リルピビリン塩酸塩 併用注意：テオフィリン、タクロリムス水和物、ジゴキシン、メチルジゴキシン、イトラコナゾール、ゲフィニチブ、ボスニチブ水和物、メトトレキサート、フェニトイン、ジアゼパム <副作用> <table border="1"> <tr> <th>重大な副作用</th> <th>高頻度（5%以上）の副作用</th> </tr> <tr> <td> 1) アナフィラキシー、ショック 2) 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、顆粒球減少、血小板減少、貧血 3) 黄疸、AST、ALT の上昇等を伴う重篤な肝機能障害 4) 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群 5) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎 6) 間質性肺炎 7) 間質性腎炎 </td> <td>該当なし（胃潰瘍等への適応の場合）</td> </tr> </table>		重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用	1) アナフィラキシー、ショック 2) 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、顆粒球減少、血小板減少、貧血 3) 黄疸、AST、ALT の上昇等を伴う重篤な肝機能障害 4) 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群 5) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎 6) 間質性肺炎 7) 間質性腎炎	該当なし（胃潰瘍等への適応の場合）
	重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用				
1) アナフィラキシー、ショック 2) 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、顆粒球減少、血小板減少、貧血 3) 黄疸、AST、ALT の上昇等を伴う重篤な肝機能障害 4) 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群 5) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎 6) 間質性肺炎 7) 間質性腎炎	該当なし（胃潰瘍等への適応の場合）					
習慣性、依存性、耽溺性について	該当しない					
毒薬、劇薬等への該当性について	該当しない					

推定使用者数等	不明 <胃食道逆流症有病率> ・健診受診者の内視鏡検査における有病率：4.9～12.8% ・健診受診者の GERD 症状を有する割合：12.7～27% 〔推定方法〕胃食道逆流症（GERD）診療ガイドライン改訂第2版 <一般用医薬品市場販売金額・販売個数> ・胃腸薬・制酸剤（制酸効能を有し、総合胃腸薬でない）：43 億円、406 万個 ・胃腸薬・ヒスタミン H2 受容体阻害剤：32 億円、242 万個 〔推定方法〕（株）インテージ SDI データ 2015 年 4 月～2016 年 3 月
同種同効薬・ 類薬のスイッチ OTC 化の状況について	別添のとおり
関連するガイドライン等	① 胃食道逆流症（GERD）診療ガイドライン²⁾ ② 胃食道逆流症（GERD）診療ガイドライン 2015 改訂第2版³⁾ ③ 消化性潰瘍診療ガイドライン⁴⁾ ④ 機能性消化管疾患診療ガイドライン 2014－機能性ディスペプシア（FD）⁵⁾
その他	

3. 要望内容に係る欧米等での一般用医薬品としての承認状況

欧米等6か国での承認状況	☐ 英国 ☐ 仏国 ☐ 独国 ☒ 米国 ☐ 加国 ☒ 豪州	
	[欧米等6か国での承認内容]	
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）
	英国	販売名（企業名） 承認なし
		効能・効果
		用法・用量
		備考
	仏国	販売名（企業名） 承認なし
		効能・効果
		用法・用量
		備考
	独国	販売名（企業名） 承認なし
		効能・効果
		用法・用量
		備考
	米国	販売名（企業名） Prevacid 24 HR（GSK）
		効能・効果 頻度の高い胸やけ（2日以上/週の発現）の治療 本剤は胸やけの即時緩和を目的とした製剤ではなく、完全な有効性が発揮されるのは使用後1～4日目である。
		用法・用量 成人18歳以上 本剤を1日1回（24時間ごと）、14日間使用する。 完全な有効性が発揮されるまでに1～4日かかることがあるが、24時間以内に症状が完全に緩和する患者もいる。 14日間使用： 朝食前に1カプセルを水とともに飲み込む。 毎日14日間使用する。 1日1カプセルを超えて使用しないこと カプセルをそのまま飲み込むこと。カプセルを破砕したり咀嚼しないこと。 医師による指示がある場合を除き、14日間以上使用しない 4ヵ月ごとに14日間の反復使用が可能である。

			医師の指示がない限り本剤を 14 日を超えて使用しないこと。 18 歳未満の小児：使用前に医師に相談すること。小児では、胸やけは重篤な病状が原因の場合がある。
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	調査中
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	2010 年にスイッチ OTC 承認（15mg）

4. 医学会・医会の見解及び論点

1. OTC とすることの可否について

- ・ OTC とすることは可（日本消化器病学会）。
 - ✓ 本薬の安全性について 14 日以内の短期使用であれば、特段注意すべき点はない。
有効性についても、短期間の症状改善を目的とするなら、大きな問題はない。
- ・ OTC とすることは否（日本臨床内科医会）。
 - ✓ 肺炎、消化管副作用（下痢）、肝障害、骨の脆弱化、血液障害等の副作用が懸念されること、自覚症状の軽減により重大な疾患をマスクする可能性があること。

2. OTC とする際の留意事項について（薬剤師の助言も参考に、一般使用者が自己判断可能な疾患が等）

- ・ 効能及び効果については、症状を主体として表現とすること。また、本薬の OTC としての位置付けは、短期間で改善する可能性のある軽症の逆流性食道炎や非びらん性胃食道逆流症の患者の症状緩和とすること（日本消化器病学会）。
- ・ 投与日数について、海外と同様に投与制限が必要であること（日本消化器病学会）。
- ・ 症状が改善しない場合に、医療機関を早めに受診できるような体制が整えられていること（日本消化器病学会）。

3. その他

- ・ 逆流性食道炎の維持療法や非びらん性胃食道逆流症の患者では、低用量規格（オメプラゾール：10mg、ランソプラゾール：15mg、ラベプラゾール：10mg）で有効性が確立していることから、高用量規格（オメプラゾール：20mg、ランソプラゾール：30mg、ラベプラゾール：20mg）は不要と考える。

5. 参考資料一覧

- 1) タケプロン OD 錠 医薬品インタビューフォーム
- 2) 胃食道逆流症（GERD）診療ガイドライン，日本消化器病学会編集
- 3) 胃食道逆流症（GERD）診療ガイドライン 2015 改訂第 2 版，日本消化器病学会編集
- 4) 消化性潰瘍診療ガイドライン，日本消化器病学会編集
- 5) 機能性消化管疾患診療ガイドライン 2014－機能性ディスペプシア（FD），日本消化器病学会編集

<海外添付文書>

- 1) 米国 Prevacid 24 HR（GSK）

候補成分を含有する医薬用医薬品	医薬用医薬品	一般用医薬品	医薬用医薬品	一般用医薬品	一般用医薬品
タケプロンOD錠15	タケメット錠200mg	フロンティア錠	アルタクトカブセル75mg	イノセアワンプロック	胃腸薬承認基準
プロトンポンプ・インヒビター	H ₂ 受容体拮抗剤	H ₂ 受容体拮抗剤	H ₂ 受容体拮抗剤	H ₂ 受容体拮抗剤	
ランソプラゾール 15mg	シメチジン 200mg	(6錠中) シメチジン 300mg アルジオキサ 300mg ケイ酸アルミニウムマグネシウム 800mg	ロキサチジン酢酸エステル塩錠 75mg	ロキサチジン酢酸エステル塩錠 75mg	
薬錠(腸管性細胞を含む口腔内腸壁酸)	フィルムコート錠	フィルムコート錠	硬カブセル剤	カブセル剤	錠剤(チュウアブル錠、発泡錠を含む)、カブセル剤(数カブセル剤を含む)、丸剤、顆粒剤、錠剤、散剤、液剤、注射剤、外用剤及び内服液剤
効能効果	○胃酸過多、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群、非びらん性胃潰瘍、逆流性食道炎、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、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 ○下記におけるペリコウタール・ピロリ菌の補助的治療、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑症、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ペリコウタール・ピロリ菌感染 ○胃酸過多、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群、逆流性食道炎、上部消化管出血(消化性潰瘍、急性ストレス性潰瘍、出血性胃炎による)、下血、発赤、浮腫の改善 ○下記疾患の胃粘膜病変(びらん、急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期)の改善、出血、発赤、浮腫の改善	○胃酸過多、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群、逆流性食道炎、上部消化管出血(消化性潰瘍、急性ストレス性潰瘍、出血性胃炎による)、下血、発赤、浮腫の改善 ○下記疾患の胃粘膜病変(びらん、急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期)の改善、出血、発赤、浮腫の改善 ○下血、発赤、浮腫の改善	○胃酸過多、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群、逆流性食道炎、上部消化管出血(消化性潰瘍、急性ストレス性潰瘍、出血性胃炎による)、下血、発赤、浮腫の改善 ○下記疾患の胃粘膜病変(びらん、急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期)の改善、出血、発赤、浮腫の改善 ○下血、発赤、浮腫の改善	○胃酸過多、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群、逆流性食道炎、上部消化管出血(消化性潰瘍、急性ストレス性潰瘍、出血性胃炎による)、下血、発赤、浮腫の改善 ○下記疾患の胃粘膜病変(びらん、急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期)の改善、出血、発赤、浮腫の改善 ○下血、発赤、浮腫の改善	成人(15歳以上、80歳未満)の方は、次のとおり水又はお湯で服用してください。 ・胃酸過多、胸やけ、もたれ、むかつきの症状が現れたとき、1回1カブセル服用してください。 ・1日1回を限度として服用してください。 ・症状が治まらなかった場合は、服用を止めてください。 ・3日間服用しても症状の改善がみられない場合は、服用を止めて、医師または薬剤師に相談してください。 ・1週間を超えて続けて服用しないであらう。 ・15歳未満及び80歳以上の人は、服用しないであらう。
用法用量	○胃酸過多、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群の場合 通常、成人にはランソプラゾールとして1日1回30mgを1日1回経口投与する。なお、通常8週間までの投与とする。さらに、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、1日15mgを1日1回経口投与するが、効果不十分の場合は、1日1回30mgを経口投与することができる。 ○非びらん性胃潰瘍逆流性食道炎(OD錠15のみ) 通常、成人にはランソプラゾールとして1日15mg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。(主なものを選択)	○胃酸過多、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群、逆流性食道炎、上部消化管出血(消化性潰瘍、急性ストレス性潰瘍、出血性胃炎による)、下血、発赤、浮腫の改善 ○下記疾患の胃粘膜病変(びらん、急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期)の改善、出血、発赤、浮腫の改善 ○下血、発赤、浮腫の改善	○胃酸過多、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群、逆流性食道炎、上部消化管出血(消化性潰瘍、急性ストレス性潰瘍、出血性胃炎による)、下血、発赤、浮腫の改善 ○下記疾患の胃粘膜病変(びらん、急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期)の改善、出血、発赤、浮腫の改善 ○下血、発赤、浮腫の改善	○胃酸過多、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群、逆流性食道炎、上部消化管出血(消化性潰瘍、急性ストレス性潰瘍、出血性胃炎による)、下血、発赤、浮腫の改善 ○下記疾患の胃粘膜病変(びらん、急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期)の改善、出血、発赤、浮腫の改善 ○下血、発赤、浮腫の改善	成人(15歳以上、80歳未満)の方は、次のとおり水又はお湯で服用してください。 ・胃酸過多、胸やけ、もたれ、むかつきの症状が現れたとき、1回1カブセル服用してください。 ・1日1回を限度として服用してください。 ・症状が治まらなかった場合は、服用を止めてください。 ・3日間服用しても症状の改善がみられない場合は、服用を止めて、医師または薬剤師に相談してください。 ・1週間を超えて続けて服用しないであらう。 ・15歳未満及び80歳以上の人は、服用しないであらう。
備考	30mg錠あり：「非びらん性胃潰瘍逆流性食道炎、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、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」の効能を持っていない。	400mg錠あり：効能は同じ	37.5mgカブセルあり：効能は同じ		



**2017年10月改訂(第25版)
*2017年1月改訂

プロトンポンプインヒビター

日本標準商品分類番号 872329

処方箋医薬品^{注1)}

*日本薬局方 ランソプラゾール腸溶カプセル

タケプロン[®]カプセル 15

タケプロン[®]カプセル 30

「タケダ」

Takepron[®] capsules 15 & 30

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用
期限内に使用すること。
(使用期限内であっても開封後は
なるべく速やかに使用すること。)

	承認番号	薬価収載	販売開始
15	(4AM)1104	1992年11月	1992年12月
30	(4AM)1105	1992年11月	1992年12月

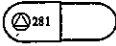
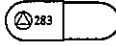
	効能追加	2013年2月
**	再審査結果	2017年6月

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者
- (2) アタザナビル硫酸塩、リルビリン塩酸塩を投与中の患者
(「相互作用」の項参照)

***【組成・性状】

本剤は日本薬局方ランソプラゾール腸溶カプセルである。

	タケプロンカプセル15	タケプロンカプセル30
1カプセル中 の有効成分	ランソプラゾール 15mg	ランソプラゾール 30mg
色調・剤形	白色〜わずかに褐色を 帯びた白色の腸溶性顆 粒を含む白色の硬カプ セル剤	白色〜わずかに褐色を 帯びた白色の腸溶性顆 粒を含む頭部がうすい 橙色の不透明、胴部が うすい黄色の不透明の 硬カプセル剤
識別コード	Ⓐ 281	Ⓐ 283
形状・号数	 3号	 3号
長 径(mm)	15.8	15.8
短 径(mm)	5.8	5.8

添加物：炭酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシ
シクロピリセルロース、ヒドロキシシクロピリセルロース、精製白糖、メ
タクリル酸コポリマーLD、タルク、マクロゴール6000、酸化チタン、
ポリソルベート80、軽質無水ケイ酸、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウ
ム、マクロゴール4000、ステアリン酸マグネシウム(以上、全製剤に含有)、
黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄(カプセル30にのみ含有)

【効能・効果】

<カプセル15>

- 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、非ステロイド性抗炎症薬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

<カプセル30>

- 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
- 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・効果に関連する使用上の注意>

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のアスピリンを継
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。

非ステロイド性抗炎症薬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

関節リウマチ、変形性関節症等における疼痛管理等の

ために非ステロイド性抗炎症薬を長期継続投与してい
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

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 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・用量】

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候
群の場合

通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mgを1日1
回経口投与する。

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。

○逆流性食道炎の場合

通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mgを1日1
回経口投与する。なお、通常8週間までの投与とする。

さらに、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、1回15mgを1日1回経口投与するが、効果不十
分の場合は、1日1回30mgを経口投与することができる。

○非びらん性胃食道逆流症の場合(カプセル15のみ)

通常、成人にはランソプラゾールとして1回15mg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
の再発抑制の場合(カプセル15のみ)

通常、成人にはランソプラゾールとして1回15mgを1日1
回経口投与する。

○非ステロイド性抗炎症薬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(カプセル15のみ)

通常、成人にはランソプラゾールとして1回15mgを1日1
回経口投与する。

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mg、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、成人にはランソプラゾールとして1回30mg、ア
モキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びメトニダ
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。

注1) 処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

逆流性食道炎の維持療法において、1日1回30mgの投与は、1日1回15mg投与中に再発した例など15mgでは効果が不十分な場合に限る。

【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[本剤の代謝、排泄が遅延することがある。]
- (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)胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍に使用する場合、長期の使用経験は十分でないため、維持療法には用いないことが望ましい。
- (3)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に対し投与することとし、本来維持療法の必要のない患者に投与することのないよう留意すること。また、1日1回30mg又は15mgの投与により寛解状態が長期にわたり継続する症例で、減量又は投与中止により再発するおそれがないと判断される場合は1日1回15mgに減量又は中止すること。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。
- (4)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考慮すること(「その他の注意」の項参照)。
- (5)非びらん性胃食道逆流症の治療については、問診により胸やけ、呑酸等の酸逆流症状が繰り返されること(1週間あたり2日以上)を確認のうえ投与すること。
なお、本剤の投与が胃痛、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)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

本剤は主として肝薬物代謝酵素CYP2C19又はCYP3A4で代謝される。

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)	アタザナビル硫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アタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下することがある。
リルビリン塩酸塩 (エジュラント)	リルビ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リルビリン塩酸塩の吸収が低下し、リルビ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
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が低下することがある。	本剤が肝薬物代謝酵素を誘導し、テオフィリンの代謝を促進することが考えられている。
タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。	本剤が肝薬物代謝酵素におけるタクロリムスの代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
ジゴキシン、メチルジゴキシン	左記薬剤の作用を増強する可能性がある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある。
* イトラコナゾール、ゲフィチニブ、ボスチニブ水和物	左記薬剤の作用を減弱する可能性がある。ボスチニブ水和物との併用は可能な限り避けること。	本剤の胃酸分泌抑制作用により左記薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
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。
フェニトイン、ジアゼパム	左記薬剤の代謝、排泄が遅延することがある。	類薬(オメプラゾール)で報告されている。

4. 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：承認時までの試験で2,295例中349例(15.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用はALT上昇(2.4%)、AST上昇(1.7%)であった(承認時)。製造販売後調査(非びらん性胃食道逆流症を除く)で6,543例中141例(2.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用はALT上昇(0.6%)、AST上昇(0.4%)であった(再審査終了時点)。

*** 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：承認時までの試験で339例中55例(16.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は便秘(4.1%)、下痢(3.2%)であった(承認時)。製造販売後調査で3,255例中60例(1.8%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢(0.7%)、悪心(0.1%)であった(再審査終了時点)。

*** 非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制：承認時までの試験で223例中36例(16.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢(4.5%)、便秘(1.3%)であった(承認時)。製造販売後調査で3,302例中34例(1.0%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢(0.2%)、腹部不快感(0.1%)であった(再審査終了時点)。

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助：ランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与については、国内で行われた承認時までの試験で430例中217例(50.5%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は軟便(13.7%)、下痢(9.1%)であった(承認時)。製造販売後調査

で3,491例中318例(9.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢(3.6%)、軟便(2.1%)であった(再審査終了時点)。

また、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メトロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない(承認時)。

なお、外国で行われた試験(ランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はメトロニダゾールの3剤投与)では680例中239例(35.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

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・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助：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又はメトロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない(承認時)。

以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。

(1) 重大な副作用

- 1) アナフィラキシー(全身発疹、顔面浮腫、呼吸困難等)(0.1%未満)があらわれることがあり、ショック(0.1%未満)を起こした例もあるので、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、溶血性貧血(0.1%未満)、また、顆粒球減少、血小板減少、貧血(0.1～5%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 黄疸、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う重篤な肝機能障害(0.1%未満)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) 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)(0.1%未満)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。
- 5) ヘリコバクター・ピロリの除菌に用いるアモキシシリン水和物、クラリスロマイシンでは、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(0.1%未満)があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 間質性肺炎(0.1%未満)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)等があらわれた場合には、速やかに胸部X線等の検査を実施し、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 7) 間質性腎炎(頻度不明)があらわれ、急性腎不全に至ることもあるので、腎機能検査値(BUN、クレアチニン上昇等)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。

* (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。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。

(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、非ステロイド性抗炎症薬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

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
1) 過敏症 ^(注2)	発疹、痒疹		多形紅斑
* 2) 皮膚			亜急性皮膚エリテマトーデス
3) 肝 臓 ^(注3)	AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、γ-GTPの上昇		
4) 血 液	好酸球増多		
** 5) 消化器	便秘、下痢、口渇、腹部膨満感、大腸炎(collagenous colitis等 ^(注4) を含む)	悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、カンジダ症、味覚異常、口内炎	舌炎
6) 精神神経系	頭痛、眠気	うつ状態、不眠、めまい、振戦	
7) その他	発熱、総コレステロール、尿酸の上昇	女性化乳房 ^(注2) 、浮腫、倦怠感、舌・口唇のしびれ感、四肢のしびれ感、筋肉痛、脱毛	かすみ目、脱力感、関節痛、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症

発現頻度は承認時までの臨床試験又は製造販売後調査の結果に基づく。

注2) このような場合には投与を中止すること。

注3) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注4) 下痢が継続する場合、collagenous colitis等が発現している可能性があるため、速やかに本剤の投与を中止すること。腸管粘膜に縦走潰瘍、びらん、易出血等の異常を認めることがあるので、下血、血便が認められる場合には、適切な処置を行うこと。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

	5%以上	1～5%未満	1%未満
1) 消化器	軟便(13.7%)、下痢(9.1%)	味覚異常、腹部膨満感	悪心、嘔吐、腹痛、便秘、口内炎、舌炎、口渇、胸やけ、胃食道逆流、食欲不振
2) 肝 臓 ^(注3)		AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、γ-GTP、ビリルビンの上昇	
3) 血 液 ^(注3)		好中球減少、好酸球増多、白血球増多、貧血	血小板減少
4) 過敏症 ^(注2)		発疹	痒疹
5) 精神神経系			頭痛、眠気、めまい、不眠、しびれ感、うつ状態
6) その他		トリグリセリド、尿酸の上昇、総コレステロールの上昇・低下、尿蛋白陽性、尿糖陽性	倦怠感

表中の頻度表示は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与の試験成績に基づく。

注2) このような場合には投与を中止すること。

注3) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

なお、外国で行われた試験で認められている副作用(頻度1%以上)は次のとおりである。

	5%以上	1～5%未満
1) 消化器	下痢(13.2%)、味覚異常(8.7%)	悪心、嘔吐、口内炎、腹痛、排便回数増加
2) 肝 臓		AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇

	5%以上	1～5%未満
3)過敏症		発疹
4)精神神経系		頭痛、めまい

表中の頻度表示は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はメトロニダゾールの3剤投与の試験成績に基づく。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では酸分泌能は低下しており、その他生理機能の低下もあるので低用量から投与を開始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

- (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まわると判断される場合にのみ投与すること。〔動物試験(ラット)において胎児血漿中濃度は母動物の血漿中濃度より高いことが認められている。〕また、ウサギ(経口30mg/kg/日)で胎児死亡率の増加が認められている。〕なお、ラットにランソプラゾール(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。〕
- (2)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。〔動物試験(ラット)で母乳中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 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。〕

9. その他の注意

- (1)ラットに52週間強制経口投与した試験で、50mg/kg/日群(臨床用量の約100倍)において1例に良性の精巣間細胞腫が認められている。〕さらに、24ヵ月間強制経口投与した試験で、15mg/kg/日以上群において良性の精巣間細胞腫の発生増加が、また、5mg/kg/日以上群において胃のカルチノイド腫瘍が認められており、加えて、雌ラットの15mg/kg/日以上及び雄ラットの50mg/kg/日以上群において網膜萎縮の発生頻度の増加が認められている。精巣間細胞腫及び網膜萎縮については、マウスのがん原性試験、イヌ、サル毒性試験では認められず、ラットに特有な変化と考えられる。
- (2)ラットにランソプラゾール(15mg/kg/日以上)、アモキシシリン水和物(2,000mg/kg/日)を4週間併用経口投与した試験、及びイヌにランソプラゾール(100mg/kg/日)、アモキシシリン水和物(500mg/kg/日)、クラリスロマイシン(25mg/kg/日)を4週間併用経口投与した試験で、アモキシシリン水和物を単独あるいは併用投与した動物に結晶尿が認められているが、結晶はアモキシシリン水和物が排尿後に析出したものであり、体内で析出したものではないことが確認されている。

※(3)本剤の長期投与中に良性の胃ポリープを認めたとの報告がある。

- (4)本剤の投与が胃痛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。
- (5)非びらん性胃食道逆流症の治療において、食道内酸逆流の高リスクである中高年齢者、肥満者、裂孔ヘルニア所見ありのいずれにも該当しない場合には本剤の治療効果が得られにくいことが臨床試験により示されている。
- (6)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リスクは、ヘリコバクター・ピロリ感染陽性及び加齢により高まる可能性のあることが臨床試験により示唆されている。

(7)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。

(8)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。

(9)ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意：ランソプラゾール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、¹³C-尿素呼吸試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼吸試験による除菌判定を行う場合には、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。

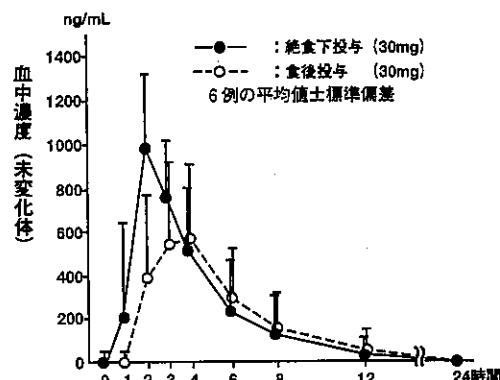
【薬物動態】

1. 血中濃度

本剤のバイオアベイラビリティには個体間で差が認められる。健康成人(6例)に1回30mg(1号カプセル)をクロスオーバー法にて絶食下又は食後に、また、別の健康成人(6例)に1回15mgを絶食下に経口投与した場合、血中にはランソプラゾールの未変化体が主として検出され、他に代謝物も検出される。1回30mgを経口投与した場合の未変化体の血中濃度は図のとおりであり、個体間で差がみられている。

投与量	30mg (クロスオーバー法)		15mg
投与条件	絶食下	食後	絶食下
T _{max} (h)	2.2±0.4	3.5±0.8	2.2±0.8
C _{max} (ng/mL)	1,038±323	679±359	530±267
T _{1/2} (h)	1.44±0.94	1.60±0.90	1.37±1.09
AUC (ng·h/mL)	3,890±2,484	3,319±2,651	2,183±2,195

6例の平均値±標準偏差



また、本剤とスクラルファート、又は水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウムを同時に服用すると、本剤の血中濃度が低下することが外国で報告されている。〕

なお、本剤の代謝型がEM(Extensive Metabolizer)の健康成人(48例)に、1回30mg(3号カプセルあるいは1号カプセル)をクロスオーバー法にて絶食下に経口投与した場合の薬物動態学的パラメータは下記のとおりであり、3号カプセルと1号カプセルは生物学的に同等であることが確認されている。

投与量	30mg (クロスオーバー法)	
投与製剤	3号カプセル	1号カプセル
C _{max} (ng/mL)	907±334	1,022±442
AUC (ng·h/mL)	2,444±1,080	2,475±1,241

48例の平均値±標準偏差

2. 尿中排泄

健康成人(6例)に1回30mgを絶食下又は食後に、また、1回15mgを絶食下に経口投与した場合、尿中にはランソプラゾールの未変化体は検出されず、すべて代謝物であり、投与後24時間までの尿中排泄率は13.1～23.0%である。

3. 反復投与時の薬物動態

健康成人(6例)に1回30mg又は15mgを1日1回7日間朝絶食下に反復経口投与した時の血中濃度の推移、尿中排泄率からみて、体内蓄積性はないものと考えられる。

4. ランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン併用時の薬物動態

健康成人(6例)にランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリン水和物として1回1,000mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回400mg(力価)の3剤を同時に経口投与した場合⁵⁵⁾、ランソプラゾールの未変化体の薬物動態学的パラメータは表のとおりである。

	絶食下
T _{max}	1.7±0.5h
C _{max}	1,104±481ng/mL
T _{1/2}	1.88±1.88h
AUC	5,218±6,284ng・h/mL

6例の平均値±標準偏差

なお、3剤投与時の3剤各々の血中濃度は単独投与時の血中濃度とはほぼ同様の推移を示す。

また、健康成人(7例)に3剤を同様の用量で同時に1日2回7日間反復経口投与した時の薬物動態からみて、蓄積性に問題はないと考えられる。

注5)ヘリコバクター・ピロリ感染に対する承認用法・用量と異なる。([用法・用量]の項参照)

【臨床成績】

1. 臨床効果⁶⁻²³⁾

(1)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

上記患者を対象に、1日1回30mgを一般臨床試験では主として2～8週間、二重盲検比較対照試験では8週間(胃潰瘍)及び6週間(十二指腸潰瘍)経口投与した臨床試験において、最終内視鏡判定が行われた1,137例の疾患別治癒率は表のとおりである。

疾患名	例数	治癒例数(治癒率)
胃潰瘍	604	535(88.6)
十二指腸潰瘍	445	418(93.9)
吻合部潰瘍	19	17(89.5)
逆流性食道炎	66	61(92.4)
Zollinger-Ellison症候群	3	3(100)
計	1,137	1,034(90.9)

数字は例数、()内は%

なお、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者を対象とした二重盲検比較対照試験の結果、本剤の有用性が認められている。

また、1日1回30mgを8週間経口投与することにより治癒と判定された逆流性食道炎の患者を対象に、さらに維持療法として1日1回15mgを24週間経口投与した二重盲検比較対照試験の結果、本剤の有用性が確認されている。

(2)非びらん性胃食道逆流症

非びらん性胃食道逆流症患者を対象に、1日1回15mgを経口投与した二重盲検比較対照試験の結果、投与開始後4週間での胸やけの無症状日数の割合(中央値)は本剤投与群で67.9%(69例)、プラセボ群で42.9%(72例)である。

なお、食道内酸逆流のリスクである中高年齢者、肥満者、裂孔ヘルニア所見ありのいずれにも該当しない患者における投与開始後4週間での胸やけの無症状日数の割合(中央値)は、本剤投与群で37.5%(20例)、プラセボ群で46.4%(24例)である。

(3)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*

低用量アスピリン(1日81～324mg)の長期投与を必要とし、かつ胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する患者を対象とした本剤群(1日1回15mg経口投与)と対照群との二重盲検比較対照試験の結果、中間解析時におけるKaplan-Meier法により推定した治療開始361日時点の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率は、本剤群9.5%(95%信頼区間:0.00～23.96)、対照群57.7%(95%信頼区間:29.33～85.98)であり、対照群に対するハザード比は0.0793(95%信頼区間:0.0239～0.2631)(logrank検定:p<0.00001)であった。また、最終解析時におけるKaplan-Meier法により推定した治療開始361日時点の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率は、本剤群3.7%(95%信頼区間:0.69～6.65)、対照群31.7%(95%信頼区間:23.86～39.57)であり、対照群に対するハザード比は0.0989(95%信頼区間:0.0425～0.2300)(logrank検定:p<0.0001)であった。

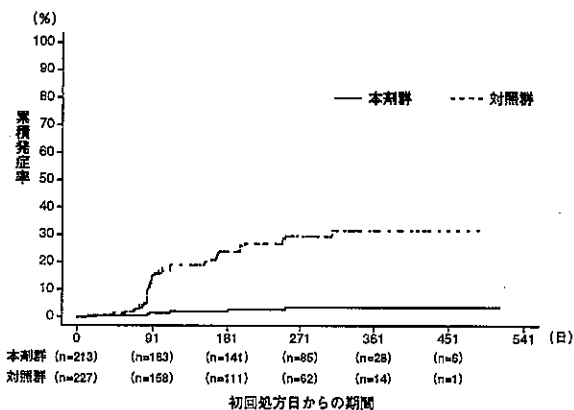


図 最終解析時におけるKaplan-Meier法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率

さらに、上記試験後非盲検下で本剤を継続して、あるいは、対照群を本剤に切り替えて、1日1回15mgを24週間経口投与した長期継続投与試験において、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症は認められなかった。

※非ステロイド性抗炎症薬長期投与時の試験成績は含まれていない。

(4)非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

関節リウマチ、変形性関節症等の疼痛管理のために、非ステロイド性抗炎症薬の長期投与を必要とし、かつ胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する患者を対象とした本剤群(1日1回15mg経口投与)と対照群との二重盲検比較対照試験の結果、Kaplan-Meier法により推定した治療開始361日時点の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率は、本剤群12.7%(95%信頼区間:5.85～19.59)、対照群36.9%(95%信頼区間:27.51～46.35)であり、対照群に対するハザード比は0.2510(95%信頼区間:0.1400～0.4499)(logrank検定:p<0.0001)であった。

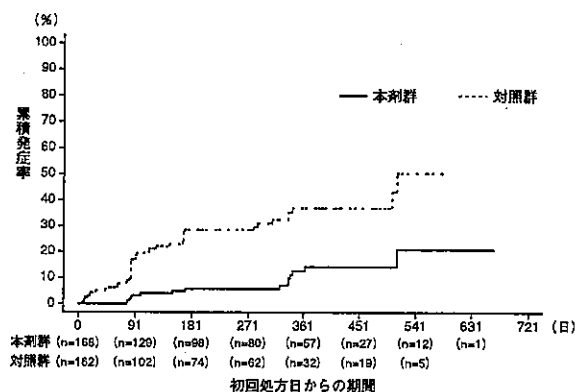


図 Kaplan-Meier法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率

さらに、上記試験後非盲検下で本剤を継続して、1日1回15mgを24週間経口投与した長期継続投与試験の結果、Kaplan-Meier法により推定した胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率は、二重盲検比較対照試験の治療開始361日時点で14.4%(95%信頼区間:7.89～20.85)、631日時点で19.6%(95%信頼区間:11.10～28.05)であった。

※二重盲検比較対照試験における本剤群のうち長期継続投与試験に移行しなかった患者、及び二重盲検比較対照試験における本剤群のうち長期継続投与試験に移行した患者を合算して算出した。

(5)胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした除菌の臨床試験(ランソプラゾール、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)における除菌率は表のとおりである。

※培養法及び組織診断法の結果がいずれも陰性。

・胃潰瘍における除菌率(7日間経口投与)

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率
ランソプラゾール 30mg アモキシシリン水和物 750mg(力価) クラリスロマイシン 200mg(力価)	2回/日	87.5% (84/96例)
ランソプラゾール 30mg アモキシシリン水和物 750mg(力価) クラリスロマイシン 400mg(力価)	2回/日	89.2% (83/93例)

・十二指腸潰瘍における除菌率(7日間経口投与)

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率
ランソプラゾール 30mg アモキシシリン水和物 750mg(力価) クラリスロマイシン 200mg(力価)	2回/日	91.1% (82/90例)
ランソプラゾール 30mg アモキシシリン水和物 750mg(力価) クラリスロマイシン 400mg(力価)	2回/日	83.7% (82/98例)

除菌率は基本解析対象集団を対象とした。

なお、米国及び英国で行われたヘリコバクター・ピロリ陽性の十二指腸潰瘍等に対する除菌の臨床試験²⁴⁾においても、同程度の成績が認められている。

注6)各薬剤の投与量、投与期間は下記のとおりであり、国内の承認用法・用量と異なる。(【用法・用量】の項参照)

米国：ランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリン水和物として1回1,000mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回500mg(力価)の3剤を1日2回、10日間又は14日間経口投与

英国：ランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリン水和物として1回1,000mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回250mg(力価)の3剤を1日2回、7日間経口投与

2. 血清ガストリン、内分泌機能、胃粘膜の内分泌細胞に及ぼす影響²⁴⁻²⁶⁾

(1)1日1回30mgを、胃潰瘍患者には8週間、十二指腸潰瘍患者には6週間経口投与した場合、血清ガストリン値の有意な上昇が認められるが、投与終了4週後に回復する。

(2)胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者に1日1回30mgを8週間経口投与した場合、プロラクチン、コルチゾール、GH、TSH、T3、T4、LH、FSH、DHEA-S、テストステロン、エストラジオールに殆ど影響を及ぼさない。

(3)胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者に1日1回30mgを8週間経口投与した場合、胃粘膜の内分泌細胞密度に影響を及ぼさない。

【薬効薬理】

1. 作用機序²⁹⁻³²⁾

本剤は胃粘膜壁細胞の酸生成部位へ移行した後、酸による転移反応を経て活性体へと構造変換され、この酸転移生成物が酸生成部位に局在してプロトンポンプとしての役割を担っているH⁺、K⁺-ATPaseのSH基と結合し、酵素活性を抑制することにより、酸分泌を抑制すると考えられる。

2. 胃酸分泌抑制作用^{4, 20, 32-33)}

(1)ベンタガストリン刺激分泌：健康成人への1日1回30mg単回並びに7日間経口投与により著明な胃酸分泌抑制作用が認められ、この作用は投与24時間後も持続する。

(2)インスリン刺激分泌：健康成人への1日1回30mg7日間経口投与により著明な胃酸分泌抑制作用が認められる。

(3)夜間分泌：健康成人への1日1回30mg7日間経口投与により胃酸分泌の明らかな抑制が認められる。

(4)24時間分泌：健康成人における24時間胃液採取試験で、1日1回30mg7日間経口投与により1日を通して胃酸分泌の著明な抑制が認められる。

(5)24時間胃内pHモニタリング：健康成人及び十二指腸潰瘍癒後期の患者への1日1回30mg7日間経口投与により、1日を通して著明な胃酸分泌抑制作用が認められる。

(6)24時間下部食道内pHモニタリング：逆流性食道炎患者への1日1回30mg7～9日間経口投与により胃食道逆流現象の著明な抑制作用が認められる。

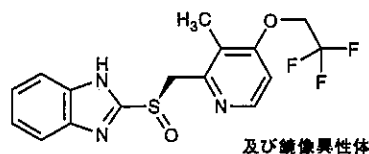
3. ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用

(1)アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンとともにランソプラゾールとの併用により、経口投与後の胃組織中濃度の上昇が認められる(ラット)。

(2)ヘリコバクター・ピロリ除菌治療におけるランソプラゾールの役割は胃内pHを上昇させることにより、併用されるアモキシシリン水和物、クラリスロマイシンの抗菌活性を高めることにあると考えられる。

*【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：ランソプラゾール(Lansoprazole) [JAN]

化学名：(RS)-2-[(3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazole

分子式：C₁₆H₁₄F₃N₃O₂S

分子量：369.36

融点：約166℃(分解)

性状：ランソプラゾールは白色～帯褐色の結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、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。N,N-ジメチルホルムアミド溶液(1→10)は旋光性を示さない。結晶多形が認められる。

【包装】

カプセル15：100カプセル(10カプセル×10)、
140カプセル(14カプセル×10)、
500カプセル(バラ、10カプセル×50)、
700カプセル(14カプセル×50)
カプセル30：100カプセル(10カプセル×10)、
500カプセル(10カプセル×50)

【主要文献】

- 1) 三輪 清 他：薬理と治療，18：3413，1990。
- 2) Schardein, J. L. et al.：薬理と治療，18(Suppl.10)：2773，1990。
- 3) Atkinson, J. E. et al.：薬理と治療，18(Suppl. 10)：2713，1990。
- 4) 立野政雄 他：臨床医薬，7：51，1991。
- 5) Delhotal-Landes, B. et al.：Eur. J. Drug-Metab. Pharmacokinet., 3：315，1991。
- 6) 竹本忠良 他：臨床成人病，21：769，1991。
- 7) 竹本忠良 他：臨床成人病，21：975，1991。
- 8) 竹本忠良 他：臨床成人病，21：995，1991。
- 9) 竹本忠良 他：Modern Physician，11：117，1991。
- 10) 竹本忠良 他：Modern Physician，11：253，1991。
- 11) 中村 肇 他：Therapeutic Research，11：4039，1990。
- 12) 安武晃一 他：消化器科，13：602，1990。
- 13) 浅香正博 他：薬理と治療，19：953，1991。
- 14) 児玉 正 他：薬理と治療，18：4891，1990。
- 15) 森瀬公友 他：薬理と治療，19：327，1991。
- 16) 湯川永洋 他：薬理と治療，18：4919，1990。
- 17) 奥沼憲男 他：Therapeutic Research，12：917，1991。
- 18) 園田孝志 他：薬理と治療，18：4911，1990。
- 19) 西村善也 他：薬理と治療，18：4901，1990。
- 20) 関口利和 他：Therapeutic Research，12：191，1991。
- 21) 岸清一郎 他：Progress in Medicine，10：3197，1990。
- 22) 竹本忠良 他：臨床成人病，21：327，1991。
- 23) 竹本忠良 他：臨床成人病，21：613，1991。
- 24) 牧山和也 他：薬理と治療，19：307，1991。
- 25) 三澤 正 他：Therapeutic Research，12：175，1991。
- 26) 小越和榮 他：薬理と治療，19：933，1991。
- 27) 遠藤光夫 他：臨床成人病，29：805，1999。
- 28) 遠藤光夫 他：臨床成人病，29：959，1999。
- 29) Satoh, H. et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther., 248：806，1989。
- 30) Nagaya, H. et al.：Jpn. J. Pharmacol., 55：425，1991。
- 31) Nagaya, H. et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther., 248：799，1989。
- 32) Nagaya, H. et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther., 252：1289，1990。
- 33) 杉山 貢 他：消化器科，14：183，1991。
- 34) 松尾 裕 他：薬理と治療，18：4865，1990。
- 35) 多田正弘 他：臨床成人病，21：633，1991。
- 36) Hongo, M. et al.：Digestive Diseases and Sciences，37：882，1992。
- 37) 浜向伸治 他：薬理と治療，19：925，1991。
- 38) 木平 健 他：日本消化器病学会雑誌，88：672，1991。

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号

フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00～17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

000-K

D7

スイッチ OTC 医薬品の候補となる成分の成分情報等

1. 要望内容に関連する事項

要望番号	H28-16	
要望内容	成分名 (一般名)	ラベプラゾールナトリウム
	効能・効果	胸やけ、胃痛、げっぷ、胃部不快感、はきけ・むかつき、もたれ、のどのつかえ、苦い水（胃酸）が上がってくる
医療用医薬品の情報	販売名	パリエット錠 10mg (投与経路：経口) (剤形：フィルムコーティング錠（腸溶錠）)
	効能・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
	用法・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 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 20mg 1 日 2 回投与は重度の粘膜傷害を有する場合に限る。 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。

	○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、効果不十分の場合は 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。
会社名	エーザイ株式会社

2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

医療用医薬品 の特徴・概要	承認年月日	1997 年 10 月 14 日 ○効能・効果の追加あり ・ 2007 年 1 月 26 日（胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助） ・ 2010 年 6 月 18 日（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におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助、非びらん性胃食道逆流症） ・ 2013 年 2 月 21 日（ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助） ・ 2014 年 12 月 26 日（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） ○用法・用量の変更あり ・ 2003 年 7 月 17 日（再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法） ・ 2007 年 1 月 26 日（胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助） ・ 2007 年 8 月 23 日（胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助） ・ 2010 年 6 月 18 日（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におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助、非びらん性胃食道逆流症） ・ 2010 年 12 月 21 日（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） ・ 2014 年 12 月 26 日（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）
	再審査期間	(1) 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 6 年間（1997 年 10 月 14 日～2003 年 10 月 13 日） (2) 再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法 4 年間（2003 年 7 月 17 日～2007 年 7 月 16 日） (3) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助（一次除菌） 4 年間（2007 年 1 月 26 日～2011 年 1 月 25 日） (4) 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

		潰瘍の再発抑制 4 年間（2014 年 12 月 26 日～2018 年 12 月 25 日）
	再審査結果 通知日	(1) 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 2008 年 2 月 26 日 (2) 再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法 2009 年 12 月 21 日 (3) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助（一次除菌） 2013 年 4 月 4 日
	再審査結果	薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない
	開発の経緯 ¹⁾	エーザイ株式会社では、H₂ 受容体拮抗薬に優る消化性潰瘍治療薬の開発を目標に、1984 年（昭和 59 年）に H⁺,K⁺-ATPase 阻害作用を有する胃酸分泌抑制薬の開発に着手した。スクリーニングにおいては、H⁺,K⁺-ATPase 阻害活性を有するとともに、H₂ 受容体拮抗薬が抑制効果を示さないジブチリルサイクリック AMP による刺激酸分泌を抑制し、さらに、酸分泌の回復に優れる特徴を有する化合物を検索した。 すなわち、臨床的に H₂ 受容体拮抗薬に比べて消化性潰瘍の治癒及び自覚症状の消失が早く、H₂ 受容体拮抗薬に抵抗性を示す疾患に対しても有効であり、無酸症や高ガストリン血症等を引き起こしにくいことが期待できる薬剤を目指した。約 3 年間にわたる化合物の合成と薬理試験を中心としたスクリーニングの結果、1986 年（昭和 61 年）に所期の目標に合致する化合物としてラベプラゾールナトリウムを見出した。「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」に対する有効性、安全性並びに有用性が確認され、1997 年（平成 9 年）10 月に製造販売承認を取得し発売するに至った。 その後の開発経緯は下記のとおりである。 2003 年（平成 15 年）7 月：「再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法」の用法・用量追加 2007 年（平成 19 年）1 月：「胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」の効能・効果、用法・用量追加 2007 年（平成 19 年）8 月：「胃潰瘍又は十二指腸潰瘍にお

		けるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」の用法・用量追加 2010年（平成22年）6月：「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におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」の効能・効果、用法・用量追加 2010年（平成22年）6月：「非びらん性胃食道逆流症」の効能・効果、用法・用量追加 2010年（平成22年）12月：「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」の用法・用量追加 2013年（平成25年）2月：「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」の効能・効果追加 2014年（平成26年）12月：「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」の効能・効果、用法・用量追加
	治療学的・製剤学的特性¹⁾	(1) 本剤は、胃腺に存在する壁細胞のプロトンポンプ (H^+、K^+-ATPase) を阻害することにより、胃酸分泌を抑制する。 (2) 胃潰瘍・十二指腸潰瘍・逆流性食道炎・吻合部潰瘍・Zollinger-Ellison 症候群に対する通常用量は 1 日 1 回 10mg であるが、病状が著しい場合、および再発性・難治性の場合に 1 日 1 回 20mg を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、非びらん性胃食道逆流症は除く）。 (3) アモキシシリン水和物とクラリスロマイシン、あるいはアモキシシリン水和物とメトロニダゾールとの併用による「ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助*」において、本剤は胃内 pH を上昇させることにより、併用薬剤の抗菌活性を高めると考えられる。 (4) 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に対しては、通常成人には 1 日 1 回 5mg であるが、効果不十分の場合には 1 日 1 回 10mg を投与することができる。 * 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。 * 「プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及

	びメトロニダゾールの3剤投与」、「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・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。 * パリエット錠 10mg とアモキシシリン水和物とクラリスロマイシン、あるいはアモキシシリン水和物とメトロニダゾールの組み合わせによるヘリコバクター・ピロリの3剤併用療法の対象は、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・ピロリ感染胃炎である。				
安全性に関する情報(添付文書より)	<警告・禁忌> 警告内容：該当しない 禁忌内容： 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、リルピビリン塩酸塩を投与中の患者 <相互作用> 併用禁忌：アタザナビル硫酸塩、リルピビリン塩酸塩 併用注意：ジゴキシン、メチルジゴキシン、イトラコナゾール、ゲフィニチブ、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、メトトレキサート <副作用> <table border="1"> <thead> <tr> <th>重大な副作用</th><th>高頻度（5%以上）の副作用</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td> 1) アナフィラキシー、ショック 2) 汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、溶血性貧血 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 4) 間質性肺炎 5) 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑 6) 急性腎不全、間質性腎炎 7) 低ナトリウム血症 </td><td>該当なし</td></tr> </tbody> </table>	重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用	1) アナフィラキシー、ショック 2) 汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、溶血性貧血 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 4) 間質性肺炎 5) 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑 6) 急性腎不全、間質性腎炎 7) 低ナトリウム血症	該当なし
重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用				
1) アナフィラキシー、ショック 2) 汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、溶血性貧血 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 4) 間質性肺炎 5) 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑 6) 急性腎不全、間質性腎炎 7) 低ナトリウム血症	該当なし				

		8) 横紋筋融解症	
	習慣性、依存性、耽溺性について	該当しない	
	毒薬、劇薬等への該当性について	該当しない	
推定使用者数等	不明 <胃食道逆流症有病率> ・健診受診者の内視鏡検査における有病率：4.9～12.8% ・健診受診者の GERD 症状を有する割合：12.7～27% 〔推定方法〕胃食道逆流症（GERD）診療ガイドライン改訂第2版 <一般用医薬品市場販売金額・販売個数> ・胃腸薬・制酸剤（制酸効能を有し、総合胃腸薬でない）：43 億円、406 万個 ・胃腸薬・ヒスタミン H2 受容体阻害剤：32 億円、242 万個 〔推定方法〕（株）インテージ SDI データ 2015 年 4 月～2016 年 3 月		
同種同効薬・類薬のスイッチ OTC 化の状況について	別添のとおり		
関連するガイドライン等	① 胃食道逆流症（GERD）診療ガイドライン²⁾ ② 胃食道逆流症（GERD）診療ガイドライン 2015 改訂第2版³⁾ ③ 消化性潰瘍診療ガイドライン⁴⁾ ④ 機能性消化管疾患診療ガイドライン 2014ー機能性ディスペプシア（FD）⁵⁾		
その他			

3. 要望内容に係る欧米等での一般用医薬品としての承認状況

欧米等6か国 での承認状 況	☐ 英国 ☐ 仏国 ☐ 独国 ☐ 米国 ☐ 加国 ☒ 豪州		
	[欧米等6か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	米国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
豪国	販売名（企業名）	PARIET10 Tablets（Janssen-cilag）	
	効能・効果	胃食道逆流症に伴う胸やけ及びその他の症状の緩和	
	用法・用量	18歳以上の成人 推奨用量は、1日1錠（10mg）を毎日定刻に （服薬順守を容易にするため）、7日間以上 14日間以内で服用する	
	備考		

4. 医学会・医会の見解及び論点

1. OTC とすることの可否について

- ・ OTC とすることは可（日本消化器病学会）。
 - ✓ 本薬の安全性について 14 日以内の短期使用であれば、特段注意すべき点はない。
有効性についても、短期間の症状改善を目的とするなら、大きな問題はない。
- ・ OTC とすることは否（日本臨床内科医会）。
 - ✓ 肺炎、消化管副作用（下痢）、肝障害、骨の脆弱化、血液障害等の副作用が懸念されること、自覚症状の軽減により重大な疾患をマスクする可能性があること。

2. OTC とする際の留意事項について（薬剤師の助言も参考に、一般使用者が自己判断可能な疾患か等）

- ・ 効能及び効果については、症状を主体として表現とすること。また、本薬の OTC としての位置付けは、短期間で改善する可能性のある軽症の逆流性食道炎や非びらん性胃食道逆流症の患者の症状緩和とすること（日本消化器病学会）。
- ・ 投与日数について、海外と同様に投与制限が必要であること（日本消化器病学会）。
- ・ 症状が改善しない場合に、医療機関を早めに受診できるような体制が整えられていること（日本消化器病学会）。

3. その他

- ・ 逆流性食道炎の維持療法や非びらん性胃食道逆流症の患者では、低用量規格（オメプラゾール：10mg、ランソプラゾール：15mg、ラベプラゾール：10mg）で有効性が確立していることから、高用量規格（オメプラゾール：20mg、ランソプラゾール：30mg、ラベプラゾール：20mg）は不要と考える。

5. 参考資料一覧

- 1) パリエット錠 医薬品インタビューフォーム
- 2) 胃食道逆流症（GERD）診療ガイドライン，日本消化器病学会編集
- 3) 胃食道逆流症（GERD）診療ガイドライン 2015 改訂第 2 版，日本消化器病学会編集
- 4) 消化性潰瘍診療ガイドライン，日本消化器病学会編集
- 5) 機能性消化管疾患診療ガイドライン 2014－機能性ディスペプシア（FD），日本消化器病学会編集

<海外添付文書>

- 1) 豪国 PARIET10 Tablets (Janssen-cilag)

候補成分を含有する医療用医薬品	医療用医薬品	一般用医薬品	医療用医薬品	一般用医薬品	一般用医薬品
販売名	パリエット錠10mg	タガメット錠200mg	フロニア錠	アルタットカプセル75mg	イノセアワンブロック
薬効群	プロトンポンプ・インヒビター	H ₂ 受容体拮抗剤	H ₂ 受容体拮抗剤	H ₂ 受容体拮抗剤	H ₂ 受容体拮抗剤
成分分量	ラベプラゾールナトリウム 10mg	シメチジン 200mg	シメチジン 300mg アルジオキサ 300mg ケイ酸アルミン酸マグネシウム 600mg	ロキサチジン酢酸エステル塩 75mg	ロキサチジン酢酸エステル塩 75mg
剤形	フィルムコート錠(腸溶錠)	フィルムコート錠	フィルムコート錠	硬カプセル剤	カプセル剤
効能効果	○胃酸過多、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群、逆流性食道炎、上部消化管出血(消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍、出血性胃炎による)の潰瘍、出血性胃炎による出血、発熱、浮腫)の改善 ○下記疾患の胃粘膜病変(びらん、急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期)の抑制 ○下記におけるヘリコバクター・ピロリ菌の補助的除菌 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、ヘリコバクター・ピロリ菌感染	○胃酸過多、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群、逆流性食道炎、上部消化管出血(消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍、出血性胃炎による)の潰瘍、出血性胃炎による出血、発熱、浮腫)の改善 ○下記疾患の胃粘膜病変(びらん、急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期)の抑制 ○下記におけるヘリコバクター・ピロリ菌の補助的除菌 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、ヘリコバクター・ピロリ菌感染	成人(15歳以上、80歳未満)の方には、次の通り水またはお湯で服用してください。 ・胃痛、胸やけ、もたれ、むかつきの症状が現れたとき、1回2錠服用してください。 ・服用後4時間以上たつても症状が治まらない場合は、もう2錠服用してください。 ・2回目の服用後4時間以上たつても症状が治まらない場合は、もう2錠服用してください。 ・但し1日3回(6錠)を超えて服用してはいけません。 ・症状が治まっても症状の改善がみられない場合は、服用を止めて、医師または薬剤師に相談してください。 ・2週間を超えて続けて服用しない ・15歳未満および80歳以上の人は、服用しないでください。	成人(15歳以上、80歳未満)の方には、次の通り水またはお湯で服用してください。 ・胃痛、胸やけ、もたれ、むかつきの症状が現れたとき、1回1カプセル服用してください。 ・1日1回を限度として服用していただき、症状が治まった場合は、服用を止めてください。 ・3日間服用しても症状の改善がみられない場合は、服用を止めて、医師または薬剤師に相談してください。 ・1週間を超えて続けて服用しない ・15歳未満および80歳以上の人は、服用しないでください。	成人(15歳以上、80歳未満)の方には、次の通り水またはお湯で服用してください。 ・胃痛、胸やけ、もたれ、むかつきの症状が現れたとき、1回1カプセル服用してください。 ・1日1回を限度として服用していただき、症状が治まった場合は、服用を止めてください。 ・3日間服用しても症状の改善がみられない場合は、服用を止めて、医師または薬剤師に相談してください。 ・1週間を超えて続けて服用しない ・15歳未満および80歳以上の人は、服用しないでください。
備考	5mgあり:効能は同じ 400mgあり:効能は同じ	400mgあり:効能は同じ			

プロトンポンプ阻害剤

パリエット[®]錠5mg

パリエット[®]錠10mg **Pariet[®]**

〈ラベプラゾールナトリウム製剤〉

〔貯 法〕 室温保存

PTP包装はアルミ袋開封後、バラ包装は開栓後、湿気を避けて保存すること(含量が低下することがある)。

〔使用期限〕 外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。

(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

	錠5mg	錠10mg
承認番号	22600AMX01382000	20900AMZ00603000
薬価収載	2015年2月	1997年12月
販売開始	2015年2月	1997年12月
効能追加	－	2014年12月
再審査結果	－	2013年4月
国際誕生	1997年10月	

【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、リルピビリン塩酸塩を投与中の患者
〔相互作用〕の項参照

【組成・性状】

1. 組成

錠5mg: 本剤は、1錠中にラベプラゾールナトリウム5mgを含有する淡黄色のフィルムコーティング錠(腸溶錠)である。

錠10mg: 本剤は、1錠中にラベプラゾールナトリウム10mgを含有する淡黄色のフィルムコーティング錠(腸溶錠)である。

添加物としてエチルセルロース、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、カルメロースカルシウム、グリセリン脂肪酸エステル、酸化チタン、酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、D-マンニトールを含有する。

2. 製剤の性状

販売名	剤形 識別コード	外 形			性状
		表	裏	側 面	
パリエット 錠 5mg	フィルムコー ティング錠 (腸溶錠)				淡黄色
	Eパリエット5	直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 5.4 67 2.7			
パリエット 錠10mg	フィルムコー ティング錠 (腸溶錠)				淡黄色
	Eパリエット10	直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 6.7 132 3.6			

【効能・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・効果に関連する使用上の注意〉

1. 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)。
2. 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。
3. ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合
(1) 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。
(2) 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。
(3) 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。
(4) 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・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。

(裏面につづく)

＜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・用量に関連する使用上の注意＞

1. 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。
2. 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〔「臨床成績」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
〔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ため、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されること（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。〔「薬物動態」の項参照〕

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
アタザナビル塩酸塩（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。
リルビピリン塩酸塩（エジュラント）	リルビ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、リルビピリン塩酸塩の吸収が低下し、リルビ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。



薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	
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

**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

承認時までの試験では、総症例2,509例中、277例(11.0%)の副作用(臨床検査値異常を含む)が報告されている。その主なものはALT(GPT)の上昇29件(1.2%)、AST(GOT)の上昇21件(0.8%)であった。

製造販売後の調査・試験では、総症例7,020例中、299例(4.3%)の副作用(臨床検査値異常を含む)が報告されている。その主なものは下痢19件(0.3%)、Al-Pの上昇19件(0.3%)、便秘16件(0.2%)であった(再審査終了時)。

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

承認時までの試験では、総症例数405例中、44例(10.9%)の副作用(臨床検査値異常を含む)が報告されている。その主なものは下痢6件(1.5%)、便秘5件(1.2%)であった。

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

承認時までの試験(ラベプラゾールナトリウム、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)では、総症例508例中、205例(40.35%)の副作用が報告されている。その主なものは下痢93件(18.3%)、軟便52件(10.2%)、味覚異常25件(4.9%)であった。

製造販売後の調査(ラベプラゾールナトリウム、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)では、総症例3,789例中、166例(4.38%)の副作用が報告されている。その主なものは、下痢66件(1.7%)、発疹22件(0.6%)、味覚異常20件(0.5%)であった(再審査終了時)。

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メトロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない(承認時)。

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・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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又はメトロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない(承認時)。

(1)重大な副作用

1)ショック、アナフィラキシー ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)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(頻度不明)、無顆粒球症(頻度不明)、血小板減少(0.1%未満)、溶血性貧血(頻度不明)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(頻度不明)、肝機能障害(0.1~5%未満)、黄疸(頻度不明)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(0.1%未満)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)(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)、多形紅斑等(頻度不明)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(頻度不明)、間質性腎炎(頻度不明)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(頻度不明)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(頻度不明)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

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。

	0.1~5%未満	0.1%未満	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	

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、 γ -GTP、LDHの上昇	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
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

表中の頻度表示は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の成績に基づく。

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。

	0.1～5%未満	0.1%未満
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)、 γ -GTPの上昇	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

表中の頻度表示は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与の承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の成績に基づく。

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

(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。

〔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。〕

(2)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

(1)服用時

本剤は腸溶錠であり、服用にあたっては、噛んだり、砕いたりせずに、のみくだすよう注意すること。

(2)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に刺入し、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）

9. その他の注意

(1)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。

(2)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。

(3)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。

(4)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。

(5)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。

(6)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}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}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。

(7)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】

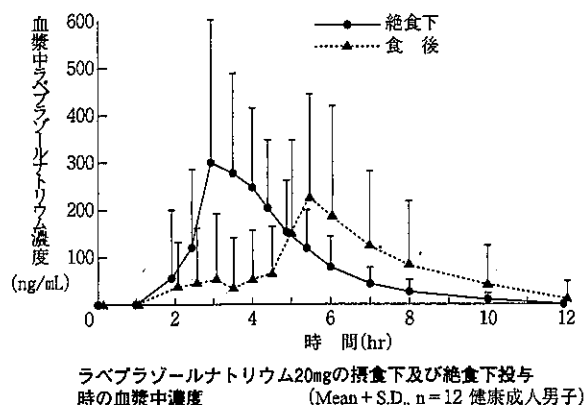
1. 血中濃度

(1)ラベプラゾールナトリウム単剤投与

健康成人男子に20mgを絶食下又は食後に経口投与した時の各時間における平均血漿中濃度推移を下图に示す。また、絶食下、食後投与での被験者毎に算出した薬物動態パラメータの平均値を表に示す。食後投与では絶食下投与に比し t_{max} が1.7時間遅延するとともに吸収に個体差が認められている。

(①)

（裏面につづく）



食事効果試験時の薬物動態パラメータ

投与条件	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
絶食下	437 ± 237	3.6 ± 0.9	937 ± 617	1.49 ± 0.68
食後	453 ± 138	5.3 ± 1.4	901 ± 544	1.07 ± 0.47

(Mean ± S.D., n = 12)

また、健康成人男子に5mg、10mg、20mgを絶食下で反復投与した時（投与5日目）の薬物動態パラメータは以下のとおりである。(2)

健康成人男子における反復投与時（5mg、10mg、20mg）の血漿中ラベプラゾールナトリウムの薬物動態パラメータ

投与量	表現型	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₍₀₋₁₂₎ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
5mg	EM*	146 ± 56	3.0 (2.0-4.5)	236 ± 97	1.8 ± 0.9
	PM*	252 ± 55	2.5 (1.5-5.5)	585 ± 137	4.2 ± 0.5
10mg	EM*	383 ± 83	3.3 (2.0-5.0)	539 ± 200	1.5 ± 0.4
	PM*	509 ± 64	2.8 (2.0-4.5)	1230 ± 200	3.8 ± 0.3
20mg	EM*	654 ± 348	4.0 (2.5-8.0)	994 ± 477	2.3 ± 1.4
	PM*	822 ± 232	3.3 (3.0-6.0)	2331 ± 663	3.7 ± 0.3

(Mean ± S.D., t_{max}はMedian (Min-Max), EM n = 16, PM n = 8)

*肝代謝酵素チトクロームP450 2C19 (CYP2C19) 表現型は、下記遺伝子型より分類される。

EM (extensive metabolizer): CYP2C19*1/*1、CYP2C19*1/*2又はCYP2C19*1/*3

PM (poor metabolizer): CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3又はCYP2C19*3/*3

(2) 3剤併用投与

健康成人男子にラベプラゾールナトリウム20mg⁽¹⁾、アモキシシリン水和物750mg（力価）、及びクラリスロマイシン400mg（力価）を1日2回7日間（計12回）反復経口投与した時のラベプラゾールナトリウムの薬物動態パラメータは以下のとおりである。

健康成人男子における3剤併用反復投与時の血漿中ラベプラゾールナトリウムの薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₍₀₋₁₂₎ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
EM* (n = 15)	578 ± 293	3.0 ± 0.7	934 ± 438	0.72 ± 0.19
PM* (n = 4)	948 ± 138	2.8 ± 0.5	2600 ± 474	1.80 ± 0.32

(Mean ± S.D.)

※「薬物動態」1.(1)の項参照

注：承認用法・用量は「通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mg、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。」である。

2. 代謝

健康成人男子に10mg、20mgを経口投与した時の血漿中の代謝物は、主に非酵素的な還元反応により生成したチオエーテル体であった。その他に肝代謝酵素チトクロームP450 2C19 (CYP2C19) が関与する脱メチル化反応により生成した脱メチル体、3A4 (CYP3A4) が関与するスルホン化反応により生成したスルホン体が認められた。(1)(3)(4)

3. 尿中排泄

健康成人男子に20mgを経口投与した場合、投与後24時間までに尿中にラベプラゾールナトリウムの未変化体は検出されず、代謝物であるカルボン酸体及びそのグルクロン酸抱合体が投与量の約29～40%、メルカプツール酸抱合体が13～19%排泄された。(3)

4. 相互作用

類薬（オメプラゾール）で肝代謝酵素チトクロームP450 2C19 (CYP2C19) への代謝競合により相互作用が認められているジアゼパム、ワルファリン（R-ワルファリン）に対して本剤はこれらの薬剤の血中濃度に影響を与えないことが報告されている。また、類薬（ランソプラゾール）で肝代謝酵素チトクロームP450 1A2 (CYP1A2) の誘導により相互作用が認められているテオフィリンに対しても本剤は血中濃度に影響を与えないことが報告されている。(4)(5)

**【臨床成績】

1. 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

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎及び吻合部潰瘍を対象に1日1回10mg又は20mgを投与した一般臨床試験及び二重盲検比較試験（投与期間：6～8週間）の成績は下表のとおりである。

対象疾患	内視鏡治癒率
胃潰瘍	95.2% (401例/421例)
十二指腸潰瘍	98.1% (364例/371例)
逆流性食道炎	90.9% (50例/55例)
吻合部潰瘍	83.3% (10例/12例)

Zollinger-Ellison症候群については、2例における全般的改善率の改善率は100%であった。(6)～(14)

また、H₂受容体拮抗剤抵抗性の逆流性食道炎を対象に1日1回10mgを24週間投与した維持療法（二重盲検比較試験）における内視鏡的非再発率は78.6% (33例/42例)であった。

通常用法・用量のプロトンポンプインヒビター治療に抵抗性⁽¹⁵⁾の逆流性食道炎患者を対象とした投与8週後の内視鏡検査による治癒率は下表のとおりであった。(15)

	1回20mg 1日1回	1回10mg 1日2回	1回20mg 1日2回
全体	58.8% (60例/102例)	78.4% (80例/102例)	77.0% (77例/100例)
grade A 及び grade B*	65.1% (56例/86例)	87.1% (74例/85例)	79.5% (66例/83例)
grade C 及び grade D*	25.0% (4例/16例)	35.3% (6例/17例)	64.7% (11例/17例)

注1：ラベプラゾールナトリウム10mg/日、ランソプラゾール30mg/日、オメプラゾール20mg/日を8週間以上投与後に未治癒又は維持療法中に再発

※ロサンゼルス分類（改変2）による重症度

**通常用法・用量のプロトンポンプインヒビター治療に抵抗性⁽¹⁵⁾の逆流性食道炎を対象とした維持療法52週投与の内視鏡検査による非再発率（中央判定）は下表のとおりであった。(16)

	1回10mg 1日1回	1回10mg 1日2回	非再発率の群間差 ^{a)} (95%信頼区間) P値 ^{b)}
投与52週後の 非再発率	44.8% (73/163例)	73.9% (119/161例)	29.1 (18.9, 39.3) P<0.001

a) 10mg 1日2回-10mg 1日1回、b) χ^2 検定

注2)：ラベプラゾールナトリウム10mg/日・20mg/日、ランソプラゾール30mg/日、オメプラゾール20mg/日、エソメプラゾール20mg/日を8週間以上投与後に未治療又は維持療法中に再発

2. 非びらん性胃食道逆流症

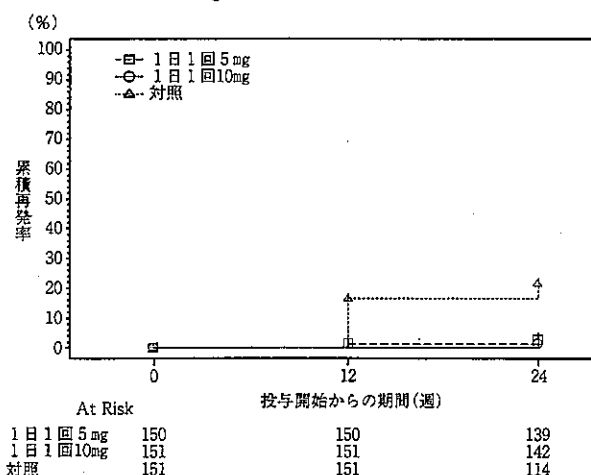
非びらん性胃食道逆流症を対象に1日1回10mgを投与した二重盲検比較試験(投与期間：4週間)における胸やけ症状の完全消失率及び緩解率は、それぞれ43.6% (44例/101例)、55.4% (56例/101例)であった。(17)

3. 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

低用量アスピリン(1日81mg又は100mg)の長期投与を必要とし、かつ胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する患者を対象とした二重盲検比較試験の結果、Kaplan-Meier法により推定した投与24週間後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積再発率は下表のとおりであった。(18)

	1日1回5mg (150例)	1日1回10mg (151例)	対照 ^{a)} (151例)
再発例数	4例	2例	32例
投与24週後の 累積再発率 ^{b)} (95%信頼区間)	2.8% (1.04, 7.17)	1.4% (0.35, 5.51)	21.7% (15.84, 29.27)
対照に対する ハザード比 (95%信頼区間)	0.11 (0.04, 0.31)	0.05 (0.01, 0.23)	-
P値 ^{c)}	P<0.001	P<0.001	-

a) Kaplan-Meier法による推定、b) Log-rank検定、c) 対照はデブレン(1回50mg 1日3回)



Kaplan-Meier法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積再発率

さらに、投与24週以降、本剤を最大52週間継続投与した場合(累計で最大76週間投与)、Kaplan-Meier法により推定した胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積再発率は、1日1回5mgで3.7% (95%信頼区間：1.53, 8.64)、1日1回10mgで2.2% (95%信頼区間：0.72, 6.75)であった。なお、投与24週以降、対照群は本剤1日1回5mg又は1日1回10mgに切り替えて、最大52週間継続投与した。

4. 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の臨床試験(ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの1日2回7日間経口投与)における除菌率は下表のとおりである。(19)

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率		
		胃潰瘍	十二指腸潰瘍	計
ラベプラゾールナトリウム10mg アモキシシリン水和物750mg(力価) クラリスロマイシン200mg(力価)	2回/日	87.7% (57例/ 65例)	83.3% (45例/ 54例)	85.7% (102例/ 119例)
ラベプラゾールナトリウム10mg アモキシシリン水和物750mg(力価) クラリスロマイシン400mg(力価)	2回/日	89.7% (61例/ 68例)	87.8% (36例/ 41例)	89.0% (97例/ 109例)

なお、海外で行われたヘリコバクター・ピロリ陽性の胃・十二指腸潰瘍等に対する除菌の臨床試験⁽²⁰⁾においても、同程度の成績が得られている。

注) 各薬剤の投与量、及び投与期間は下記のとおりであり、国内の承認用法・用量とは異なる(「用法・用量」の項参照)。

ラベプラゾールナトリウムとして1回20mg、アモキシシリン水和物として1回1000mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回500mg(力価)の3剤を1日2回、7日間経口投与

また、プロトンポンプインヒビター(ランソプラゾール)、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であったヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の検討(ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの1日2回7日間経口投与)における除菌率は82% (49例/60例)と報告されている。(20)

【薬効薬理】

1. 作用機序

本剤は胃酸分泌細胞の酸性領域で活性体(スルフェニアミド体)になり、プロトンポンプ(H^+ 、 K^+ -ATPase)のSH基を修飾して酵素活性を阻害し、胃酸分泌を抑制する。さらに阻害された酵素活性の回復には、主に作用部位からの薬物の消失あるいはグルタチオンによる活性体の消失が関与しているものと考えられる。その他、グルタチオンによって酵素活性が回復する可能性も推測される。

2. ヒトでの作用

(1) 胃酸分泌抑制作用

健康成人男子におけるガストリン刺激酸分泌に対し、1日1回10mg投与、1日1回20mg投与とともに投与初日から著明な抑制作用を示し、投与1日目及び7日目の酸分泌量の減少率は1日1回10mg投与で72~76%、90~96%、1日1回20mg投与で88~89%、99%である。(21)(22)

(2) 胃内pH上昇作用

健康成人男子における胃内pHに対し、1日1回5mg投与、1日1回10mg投与、1日1回20mg投与とともに著明な上昇作用を示し、投与5日目の24時間中にpH4以上を示す時間の割合は1日1回5mg投与のEM*で46%、PM*で63%、1日1回10mg投与のEM*で58%、PM*で72%、1日1回20mg投与のEM*で61%、PM*で76%である。(2)

※「薬物動態」1.(1)の項参照

3. 動物での作用

(1) H^+ 、 K^+ -ATPase阻害作用 (in vitro)

ブタ胃粘膜より調製した H^+ 、 K^+ -ATPaseに対し、強い阻害作用を示す。(23)(24)

(2) 胃酸分泌抑制作用

1) ウサギ摘出胃腺標本におけるジブチリルサイクリックAMP刺激による胃酸分泌を抑制する (in vitro)。(25)

2) 慢性胃ろう管装着犬におけるヒスタミン、ペンタガストリン刺激胃酸分泌、並びにラットにおける基礎胃酸分泌及びヒスタミン刺激胃酸分泌に対し強力な抑制作用を示す。(25)(26)(27)

イヌあるいはラットにおける胃酸分泌抑制作用の回復は、他のプロトンポンプ阻害剤に比較し速く、血中ガストリンの上昇は少ない。(25)(28)

(3)抗潰瘍作用

ラットを用いた各種実験潰瘍あるいは実験胃粘膜病変(寒冷拘束ストレス、水浸拘束ストレス、幽門結紮、システアミン、塩酸-エタノール及びアスピリン)に対し、強い抗潰瘍作用あるいは胃粘膜病変改善作用を示す。(26)(29)(30)

4.ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用

(1)ヘリコバクター・ピロリ感染動物モデルにおける除菌効果

スナネズミを用いたヘリコバクター・ピロリ感染モデルにおいて、胃内生菌数に対するアモキシシリン水和物とクラリスロマイシンの2剤併用の効果は、ラベプラゾールナトリウムを加えることにより、相乗効果が認められた。

(2)ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用の機序

アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールとの3剤併用療法におけるラベプラゾールナトリウムの役割は胃内pHを上昇させることにより、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの抗菌活性を高めることにあると考えられる。

*【有効成分に関する理化学的知見】

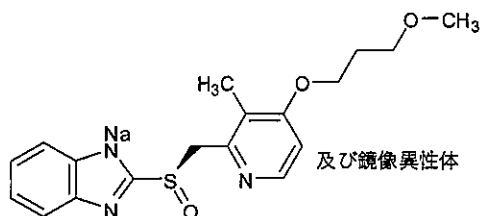
一般名：ラベプラゾールナトリウム (Rabepazole Sodium)

化学名：Monosodium (RS)-2-([4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]methyl) sulfinyl)-1H-benzimidazole

分子式：C₁₈H₂₀N₃NaO₃S

分子量：381.42

構造式：



物理化学的性状：

ラベプラゾールナトリウムは白色～微黄白色の粉末である。

本品は水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けやすい。

本品は0.01mol/L水酸化ナトリウム試液に溶ける。

本品は吸湿性である。

本品の水溶液(1→20)は旋光性を示さない。

本品は結晶多形が認められる。

融点：225℃(分解)

分配係数：約214 (pH7.0、水-1-オクタノール系)

【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】

パリエット錠 5mg…100錠(PTP・バラ)・140錠(PTP14T×10)

パリエット錠10mg…100錠(PTP・バラ)・140錠(PTP14T×10)

280錠(PTP14T×20)・500錠(PTP)

700錠(PTP14T×50)

**【主要文献】

文献請求番号

- ① Yasuda, S., et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 32, 466 (1994) PRT-0081
- ② 社内資料：日本人健康成人男性を対象としたE3810の臨床薬理試験(2011) PRT-1342
- ③ Yasuda, S., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 58, 143 (1995) PRT-0154
- ④ Ishizaki, T., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 58, 155 (1995) PRT-0155
- ⑤ Ishizaki, T., et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 13 (Suppl. 3), 27 (1999) PRT-0212
- ⑥ 中澤三郎ら：Modern Physician, 14, 38 (1994) PRT-0090
- ⑦ 本村明ら：Modern Physician, 14, 23 (1994) PRT-0105
- ⑧ 篠村恭久ら：Modern Physician, 14, 69 (1994) PRT-0095
- ⑨ 八尾恒良ら：Modern Physician, 14, 85 (1994) PRT-0094
- ⑩ 中川充文ら：Modern Physician, 14, 100 (1994) PRT-0096
- ⑪ 吉田豊ら：Modern Physician, 14, 108 (1994) PRT-0097
- ⑫ 中野哲ら：Modern Physician, 14, 116 (1994) PRT-0100
- ⑬ 谷内昭ら：Modern Physician, 14, 124 (1994) PRT-0099
- ⑭ 吉田豊ら：Modern Physician, 14, 137 (1994) PRT-0098
- ⑮ Kinoshita, Y., et al. : Am. J. Gastroenterol., 107, 522 (2012) PRT-0910
- **⑯ 木下芳一ら：プロトンポンプインヒビター抵抗性逆流性食道炎を対象とした臨床第Ⅲ相試験(未発表)
- ⑰ Kinoshita, Y., et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 33, 213 (2011) PRT-0868
- ⑱ Iwakiri, R., et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 40, 780 (2014) PRT-1326
- ⑲ Kuwayama, H., et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 25, 1105 (2007) PRT-0531
- ⑳ Isomoto, H., et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 18, 101 (2003) PRT-0340
- ㉑ 岩崎有良ら：薬理と治療, 27, 705 (1999) PRT-0205
- ㉒ 井上正規ら：内科宝函, 41, 143 (1994) PRT-0107
- ㉓ 藤崎秀明ら：日本薬理学雑誌, 102, 389 (1993) PRT-0035
- ㉔ Morii, M., et al. : Biochem. Pharmacol., 39, 661 (1990) PRT-0136
- ㉕ Fujisaki, H., et al. : Biochem. Pharmacol., 42, 321 (1991) PRT-0036
- ㉖ Fujisaki, H., et al. : Drug Invest., 3, 328 (1991) PRT-0039
- ㉗ 村上学ら：G. I. Research, 1, 493 (1993) PRT-0038
- ㉘ 河合隆ら：G. I. Research, 1, 274 (1993) PRT-0043
- ㉙ 村上学ら：G. I. Research, 1, 497 (1993) PRT-0128
- ㉚ 社内資料：Effect of Rabepazole Sodium on Aspirin induced Gastric Mucosal Lesion in Rats (2012) PRT-1343

【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。

EAファーマ株式会社

くすり相談

〒104-0042 東京都中央区入船二丁目1番1号

☎ 0120-917-719

製造販売元



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

販売元



EAファーマ株式会社
東京都中央区入船二丁目1番1号

スイッチ OTC 医薬品の候補となる成分についての要望
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

組 織 名	日本消化器病学会	
要望番号	H28-11、H28-12、H28-16	
要望内容	成分名 (一般名)	オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール
	効能・効果	オメプラゾール：胸やけ（胃酸の逆流）、胃痛、もたれ、むかつき ランソプラゾール：繰り返しおこる胸やけ（食道への胃酸の逆流）、呑酸（喉や口の中まで胃酸がこみ上げ、酸味や苦い感じがすること）、胃もたれ、むかつき、胃の痛み ラベプラゾール：胸やけ、胃痛、げっぷ、胃部不快感、はきけ・むかつき、もたれ、のどのつかえ、苦い水（胃酸）が上がってくる

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	1. OTC とすることの可否について 可 〔上記と判断した根拠〕 オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール（本薬）の安全性について 14 日以内の短期使用であれば特段注意すべき点はなく OTC とすることに問題はないと考えます。一方、有効性に関しても短期間の症状改善を目的とするなら大きな問題はないと考えます。 2. OTC とする際の留意事項について 効能・効果に関して、OTC としては症状を主体とした表現とするのがよいと考えます。PPI 製剤の薬理作用に大きな違いはなく、医療用医薬品としての効能・効果もほぼ同じであることから、現場の混乱を防ぐため、他の OTC 候補の PPI 製剤と同様の記載にすべきと考えます。 投与日数につきましては、海外の OTC 薬と同様に投与制限が必要と考えます。改善しない場合には医療機関を早めに受診するような
-----------------------	---

	注意が必要と考えます。 〔上記と判断した根拠〕 OTC 薬としては患者自身の症状による判断で内視鏡検査による確定診断のないままに投与されることになります。本薬の投与により胃癌などの悪性疾患の症状が隠蔽される恐れがあります。胃十二指腸潰瘍でも本薬の投与開始から数日で多くの場合は症状が改善しますが、治癒のために 6-8 週間の継続投与が必要であり、再発予防のためピロリ菌除菌療法が推奨されますので、医療機関による診療が必要です。一方で、逆流性食道炎や非びらん性胃食道逆流症などは、比較的重症化のリスクは少なく、短期間で改善したり、on-demand 療法で問題ない場合も多いです。 したがって、本薬の OTC としての位置付けは、短期間で改善する可能性のある軽症の逆流性食道炎や非びらん性胃食道逆流症の患者の症状緩和になると思われます。 3. その他 ○オメプラゾール：逆流性食道炎の維持療法や非びらん性胃食道逆流症の患者では 10mg でも有効性が確立していることから、OTC 薬として 20mg は必要ないと考えます。 ○ランソプラゾール：逆流性食道炎の維持療法や非びらん性胃食道逆流症の患者では 15mg でも有効性が確立していることから、OTC 薬として 30mg は必要ないと考えます。 ○ラベプラゾール：逆流性食道炎や非びらん性胃食道逆流症の患者では 10mg でも有効性が確立していることから、OTC 薬として 20mg は必要ないと考えます。
備考	

スイッチ OTC 医薬品の候補となる成分についての要望
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

組 織 名	日本臨床内科医会	
要望番号	H28-11、H28-12、H28-16	
要望内容	成分名 (一般名)	オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール
	効能・効果	オメプラゾール：胸やけ（胃酸の逆流）、胃痛、もたれ、むかつき ランソプラゾール：繰り返しおこる胸やけ（食道への胃酸の逆流）、呑酸（喉や口の中まで胃酸がこみ上げ、酸味や苦い感じがすること）、胃もたれ、むかつき、胃の痛み ラベプラゾール：胸やけ、胃痛、げっぷ、胃部不快感、はきけ・むかつき、もたれ、のどのつかえ、苦い水（胃酸）が上がってくる

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	1. OTC とすることの可否について 不可とします。 〔上記と判断した根拠〕 PPI の懸念される副作用 1) 肺炎の頻度悪化 PPI など胃酸分泌抑制薬を投与されている患者では、胃内の pH が上がり、胃酸が弱まることで胃液の殺菌効果が減弱する。従って胃内で細菌が増加し、それが食道から気管に逆流することで肺炎の頻度が増すと考えられる。 市中肺炎・院内肺炎については、短期間の PPI 使用がリスクを増加させるという報告もある。 H2 ブロッカーに比して強力な胃酸分泌抑制作用を示す PPI では、胃液が逆流しても胸やけや咳嗽などの自覚症状に乏しいことも誤嚥性肺炎の頻度が悪化する要因と考えられる。
-----------------------	---

2) 消化管副作用(下痢)

米国 FDA は 2012 年 2 月にクロストリジウム・ディフィシル関連下痢症を発生させる恐れがあるとする「安全性情報」を発信、注意を喚起している。わが国でも厚生労働省の「重篤副作用疾患別対応マニュアルー重度の下痢」(平成 22 年 3 月)において、「プロトンポンプインヒビター (PPI) など一部の薬剤では、顕微鏡的腸炎 (collagenous colitis など) を介しての下痢がおりうる」と警告されている。

3) 肝障害

H2 ブロッカーの多くが腎排泄であるのに対し、PPI は主に肝臓で代謝される。従って肝機能障害時に PPI を使用すると副作用が出やすくなる。

胃酸濃度が下がることで腸内細菌が過増殖し、肝硬変患者では肝性脳症リスクや特発性細菌性腹膜炎のリスクが上昇する。

4) 骨の脆弱化

FDA は 2010 年の「安全性情報」で警告、処方薬と OTC 薬ともにラベルを改訂することとしている。そして、2011 年にはさらに OTC 薬について、骨粗鬆症と骨折のリスクをラベルに記載することを通知、低用量、短期間の服用を推奨している。FDA の PPI ラベル変更の決定は 7 つの疫学報告に基づくものであるが、それらのうちの 6 つの報告において、手首、大腿骨近位部骨折 (hip fracture)、脊柱などの骨折例の増加が示されている。特に高用量を少なくとも 1 年間服用した 50 歳以上の患者で、より多くのリスクが観察された。このことから FDA は、患者に適した低用量、短期の処方に努めるよう臨床医に勧告している。

5) 強力な胃酸分泌抑制作用による自覚症状からの軽減による重大な疾患をマスクする

PPI の胃酸分泌抑制効果は H2 ブロッカーに比べて、強力かつ持続的で、H2 ブロッカーが 1 日 2 回投与するのに対し、1 日 1 回で強力な胃酸分泌抑制を示す。PPI はその強力な作用のため、保険診療上 H2 ブロッカーが制限なく使用できるのに比し、胃潰瘍と逆流性食道炎には 8 週間、十二指腸潰瘍には 6 週間という投与制限がある。

この強力な胃酸分泌抑制作用は、胃潰瘍や胃癌という重大な疾患の自覚症状をマスクして、発見を遅らせる危険がある。

	6) 血液障害 PPI は胃酸の酸の濃度を下げて pH が上がる。そうすることにより鉄の吸収も VitB12 の吸収も悪くなる。長期間の使用は特に高齢者は控えたほうが良いとされている。高齢者では8週以内の使用にとどめ他の薬剤 (H2 ブロッカー) に変更し、さらに中止していくことが望ましい。H2 ブロッカーでもビタミン B12 の吸収低下はおきるが、その比率は PPI よりも低い。2年以上 PPI を服用している人の VitB12 不足は、胃薬を飲んでいない人と比べてオッズ比 1.65、2年以上 H2 ブロッカーを服用している人ではオッズ比 1.25 で不足がみられる。 厚労省は免疫学的機序による溶血性貧血について、注意喚起している。 7) その他 PPI との薬物相互作用により効果が減弱する薬剤に、抗 HIV 薬 (併用禁忌)、クロピドグレル、テオフィリン、イトラコナゾール、ゲフィチニブなどがある。一方併用により効果が増強する薬剤に、クラリスロマイシン、ワルファリン、シロスタゾール、ジアゼパム、ジゴキシンなどがある。 低マグネシウム血症や間質性腎炎も PPI 投与に際して注意が必要となる。 PPI を OTC 化する上では、上記問題点を薬剤師がきちんと理解し販売できるか、購入数の制限 (14 日程度) がきちんと担保されるか、という第 1 類医薬品の販売体制も問題となる。 PPI の OTC 化には、以上のような問題点がある。既に H2 ブロッカーのスイッチ OTC 化が既成事実となっていることを勘案しても、PPI の OTC 化は不可とするべきであるという結論に達した。 2. OTC とする際の留意事項について 〔上記と判断した根拠〕 3. その他
備考	

スイッチ OTC 医薬品の候補となる成分についての要望
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

組 織 名	日本 OTC 医薬品協会	
要望番号	H28-11、H28-12、H28-16	
要望内容	成分名 (一般名)	オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾールナトリウム
	効能・効果	オメプラゾール： 胸やけ（胃酸の逆流）、胃痛、もたれ、むかつき ランソプラゾール： 繰り返しおこる胸やけ（食道への胃酸の逆流）、呑酸（喉や口の中まで胃酸がこみ上げ、酸味や苦い感じがすること）、胃もたれ、むかつき、胃の痛み ラベプラゾールナトリウム： 胸やけ、胃痛、げっぷ、胃部不快感、はきけ・むかつき、もたれ、のどのつかえ、苦い水（胃酸）が上がってくる

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	1. OTC とすることの可否について 短期間投与（14 日以内）を前提とし、軽度の胃食道逆流症に伴う症状の改善を目的とした本剤の OTC 化は可と考える。 〔上記と判断した根拠〕 胃食道逆流症の主症状は繰り返しおこる酸逆流症状であり、胸やけ及び呑酸等の特徴的な自覚症状を有することから、生活者自身又は相談を受けた薬剤師がその症状を判断することができる。 一方、本疾患に対して既存の一般用医薬品の胃腸薬（以下、一般用胃腸薬）の主成分である制酸薬の作用発現は速やかであるものの大量投与されても短時間で胃排出されるため、繰り返しおこる胸やけ及び呑酸症状等に対しては十分に対処できない。また、ヒスタミン H_2 受容体阻害剤についても、胃食道逆流症のリスク要因である日中の食事による酸分泌抑制効果が弱く、連続投与によって酸分泌抑制効果が減弱することが知られており、胃食道逆流症の臨床試験のメタアナリシスにおいて、プロトンポンプ阻害剤はヒスタミン H_2 受容体阻害剤に対して優れた治療効果を示すことが報告されてい
-----------------------	--

る(表1)。ゆえに欧米ではプロトンポンプ阻害剤が症候性の胃食道逆流症の治療を目的として一般用胃腸薬に転用されており、セルフケアに対する有用性が示されている。

表1 胃食道逆流症(GERD)に対するプロトンポンプ阻害剤(PPI)とヒスタミンH₂受容阻害剤(H₂RA)の治療効果の比較

メタアナリシス	対象疾患	評価指標	薬剤		治療期間
			PPI	H ₂ RA	
Gastroenterology 1997; 112:1798-1810	びらん性 GERD	治癒率	84%	52%	12週間 以下
		胸やけの寛解率	77%	48%	12週間 以下
Cochrane Database Syst Rev 2013; (5):CD002095	非びらん性 GERD	胸やけのリスク比 (対プラセボ*)	0.71	0.84	1~12週間
	症候性 GERD	胸やけのリスク比 (対プラセボ*)	0.37	0.77	1~12週間

以上より、既存の一般用胃腸薬では胃食道逆流症に対する効果が不十分であると考えられ、軽度の胃食道逆流症に伴う症状の緩和を目的としたプロトンポンプ阻害剤の要指導・一般用医薬品への転用の意義は大きいと考える。

一方、安全性に関してはプロトンポンプ阻害剤の長期服用により、食道がんや胃がん等の悪性腫瘍のマスキング、肺炎、偽膜性腸炎、骨脆弱化、マグネシウム吸収阻害等の副作用リスクが報告されている。

しかしながら、これらの副作用リスクについては、海外の消化器病専門医らのグループにより検証されており、医療用医薬品およびOTCとして国際的な30年近い使用実績に基づくエビデンスの評価により下記の提言がなされている。(Drugs(2017)77:547-561)

- (1) プロトンポンプ阻害剤をOTCの効能・効果および用法・用量どおり適正に使用した場合、食道がんまたは胃がんの症状をマスクする可能性は低い。
- (2) OTCとして適正使用されたプロトンポンプ阻害剤は、マグネシウム等の微量栄養素の吸収や骨密度に影響を及ぼしたり、市中肺炎、クロストリジウム・ディフィシル感染および心血管系の有害事象を引き起こす可能性は低い。
- (3) しかしながら、OTCのプロトンポンプ阻害剤の使用により、感染性下痢、特定の特異体質性反応および肝硬変関連突発性細菌性腹膜炎のリスクが増大することがある。

感染性下痢については、アジアや中東など衛生環境の悪い場所への旅行者を対象としたものである。海外のプロトンポンプ阻害剤のOTCでは服用後に下痢があらわれた場合は、医療機関を受診するよ

う注意喚起されているため、本邦での OTC 化においても安全性を確保するため同様の注意喚起が必要である。なお、感染性下痢は胃酸分泌抑制による消化管内の殺菌作用の減弱によるものと考えられ、本邦において同じく胃酸分泌抑制作用のあるヒスタミン H₂ 受容体阻害剤の OTC にも「使用上の注意」として同様の注意喚起がなされている。

また、肝硬変関連突発性細菌性腹膜炎のリスクについては肝硬変患者が対象であることから、これらハイリスク対象者を適用外とすることで、安全性面での問題はないと考える。

以上より、プロトンポンプ阻害剤は、海外の OTC と同様に短期間使用において安全性が高い薬剤であり、ヒスタミン H₂ 受容体阻害剤と比べ有効性が高いことから、軽度の胃食道逆流症の症状改善を目的とした要指導・一般用医薬品へ転用できると考える。

2. OTC とする際の留意事項について

(1) 効能・効果及び用法・用量

本剤は軽度の胃食道逆流症の症状改善を目的とすることから、その適正使用の観点から、既存の一般用胃腸薬とは異なる効能・効果を設定する必要があると考えられる。

また、一般生活者が自身の症状から適切に購入できるよう効能・効果を理解しやすい表現とする必要がある。

以上を踏まえ、要指導・一般用医薬品への転用にあたり、効能・効果及び用法・用量は下記が妥当であると考ええる。

<効能・効果>

繰り返しおこる胸やけ（胃酸の逆流）、呑酸（喉や口の中まで胃酸がこみ上げ、酸味や苦い感じがすること）、胃痛、もたれ、むかつき

<用法・用量>

オメプラゾール : 成人（15 歳以上）、1 日 1 回 10mg

ランソプラゾール : 成人（15 歳以上）、1 日 1 回 15mg

ラベプラゾールナトリウム : 成人（15 歳以上）、1 日 1 回 10mg

(2) 使用期間

14 日間（2 週間）

プロトンポンプ阻害剤は、医療において短期間投与であれば安全性の高い薬剤とされており、海外と同様に一般用医薬品の使用期間を 2 週間までとし、症状が改善しない場合は医療機関への受診勧奨をする。このことで、関連学会や学術論文等で報告されている長期間投与による副作用リスクや悪性腫瘍等の重篤な疾患の隠蔽等に対する懸念はないと考えられる。

以上を踏まえ、添付文書の「使用上の注意」に下記のとおり明記

し、適正使用の注意喚起をはかる。

- ・ 2 週間を越えて服用しないこと
- ・ 3 日間服用しても改善が認められない場合には、服用を中止すること

(3) 適正使用について

購入時に胃食道逆流症の診断に使用されている問診 (QUEST、GERD-Q など) を参考としたセルフチェックシートにより、自己症状を確認することで適正使用を確保する。

〔上記と判断した根拠〕

(1) 下記薬剤は逆流性食道炎の維持療法や非びらん性胃食道逆流症に対して有効性が確認されている。

オメプラゾール	: 1 日 1 回 10mg
ランソプラゾール	: 1 日 1 回 15mg
ラベプラゾールナトリウム	: 1 日 1 回 10mg

しかしながら、胃食道逆流症は食道内への胃酸逆流が原因となる疾患であり、胸やけ及び呑酸が慢性的におこるため、既存の一般用胃腸薬の制酸剤やヒスタミン H_2 受容体阻害剤で承認されている胃炎や食事等に起因する一過性の「胸やけ」とは発生機序等から本質的に異なる。したがって、既存の一般用胃腸薬と異なる効能・効果を設定し、適正使用を確保する必要がある。

また、胃食道逆流症の患者は定型症状である胸やけ症状のみでなく、「胃もたれ」、「むかつき」、「胃の痛み」といったディスペプシア症状を高頻度で併せもつこと、繰り返しておこるこれらの症状に対してもプロトンポンプ阻害剤を用いた治療が有効であることが報告されている。

(2) 医療用医薬品の使用実績からプロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾール、ランソプラゾールおよびラベプラゾールナトリウムは、短期間の使用であれば安全性の高い薬剤とされている。一般にプロトンポンプ阻害剤は長期間投与により、下記の副作用や病態の発症リスクが懸念されているが、これらは長期間にわたり胃酸分泌を抑制したためにおこる生態変化に起因した病態である。

- ・ 高ガストリン血症
- ・ 吸収阻害 (カルシウム、ビタミン B12 およびマグネシウム) に伴う疾患
- ・ 偽膜性腸炎 (クロストリジウム・ディフィシル感染)
- ・ 胃潰瘍や胃がんなどの重篤な消化器疾患のマスキング
- ・ Collagenous colitis (慢性の水様性下痢)

要指導・一般用医薬品への転用にあたり使用期間を 2 週間まで

	とすることで、これらの長期間投与に伴う副作用および病態の発症リスクに対する懸念はほとんどないと考えられる。 また、プロトンポンプ阻害剤の使用者に市中肺炎を発症しやすいとの研究報告があり、誤嚥性肺炎のリスクが高い80歳以上の高齢者については、一般用医薬品のヒスタミンH₂受容体阻害剤と同様に対象外とすることも検討する。 (3) セルフチェックシートの活用等により、適正使用を図り、適切な注意喚起を行う。 3. その他
備考	

日本標準商品分類番号
872329

医薬品インタビュアフォーム

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

処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

プロトンポンプ・インヒビター

オメプラール錠10

オメプラール錠20

日本薬局方 オメプラゾール塩酸塩

Omeprazole 10, Omeprazole 20

剤形	規格・含量	一級名
腸溶性フィルムコティング錠	オメプラール錠10: 1錠中 オメプラゾール10mg オメプラール錠20: 1錠中 オメプラゾール20mg	和名: オメプラゾール(JAN)(日局) 洋名: Omeprazole (JAN)(日局)
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造承認年月日: オメプラール錠10(10mg錠): 2000年12月12日 オメプラール錠20(20mg錠): 2001年1月19日 薬価基準収載年月日: オメプラール錠10(10mg錠): 2001年2月2日 オメプラール錠20(20mg錠): 2001年2月2日 発売年月日: オメプラール錠10(10mg錠): 2001年2月2日 【医薬発935号(平成12年9月19日付)に係る販売名変更前】 旧販売名: オメプラール錠(20mg錠) 製造・輸入承認年月日: 1991年1月18日 薬価基準収載年月日: 1991年3月15日 発売年月日: : 1991年4月9日	
開発・製造・輸入・発売・提携・販売会社名	製造販売元: アストラゼネカ株式会社	
担当者の連絡先 電話番号・FAX番号	アストラゼネカ株式会社 担当 電話番号: _____ FAX番号: _____	

本IFは2015年1月改訂(第26版)の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビュア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)等にインタビュアし、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アフォームを、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「医薬品インタビュアフォーム」(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版、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の策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュア、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用率を高めおく必要がある。

MRへのインタビュアで調査・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もと、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	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	33
1. 開発の経緯	1	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	33
2. 製品の特徴及び有用性	2	5. 慎重投与と内容とその理由	33
II. 名称に関する項目	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	34
1. 販売名	3	7. 相互作用	35
2. 一般名	3	8. 副作用	40
3. 構造式又は示性式	3	9. 高齢者への投与	53
4. 分子式及び分子量	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	53
5. 化学名（命名法）	3	11. 小児等への投与	53
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	53
7. CAS登録番号	4	13. 過量投与	53
III. 有効成分に関する項目	4	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）	54
1. 有効成分の規格区分	4	15. その他	54
2. 物理化学的性質	4	16. その他	56
3. 有効成分の各種条件下における安定性	5	IX. 非臨床試験に関する項目	57
4. 有効成分の確認試験法	6	1. 一般薬理	57
5. 有効成分の定量法	6	2. 毒性	57
IV. 製剤に関する項目	7	X. 取扱い上の注意等に関する項目	60
1. 剤形	7	1. 有効期日又は使用期限	60
2. 製剤の組成	7	2. 貯法・保存条件	60
3. 製剤の各種条件下における安定性	8	3. 薬剤取扱い上の注意点	60
4. 混入する可能性のある水腫物	8	4. 承認条件	60
5. 溶出試験	9	5. 包装	60
6. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	6. 同一成分・同効薬	60
7. 製剤中の有効成分の定量法	9	7. 国際製生年月日	60
8. 容器の材質	9	8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	60
V. 治療に関する項目	10	9. 薬効薬理試験年月日	61
1. 効能又は効果	10	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	61
2. 用法及び用量	12	11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	61
3. 臨床成績	13	12. 再審査期間	62
VI. 薬効薬理に関する項目	22	13. 長期投与の可否	62
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	22	14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	62
2. 薬理作用	22	15. 保険給付上の注意	62
3. 薬物動態に関する項目	25	XI. 文献	63
1. 血中濃度の推移・測定法	25	1. 引用文献	63
2. 薬物速度論的パラメータ	29	2. その他の参考文献	64
3. 吸収	29	3. 文献請求先	64
4. 分布	30	XII. 参考資料	65
5. 代謝	31	主な外国での発売状況	65
6. 排泄	32		
7. 透折率による除去率	32		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	33		
1. 警告内容とその理由	33		
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	33		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

スクエーデンのアストラザネグループ・Astra Hässle 社（現 AstraZeneca 社）は、1967年より従来のもとは異なる新しい作用機序による胃酸分泌抑制剤をめざして研究を進めた結果、ベンズイミダゾール誘導体が強力かつ持続的な胃酸分泌抑制作用を持つていることを発見した。さらにこれらの誘導体の作用機序を詳細に研究したところ、本誘導体が、胃酸分泌の最終過程においてプロトンポンプと呼ばれる酵素、H⁺K-ATPase を阻害することにより強力な胃酸分泌抑制作用を示すことが明らかにされ、1979年、一連の誘導体の中からこれまでにない強力な胃酸分泌抑制剤としてオメプラゾールが選ばれた。

1982年より薬沢アストラザネ株式会社（現アストラゼネカ株式会社）、他2社と共同でオメプラゾール製剤の前臨床試験を開始し、その後臨床試験により本剤の1日1回20mg での有効性、安全性が確認され、1991年1月に製造承認を取得し発売するに至った。発売後、オメプラゾール製剤として全国の医療機関2,774施設から14,118例の調査票を収集し、安全性解析対象例は13,847例、有効性解析対象例は10,688例の使用成績調査解析結果を基に、1997年3月に再審査申請を行った。その結果、1999年3月に薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得られ、「効能又は効果」ならびに「用法及び用量」は承認事項のとおり、変更は無い旨通知された（1999年3月3日付厚生省医薬安全局長通知）。

その後、海外での使用成績及び国内での臨床試験成績に基づき、2000年12月に「再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法」の用法・用量が追加となり、2001年2月にオメプラゾール錠10が発売された。

尚、オメプラゾール錠10の発売に伴い、2000年9月19日付医薬安全局通知「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取り扱いについて」に基づき、「オメプラゾール錠[※]（20mg 錠）」の「名称変更に関する代替新規申請」を実施し、2001年1月19日に承認を受け、本剤の名称を「オメプラゾール錠20」に変更した。

※ オメプラゾール錠は2002年3月31日経過措置終了

2002年4月、オメプラゾール錠10及び20とアモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンを用いた「胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」の効能・効果が追加承認され、2007年1月には「用法・用量」の一部変更（クラリスロマイシン用量の変更）が承認された。

2007年5月、オメプラゾール錠10に「非びらん性胃食道逆流症」の効能・効果が追加承認され、2007年8月、オメプラゾール錠10及び20とアモキシシリン水和物及びメロニダゾールを用いた二次除菌療法の「用法・用量」が追加承認された。

2010年6月、「胃 MALTY 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におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」の効能・効果が追加承認された。

その後、2013年2月に「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」の効能・効果が追加承認された。

なお、「再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法」は、2008年6月に薬事法第14条第2項第3号イからハへまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得られ、「効能又は効果」、「用法及び用量」は承認事項のとおり、変更は無い旨通知された（2008年6月17日付厚生労働省医薬食品局長通知）。

また、「ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」について、2009年3月に薬事法第14条第2項第3号イからハへまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得られ、「効能又は効果」、「用法及び用量」は承認事項のとおり、変更は無い旨通知された（2009年3月30日付厚生労働省医薬食品局長通知）。

II. 名称に関する項目

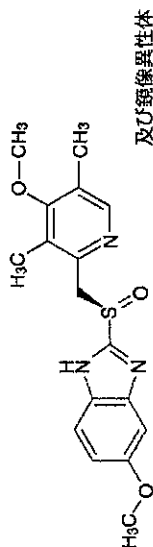
1. 販売名

- (1) 和名
オメプラール®錠10、オメプラール®錠20
- (2) 洋名
Omepral® Tablets10、Omepral® Tablets20
- (3) 名称の由来
一般名 (Omeprazole) より

2. 一般名

- (1) 和名 (命名法)
オメプラゾール (JAN) (日局)
- (2) 洋名 (命名法)
Omeprazole (JAN) (日局)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{17}H_{19}N_2O_4S$
分子量: 345.42

5. 化学名 (命名法)

化学名: (R,S)-5-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methylsulfonyl]-1H-benzimidazole

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

H168/68 (研究コード番号)

7. CAS 登録番号

73590-55-6

2. 製剤の特徴及び有用性

- ① 世界初のプロトンポンプ・インヒビター
- ② 24時間安定した胃酸分泌抑制作用
- ③ 高い内視鏡的治癒率
- ④ 自覚症状の早期改善
- ⑤ ヘリコバクター・ピロリ除菌療法において、一次・二次除菌のいずれにおいても高い除菌効果

⑥ ○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:

副作用発現率は1.86%(283例/15,180例:承認時まで及び再審査終了時)
無害対象15,180例において認められた主な副作用は、ALT(GPT)上昇57件(0.38%)、AST(GOT)上昇32件(0.21%)等の肝障害、下痢・軟便27件(0.18%)、白血球減少(症)27件(0.18%)、発疹13件(0.09%)、便秘12件(0.08%)、BUN 上昇10件(0.07%)等であった。(承認時まで及び再審査終了時の集計)

また、重大な副作用としてショック、アナフィラキシー、汎血球減少症、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全、中毒性表皮壊死剥離症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、視力障害、間質性腎炎、急性腎不全、低ナトリウム血症、間質性肺炎、横紋筋融解症、錯乱状態が報告されている。

○逆流性食道炎(維持療法):

維持療法法の総症例数1,435例中53例(3.7%)に副作用が認められている。(再審査終了時の集計)

○非びらん性胃食道逆流症:

国内で行われた試験では、224例中9例(4.0%)に副作用が認められている。(承認時までの集計)

○胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助:

国内で行われた試験(オメプラゾール、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)では、総症例数513例中273例(53.2%)に副作用が認められている。主な副作用は、下痢(軟便を含む)175例(34.1%)、味覚異常(苦味、酸味を含む)67例(13.1%)であった。(承認時まで及び製造販売後臨床試験終了時の集計)

市販後の高齢者に対する特定使用成績調査(オメプラゾール、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)では、473例中40例(8.5%)に副作用が認められている。主な副作用は、下痢21例(4.4%)、味覚異常10例(2.1%)であった。(再審査終了時の集計)

また、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メトロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。(承認時)

○胃MALTR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・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助:

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又はメトロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。(承認時)

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

白色～帯黄白色の結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。
オメプラゾールの N,N -ジメチルホルムアミド溶液 (1→25) は旋光性を示さない。
オメプラゾールは、光によって徐々に黄白色となる。

(2) 溶解性

溶 媒	オメプラゾール 1g を溶解 するのに要する溶媒量 (mL)	日本薬局方の 溶解性の表現
N,N -ジメチルホルムアミド	9	溶けやすい
エタノール (99.5)	60~75	やや溶けにくい
水	10000 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

20℃、相対湿度 93% で 1 箇月保存するとき、重量変化は 0.01% 以下であり、本品は吸湿性を示さなかった。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点: 約 150℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa: 4.5 (ピジン), pKa: 8.9 (ベンズイミダゾール)

(6) 分配係数

溶 媒	5.0	6.0	7.0	8.0	9.0	10.0	11.0
分配係数	∞	∞	∞	∞	254	36.4	4.58

(クロロホルム/緩衝液)
#: Britton Robinson 緩衝液

(7) その他の主な示性値

光学異性:

オメプラゾールには、スルフィニル基の不斉硫黄原子に由来する2種の光学異性体が存在するが、光学的には不活性なラセミ体であるため旋光性は示さなかった。

3. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目: 外観、類似物質、乾燥減量、定置、薄層クロマトグラフィー (TLC)

保存条件		保存期間	保存形態	結 果
長期	室 温	30 箇月		6 箇月後より外観が僅かに黄白色を帯び、経時的に褐色味が増加した他、類似物質の増加及び TLC において微量の分解物を認めた。その他の項目は変化なし。
	15℃	30 箇月		18 箇月以降に外観が僅かに黄白色を帯び、30 箇月後に TLC において微量の分解物を認めた。その他の項目は変化なし。
	5℃	30 箇月	褐色ガラス瓶、密栓	いずれの項目も変化を認めず安定。
加 熱	40℃	6 箇月		1 箇月後より外観が僅かに黄白色を帯び、経時的に褐色味が増加した他、類似物質の増加を認めた。また、TLC において微量の分解物を認めた。その他の項目は変化なし。
	30℃	12 箇月		2 箇月後より外観が僅かに黄白色を帯び、経時的に褐色味が増加した他、類似物質の増加を認めた。また、TLC において微量の分解物を認めた。その他の項目は変化なし。
	30℃ R.H.75%	3 箇月	シヤール、開放	1 箇月後より外観が僅かに黄白色を帯び、経時的に褐色味が増加した。類似物質の増加 (1 µg) 及び TLC において微量の分解物を認めた。その他の項目は変化なし。
光	室内散光	3 箇月		1 箇月後より外観が僅かに黄白色を帯び、経時的に褐色味が増加した。TLC において微量の分解物を認めた。その他の項目は変化なし。
	加熱 (60℃)	50 日	無色透明ガラス瓶、密栓	外観の変化及び分解物を認めた。
	加湿 (40℃ RH82%)	50 日	無色透明ガラス瓶、密栓	外観の変化、定置値の低下及び分解物を認めた。
強 制 劣 化	酸性 (pH6)	0.5 時間	シヤール、開放	外観の変化、定置値の低下及び分解物を認めた。
	中性 (pH7)	0.5 時間		外観の変化、定置値の低下及び分解物を認めた。
	塩基性 (pH9)	0.5 時間		外観の変化、定置値の低下及び分解物を認めた。
溶 液 状 態	遮 光 (アルミラッピング)	8 時間	小試験管、密栓	外観の変化、定置値の低下及び分解物を認めた。
	遮 光 (アルミラッピング)	3 時間		外観の変化、定置値の低下及び分解物を認めた。
	遮 光 (アルミラッピング)	48 時間		外観の変化、定置値の低下及び分解物を認めた。
溶 液 状 態	遮 光 (アルミラッピング)	6 時間		外観の変化、定置値の低下及び分解物を認めた。
	遮 光 (アルミラッピング)	6 時間		外観の変化、定置値の低下及び分解物を認めた。
	遮 光 (アルミラッピング)	6 時間		外観の変化、定置値の低下及び分解物を認めた。

4. 有効成分の確認試験法

日局「オメプラゾール」の確認試験による。

①紫外可視吸光度測定法

②赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

5. 有効成分の定量法

日局「オメプラゾール」の定量法による。

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

試料	色	外形			剤形
		表面	裏面	側面	
オメプラゾール錠10 (10mg 錠)	白色				フィルム コーティング 錠 (腸溶錠)
直径:約 6.2mm、厚さ:約 2.8mm、重量:約 97mg					
オメプラゾール錠20 (20mg 錠)	白色				フィルム コーティング 錠 (腸溶錠)
直径:約 7.2mm、厚さ:約 3.3mm、重量:約 143mg					

(2) 製剤の物性

[崩壊試験]

オメプラゾール錠10、オメプラゾール錠20は腸溶性のフィルムコート錠のため、日本薬局方一般試験法、崩壊試験法の腸溶剤の製剤(1)顆粒剤及び顆粒状の形で売ったカプセル剤以外の製剤の項に従い試験するとき、第1液による試験(120分で崩壊せず)に適合した。また、オメプラゾール錠10、オメプラゾール錠20は第2液による試験(60分以内に崩壊する)にも適合した。

[硬 度] オメプラゾール錠10:約14KgW

オメプラゾール錠20:約15KgW

(3) 識別コード

オメプラゾール錠10:OMP10

オメプラゾール錠20:OMP20

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

オメプラゾール錠10、1錠中 主薬:オメプラゾール10mgを含有する。

オメプラゾール錠20、1錠中 主薬:オメプラゾール20mgを含有する。

(2) 添加物

オメプラゾール錠10、オメプラゾール錠20は、添加物としてラウリル硫酸ナトリウム、セタノール、乳糖水和物、デンプン(グリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、水酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、合成ヒドロタルサイト、酸化チタン、ヒプロメロースフタル酸エステル、タルク、カルナウバロウを含有する。

3. 製剤の各種条件下における安定性

オマブアラール錠10 (10mg錠)

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存 試験 25℃ 60%RH	36ヵ月	ポリエチレン瓶 (乾燥剤入り) PTP-アルミニウム袋 (乾燥剤入り)	いずれの試験項目もほとんど変化を認めず安定であった。
加速試験 40℃ 75%RH	6ヵ月	ポリエチレン瓶 (乾燥剤入り) PTP-アルミニウム袋 (乾燥剤入り)	いずれの試験項目もほとんど変化を認めず安定であった。 6箇月で微量の乾燥物質を認める以外、ほぼ安定で規格に適合した。 6箇月で微量の乾燥物質を認める以外、ほぼ安定で規格に適合した。

オマブアラール錠20 (20mg錠)

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存 試験 室温	48ヵ月	PTP-アルミニウム袋 (乾燥剤入り) ポリエチレン瓶 (乾燥剤入り)	いずれの試験項目もほとんど変化を認めず安定で規格に適合した。
加速試験 40℃ 75%RH	6ヵ月	PTP-アルミニウム袋 (乾燥剤入り) ポリエチレン瓶 (乾燥剤入り)	6箇月で微量の乾燥物質を認める以外、ほぼ安定で規格に適合した。
加温試験 50℃ 30℃ 30℃ 82%RH	3ヵ月 12ヵ月 3ヵ月	PTP-アルミニウム袋 (乾燥剤入り) ポリエチレン瓶 (乾燥剤入り)	2箇月で微量の乾燥物質を認めた。 変化なく安定であった。 湿度により水分量の増加傾向と外観のわずかな着色及び微量の乾燥物質を認めた。
露光試験 (約5000ルクス)	3ヵ月	PTP	変化なく安定であった。

<加速試験> 40℃/75% RH 6ヵ月 PTP包装及びポリエチレン瓶

製剤製造所の変更に伴い、変更後の製剤製造所のオマブアラール錠10及びオマブアラール錠20(PTP包装及びポリエチレン瓶)について、加速試験(40℃/75% RH 6ヵ月)を実施し、安定性を確認した。外観、含量及び溶出性に変化を認めず、変更前の製品と同様に安定であった(長期保存試験25℃/60% RH 36ヵ月まで継続実施中)。

<参照:無包装時の安定性>

オマブアラール錠10を無包装状態で、40℃(遮光・気密容器)あるいは25℃/75%RH(遮光・開放)の条件下にて3ヵ月間保存、あるいは60%RH(遮光・気密容器)にて保存した場合、外観、含量、硬度、崩壊性及び溶出性に変化は認められなかった。また、25℃/75%RH(遮光・開放)の条件下にて3ヵ月間保存した場合、外観、含量、硬度及び崩壊性に変化は認められなかった。

オマブアラール錠20を無包装状態で、40℃(遮光・気密容器)の条件下にて3ヵ月間保存、あるいは60%RH(遮光・気密容器)にて保存した場合、外観、含量、硬度、崩壊性及び溶出性に変化は認められなかった。また、25℃/75%RH(遮光・開放)の条件下にて3ヵ月間保存した場合、外観、含量、硬度及び崩壊性に変化は認められなかった。

4. 混入する可能性のある夾雑物

急性毒性及び薬理作用上問題となる乾燥物質の混入はない。

5. 溶出試験

試験条件:パドル法、毎分50回転

①試験液:溶出試験法第1液 900mL
溶出規格:120分間の溶出率 6%以下

②試験液:溶出試験法第2液 900mL
溶出規格:20分間の溶出率 85%以上(10mg錠)
15分間の溶出率 85%以上(20mg錠)

6. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外吸収スペクトル(pH7.4のリン酸塩緩衝液/エタノール(95)混液(50:1))
極大波長:273~277nm, 299~303nm

7. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー(内標準法)により定量する。

【試験条件】

検 出 器 :紫外吸光度計(測定波長:280nm)

カラム :内径約4mm、長さ約15cmのステンレス管に5μmの液体クロマトグラフィ用オクタシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度 :25℃付近の一定温度

移動相 :pH7.6のリン酸塩緩衝液/アセトリル混液(29:11)

流速 :オマブアラールの保持時間が約8分になるように調整する。

カラムの選定 :標準溶液5μLにつき、上記の条件で操作するとき、オマブアラール、内標準物質の順に溶出し、その分離度が10以上のものを用いる。

8. 容器の材質

PTP: ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔

ポリエチレン瓶(乾燥剤入り)

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

(1)効能・効果

<オメガブール錠 10>

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群

○下記におけるヘリコバクター・ピロリ除菌の補助

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

<オメガブール錠 20>

○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

○下記におけるヘリコバクター・ピロリ除菌の補助

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

(2)効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

1) 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。

<解説>

ヘリコバクター・ピロリ除菌治療の適応となる胃 MALT リンパ腫は、限局期 (Lugano 国際会議分類の stage I もしくは II) の症例であり、進行期症例におけるヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立されていないため、注意喚起を設定した。なお、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療抵抗抗例が報告されていることや、除菌療法による長期間の寛解維持については有効性が不明確であるため、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療後も経過観察を十分にを行い、必要に応じて適切な追加治療を行うこと。

2) 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。

<解説>

ヘリコバクター・ピロリ除菌治療の対象は原則として 18 歳以上の慢性 ITP 症例であること、及び重篤な出血のリスクが予測される場合には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療よりも対症療法が優先されると考えられることから、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が行われるよう、注意喚起のため設定した。なお、ITP の治療にあたっては、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「血液凝固異常症に関する調査研究班」による「成人 ITP 治療ガイドライン (2004 年度)」を参照すること。このガイドラインでは、ヘリコバクター・ピロリ除菌療法の適応症例は、ヘリコバクター・ピロリ陽性の原則として 18 歳以上の血小板数が $1 \text{ 万}/\mu\text{L}$ を超える慢性 ITP 症例であり、除菌療法の副作用 (皮膚疹、消化器症状、出血傾向の悪化など) に注意し、除菌療法を行うことが望ましいとされている。

* 難治性特発性血小板減少性紫斑病研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 平成 16 年度総括・分担研究報告書 血液凝固異常症に関する調査研究 (班長 池田 康夫), 2005; 16-26

3) 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。

<解説>

胃癌の抑制効果は検証されているのは、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃のみであることから、注意喚起を設定した。なお、ヘリコバクター・ピロリ除菌療法が行われた症例は限定されており、長期的な予後についての情報は不明であることから、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療後も内視鏡検査等による定期的な観察を行うこと。

4) 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。

<解説>

本剤を適正に使用するために、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡によるヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の確認が必要であることから記載している。

ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の確認に際しては、患者ごとに、(1)及び(2)の両方を実施する必要がある。

(1)ヘリコバクター・ピロリの感染を以下のいずれかの方法で確認する。

迅速ウレアーゼ試験、鏡検法、培養法、抗体測定、尿素呼吸試験、糞便中抗原測定

(2)胃内視鏡検査により、慢性胃炎の所見があることを確認する。

なお、感染診断及び除菌判定の詳細については、各種ガイドライン等を参照すること。

2. 用法及び用量

＜オメプラゾール錠 10＞

○胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群
通常、成人にはオメプラゾール錠として1日1回20mgを経口投与する。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
通常、成人にはオメプラゾール錠として1日1回20mgを経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1日1回10～20mgを経口投与する。

○非びらん性胃食道逆流症
通常、成人にはオメプラゾール錠として1日1回10mgを経口投与する。なお、通常、4週間までの投与とする。

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはオメプラゾール錠として1回20mg、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、成人にはオメプラゾール錠として1回20mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及び外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。

＜オメプラゾール錠 20＞

○胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群
通常、成人にはオメプラゾール錠として1日1回20mgを経口投与する。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
通常、成人にはオメプラゾール錠として1日1回20mgを経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1日1回10～20mgを経口投与する。

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはオメプラゾール錠として1回20mg、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、成人にはオメプラゾール錠として1回20mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及び外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。

【注意】 オメプラゾール錠は難溶錠であるため、分割・粉砕して投与できない。よって、10mg用量を投与する際には、20mg錠を分割・粉砕する等せず、必ず10mg錠を用いること。

＜参考＞

効能・効果	オメプラゾール錠 10	オメプラゾール錠 20	用法
胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群	○	○	1日1回20mg
逆流性食道炎	○	○	1日1回20mg
逆流性食道炎(維持療法)	○	○	10～20mg
非びらん性胃食道逆流症	○	○	1日1回10mg
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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎	○	○	1日2回20mg

○：効能あり、－：効能なし

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

①治療効果(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)

716 例を対象に実施された一般臨床試験の概要は次のとおりである。1⁴⁾ また、二重盲検比較試験(胃潰瘍、十二指腸潰瘍)において本剤の有用性が認められている。

疾患名	有効率	治癒率
胃潰瘍	98.0%(368/396 例)	92.5%(359/388 例)
十二指腸潰瘍	98.3%(238/242 例)	95.7%(223/233 例)
吻合部潰瘍	100%(34/34 例)	97.1%(33/34 例)
逆流性食道炎	97.5%(39/40 例)	100%(37/37 例)
Zollinger-Ellison 症候群	100%(4/4 例)	100%(3/3 例)

有効率は、「中等度改善以上」を集計、治癒率は「内視鏡判定」による。

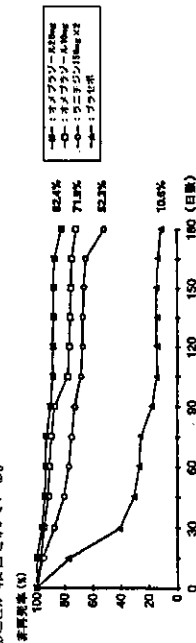
②治療効果(再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法)

びらん潰瘍型逆流性食道炎で H2 受容体拮抗剤の常用量以上を2ヵ月間以上投与したにもかかわらず未治癒であった患者を対象とした国内の臨床試験において、オメプラゾール10mg 及びオメプラゾール20mg を6ヵ月間投与した時の、再発抑制効果が認められている。9)

投与群(症例数)	24 週後非再発率* (Kaplan-Meier 法)
オメプラゾール 10mg 投与群(28 例)	59.8%
オメプラゾール 20mg 投与群(26 例)	87.3%

*：内視鏡所見による非再発率

海外において、逆流性食道炎(H₂受容体拮抗剤抵抗性逆流性食道炎を除く)を対象に5 試験のメタアナリシスを行った結果、6ヵ月時の内視鏡的非再発率は各々、オメプラゾール20mg:82.4%、オメプラゾール10mg:71.9%、ラニチジン150mg×2:63.3%、プラセボ:10.6%であったと報告されている(下図参照)。なお、6ヵ月から12ヵ月の維持療法が実施された臨床試験において再発の危険因子も検討されたが、治療開始時の逆流性食道炎の程度、年齢、喫煙、治療開始時の逆流症状の程度が再発の危険因子であることが報告されている。10)



③治療効果(非びらん性胃食道逆流症)

非びらん性胃食道逆流症を対象とした国内の臨床試験において、オメプラゾール10mg を4週間投与したときの投与4週時の胸やけ完全消失率および十分な胸やけ改善率はそれぞれ32.3%(31/96 例)、45.8%(44/96 例)であった。11)

④治療効果(胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助)

＜オメプラゾール、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＞
ヘリコバクター・ピロリ陽性の癒瘍期の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の臨床試験において、オメプラゾール20mg、アモキシシリン水和物750mg 及びビシラ

スロマイシン400mgを1日2回7日間経口投与した時の除菌率は下表のとおりである。12)

各薬剤の1回投与量	投与回数	胃潰瘍	十二指腸潰瘍	合 算
オメプラゾール 20mg	2回/日	75.9% (44/58例)	81.8% (45/55例)	78.8% (89/113例)
アモキシシリン水和物 750mg (力価)				
クラリスロマイシン 400mg (力価)				

()内は除菌例数/評価例数
感染診断:迅速リアーゼ試験及び培養検査で陽性と判定された場合、ヘリコバクター・ピロリ陽性と判定。
除菌判定:除菌療法後6週における培養検査、組織学的検査および尿潜血試験のすべての検査で陰性の場合、ヘリコバクター・ピロリ陰性と判定。

なお、海外において、活動期又は癒癒期の十二指腸潰瘍患者、活動期の胃潰瘍患者を対象とした試験においても同程度の成績が得られている。(17 ページ【用法・用量設定時に参考とした外国で行われた臨床試験成績】の項参照)

ヘリコバクター・ピロリ陽性の癒癒期の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の治験後臨床試験において、オメプラゾール 20mg、アモキシシリン水和物 750mg 及びクラリスロマイシン 200mg 又はオメプラゾール 20mg、アモキシシリン水和物 750mg 及びクラリスロマイシン 400mg を1日2回7日間経口投与した時の除菌率は下表のとおりである。13)

各薬剤の1回投与量	投与回数	胃潰瘍	十二指腸潰瘍	合 算
オメプラゾール 20mg	2回/日	86.3% (63/73例)	76.7% (58/70例)	81.1% (116/143例)
アモキシシリン水和物 750mg (力価)				
クラリスロマイシン 200mg (力価)				
オメプラゾール 20mg	2回/日	77.1% (54/70例)	82.7% (62/75例)	80.0% (116/145例)
アモキシシリン水和物 750mg (力価)				
クラリスロマイシン 400mg (力価)				

()内は除菌例数/評価例数
感染診断:迅速リアーゼ試験及び培養検査で陽性と判定された場合、ヘリコバクター・ピロリ陽性と判定。
除菌判定:除菌療法後6週における培養検査、組織学的検査および尿潜血試験のすべての検査で陰性の場合、ヘリコバクター・陰性と判定。

<オメプラゾール、アモキシシリン水和物及びピロニダゾールの3剤投与>

「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成11年2月1日 研第4号 医薬審 第104号)に則り、海外における承認状況及び国内外の公表文献等を科学的根拠として、臨床試験を実施することなく、関連する製品の共同申請を行い、当該「用法・用量」は医薬薬学上公知であるとして承認されたものである。

プロトンポンプインヒター(オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾールナトリウム)とアモキシシリン水和物及びピロニダゾールの3剤投与の有効性について、承認された用法・用量内のエビデンスで評価した結果、PPIの種類の関係なく、いずれの報告においても80%を超える良好な除菌効果(81.7~100%)が得られている。

- i) Shimoyama, T., et al.: J Gastroenterol 39, 927 (2004)
- ii) 鈴木 忠義ほか: 第9回日本ヘリコバクター学会抄録集 46 (2003)
- iii) Icomoto, H., et al.: Aliment Pharmacol Ther 18 101 (2003)
- iv) 桜井 宏一ほか: 日本消化器病学会雑誌 101(Suppl) A692 (2004)
- v) 横地 隆: Frontiers in Gastroenterology 9(3) 264 (2004)
- vi) Shirai, N., et al.: Gastroenterology 128(4 Suppl 2) A430 (2005)
- vii) 白土 謙佳ほか: 日本消化器病学会雑誌 102(Suppl) A717 (2005)
- viii) 今瀬 教人ほか: 新薬と臨床 51(8) 743 (2002)
- ix) 丸岡 直隆ほか: 日本消化器病学会雑誌 100(Suppl) A235 (2003)
- x) Kawai, T., et al.: Gastroenterology 128(4 Suppl 2) A428 (2005)

⑤治療効果(胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、早期胃癌におけ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)

「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成11年2月1日 研第4号 医薬審 第104号 厚生省健康政策研究開発振興課長、厚生省医薬安全局審査管理課長通知)に則り、公表文献等を科学的根拠として、臨床試験を実施することなく、関連する製品の共同申請を行い、当該「効能・効果」は医学薬学上公知であるとして承認されたものである。

国内での承認用法・用量内のプロトンポンプインヒター(オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾールナトリウム)とアモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はピロニダゾールの3剤併用療法の除菌率は、ITPの1報を除き、胃 MALT リンパ腫、ITP、早期胃癌に対する内視鏡的治療後のいずれの疾患においても70%を超える成績(74.6~100%)であった。

○胃 MALT リンパ腫

国内での承認用法・用量内の公表論文において、ヘリコバクター・ピロリ陽性例に対する除菌治療施行全65例の合計寛解率は95.4%であり、そのうち除菌成功まで確認されている23例の合計寛解率は87.0%であった。

- i) Ono, S., et al.: Gastrointest Endosc. 68(4):624(2008)
- ii) Shiozawa, E., et al.: J Gastroenterol Hepatol. 24(2):307(2009)
- iii) 大森 尚弘ほか: 胃と腸 39(3):277(2004)

○特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)

国内での承認用法・用量内の公表論文において、ヘリコバクター・ピロリ陽性例に対する除菌治療施行全626例の合計 responder 率は53.0%であり、そのうち除菌成功まで確認されている381例の合計 responder 率は58.5%であった。除菌不成功例の報告があったのは69例で responder 率は24.6%であった。

*除菌治療後の血小板数は血小板増加が一定の基準以上に達した症例 (responder) の割合

- i) Suzuki, T., et al.: Am J Gastroenterol. 100(6):1265(2005)
- ii) Sato, R., et al.: Arch Intern Med. 164(17):1904(2004)
- iii) Inaba, T., et al.: Eur J Clin Invest. 35(3):214(2005)
- iv) Asahi, A., et al.: Haematologica 91(10):1486(2006)
- v) Kodama, M., et al.: Helicobacter 12(1):36(2007)
- vi) Ando, K., et al.: Int J Hematol. 77(3):239(2003)
- vii) Fujimura, K., et al.: Int J Hematol. 81(2):162(2005)
- viii) Hashino, S., et al.: Int J Hematol. 77(2):188(2003)
- ix) Ishiyama, M., et al.: Int J Hematol. 83(2):147(2006)
- x) Satake, M., et al.: J Gastroenterol Hepatol. 22(12):2233(2007)
- xi) 野村 昌作ほか: MHC. 14(2):201(2007)
- xii) 稲垣 直子ほか: 臨床血液 48(9):1145(2007)
- xiii) 末盛 晋一郎ほか: 川崎医会誌 31(4):243(2006)

○早期胃癌における内視鏡的治療後胃

国内での承認用法・用量内の公表論文のうち、大規模多施設共同無作為化比較試験 (i) を主に評価した。対象症例数544例 [intention to treat (ITT): 除菌施行群、除菌非施行群、各272例] の3年間の経過観察の結果、除菌施行群で9例、除菌非施行群で24例の異時性胃癌が発生し、訂正 ITT (505例: 除菌施行群265例、除菌非施行群250例) における1000例・年あたりの異時性胃癌発生は除菌施行群で14.1例、除菌非施行群で40.5例 (ハザード比0.339, 95%CI: 0.167-0.729, p=0.003) であり、ヘリコバ

ター・ヘリコバクター・ピロリ除菌治療の施行により異時性胃癌発生が66.1%低減された。

i) Fukase, K., et al.: Lancet 372:392(2008)

⑥治療効果(ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助)
「適応外使用に係る医薬品用医薬品の取扱いについて」(平成11年2月1日 研第4号 医薬審 第104号 厚生省健康政策研究開発振興課長、厚生省医薬安全局審査管理課長通知)に則り、公表文献等を科学的根拠として、臨床試験を実施することなく、関連する製品の共同申請を行い、当該「効果・効果」は医学薬学上公知であるとして承認されたものである。

国内2文献(承認用法・用量内1文献、承認用法・用量外1文献)、海外7文献が評価され承認を受けた。

- i) Watanabe, H., et al.: J. Int. Med. Res., 31(6), 362, 2003
- ii) Kodama, M., et al.: J. Gastroenterol., 47(4), 394, 2012
- iii) Sung, J.J., et al.: Gastroenterology, 119(1), 7, 2000
- iv) Mazzoleni, L.E., et al.: Dig. Dis. Sci., 51(1), 89, 2006
- v) Vakil, N., et al.: Aliment. Pharmacol. Ther., 24(1), 55, 2006
- vi) Koeknapato, J., et al.: Scand. J. Gastroenterol., 37(7), 778, 2002
- vii) Erzin, C.N., et al.: Anatol. J. Clin. Investig., 2(3), 118, 2008
- viii) Milutinovic, A.S., et al.: Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 15(7), 765, 2003
- ix) van der Schaar, P.J., et al.: Dig. Dis. Sci., 46(9), 1833, 2001

(2) 臨床薬理試験: 忍容性試験

①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:
オメプラゾール 10mg、20mg、40mg の単回投与試験及び20mg の7日間連続投与試験を行った結果、本剤は自己覚症状、血圧、脈拍、体温、呼吸数、体重及び心電図に特に臨床問題と認められる変化を及ぼさなかった。また、臨床検査値については変化の認められた項目があったが、その程度はわずかで、忍容性に問題となる所見はなかった。¹⁰⁾

②胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助:

＜オメプラゾール、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＞
健康成人男子12例に、オメプラゾール 20mg、アモキシシリン水和物 1000mg 及びクラリスロマイシン 400mg を1日2回7日間反復経口投与した結果、体重、血圧、脈拍数、体温、心電図、眼科検査、薬力検査、自己覚症状及び臨床検査に臨床問題となる変化は認められず、忍容性に問題となる所見はなかった。はなにと考えられた。また、臨床的に問題となる腸内細菌叢への影響は認められなかった。

注)オメプラゾールの用法・用量外の情報が含まれる。

オメプラゾールの効果又は効果、用法及び用量を承認すること。

(3) 探索的試験: 用量反応探索試験

①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:
オメプラゾールの臨床至適用量の検討を目的として、胃潰瘍(121例)・十二指腸潰瘍(109例)を対象に2用量二重盲検群間比較試験を実施した。本剤 10mg 又は 20mg を1日1回朝食後に、胃潰瘍では8週間、十二指腸潰瘍では6週間経口投与した。オメプラゾールは胃・十二指腸潰瘍治療において極めて有用性の高い薬剤であり、1日1回20mg 投与が妥当な用量であると考えられた。¹⁰⁾

②胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助:

＜オメプラゾール、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＞
日本とスウェーデンで実施されたスウェーデン・日本国際共同試験で、スウェーデンにおける承認用量オメプラゾール 40mg/日、アモキシシリン水和物 2000mg/日 及びクラリスロマイシン 1000mg/日の1週間投与(以下、OAC1000群)と、日本における用量オメプラゾール 40mg/日、アモキシシリン水和物 1500mg/日 及びクラリスロマイシン 800mg/日の1週間投与(以下、OAC800群)は、両群ともに90%以上の高い除菌率が得られたこと及び、日本人においてはオメプラゾール 40mg/日、アモキシシリン水和物 1500mg/日 及びクラリスロマイシン 800mg/日の1週間投与で十分な除菌率が得られると考えられ、また投与回数は海外での用法及び患者のコンプライアンスを考慮して1日2回投与とし国内での第Ⅲ相臨床試験を実施した。療養期の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍患者を対象として、日本人における OAC800群及び海外承認用量である OAC1000群の除菌効果及び安全性を検討した結果、低用量群又は高用量群の1週間投与によるヘリコバクター・ピロリ除菌率はいずれの用量群も高い除菌効果が示され¹²⁾、国内においては、オメプラゾール 40mg/日、アモキシシリン水和物 1500mg/日 及びクラリスロマイシン 800mg/日の1週間投与(OAC800)の適応が承認された。

ヘリコバクター・ピロリ除菌の適応追加後、市販後臨床試験¹³⁾として、オメプラゾール 40mg/日、アモキシシリン水和物 1500mg/日 及びクラリスロマイシン 400mg/日とオメプラゾール 40mg/日、アモキシシリン水和物 1500mg/日 及びクラリスロマイシン 800mg/日の1週間投与での有効性、安全性を評価した結果、両群において高い除菌率と、良好な忍容性が確認されたため、オメプラゾール 40mg/日、アモキシシリン水和物 1500mg/日 及びクラリスロマイシン 400mg/日の用法・用量追加に至った。

投与量(1日用量)	1日投与量		投与期間	対象	ヘリコバクター・ピロリ除菌率
	オメプラゾール	アモキシシリン水和物			
MACH1	40mg	2000mg	1週間	活動期又は癒着期の十二指腸潰瘍	83.8% (93/111例)
	40mg	2000mg	1週間	活動期又は癒着期の十二指腸潰瘍	96.4% (106/110例)
MACH2	40mg	2000mg	1週間	癒着期の十二指腸潰瘍	93.7% (119/127例)
DU-MACH	40mg	2000mg	1週間	活動期の胃潰瘍	78.0% (35/45例)
GU-MACH	40mg	2000mg	1週間	活動期の胃潰瘍	79.2% (38/48例)
除菌率		78.8% (89/113例)			83.0% (93/112例)
95%信頼区間		70.1%~85.9%			74.8%~89.5%

[用法・用量設定時に参考とした外国で行われた臨床試験成績]

海外臨床試験での胃潰瘍又は十二指腸潰瘍における除菌率

対象	1日投与量		投与期間	対象	ヘリコバクター・ピロリ除菌率
	オメプラゾール	アモキシシリン水和物			
MACH1	40mg	2000mg	1週間	活動期又は癒着期の十二指腸潰瘍	83.8% (93/111例)
	40mg	2000mg	1週間	活動期又は癒着期の十二指腸潰瘍	96.4% (106/110例)
MACH2	40mg	2000mg	1週間	癒着期の十二指腸潰瘍	93.7% (119/127例)
DU-MACH	40mg	2000mg	1週間	活動期の胃潰瘍	78.0% (35/45例)
GU-MACH	40mg	2000mg	1週間	活動期の胃潰瘍	79.2% (38/48例)

※ MACH1: APT 解析、MACH2: DU-MACH・GU-MACH: ITT 解析(文獻より一部改変)
MACH1: Lind, T., et al.: Helicobacter 1(3) 133 (1996)

MACH2: Lind, T., et al.: Gastroenterology 116:248 (1999)

DU-MACH: Malfertheiner, P., et al.: Aliment. Pharmacol. Ther. 13, 703 (1999)

GU-MACH: Veldhuyzen van Zanten SJO., et al.: Aliment. Pharmacol. Ther. 13, 295 (1999)

オメガプラザール・アモキシシリン水和物・クラリスロマイシン3剤併用療法におけるヘリコバクター・ピロリ除菌率
(治療効果試験)¹⁹⁾

投与量(1日用量)	オメガプラザール 40mg アモキシシリン水和物 1500mg クラリスロマイシン 400mg (OAC400 群)		オメガプラザール 40mg アモキシシリン水和物 2000mg クラリスロマイシン 800mg (OAC800 群)	
	81.1% (116/143 例)	74.9%~86.3%	80.0% (116/145 例)	73.7%~86.3%
除菌率				
90%信頼区間				

注)オメガプラザールの用法・用量外の情報が含まれる。
オメガプラザールの効果又は効果、用法及び用量を記載すること。

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

① 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：
胃潰瘍・十二指腸潰瘍に対し、本剤 1 日 1 回 10mg 投与又は 1 日 1 回 20mg 投与
の有効性及び安全性を二重盲検群間比較法により検討した。¹⁸⁾

胃潰瘍：

本剤 10mg 錠又は 20mg 錠 1 錠を 1 日 1 回朝食後に原則として 8 週間経口投与し
た結果、内視鏡判定では 6 週間後において 20mg 群が 10mg 群より有意に優れていた
($P<0.05$, U 検定)。また、最終全較改善度で 20mg 群は 10mg 群よりも有意に優れ
ていた ($P<0.05$, U 検定)。

また、率別改善率も 20mg 群が有意に優れていた ($P<0.05$, Fisher 直接確率法)。
自覚症状改善度、概括安全性、有用度においては両群間に有意差を認めなかった。

十二指腸潰瘍：

本剤 10mg 錠又は 20mg 錠 1 錠を 1 日 1 回朝食後に原則として 6 週間経口投与し
た結果、内視鏡判定、自覚症状改善度、最終全較改善度、概括安全性、有用度におい
ていずれも両群間に有意差を認めなかったが、症状別に効果をみると心窩部痛
の消失が 10mg 群より 20mg 群で早い傾向 ($P<0.10$, log-rank 検定) にあった。

以上の成績より、胃潰瘍・十二指腸潰瘍に対する臨床至適用量として 1 日 1 回 20mg
と判断された。

② 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助：

＜オメガプラザール・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＞

第Ⅲ相臨床試験：

ヘリコバクター・ピロリ陽性の病初期の消化性潰瘍患者 235 例を対象とし、オメガプラザ
ール 40mg/日、アモキシシリン水和物 1500mg/日及びクラリスロマイシン 800mg/日投
与時(以下、低用量群)の除菌効果及び安全性を確認するため、海外における承認
用量であるオメガプラザール 40mg/日、アモキシシリン水和物 2000mg/日及びクラリスロ
マイシン 1000mg/日投与時(以下、高用量群)を対照に、ヘリコバクター・ピロリ除菌率
及び有害事象を検討した。

その結果、ヘリコバクター・ピロリ除菌率は低用量群で 78.8%、高用量群で 83.0%と、
両群とも高い除菌率を示した。なお、クラリスロマイシンの感受性以外の症例において
除菌率が低い傾向が見られたが、オメガプラザールの遺伝子多型は除菌率に大きな影
響を与えなかった。

安全性については、高用量群と低用量群の有害事象発現頻度はほぼ同程度で、ほと
んどの有害事象は治療の中止に至るものではなく、いずれの投与群も忍容性に問
題はなぐ従来での承認用量と同程度の有効性及び、国内での安全性が確認された。¹⁹⁾

各薬剤の 1 回投与量	投与回 数	除菌率	
		胃潰瘍	十二指腸潰瘍
オメガプラザール 20mg	2 回/日	75.9% (44/58 例)	81.8% (45/55 例)
アモキシシリン水和物 750mg(力価)			
クラリスロマイシン 400mg(力価)	2 回/日	75.4% (43/57 例)	80.9% (50/62 例)
オメガプラザール 20mg			
アモキシシリン水和物 1000mg(力価)	2 回/日	75.4% (43/57 例)	83.0% (53/64 例)
クラリスロマイシン 500mg(力価)			

()内は除菌例数/評価例数
感染診断：迅速ウレアーゼ試験及び培養検査で陽性と判定された場合、ヘリコバクター・ピロリ陽性と判定。
除菌判定：除菌療法後 6 週間における培養検査、組織学的検査および尿素呼吸試験のすべての検査で
陰性の場合、ヘリコバクター・ピロリ陰性と判定。

注)オメガプラザールの用法・用量外の情報が含まれる。

オメガプラザールの効果又は効果、用法及び用量を記載すること。

第Ⅳ相市販後臨床試験：

ヘリコバクター・ピロリ陽性の病初期の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍患者 288 例を対象と
し、オメガプラザール 20mg、アモキシシリン水和物 750mg 及びクラリスロマイシン 200mg
(OAC400 群)又はオメガプラザール 20mg、アモキシシリン水和物 750mg 及びクラリスロ
マイシン 400mg (OAC800 群)を 1 日 2 回 7 日間経口投与時の除菌効果及び安全性を
検討した。

その結果、ヘリコバクター・ピロリ除菌率は OAC800 群で 80.0%、OAC400 群で 81.1%
と、両群とも高い除菌率を示した。

安全性については、両群での発現率は同等であったが、低用量群で若干発現率が
低かった。¹⁹⁾

各薬剤の 1 回投与量	投与回 数	除菌率	
		胃潰瘍	十二指腸潰瘍
オメガプラザール 20mg	2 回/日	86.3% (53/73 例)	75.7% (53/70 例)
アモキシシリン水和物 750mg(力価)			
クラリスロマイシン 200mg(力価)	2 回/日	77.1% (54/70 例)	82.7% (62/75 例)
オメガプラザール 20mg			
アモキシシリン水和物 750mg(力価)	2 回/日	77.1% (54/70 例)	80.0% (116/145 例)
クラリスロマイシン 400mg(力価)			

()内は除菌例数/評価例数
感染診断：迅速ウレアーゼ試験及び培養検査で陽性と判定された場合、ヘリコバクター・ピロリ陽性と判定。
除菌判定：除菌療法後 6 週間における培養検査、組織学的検査および尿素呼吸試験のすべての検査で
陰性の場合、ヘリコバクター・ピロリ陰性と判定。

2) 比較試験

胃潰瘍・十二指腸潰瘍、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎維持療法：

胃潰瘍 10・十二指腸潰瘍 17、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法 9)に
対するオメガプラザールの有効性及び安全性は、対照薬剤を用いた二重盲検群間比較
法により確認されている。

※ びらん潰瘍型逆流性食道炎で H₂ 受容体拮抗剤の常用量以上を 2 カ月間以上投与したにもかかわらず
症状改善がなかった患者を対象に実施。

非びらん性胃食道逆流症：

非びらん性胃食道逆流症患者 284 例を対象とし、オメガプラザール 10mg/日及び
20mg/日 4 週間投与時の有効性、安全性をプラセボ対照無作為化二重盲検並行群
間試験 10)にて検討した。その結果、主要評価項目である投与 4 週目の胸やけ完全消
失率は、10mg/日群 32.3%、20mg/日群 25.8%であり、プラセボ群 12.0%に比べ有
意に高かった。10mg/日と 20mg/日群に有意な差は認められなかった。

また、両群とも安全性に対する問題はなく、忍容性に問題となる所見はなかった。

24 時間食道内 pH モニタリング試験¹⁰⁾：

非びらん性胃食道逆流症患者 37 例を対象とし、オメプラゾール 10mg/日及び 20mg/日 4 週間投与時の 24 時間食道内 pH モニタリングによる薬力学的作用、有効性、安全性を無作為化二重盲検並行群間試験にて検討した。その結果、10mg/日群、20mg/日群いずれにおいても食道内 pH4 未満の時間割合は減少した。オメプラゾールによる食道内 pH4 未満の時間割合減少と胸やけの改善には関連が認められた。また、両群とも安全性に対する問題はなく、忍容性に問題となる所見はなかった。

3) 安全性試験

びらん性胃食道逆流性食道炎で H₂ 受容体拮抗剤の常用量以上を 2 か月間以上投与したにもかかわらず未治療であった患者を対象とした 6 か月間の維持療法で、オメプラゾール 10mg 及び 20mg の安全性が確認されている。⁹⁾

また、オメプラゾールの市販後調査成績¹⁹⁾や、海外で、オメプラゾールの逆流性食道炎に対する維持療法における有害事象の発生を検討した報告においても、有害事象の発現率は投与期間の延長においても増加しなかったこと²⁰⁾、また胃粘膜の異形成や悪性新生物の発現は認められなかったこと²⁰⁾が報告されている。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし。

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

使用成績調査：

1991 年 1 月 18 日の承認から 1997 年 1 月 17 日までの 6 年間で、全国 2,774 施設から 14,118 例の症例を収集した。

有効性の解析対象症例は 10,588 例で、有効性の判定は主治医判定による全観改善度を指標とした。

	有効率(中等度改善以上)
胃潰瘍	98.3% (7,430/7,560)
十二指腸潰瘍	99.0% (2,447/2,471)
吻合部潰瘍	96.0% (121/ 126)
逆流性食道炎	94.8% (404/ 426)
Zollinger-Ellison 症候群	100% (5/ 6)

安全性評価対象症例 13,847 例中副作用発現例率は 1.83% (254/13,847 例)であった。¹⁹⁾

副作用の詳細については、「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)」に関する項目」参照。

特別調査：

腎臓を有する胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍患者 8 例にオメプラゾール 20mg を 1 日 1 回投与した結果、腎機能障害を有さない患者と同様に有効性が確認され、また安全性についても、腎機能の異常変動及び重篤な副作用は認めなかった。慢性肝疾患を伴う胃潰瘍患者 7 例、十二指腸潰瘍患者 1 例にオメプラゾール 20mg を 1 日 1 回投与した結果、薬剤投与開始後来院がないため除外した 1 例を除く 7 例中、副作用発現症例はなく、全例とも薬物安全度は「安全」であった。また、最終評価時に「肝疾患への影響あり」と評価された症例はなく、また、7 例中 6 例(有効率 86.7%)で改善が認められた。²²⁾

市販後臨床試験：

○再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法：再発・再燃を繰り返すために維持療法が必要な逆流性食道炎患者を対象とし、オメプラゾール 10mg 及び 20mg を 1 日 1 回長期(6 か月～1 年)投与した時の安全性・有効性及びチルトローム P460 2C19 (CYP2C19)の遺伝子多型が与える影響を検討した。その結果、遺伝子多型による有害事象の発生頻度の差は認められず、逆流性食道炎の内相観所見、自覚症状について高い改善または寛解維持効果を示し、遺伝子型群間で有意差は認められなかった。CYP2C19 の遺伝子多型に関わらず、オメプラゾール長期投与時の忍容性は良好であり、遺伝子多型に依じた用量調節は不要であることが示された。²³⁾

○胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助：

＜オメプラゾール、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＞

ヘリコバクター・ピロリ陽性の療養期の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍患者 288 例を対象とし、オメプラゾール 40mg/日、アモキシシリン水和物 1500mg/日及びクラリスロマイシン 400mg/日とオメプラゾール 40mg/日、アモキシシリン水和物 1500mg/日及びケラリスロマイシン 800mg/日の 1 週間投与での有効性、安全性を評価した結果、両群において、高い除菌率が確認され、忍容性に問題となる所見はなかった。¹⁸⁾

また、市販後の高齢者(65 歳以上)に対する特定使用成績調査(オメプラゾール、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)では、除菌率は 83.8% (330/394 例、90%信頼区間：80.4～86.7%)であった。副作用は 473 例中 40 例(8.5%)であり、承認時までと比べ著しく増加した副作用はなかった。

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は試験の概要
該当しない。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

プロトンポンプ・インヒビター

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

胃酸分泌抑制作用：

胃腺の壁細胞の細胞膜上に存在する受容体へ、各種胃酸分泌刺激物質が結合することにより、壁細胞内において一連の胃酸分泌反応がおきる。この反応の最終過程では、壁細胞内から H^+ を放出し代りに K^+ を取り込むプロトンポンプと呼ばれる酵素 H^+ , K^+ ATPase が働いている。オメプラゾールは、このプロトンポンプの働きを阻害することによって、胃酸分泌を抑制する。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助作用：

オメプラゾールが胃酸細胞の H^+ , K^+ ATPase を阻害し、胃酸分泌反応を抑制することにより胃内 pH を上昇させる。その結果、胃粘液層に棲息するヘリコバクター・ピロリは定常期から増殖期に移行し、アモキシシリン感受性が亢進する。また、クワシロマイシンは非解離型(活性分子型)比率の増加とそれに伴う胃粘液層濃度の上昇がみられる。これら一連の結果により、抗菌剤アモキシシリン水和物、クワシロマイシンの胃粘液層での十分な抗菌活性が得られるものと考えられる。

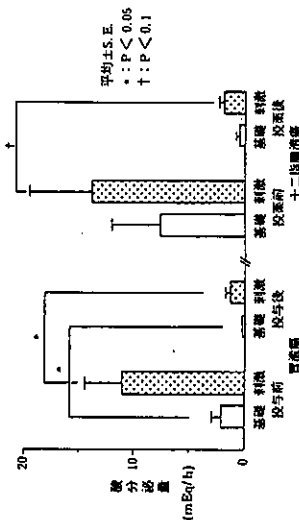
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒトでの作用

① 胃酸分泌抑制作用

i) 基礎分泌

胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者において、20mg 投与により基礎胃酸分泌をそれぞれ93及び94%抑制した。(下図)²⁴⁾
健康人において、10mg 又は20mg 投与により、胃液量に変化は認められなかったが、20mg 投与で酸分泌量が、10mg 又は20mg 投与で総酸度が有意に低下した。²⁵⁾



ii) テトラガスリン刺激

健康人において、10mg 又は20mg 投与によりテトラガスリン ($4 \mu g/kg$, 筋注) 刺激後2時間までの胃酸分泌を各々、約52%、93%抑制した。²⁶⁾

iii) インスリン刺激

健康人及び十二指腸潰瘍患者において、20mg 投与によりインスリン ($0.2 U/kg$, 静注) 刺激後2時間までの胃酸分泌を70~88%抑制した。²⁶⁾

iv) 夜間分泌

健康人において、20mg 投与により夜間8時間の胃酸分泌を73%抑制した。²⁷⁾

v) 24時間分泌

健康人、十二指腸潰瘍患者及び健康人において、20mg 投与により24時間間隔で胃酸分泌を抑制した。²⁸⁻³⁰⁾

② ベンジン分泌抑制作用

健康人において、20mg 投与により夜間8時間のベンジン分泌を39%抑制する。²⁷⁾

③ 食道内 pH に及ぼす影響

逆流性食道炎患者において、20mg 投与により24時間中に食道内 pH が4以下を示す時間の割合は、投与前の41.1%に比し、投与後は0.1%に減少した。

④ 胃排出能に及ぼす影響

胃潰瘍、十二指腸潰瘍患者及び健康人において、20mg 投与により胃排出能にはほとんど影響を及ぼさなかった。³¹⁾

⑤ 内分泌ホルモンに及ぼす影響

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison症候群患者において、20~60mg投与により血清ガストリン値の上昇がみられることがあるが、投与終了後、投与前値への回復あるいは回復傾向が認められる。³¹⁻³³⁾

胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者において、20mg投与により、その他の内分泌ホルモンにはほとんど影響を及ぼさなかった。³⁴⁾

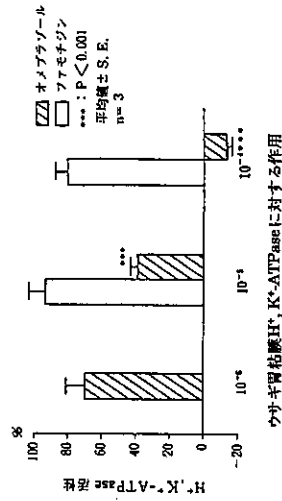
注) オメプラゾールの用法・用量外の情報が含まれる。

・オメプラゾールの効果又は効果、用法及び用量を確認すること。

2) 動物での作用

① H^+ , K^+ ATPase 阻害作用

ウサギ及びラットの胃粘膜 H^+ , K^+ ATPase に対し、オメプラゾールは阻害作用を示した。^{35,36)}



ウサギ胃粘膜 H^+ , K^+ ATPase に対する作用

② 胃酸分泌抑制作用

ウサギ胃底腺を用いた dibutyl cyclic AMP 刺激分泌に対して、オメプラゾールは抑制作用を示す。幽門結紮ラット、胃瘻ラット、迷走神経切斷ラットにおけるベントガスリン及びカルバコール刺激、Heidenhain pouch 犬におけるヒスタミン刺激、胃瘻犬におけるベントガスリン刺激による胃酸分泌に対し、オメプラゾールは、強い抑制作用を示した。^{35,37,38)}

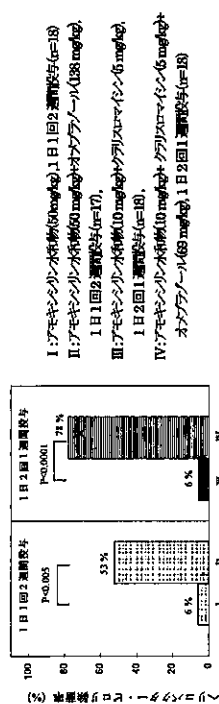
③実験資源に対する作用

ラットにおける水浸拘束ストレス、幽門結紮、インドメタシン、アスピリン、ブレンデニソロン及びエタノール胃潰瘍ならびにメピゾール十二指腸潰瘍に対し強い抗潰瘍作用を示す。また酢酸胃潰瘍及び十二指腸潰瘍に対しても治癒促進効果を示した。^{37,39)}

④ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用

i) ヘリコバクター・ピロリ感染動物モデルにおける除菌効果

マウスヘリコバクター・ピロリ感染モデルにおいて、アモキシシリン水和物単独、又はクラリスロマイシンとの2剤併用群では除菌率は低く(除菌率:各々6%)、オメプラゾールを添加することにより除菌率は著しく上昇し、アモキシシリン水和物とオメプラゾールの2剤併用で約50%、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びオメプラゾールの3剤併用では約80%であった。⁴⁰⁾



ii) ヘリコバクター・ピロリ除菌療法におけるオメプラゾールの役割は胃内pHを上昇させることにより、併用されるアモキシシリン水和物、クラリスロマイシンの抗菌活性を高めることにあると考えられる。

VII.薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

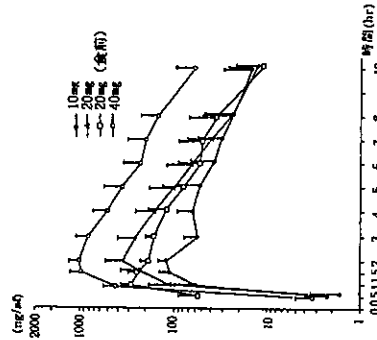
(1) 血中濃度の推移・測定法

1) オメプラゾール単剤投与時:

[単回投与]

健康人にオメプラゾール10, 20及び40mgを空腹時に経口投与した場合、血漿中オメプラゾール濃度は下図のごとく推移し、投与後1.7~2.3時間で最高血漿中濃度に到達、1.6~2.8時間の半減期で消失した。またAUCは、20mgまでは用量比例性がみられたが、それを越える投与量では用量比以上に増大した。20mgを食前に投与した場合のT_{max}は1.3時間で、空腹時投与に比べ短縮したことが有意であった。またC_{max}、AUCにも差は認められなかった。¹⁴⁾

オメプラゾール10, 20及び40mg投与後の
血漿中未変化体濃度推移(平均±S.E., n=6)



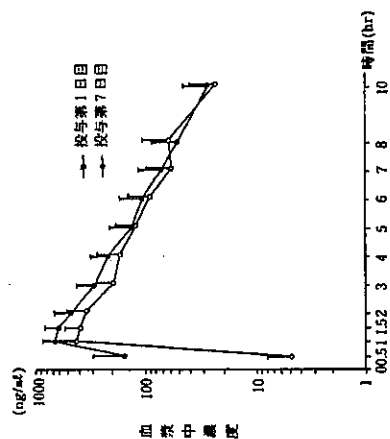
投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-10h} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
10mg	184.1±31.5	2.3±0.6	480.7±160.2	2.8
20mg	406.2±162.0	2.3±0.2	1160.4±646.3	1.6
20mg (食前)	356.3±78.9	1.3±0.4	984.5±364.9	1.9
40mg	1136.4±261.7	1.7±0.2	3921.3±1465.2	2.0

注)オメプラゾールの用法・用量外の情報が含まれる。
オメプラゾールの効果又は効果、用法及び用量を調べる。

【連続投与】

健康人に対し、オメプラゾール20mgを朝食前15分に1日1回7日間連続投与したところ、第7日目の C_{max} 及びAUCはいずれも第1日目の約1.4倍に増加した。また、連続投与により代謝パラメータはほとんど変化しなかった。¹⁴⁾

オメプラゾール20mg1日1回7日間食前投与時の
血漿中未変化体濃度推移(平均±S.E., n=6)



試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-10hr} (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
食前 (n=6)				
第1日目	517.5±230.5	1.8±0.6	1413.2±691.0	2.2
第7日目	737.9±225.4	1.2±0.2	1997.7±783.6	2.0

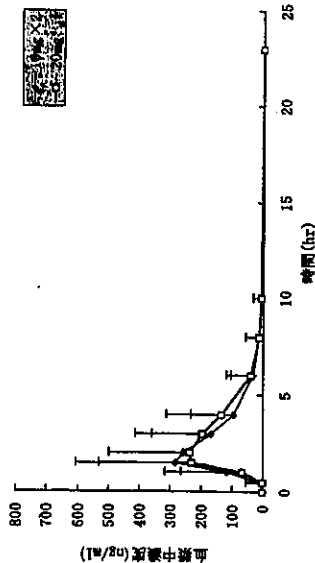
胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者に対し、オメプラゾール20mg錠を朝食後30分に1日1回14日間連続投与したところ、7日目のAUCにおいては有意な増加が認められたが、 C_{max} 、AUCともに7日目と14日目の間では増加は認められず、オメプラゾールの血漿中濃度は7日以内に定常状態に達しているものと考えられる。⁴⁾

	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-10hr} (ng·hr/mL)
投薬開始日	3.2±1.8	427±374	1497±1492
投薬1週後 (n=5)	2.8±1.1	780±198	2743±994
投薬2週後	2.4±0.9	678±441	2464±1788
投薬開始日	3.5±1.0	646±670	2103±2178
投薬1週後 (n=4)	3.0±1.2	434±268	1456±849
投薬2週後	2.5±1.0	712±370	2404±1528

平均±S.D.

【オメプラゾール錠20とオメプラゾール錠10の生物学的同等試験】

健康人男子に対し、オメプラゾール20mg錠1錠またはオメプラゾール錠10mg錠2錠を朝食時に単回経口投与し、生物学的同等性をクロスオーバー法により検討した結果、平均血中濃度の推移、薬物動態パラメータから、生物学的に同等であることが確認された。



投与	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
20mg錠×1	457.7±262.7	878.2±979.2	2.3±1.1
10mg錠×2	442.3±263.2	848.3±1035.8	2.0±1.2

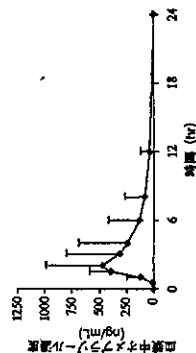
(平均値±S.D., n=24)

2) オメプラゾール、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン3剤併用投与時:

【単回投与】

健康成人(12例)に、オメプラゾール20mg、アモキシシリン水和物1000mg及びクラリスロマイシン400mgを併用投与した場合、血漿中オメプラゾール濃度は下図のごとく推移し、投与後1.5時間で最高血中濃度に到達し、1.3時間の半減期で消失した。(IV.7.相互作用)の項参照)

単回投与時の血漿中オメプラゾール濃度
(平均値±S.D., n=12)



3 剤併用単回投与時のオメプラゾール薬物動態値

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
	584.1±477.5	1.5±0.4	2132±3392	1.3±1.0

(平均値±S.D., n=12)

【反復投与】⁴⁰⁾

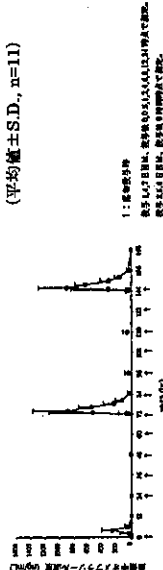
健康成人(11例)に、オメプラゾール 20mg、アモキシシリン水和物 750mg 及びクラリスロマイシン 400mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与後の血漿中オメプラゾール濃度は、投与約 2.5 時間後に C_{max} を示し、約 2 時間の半減期で消失した。

3 剤併用反復投与時のオメプラゾール薬物動態値

(平均値±S.D., n=11)				
C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	
794±410	2.7±1.6	2936±1752	1.78±0.62	投与 7 日目の測定値

オメプラゾールの C_{max} 及び AUC は、単回投与時に比し反復投与により上昇したが、投与 4 日目と 7 日目ではほぼ同様で、4 日目までは定常状態に達した。【図 7. 相互作用】の項参照

反復投与時の血漿中オメプラゾール濃度
(平均値±S.D., n=11)



【相互作用】

オメプラゾールの血漿中濃度は、クラリスロマイシンの併用により、 C_{max} 及び AUC は約 2 倍に上昇した。一方、アモキシシリン水和物との併用はオメプラゾールの血漿中動態に影響しなかった。

オメプラゾールと抗生剤の併用で反復経口投与した場合、オメプラゾールとクラリスロマイシンの 2 剤併用により同薬物の血中濃度は上昇するが、アモキシシリン水和物の併用による更なる相互作用はないと考えられた。

併用経口投与後のオメプラゾール血中動態パラメータ⁴⁰⁾

併用薬物	オメプラゾール 20mg アモキシシリン水和物 750mg 1 日 2 回 7 日間	オメプラゾール 20mg クラリスロマイシン 400mg 1 日 2 回 7 日間
症例数	20	11
$T_{max}(h)$	3.3 ± 1.2	2.6 ± 0.5
$C_{max}(ng/mL)$	556 ± 373	1060 ± 394
$t_{1/2}(h)$	$1.2 \pm 0.5(n=18)$	2.0 ± 0.9
$AUC_{(0 \rightarrow \infty)}(ng \cdot hr/mL)$	1723 ± 1257	3877 ± 2300
(平均値 $\pm$ S.D.)		

(2) 治療上有効な血中濃度

オメプラゾールの胃酸分泌抑制効果は血中濃度には相関しない。

(3) 最高血中濃度到達時間

【図 1.1(1)血中濃度の推移・測定法】の項参照

(4) 通常用量での血中濃度

【図 1.1(1)血中濃度の推移・測定法】の項参照

(5) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

【図 1.1 血中濃度の推移・測定法】の項参照

外国人でのデータ⁴⁰⁾ではオメプラゾール 10mg 単回静脈内投与時、及び 20mg 単回経口投与時の血漿中濃度の比較から求めたバイオアベイラビリティは平均 53.6%であった。

(3) 消失速度定数

資料なし

(4) クリアランス

外国人でのデータ⁴⁰⁾(健康人にオメプラゾール 10mg を単回静脈内投与した場合)
530±289mL/min

(5) 分布容積

外国人でのデータ⁴⁰⁾(健康人にオメプラゾール 10mg を単回静脈内投与した場合)
 $V_d = 0.31 \pm 0.09 L/kg$

(6) 血漿蛋白結合率

96.0～97.8% (オメプラゾール 20mg 単回投与、限外法)⁴⁰⁾

3. 吸収

吸収部位: 消化管

吸収率:

外国人でのデータ⁴⁰⁾

健康人にオメプラゾール 20mg を経口投与したときの尿中排泄率は約 80%であるので、少なくとも 80%以上は吸収されているものと考えられる。

4. 分布

(1) 血液・脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

ヒトでの該当資料なし

(参考)

妊娠ラットに¹⁴C 標識オメプラゾール 5mg/kg を経口投与したとき、放射能は胎盤及び胎仔組織に移行したが、その濃度は母体血漿中濃度の 1/2 以下であり、投与 24 時間後は最高値の 1/10 以下に低下した。⁴⁷⁾

(3) 乳汁中への移行性

ヒトでの該当資料なし

(参考)

授乳中のラットに¹⁴C 標識オメプラゾール 5mg/kg を投与した試験では、乳汁中に血漿中濃度の 1~4 倍の放射能が移行したが、乳汁中放射能は血漿中の放射能とほぼ並行して消失し、24 時間後では最高濃度の約 4% であった。⁴⁷⁾

(4) 髄液への移行性

ヒトでの該当資料なし

(5) その他組織への移行性

ヒトでの該当資料なし

(参考)

ラットに¹⁴C 標識オメプラゾール 5mg/kg を経口投与すると、甲状腺、脂肪では 2 時間後、回腸、結腸では 6 時間後、その他の組織では 30 分後に放射能濃度の最高値を示した。その分布は肝、腎、膀胱及び消化管では高濃度であったが、他の組織では血漿中濃度と同程度かそれ以下であり、投与 24 時間後には最高濃度の 1/8 以下に減少、4 日後には投与した放射能のほとんどが消失した。⁴⁷⁾ また、マウスに¹⁴C 標識オメプラゾール 5.2mg/kg を静脈内投与したとき、放射能は、肝、腎、膀胱及び消化管にすみやかに高濃度に分布したが、投与 16 時間後に高濃度に分布しているのは胃粘膜のみであった。⁴⁸⁾

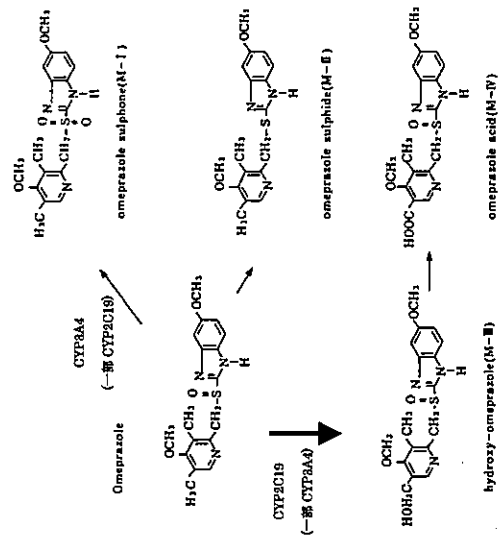
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓

代謝経路：

外国人でのデータでは、健康人にオメプラゾールを投与した場合の血漿中の代謝物は omeprazole sulphone(M-I)、omeprazole sulphide(M-II)、hydroxy-omeprazole(M-III)であり、そのうち主なものはM-I及びM-IIであった。^{44,49)}



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

主に CYP2C19 及び一部 CYP3A4 により代謝を受ける。
ヒト肝ミクロソームによる in vitro 試験の結果から、ヒドロキシ体及びスルホン体の生成にはそれぞれ主に CYP2C19 及び CYP3A4 が関与し、ヒドロキシ体への代謝クリアランスはスルホン体の 4 倍であると報告されている。⁵⁰⁾

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

有、43% (オメプラゾール 20mg 経口投与時)

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

活性なし⁴⁴⁾

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6. 排泄

(1) 排泄部位

ほとんどが腎で排泄されるが、一部は腸肝循環を経て糞中に排泄される。

(2) 排泄率・排泄速度

健康人にオメプラゾールを20mg 経口投与した場合の尿中の主な代謝物は、M-III及びM-IVであり、投与後24時間でそれぞれ13及び8%が排泄される。⁴⁰⁾ 外国人でのデータ⁴⁰⁾では、¹⁴C標識オメプラゾールを経口投与したとき、4日間で尿中に投与量の約80%、糞中に約20%が回収された。

7. 透析率による除去率

(1) 腹膜透析

腹膜透析患者2例を含む慢性腎不全患者7例を対象に、オメプラゾール20mgを単回投与し血中動態を検討した試験において血漿中濃度の推移は健康人と変わらなかった。⁶¹⁾

(2) 血液透析

慢性透析患者を対象にオメプラゾール20mg/日を投与し、血中濃度を検討した試験において、血液透析による除去はほとんど認められず、透析日および非透析日で体内動態に影響は認められなかった。^{62,64)}

(3) 直接血液灌流

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

一般に薬剤によるアレルギーを起こした患者に再投与すると重篤なアレルギーを起こす可能性がある。

2. アタザナビル硫酸塩、リルピビルン塩酸塩を投与中の患者

アタザナビル硫酸塩、リルピビルン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。
(Ⅷ. 7 相互作用 (1)併用禁忌とその理由「J」の項参照)

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

Ⅳ. 治療に関する項目「J」を参照すること。

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

(1) 薬物過敏症の既往歴のある患者

薬物過敏症の既往歴のある患者では既往歴のない患者に比較して、一般に発疹等の過敏症状の頻度が高くなるといわれているため、上記のような患者では、慎重に投与する必要がある。

(2) 肝障害のある患者（肝代謝性であり、血中濃度が高くなるおそれがある。）

本剤は主に肝臓で代謝されるため、肝機能障害患者において、本剤の消失半減期が延長し、AUCが増大すると報告されている。⁶⁰⁾従って、肝障害のある患者においては、慎重に投与する必要がある。

(3) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

一般に高齢者では、生理機能が低下していることが多く、薬剤の投与にあたっては常に十分な注意が必要である。

(Ⅷ. 9 高齢者への投与「J」の項参照)

8. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。また、血液像、肝機能、腎機能等に注意すること。

本剤の臨床試験において大部分の症例が8週(胃潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎)あるいは6週(十二指腸潰瘍)で治癒すると考えられる。治療に至った患者に薬剤を漫然と投与することは好ましくないと考えられることから、治療にあたっては、病状に応じ、治療上必要最小限の使用が望ましいと記載している。

また、血液像、肝機能、腎機能等については、(3)・(4)参照。

- (2) 再発の既往のない逆流性食道炎患者では、逆流性食道炎治療後直ちに維持療法に移行せず、経過観察により、維持療法の必要性を判断すること。

再発の既往のない患者では、再発性であるかどうか判定するのが困難であるので、治療後、一旦、治療を終了し、経過観察を行った上で、維持療法を開始することが適切であると考慮されるため記載している。

- (3) 再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法を目的として本剤を投与する場合は、経過観察(定期的な内視鏡検査等を含む)を十分行うとともに、次の事項に十分注意すること。

- 1) 再発の既往歴、症状の程度等を考慮して維持療法の用量を選択すること。
- 2) 寛解状態が良好に保たれていると判断された場合は1日20mgで再治療を行うこと。治療後の維持療法においても再発の既往歴、症状の程度等を考慮して用量を選択すること。ただし、1日20mgの維持療法で再発が認められた場合、あるいは予期せぬ体重減少、吐血、嚥下障害等の症状が認められた場合は、改めて内視鏡検査等を行い、その結果に基づいて他の適切な治療法に切り替えることを考慮すること。
- 4) 定期的に肝機能、腎機能、血液像等の検査を行うことが望ましい。

維持療法中に、経過観察(内視鏡、上部消化管造影の定期的検査など)をより確実に行うよう注意喚起している。

- 1) 逆流性食道炎の再発の危険因子として重症度や逆流症状の程度、年齢等が報告されている。¹⁰⁾再発の既往歴、症状の程度等を考慮して維持療法の用量を選択する必要がある。
 - 2) 寛解状態が良好に維持されている患者に漫然と投与を継続することは好ましくないと考えられることから、寛解状態が良好に保たれている場合は、本剤の休薬又は減量を考慮する必要がある。
 - 3) 1日10mgの維持療法で再発が認められた場合は20mgでの再治療を考慮することが必要である。また、治療後の維持療法においても開始時と同様に再発の既往歴、症状の程度等を考慮して維持療法の用量を選択する必要がある。
- 逆流性食道炎の維持療法中には、1日10～20mg投与でも6ヵ月後には再発する患者が、報告されている。このような症例では、外科的手術を含め他の適切な治療法への切り替えも考慮する必要がある。
- また、長期治療中に予期しない嚥下障害、体重減少、吐血等の症状が現れた場合には、再発もしくは重大な疾病による可能性も考えられるため、内視鏡検査等により適切な診断を行い、これに基づき適切な治療を考慮することが推奨される。
- 4) 長期投与中は定期的に肝機能、腎機能、血液像等の検査を実施し、経過観察を十分行うことが重要であることから、記載している。

- (4) 非びらん性胃食道逆流症患者の治療を目的として本剤を投与する場合は、次の事項に十分注意すること。

- 1) 投与に際しては問診により胸やけ、胃液逆流感等の酸逆流症状が繰り返見られること(1週間あたり2日以上)を確認の上投与すること。なお、本剤の投与が胃液、食道病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。
- 2) 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考慮すること。

- 1) 非びらん性胃食道逆流症においては、胸やけ、胃液逆流感等の酸逆流症状が繰返し発症していることを確認し本剤の投与を開始するが、胃液・食道病等の悪性疾患による症状や他の消化器疾患による症状を、本剤の投与が隠蔽することがあるため、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よう注意喚起する必要があると考え、本注意事項を記載している。

- 2) 胸やけ症状の発現には様々な要因が関与しており、酸逆流が原因ではない場合、本剤の投与により酸分泌を抑制しても症状の消失・改善は難しいと考えられる。したがって、治療のできるだけ早い段階で胸やけ症状の原因が酸逆流ではない患者を鑑別することは重要である。

今回実施された臨床試験では、投与2週目を目安に効果を確認することが、最終的な治療効果をより正確に推測できることが確認されたため、本注意事項を記載している。

- (6) 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。

ヘリコバクター・ピロリ除菌療法はオメプラゾールに2種類の抗菌剤(アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンもしくは、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾール(二次除菌療法))の3剤を併用する。このため、除菌療法を行うにあたっては、本剤だけでなく併用薬剤の添付文書に記載されている使用上の注意、特に禁忌、慎重投与、重大な副作用等についても確認する必要があることから、記載している。

7. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP2C19 及び一部 CYP3A4 で代謝される。

(参考)

外国人のデータでは、健康成人にオメプラゾールを経口投与したとき、血漿中の主代謝物はオメプラゾールスルホン及びヒドロキシオメプラゾールである。⁴⁴⁾また、ヒト肝ミクロソームによる *in vitro* 試験の結果から、ヒドロキシ体及びスルホン体の生成にはそれぞれ主に CYP2C19 及び CYP3A4 が関与し、ヒドロキシ体への代謝クリアランスはスルホン体の4倍であると報告されている⁶⁰⁾。主代謝経路は CYP2C19 による水酸化と考えられ、オメプラゾールの代謝における CYP3A4 の関与は CYP2C19 の4分の1程度であるとされている⁶⁰⁾。

また、本剤の胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を上昇又は低下させることがある。

(参考)

本剤の胃酸分泌抑制作用により併用薬剤の吸収に変化を与えることがあるので、併用には注意が必要である。

(1) 併用禁忌とその理由

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)	アタザナビル硫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アタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下することがある。

(参考)

本剤の胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下することがある。⁶⁰⁾

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リルベリン塩酸塩 (エジュラント)	リルベ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リルベリン塩酸塩の吸収が低下し、リルベリンの血中濃度が低下することがある。

(参考)

本剤の胃酸分泌抑制作用によりリルベリン塩酸塩の吸収が低下し、リルベリンの血中濃度が低下することがある。⁶¹⁾

*) ヤンセンファーマ株式会社 エジュラント錠 25mg インタビューフォーム

(2) 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジアゼパム フェニトイン シロスタノール ワルファリン	これら薬剤の作用を増強することがある。 抗凝血作用を増強し、出血に至るおそれがある。 プロトンポンプ阻害剤の血漿濃度 (INR) 値等の血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	本剤は主に肝臓のチトロームP450系薬物代謝酵素 CYP2C19 で代謝されるため、本剤と同じ代謝酵素で代謝される薬物の代謝、排泄を遅延させるおそれがある (【薬物動態】の項参照)。

(参考)

オメプラゾール (経口) との併用により、ジアゼパム及びフェニトインのクリアランスが各々 27%⁶⁰⁾ 及び 15%⁶⁰⁾ 低下したとの報告がある。また、シロスタノールとの併用により、シロスタノールの C_{max} 及び AUC が、それぞれ 18% 及び 26% 上昇し、シロスタノールの活性代謝物がそれぞれ 29% 及び 69% 上昇することが報告されている。⁶⁰⁾ 同様に、ワルファリンとの併用ではワルファリンの血中濃度は 12% 上昇、しかしワルファリン

の R 体、S 体のうち、薬理作用の弱い R 体のみに作用することが報告されている。⁶⁰⁾

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。	相互作用の機序は不明である。

(参考)

国内で、タクロリムスとオメプラゾールとの併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、副作用が発現した症例が報告されており⁶⁰⁾、また、海外においても併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇したと報告されている⁶⁰⁾。

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	これら薬剤の作用を増強することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。

(参考)

オメプラゾール (経口) とジゴキシンの併用により、ジゴキシンの C_{max} 及び AUC が約 10% 上昇したとの報告⁶⁰⁾がある。また、外国において相互作用によると考えられる有害事象が報告されたこと、またジゴキシンの治療域と中毒域の差が狭いことから、併用には注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イトラコナゾール	イトラコナゾールの作用を減弱することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりイトラコナゾールの溶解性が低下し、イトラコナゾールの血中濃度が低下することがある。

(参考)

オメプラゾール (経口) とイトラコナゾールの併用により、イトラコナゾールの C_{max} 及び AUC がおよそ 1/3 に減少するという報告⁶⁰⁾がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
チロシキンナーゼ阻害剤 ゲフィチニブ エルロチニブ	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりこれらの薬剤の溶解性が低下し、吸収が低下することがある。

(参考)

ゲフィチニブは胃内 pH が持続的に上昇した条件下では吸収が低下するおそれがあり、胃酸分泌抑制作用により胃内 pH を上昇させる、オメプラゾール等のプロトンポンプ阻害剤や H₂ 受容体拮抗剤との併用には注意が必要である。また、エルロチニブの海外添付文書に、エルロチニブとオメプラゾールとの併用により、エルロチニブの AUC が 46%、C_{max} が 61% 低下したことが報告されている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ポリコナゾール	本剤の Cmax 及び AUC が増加したとの報告がある。	ポリコナゾールは本剤の代謝酵素 CYP2C19 及び CYP3A4 を阻害することが考えられる。

(参考)

オメプラゾールとポリコナゾールとの併用により、オメプラゾールの Cmax が約 2.2 倍、AUC が 3.8 倍増加したとの報告⁶⁹⁾がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ネルフィナビビル シル酸塩	ネルフィナビビルの血中濃度が低下するおそれがある。	相互作用の機序は不明である。

(参考)

オメプラゾールとネルフィナビビル・シル酸塩との併用により、ネルフィナビビルの AUC、Cmax 及び Cmin がそれぞれ、36%、37%及び 39%低下したとの報告⁶⁹⁾がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サキナビルメシ ル酸塩	サキナビルの血中濃度が上昇するおそれがある。	相互作用の機序は不明である。

(参考)

オメプラゾールとサキナビル・メシル酸塩／リトナビルとの併用により、サキナビルの AUC、Cmax がそれぞれ、82%、76%増加したとの報告⁶⁹⁾がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クロビドグレル・硫 酸塩	クロビドグレル・硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤が CYP2C19 を阻害することにより、クロビドグレル・硫酸塩の活性代謝物の血中濃度が低下する。

(参考)

オメプラゾールとクロビドグレルとの併用により、クロビドグレル単独群に比べオメプラゾール併用群でクロビドグレル活性代謝物の量が 46% (1日目)、42% (5日目)低下し、抗血小板凝集能が 47% (24時間)、30% (5日目)低下した。また、オメプラゾールとクロビドグレルの投与間隔をあけても相互作用を回避できなかったとの報告⁶⁹⁾がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セイヨウオトギリソ ウ (St. John's Wort)、セント・ジ ョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがある。	セイヨウオトギリソウが本剤の代謝酵素 CYP2C19 及び CYP3A4 を誘導することが考えられる。

(参考)

オメプラゾールとセイヨウオトギリソウ含有食品との併用により、オメプラゾールの AUC (PM で 37.9%、EM で 49.6%低下)及び Cmax (PM で 37.5%、EM で 49.6%低下)をそれぞれ低下させたとの報告がある⁷⁰⁾。

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。	相互作用の機序は不明である。

(参考)

海外において、高用量メトトレキサート(静注量 0.968~12.7g/m²、平均 6.34g/m²)と、プロトンポンプ阻害剤との併用によるメトトレキサート排泄遅延が報告されている⁷¹⁾。また、高用量メトトレキサート(静注量 1~12.35g/サイクル)で排泄遅延を起こした症例のうち、53%がプロトンポンプ阻害剤を併用していたと報告⁷²⁾されている。

(3) 食物、嗜好品による影響

オメプラゾール 20mg を空腹時、朝食前 15 分又は朝食後 30 分に経口投与し、食事の影響を検討した。朝食後投与において T_{max} が有意に延長したが、C_{max}、AUC_{0-10hr} は 3 群に有意差は認められず、食事の影響は認められなかった。

T_{max} が延長したのは、食事により胃内滞留時間が延長したためと考えられる。⁷³⁾

投与時間	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-10hr} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
空腹時	406.2±372.4	2.3±0.5	1160±1583.1	1.6
朝食前	356.3±183.2	1.3±0.9	984.5±893.9	1.9
朝食後	301.5±297.6	3.8±1.3**	1055.7±1321.5	1.5

**P<0.01

- ⑩ 錯乱状態(頻度不明)
初期症状:せん妄、異常行動、失見当識、幻覚、不安、焦燥、攻撃性など
発現機序:不明。
対処方法: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) 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、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Elison 症候群の場合
- ① 過敏症:
多形紅斑、光線過敏症、発疹、蕁麻疹、そう痒感の報告があるが、本剤に対するアレルギー反応と考えられる。このような症状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。また、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よう注意すること。(「禁忌」の項参照。)
- ② 消化器:
下痢・軟便、便秘、嘔吐、腹痛、腹部膨満感、カンジダ症、口瘡、腹痛、口内炎、舌炎、頸椎性大腸炎(Collagenous colitis, Lymphocytic colitis)の報告があるが、副作用の発現機序は不明である。
- ③ 肝臓:
AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、 γ -GTP の上昇、LDH 上昇といった肝機能検査異常の報告がある。重大な副作用として、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全があり、重大な副作用の発生を未然に防止するためにも、肝機能検査値に注意すること。
- ④ 血液:
白血球数減少、貧血の報告がある。重大な副作用として、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少があり、本剤を投与する際には、血液像に注意すること。
- ⑤ 精神神経系:
めまい、振戦、傾眠、不眠(症)、異常感覚、うつ状態、頭痛、眩暈、しびれ感の報告がある。副作用の発現機序は不明である。
- ⑥ その他:
頻尿、味覚異常、動悸、月経異常、筋肉痛、発汗、筋力低下、低マグネシウム血症、霧視(かすみ目)、発熱、浮腫、女性化乳房、脱毛、倦怠感、関節痛、及び BUN、クレアチニン、尿酸、トリグリセリド、血清カリウム、総コレステロールの上昇が報告されている。

- 1) 重大な副作用と初期症状
- ① ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)
初期症状:呼吸困難、気管支痙攣、血圧低下、皮膚の発疹・紅腫など。
発現機序:本剤に対するI型アレルギー反応と考えられる。
対処方法: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 汎血球減少症、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少(いずれも頻度不明)
初期症状:無顆粒球症(咽頭痛、発熱、口内炎など)、溶血性貧血(貧血症状、黄疸など)、血小板減少(紫斑、鼻出血、歯肉出血など)。
発現機序:不明。
対処方法: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(頻度不明)、肝機能障害(0.1%未満)、黄疸(0.1%未満)、肝不全(頻度不明)
初期症状:精神症状、黄疸、腹水など。
発現機序:本剤に対するアレルギー反応と考えられる。
対処方法: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 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明)、皮膚粘膜炎、剥離症候群(Stevens-Johnson 症候群)(頻度不明)
初期症状:中毒性表皮壊死症(全身皮膚の痛みとびまん性の潮紅)、皮膚粘膜炎(口腔、陰部等の粘膜面の水疱)。
発現機序:不明。
対処方法: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。
- ⑤ 視力障害(頻度不明)
初期症状:視力障害。
発現機序:不明。
対処方法: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 間質性腎炎、急性腎不全(いずれも頻度不明)
初期症状:発熱、発疹、消化器症状、乏尿・無尿、浮腫、全身倦怠感など。
発現機序:本剤に対するアレルギー反応と考えられる。
対処方法:本剤投与時には腎機能検査(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(頻度不明)
初期症状:急性の場合、頭痛、悪心、痙攣等の中樞神経症状。
発現機序:不明。
対処方法: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 間質性肺炎(頻度不明)
初期症状:発熱、咳、息切れなど。
発現機序:本剤に対するアレルギー反応と考えられる。
対処方法:発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常(捻発音)等が認められた場合には投与を中止し、速やかに胸部 X 線等の検査を実施し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- ⑨ 横紋筋融解症(頻度不明)
初期症状:筋肉痛、脱力感など。
発現機序:不明。
対処方法: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。

① 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

① 下痢・軟便:

下痢(水様便を含む)及び軟便の報告があるが、ヘリコバクター・ピロリ除菌療法中に発現する下痢は、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びビロニダゾールの抗菌剤による腸内細菌叢のバランスの変化、あるいは腸管刺激作用が原因と考えられている。国内第Ⅲ相臨床試験及び国内第Ⅳ相市販後臨床試験で発現した下痢・軟便はほとんどの症例が軽度であり、除菌療法終了後に全ての症例で消失している。患者から訴えがあった場合には、症状に応じて次のように対応することが望ましい。

- 1) 軟便又は軽度の下痢の場合
除菌療法終了後には症状は消失すること、またヘリコバクター・ピロリを確実に除菌するためには、薬を最後まで継続して服用することが望ましいことを患者に説明した上で、症状の変化に注意しながら、投与を継続する。
- 2) 服用を続けることにより下痢が悪化した場合
症状の程度を確認し、主治医の判断により投与を中止し、適切に処置を行う。
- 3) 発熱、腹痛を伴う下痢、あるいは下痢に粘液や血液が混ざっている場合
重篤な大腸炎を発症したことによる症状である可能性がある。
従って、重篤な大腸炎の発症が疑われる場合には、直ちに投与を中止し、適切に処置を行う。

一般的に、整腸剤、止痢剤、止血薬の投与とともに、脱水傾向がある場合は補液投与等が行われている。

② 味覚異常:

味覚異常(苦味、酸味を含む)の報告があるが、副作用の発現機序は不明である。患者から味覚異常の訴えがあった場合は、除菌療法終了後には症状は消失すること、またヘリコバクター・ピロリを確実に除菌するためには、薬を最後まで継続して服用することが望ましいことを説明し、症状の変化に注意しながら、投与を継続する。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

○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

承認時までに及ぶ調査終了時の集計

	承認時までに及ぶ調査	承認時までに及ぶ調査	使用成績調査の累計	計
(1) 調査施設数	244	2,742	2,986	
(2) 調査症例数	1,333	13,847	15,180	
(3) 副作用発現症例数	29	254	283	
(4) 副作用発現件数	39	360	399	
(5) 副作用発現症例率	2.18%	1.83%	1.86%	
副作用の種類	6 (0.45)	18 (0.13)	24 (0.16)	
皮膚・皮膚付属器障害				
紅斑	—	1 (0.01)	1 (0.01)	
湿疹	—	2 (0.01)	2 (0.01)	
尋常性乾癬	1 (0.08)	2 (0.01)	3 (0.02)	
そう痒症(症)	—	1 (0.01)	1 (0.01)	
かゆみ	—	2 (0.01)	2 (0.01)	
脱毛(症)	1 (0.08)	2 (0.01)	3 (0.02)	
発疹・皮疹	4 (0.30)	7 (0.05)	11 (0.07)	
皮膚乾燥	—	1 (0.01)	1 (0.01)	
筋・骨格系障害	1 (0.08)	—	1 (0.01)	
関節痛	1 (0.08)	—	1 (0.01)	
中枢・末梢神経系障害	6 (0.45)	4 (0.03)	10 (0.07)	
頭痛	4 (0.30)	2 (0.01)	6 (0.04)	
口唇しびれ(感)	—	1 (0.01)	1 (0.01)	
足のしびれ	1 (0.08)	—	1 (0.01)	
手指しびれ(感)	—	1 (0.01)	1 (0.01)	
ふらつき	—	1 (0.01)	1 (0.01)	
頭部拍動感	1 (0.08)	—	1 (0.01)	
頭部浮遊感	1 (0.08)	—	1 (0.01)	
振盪感	—	1 (0.01)	1 (0.01)	
震慄(感)	—	1 (0.01)	1 (0.01)	
精神障害	2 (0.15)	2 (0.01)	4 (0.03)	
眠気	1 (0.08)	2 (0.01)	3 (0.02)	
自覚性・活動性低下	1 (0.08)	—	1 (0.01)	
消化管障害	15 (1.13)	35 (0.25)	50 (0.33)	
下痢・軟便	9 (0.68)	18 (0.13)	27 (0.18)	
口渇	—	2 (0.01)	2 (0.01)	
胃膨満	—	1 (0.01)	1 (0.01)	
便秘	3 (0.23)	9 (0.06)	12 (0.08)	
腹部膨満感	—	4 (0.03)	4 (0.03)	
悪心・嘔気	2 (0.15)	—	2 (0.01)	
嘔吐	1 (0.08)	—	1 (0.01)	
心窩部痛	1 (0.08)	—	1 (0.01)	
放屁	1 (0.08)	—	1 (0.01)	
口角炎	1 (0.08)	—	1 (0.01)	
口内異常感	—	1 (0.01)	1 (0.01)	
血清ガストリン上昇	—	2 (0.01)	2 (0.01)	

副作用の種類	副作用発現症例数又は件数(%)	副作用発現症例数又は件数(%)
肝臓・胆管系障害	121 (0.87)	121 (0.86)
黄疸	1 (0.01)	1 (0.01)
肝機能異常	7 (0.06)	7 (0.05)
肝機能検査異常	1 (0.01)	1 (0.01)
肝機能悪化	1 (0.01)	1 (0.01)
肝機能障害	18 (0.13)	18 (0.12)
肝障害	6 (0.04)	6 (0.04)
AST(GOT)上昇	32 (0.23)	32 (0.21)
ALT(GPT)上昇	57 (0.41)	57 (0.38)
チモール反応陽性異常	1 (0.01)	1 (0.01)
ビリルビン値上昇	5 (0.04)	5 (0.03)
血清トランスアミンゼ上昇	2 (0.01)	2 (0.01)
血清亜鉛濃度低下異常	1 (0.01)	1 (0.01)
γ-GTP 上昇	20 (0.14)	20 (0.13)
ALP 上昇	17 (0.12)	17 (0.11)
LDH 上昇	13 (0.09)	13 (0.09)
代謝・栄養障害	29 (0.21)	29 (0.19)
血清カルウム上昇	8 (0.06)	8 (0.05)
高コレステロール血症	2 (0.01)	2 (0.01)
血清コレステロール上昇	5 (0.04)	5 (0.03)
高尿酸血症	1 (0.01)	1 (0.01)
血中尿酸上昇	5 (0.04)	5 (0.03)
トリグリセリド上昇	9 (0.06)	9 (0.06)
低クロール血症	1 (0.01)	1 (0.01)
血中ナトリウム低下	1 (0.01)	1 (0.01)
高クロール血症	1 (0.01)	1 (0.01)
内分泌障害	1 (0.01)	1 (0.01)
女性化乳房	1 (0.01)	1 (0.01)
心・血管障害	1 (0.01)	1 (0.01)
ショック(状態)	1 (0.01)	1 (0.01)
心拍数・心リズム障害	1 (0.01)	1 (0.01)
心臓病	1 (0.01)	1 (0.01)
血管(心臓外)障害	1 (0.01)	1 (0.01)
下肢静脈血栓	1 (0.01)	1 (0.01)
呼吸器系障害	1 (0.08)	1 (0.01)
咽頭違和感	1 (0.08)	1 (0.01)
赤血球障害	8 (0.06)	8 (0.05)
血色素減少	1 (0.01)	1 (0.01)
貧血	2 (0.01)	2 (0.01)
赤血球減少	4 (0.03)	4 (0.03)
ヘモグロビン減少	3 (0.02)	3 (0.02)
網赤血球減少	1 (0.01)	1 (0.01)
ヘマトクリット値減少	3 (0.02)	3 (0.02)
白血球・顆粒系障害	32 (0.23)	32 (0.21)
白血球減少(症)	27 (0.19)	27 (0.18)
白血球減少(症)	1 (0.01)	1 (0.01)
白血球増多(症)	3 (0.02)	3 (0.02)
好酸球増多(症)	1 (0.01)	1 (0.01)

副作用の種類	副作用発現症例数又は件数(%)	副作用発現症例数又は件数(%)
血小板・出血経血障害	6 (0.04)	6 (0.04)
血小板減少(症)	5 (0.04)	5 (0.03)
血小板増加	1 (0.01)	1 (0.01)
泌尿器系障害	19 (0.14)	19 (0.13)
腎機能悪化	1 (0.01)	1 (0.01)
BUN 上昇	10 (0.07)	10 (0.07)
血中クレアチニン上昇	3 (0.02)	3 (0.02)
尿蛋白増加	1 (0.01)	1 (0.01)
尿蛋白陽性	4 (0.03)	4 (0.03)
排尿困難	1 (0.01)	1 (0.01)
一般的全身障害	3 (0.02)	3 (0.02)
顔面浮腫	1 (0.01)	1 (0.01)
発熱	3 (0.23)	3 (0.03)
倦怠(感)	1 (0.01)	1 (0.01)
下腿浮腫	1 (0.01)	1 (0.01)
抵抗機構障害	2 (0.01)	2 (0.01)
カンジダ症	1 (0.01)	1 (0.01)
嚥下障害	1 (0.01)	1 (0.01)

(参考)承認時までの調査・臨床検査値異常

項目	異常例/測定例数(%)
血液学的検査	
赤血球数	3/1,021 (0.3)
ヘモグロビン量	3/1,022 (0.3)
ヘマトクリット値	2/1,019 (0.2)
白血球数	11/1,018 (1.1)
白血球分類	7/ 623 (1.1)
血小板数	1/ 872 (0.1)
血液生化学検査	
AST(GOT)	31/1,049 (3.0)
ALT(GPT)	42/1,048 (4.0)
ALP	13/1,027 (1.3)
γ-GTP	19/ 974 (2.0)
LDH	9/ 997 (0.9)
総ビリルビン	7/ 953 (0.7)
BUN	5/ 953 (0.5)
クレアチニン	0/ 919 (0.0)
総蛋白	2/ 917 (0.2)
A/G	1/ 717 (0.1)
総コレステロール	6/ 950 (0.6)
尿酸	6/ 769 (0.8)
トリグリセリド	13/ 688 (1.9)
電解質	
Na	0/ 870 (0.0)
K	5/ 870 (0.6)
Cl	1/ 862 (0.1)
蛋白	2/ 766 (0.3)
糖	0/ 755 (0.0)
ウロビリノーゲン	3/ 717 (0.4)
沈澱	1/ 505 (0.2)
尿検査	
尿蛋白	0/ 449 (0.0)
尿糖	1/ 531 (0.2)

○逆流性食道炎(維持療法)

承認時まで及び再審査終了時の集計

	承認時迄の 状況	特別調査の 集計	市販後 臨床試験 の集計	計
調査症例数	61	1258	121	1435
副作用等の発現症例数	3	38	12	53
副作用等の発現件数	3	56	15	74
副作用等の発現症例率	4.9%	3.0%	9.9%	3.7%

副作用一覽・承認時まで及び特別調査の集計

副作用の種別	承認時迄の 状況	特別調査の 集計	計
感染症および寄生虫症	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
咽喉炎	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
血球およびリンパ系障害	0(0.0)	2(0.2)	2(0.2)
貧血	0(0.0)	2(0.2)	2(0.2)
代謝および栄養障害	0(0.0)	3(0.2)	3(0.2)
糖尿症	0(0.0)	2(0.2)	2(0.2)
食慾減退	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
高脂血症	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
精神障害	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
不安障害	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
神経系障害	1(1.6)	4(0.3)	5(0.4)
浮腫性むくみ	0(0.0)	2(0.2)	2(0.2)
頭痛	1(1.6)	2(0.2)	3(0.2)
感覚減退	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
心臓障害	0(0.0)	3(0.2)	3(0.2)
うつ病・気分不安	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
動悸	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
上室性頻脈	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
心室性期外収縮	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
血管障害	0(0.0)	2(0.2)	2(0.2)
高血圧	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
血栓性静脈炎	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0(0.0)	3(0.2)	3(0.2)
咳嗽	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
咯血	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
咽頭腫痛	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
胃腸障害	1(1.6)	13(1.0)	14(1.1)
腹部膨満	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
下腹部痛	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
便秘	0(0.0)	4(0.3)	4(0.3)
下痢	1(1.6)	2(0.2)	3(0.2)
軟便	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
舌炎	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
軟便	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
悪心	0(0.0)	2(0.2)	2(0.2)
胃不快感	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
口内炎	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
頸結核のおそれ	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
高ガストリン血症	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)

副作用の種別	1(1.6)	6(0.5)	7(0.5)
皮膚および皮下組織障害	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
湿疹	1(1.6)	2(0.2)	3(0.2)
痒疹	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
蕁麻疹	0(0.0)	2(0.2)	2(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	0(0.0)	2(0.2)	2(0.2)
関節炎	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
リウマチ性多発筋痛	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
腎および尿器障害	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
神経因性膀胱	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
全身障害および投与場所障害	0(0.0)	2(0.2)	2(0.2)
倦怠感	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
末梢性浮腫	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
臨床検査	0(0.0)	4(0.3)	4(0.3)
血中アミラーゼ増加	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
血中コレステロール増加	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
血中乳酸脱氢酵素増加	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
ヘモグロビン減少	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
血小板数減少	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
筋力低下	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)

市販後臨床試験の副作用内容

鼓腸、口の感覚鈍麻、腹部膨満、咽喉刺激感、咳嗽、鼻漏、慢性気管支炎の急性増悪、
そう痒症、発疹、アスパラギン酸アミトランソフェラーゼ増加、白血球数減少、結膜炎、
感冒性咳嗽、不眠症、食道の良性新生物が各1件報告された。

承認事項一部変更承認時

投与群	10mg 錠/日	20mg 錠/日	全量
症例数*	113 例	113 例	226 例
副作用発現例数(率)	5 例(4.4%)	4 例(3.5%)	9 例(4.0%)
副作用発現件数	6 件	4 件	10 件
副作用の種別	副作用発現件数		
皮膚および皮下組織障害	1(0.9%)	0(0.0%)	1(0.4%)
蕁麻疹	1(0.9%)	0(0.0%)	1(0.4%)
便秘	2(1.8%)	4(3.5%)	6(2.7%)
下痢	1(0.9%)	1(0.9%)	2(0.9%)
軟便	1(0.9%)	2(1.8%)	3(0.9%)
臨床検査	1(0.9%)	0(0.0%)	1(0.4%)
尿中蛋白陽性	1(0.9%)	0(0.0%)	1(0.4%)
全身障害および投与場所障害	1(0.9%)	0(0.0%)	1(0.4%)
口渇	1(0.9%)	0(0.0%)	1(0.4%)
感寒および寒感生重	1(0.9%)	0(0.0%)	1(0.4%)
東経ヘルペス	1(0.9%)	0(0.0%)	1(0.4%)

*国内臨床2試験111例の合算

注)非びらん性胃食道逆流症は「オメプラール錠10」のみの適応である。
オメプラールの用法・用量外の情報が含まれる。
オメプラールの効能又は効果、用法及び用量を確認すること。

○胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
 <オメプラゾール、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>
 国内第Ⅲ相臨床試験、第Ⅳ相市販後臨床試験(製造販売後臨床試験)および特定使用成績
 調査での副作用発現状況(合算)

時期 投与群	除菌療法期 (0~1週) n=613	観察期 (1~7週) n=608	除菌療法期 ~観察期 (0~7週) n=613	特定使用成績 調査 (65歳以上) n=473	総計 n=986
薬剤耐性(発現率)	258(50.3)	35(6.9)	273(53.2)	40(8.6)	313(31.7)
皮膚および皮下組織障害	7(1.4)	3(0.6)	10(1.9)	2(0.4)	12(1.2)
湿疹	2(0.4)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	2(0.2)
発疹	5(1.0)	2(0.4)	7(1.4)	1(0.2)	8(0.8)
痒疹	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
発汗	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.1)
特異系障害	71(13.8)	2(0.4)	72(14.0)	11(2.3)	83(8.4)
口の腫脹	1(0.2)	1(0.2)	2(0.4)	0(0.0)	2(0.2)
頭痛	4(0.8)	1(0.2)	5(1.0)	0(0.0)	5(0.5)
浮腫性めまい	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)	2(0.2)
味覚異常	67(13.1)	0(0.0)	67(13.1)	10(2.1)	77(7.8)
腹痛	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)	2(0.2)
嘔吐	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)	2(0.2)
精神障害	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)	2(0.2)
不眠症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.1)
睡眠障害	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
胃腸障害	207(40.4)	28(6.5)	226(44.1)	29(6.1)	255(25.9)
嘔心	5(1.0)	0(0.0)	5(1.0)	2(0.4)	7(0.7)
嘔吐	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.1)
異常便	2(0.4)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	2(0.2)
胃炎	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
下痢	174(33.9)	2(0.4)	175(34.1)	21(4.4)	196(19.9)
過敏性腸症候群	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
過敏性食道炎	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.1)
胃食道逆流性疾患	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.1)
便秘	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
口の腐敗臭	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
口腔内不快感	1(0.2)	1(0.2)	2(0.4)	0(0.0)	2(0.2)
口唇炎	2(0.4)	2(0.4)	4(0.8)	1(0.2)	5(0.5)
口内炎	4(0.8)	1(0.2)	5(1.0)	1(0.2)	6(0.6)
口内乾燥	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
唇炎	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
喉炎	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
十二指腸炎	0(0.0)	3(0.6)	3(0.6)	0(0.0)	3(0.3)
消化不良	1(0.2)	1(0.2)	2(0.4)	0(0.0)	2(0.2)
上腹部痛	6(1.2)	0(0.0)	6(1.2)	0(0.0)	6(0.6)
舌炎	3(0.6)	1(0.2)	4(0.8)	0(0.0)	4(0.4)
舌障害	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
舌苔	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
歯痛	4(0.8)	1(0.2)	5(1.0)	1(0.2)	6(0.6)
歯肉不快感	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
歯肉腫痛	8(1.6)	0(0.0)	8(1.6)	0(0.0)	8(0.8)
便秘	7(1.4)	2(0.4)	9(1.7)	1(0.2)	9(0.9)
尿血	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)

時期 投与群	除菌療法期 (0~1週) n=613	観察期 (1~7週) n=608	除菌療法期 ~観察期 (0~7週) n=613	特定使用成績 調査 (65歳以上) n=473	総計 n=986
薬剤耐性(発現率)	258(50.3)	35(6.9)	273(53.2)	40(8.6)	313(31.7)
肝臓系障害	5(1.0)	0(0.0)	5(1.0)	2(0.4)	7(0.7)
肝臓系異常	4(0.8)	0(0.0)	4(0.8)	2(0.4)	6(0.6)
肝臓系障害	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
代謝および栄養障害	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
高コレステロール血症	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
心臓系障害	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
心悸	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
血圧低下	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
高血圧	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
ほてり	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.1)
血球およびリンパ系障害	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
貧血	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
血球減少	25(6.7)	0(0.0)	25(6.7)	0(0.0)	25(2.5)
AST(GOT)増加	6(1.2)	0(0.0)	6(1.2)	0(0.0)	6(0.6)
ALT(GPT)増加	3(0.6)	0(0.0)	3(0.6)	0(0.0)	3(0.3)
リンパ球百分率減少	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
血小板減少	2(0.4)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	2(0.2)
ALP増加	3(0.6)	0(0.0)	3(0.6)	0(0.0)	3(0.3)
血中コレステロール増加	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
血中ビリルビン増加	3(0.6)	0(0.0)	3(0.6)	0(0.0)	3(0.3)
LDH増加	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
血中尿酸増加	2(0.4)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	2(0.2)
好酸球増加	2(0.4)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	2(0.2)
心電図QT延長	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
尿中プロテイン陽性	4(0.8)	0(0.0)	4(0.8)	0(0.0)	4(0.4)
尿中蛋白陽性	4(0.8)	0(0.0)	4(0.8)	0(0.0)	4(0.4)
白血球数増加	2(0.4)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	2(0.2)
白血球百分率異常	3(0.6)	0(0.0)	3(0.6)	0(0.0)	3(0.3)
腎および尿管障害	2(0.4)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	2(0.2)
蛋白尿	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
慢性糸状体腎炎	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
筋骨性および結合組織障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.1)
関節痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.1)
全身障害および投与局所障害	8(1.6)	0(0.0)	8(1.6)	5(1.1)	13(1.3)
異常感	2(0.4)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	2(0.2)
倦怠感	3(0.6)	0(0.0)	3(0.6)	0(0.0)	3(0.3)
口渇	3(0.6)	0(0.0)	3(0.6)	0(0.0)	3(0.3)
熱感	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
発熱	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
末梢性浮腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.1)
腸炎および胃生炎	2(0.4)	1(0.2)	3(0.6)	1(0.2)	4(0.4)
口腔カンジダ症	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
腸カンジダ症	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
鼻咽炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.1)

9. 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、その他生理機能が低下していることが多く、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く、薬剤の投与にあたっては十分な注意が必要である。オメプラゾールは、肝代謝性の薬剤であり、高齢健康成人（外国人）に投与した場合、本剤のクリアランスが低下し、消失半減期が延長したとの報告がある。⁷⁰

〔Ⅷ. 5 慎重投与内容とその理由〕の項参照

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦等

本剤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（ウサギ経口138mg/kg）で胎児毒性（死亡吸収胚率の増加）が報告されている。〕

本剤は、ラットの器官形成期投与試験⁴⁰にて、催奇形性は認められていないが、妊娠ラットに経口投与した試験で、胎盤及び胎仔組織に移行することが認められている。⁴⁷

また、ウサギによる試験では、催奇形性は認められていないが、138mg/kg投与群で、母動物の接合量減少に伴う変化と考えられる死亡吸収胚率の増加が認められている。

(2) 授乳婦等

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、授乳を避けること。〔動物実験（ラット経口6mg/kg）で母乳中へ移行することが報告されている。〕

現在まで、授乳婦に投与した報告はない。ラットの授乳期投与試験において母体及び新生仔に本剤の影響は認められなかったが⁴⁰、ラットの体内動態を検討した試験で本剤が乳汁中に移行することが認められている。⁴⁷

11. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない。（使用経験が少ない）

記載とおり

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

特になし

13. 過量投与

徴候、症状：オメプラゾールの過量投与により、悪心、嘔吐、めまい、腹痛、下痢、頭痛等が報告されている。

処置：症状に応じて適切な処置を行うこと。

＜参考＞

米国添付文書の過量投与の項には次のように記載されている。
オメプラゾールの過量投与についてのわすかの報告がある。用量は320～900mg（通常用量の16～45倍）で、認められた所見は、錯乱、傾眠状態、驚視、頻脈、嘔気、発汗、潮紅、頭痛、口渇と多彩であった。症状は一過性で重篤な結果は報告されていない。特別な解毒剤は知られていない。オメプラゾールは蛋白結合率が高いので透析することはできない。過量投与した場合には対症療法を行うこと。
本剤の単回投与による致死量は、経口投与ではマウス約1500mg/kg、ラット4000mg/kg以上、静脈内投与ではマウス約100mg/kg、ラット40mg/kg以上である。致死量を投与した場合、動物は鎮静、眼瞼下垂、痙攣を示し、活動性、体温、呼吸数が低下し、呼吸深度が増加する。

(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

オメプラゾール錠再審査結果に基づく。（ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助は含まない。）

1) 使用理由別副作用発現率

使用理由	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)
胃潰瘍	9,672	186	1.92
十二指腸潰瘍	3,319	55	1.66
吻合部潰瘍	164	4	2.44
逆流性食道炎	670	8	1.19
ZES症候群	12	1	8.33
その他	10	0	0.00

*ZB: Zollinger-Ellison

2) 性別副作用発現率

性別	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)
男	9,542	174	1.82
女	4,305	80	1.86

3) 年齢別副作用発現率

年齢別	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)
19歳以下	125	2	1.60
20～29歳	691	10	1.45
30～39歳	1,593	30	1.88
40～49歳	3,194	47	1.47
50～59歳	3,121	53	1.70
60～69歳	2,726	52	1.91
70歳以上	2,397	60	2.50

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- 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) 発疹、荨麻疹、そう痒感（いずれも0.1%未満）、多形紅斑、光線過敏症（いずれも頻度不明）があらわれることがある。このような症状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。

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)

- (1) 服用時: 本剤は腸溶錠であり、服用にあたっては、嚥んだり、砕いたりせずに、飲みくだすよう患者に指導すること。

オメプラゾール原末は酸性溶液中では不安定であり、原末のまま経口投与すると胃内で急速に分解される。オメプラゾール錠は、吸収される前の崩壊を防ぎバイオアベイラビリティを向上させるため、様々な使用がなされた結果、胃で分解されずに通過し小腸上部で溶解し吸収されるよう腸溶錠の形態となった。従って、服用にあたっては、嚥んだり、砕いたりせずに、飲みくだすよう患者に指導して頂く必要がある。

- (2) 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 シートの破損により、鋭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。)

15. その他の注意

- (1) ラットに 1.7mg/kg 以上を 2 年間経口投与した毒性試験で、胃にカルチノイドの発生がみられたとの報告がある。このカルチノイドの発生にはラットに種特異性が認められている。

(IX. 非臨床試験に関する項目 (4)その他の特殊毒性 2)がん原性試験)の項参照)

ラットの一生通に相当する長期間(2 年間)の投与により、ECL 細胞由来のカルチノイドがみられたと報告されている。⁷⁰⁾

胃カルチノイドの発生機序は、高度の胃酸分泌抑制が長時間持続することにより、高ガス・トリプル血腫となり、ガストリンの栄養効果により胃粘膜 ECL 細胞の過形成が生じ、小結節を経て、結果としてカルチノイドが発生すると考えられている。同様のことが H₂ 受容体拮抗剤でも報告されている。

カルチノイドの発生は、ラットのみにみられ、マウス、イスではみられていない。これはラットでは、胃酸分泌抑制による血中ガストリンの上昇が著しく、また胃粘膜の ECL 細胞の密度が高いという、種差によると考えられている。

一方、ヒトにおいては、ECL 細胞の密度がラットと比較して極めて低く、ガストリンに対する感受性が低く、胃カルチノイド発生の可能性は少ないと考えられる。海外で、オメプラゾールを 40~60mg で 8~16 か月治療した患者(18 人)で投与前及び投与後に生検を実施したところ、ECL 細胞密度の増加は認められなかった⁷⁰⁾。また 4 年以上の長期投与(20~120mg)を行った ZE 症候群患者においても胃に明らかな組織学的変化はみられず、カルチノイドも認められていない⁷⁰⁾とする報告がある。

- (2) 本剤の長期投与中に良性の胃ポリープを認めたとの報告がある。

本剤との関連性は明確ではないが、本剤の長期投与中に良性の胃ポリープを認めたとの報告があるため記載している。

- (3) 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して投与すること。

本剤の投与により早期胃癌の自覚症状が隠蔽されたり、本剤投与患者で胃癌の内視鏡的徴候がはつきりなかったとの報告がある。また、治療可能な早期胃癌の患者を誤って診断しないためにも、プロトンポンプ・インヒビターを投与する前には、内視鏡検査を実施するべきであると報告されている。

胃酸分泌抑制作用を示す薬剤に共通した注意事項として H₂ 受容体拮抗剤や他のプロトンポンプ・インヒビターの使用上の注意にも同様のことが記載されている。

- (4) 非びらん性胃食道逆流症の治療において、食道内酸逆流のリスクであると考えられる中高年齢者、裂孔ヘルニアを合併する患者のいずれにも該当しない場合には本剤の治療効果が得られにくい可能性がある。

国内臨床試験において、食道内酸逆流のリスク因子として可能性があると考えられている背景因子のうち、「年齢が 40 歳以上」または、「食道裂孔ヘルニアを有する」の因子を一つも有さない患者での本剤投与 4 週時の胸やけ完全消失率は 27.7% (13/47 例)であり、いずれか一つ以上の因子を有する患者の 36.7% (18/49 例)よりも有効性が低い傾向が認められたため、食道内酸逆流のリスク因子に関する情報を記載している。

- (6) 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。

プロトンポンプインヒビター (PPI) 治療における骨折リスク増加の可能性について、米国食品医薬品局 (FDA) は、複数の疫学試験のレビュー結果に基づき、PPI 製剤共通の注意事項として 2010 年 5 月に安全性通知⁷⁰⁾を発出し、2010 年 9 月には全ての PPI 製剤の米国添付文書に追加された。

米国の措置を受けて、本邦においても注意喚起の必要性があると判断し記載している。

- (6) 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。

米国食品医薬品局 (FDA) が、2012 年 2 月 8 日付で胃酸分泌抑制に用いられるプロトンポンプインヒビター (PPI) について、クロストリジウム・ディフィシル感染関連下痢症 (CDAD) リスクの増加と関連性があるとする安全性通知⁷⁰⁾を発出したことから、本邦でも PPI 共通の注意として注意喚起が必要と判断し記載している。

- (7) ヘリコバクター・ピロリ除菌判定上の注意: オメプラゾール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の抗生物質及びピロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹⁴C-尿素呼吸試験の判定が偽陰性になる可能性があるため、¹⁴C-尿素呼吸試験による除菌判定を行う場合には、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。

オメプラゾール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の抗生物質及びピロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹⁴C-尿素呼吸試験の判定に影響を及ぼし偽陰性になる可能性がある。

日本ヘリコバクター学会の治療ガイドラインにおいても、「除菌判定は治療中止後 4 週以降に行う。」と定めている。

なお、国内第Ⅲ相臨床試験では欧州ヘリコバクター・ピロリ研究グループが発表した臨床

試験ガイドライン(投与終了4~6週後を推奨)及び1999年に改訂された日本消化器病学会のガイドライン(投与終了6~8週後を推奨)に基づき投与中止後6週に除菌判定を実施している。

日本ペリコバクター学会の治験ガイドライン:

日本ペリコバクター学会ガイドライン作成委員会:日本ペリコバクター学会誌 10(2), 104(2008)

欧州ペリコバクター・ヒト研究グループの臨床試験ガイドライン:

Working party of the European *Helicobacter pylori* Study Group: Gut 41 (Suppl 2) S1 (1997)

日本消化器病学会のガイドライン:

日本消化器病学会 *Helicobacter pylori* 治験登録委員会:日消誌 96(2) 199(1999)

(8) 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)及びクワシスロマイシン(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。

類薬であるランソプラゾールにおいて、ラットにアモキシシリン水和物及びクワシスロマイシンと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。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

オメプラゾール単剤投与時:

オメプラゾールは *in vivo* では 100mg/kg(経口投与)又は 10mg/kg(静脈内投与)までの投与量において、中枢神経系、呼吸・循環器系、消化器系、血液系等に対し、明らかな作用を示さなかった。一方、自律神経系では、ネコのアドレナリン投与による昇圧反応に対し昇圧の増強傾向及び経圧の抑制傾向(10mg/kg *i.v.*)また、泌尿器系ではラットの尿量並びに Na^+ , K^+ , Cl^- 排泄の軽度増加(10mg/kg 以上経口投与)を示した。

in vitro では、最高濃度(1.0×10^{-6} g/mL)で循環器系、自律神経系、消化器系及び生殖系系に対し、作用の認められたものもあったが対応する生体位での作用は認められなかった。⁸⁰⁾

オメプラゾール、アモキシシリン水和物、クワシスロマイシン 3 剤併用投与時:

ラット(単回投与;臨床用量の約60~600倍、4週間反復投与)及びイス(4週間反復投与)への高用量投与の3剤併用毒性試験において、認められた主な薬理作用は自発運動低下(ラット単回投与)等であり、いずれもオメプラゾール、クワシスロマイシン又はアモキシシリン水和物単剤投与でも認められる変化であり、3剤併用による増強も認められなかった。その他、単回及び反復投与毒性試験期間中、一般症状及び行動、肝及び腎機能、血液系、心電図(イス)への影響は認められず、新たな薬理作用の発現も認められなかった。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

オメプラゾール単剤投与時:

1) 急性毒性

動物種	マウス		ラット		LD ₅₀ (mg/kg)
	雄	雌	雄	雌	
投与経路					
経口 ⁸¹⁾	>4000	>4000	2210	2638	
皮下 ⁸²⁾	>2000	>2000	>2000	>2000	
腹腔内 ⁸²⁾	1429~2000	1020	919	615	

一般状態の変化は、経口投与、腹腔内投与でマウス及びラットともほぼ共通であり、投与10~30分後に自発運動量の減少、眼瞼下垂、その後うずくまり姿勢、呼吸緩徐、腹臥位、外来刺激に対する反応性の消失及び体温低下などがみられた。ラットでは閉眼と流涙も認められた。皮下投与ではオメプラゾール投与による影響は認められなかった。

オメプラゾール、アモキシシリン水和物、クワシスロマイシン 3 剤併用時:

ラットにオメプラゾール500mg/kg、クワシスロマイシン1000mg/kg 及びアモキシシリン水和物2000mg/kg を単独あるいは併用(オメプラゾール+クワシスロマイシン、オメプラゾール+アモキシシリン水和物及びオメプラゾール+クワシスロマイシン+アモキシシリン水和物)で単回経口投与した。死亡はいずれの群にもみられなかった。オメプラゾール及びクワシスロマイシン単剤投与群、オメプラゾール+クワシスロマイシン及びオメプラゾール+クワシスロマイシン+アモキシシリン水和物併用投与群で自発運動の低下又は体重増加抑制がみられたが、いずれも一過性で、併用による所見の増悪もみられなかった。

(2) 反復投与毒性試験

オメプラゾール単剤投与時:

1) 亜急性毒性

ラットに2mg, 8mg, 32mg, 125mg, 500mg/kgを13週間連続経口投与した試験では、8mg/kg以上の雌雄で副腎球状層の染色性細胞の増加、雄で胃主細胞分泌顆粒の好酸性化と胃重量増加、32mg/kg以上の雄及び125mg/kg以上の雌で肝重量の増加等がみられた。本試験による無影響量は2mg/kgと考えられた。⁸³⁾
また、イヌに0.5mg, 5mg, 50mg/kgを13週間連続経口投与した試験では、5mg/kg以上でよろめき歩行、胃重量増加、胃粘膜皺襞の増大及び主細胞分泌顆粒の減少、50mg/kgで総コレステロール及びリン脂質量の増加等が認められた。本試験による無影響量は0.5mg/kgと考えられた。⁸⁴⁾

2) 慢性毒性

ラットに0.4mg, 2mg, 16mg/kgを12ヵ月間連続経口投与した試験では、0.4mg/kg以上で胃のECL細胞の肥大・増殖、2mg/kg以上の雄で慢性腎症の増加等が認められた。本試験による無影響量は0.4mg/kgと考えられた。
また、イヌに0.7mg, 5.5mg, 27.6mg/kgを12ヵ月間連続経口投与した試験では、5.5mg/kg以上で胃粘膜皺襞の肥厚及び過形成、27.6mg/kgでALT(GPT)の増加傾向、主細胞の萎縮及びECL細胞の増殖等が認められた。しかし、これらのいずれの変化もほとんど回復性のものであった。本試験による無影響量は、5.5mg/kgと考えられた。

オメプラゾール、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン 3剤併用時:

ラットにオメプラゾール10mg/kg、クラリスロマイシン200mg/kg、アモキシシリン水和物375mg/kgを4週間単独又は併用(オメプラゾール+クラリスロマイシン+アモキシシリン水和物)経口投与した。3剤併用投与群で認められた毒性は、いずれもオメプラゾール、クラリスロマイシン又はアモキシシリン水和物単独投与においても認められた所見にすぎず、オメプラゾールの併用により毒性所見が著明に増強されたり、予期し得ない新たな毒性所見が認められることはなかった。

イヌに、オメプラゾール5mg/kg、クラリスロマイシン25mg/kg、アモキシシリン水和物500mg/kgを4週間単独又は併用(オメプラゾール+クラリスロマイシン+アモキシシリン水和物)経口投与で認められた所見は、オメプラゾール投与によって発現することが知られている胃重量の増加、胃の膨大などの変化のみであり、3剤併用によりこの所見が増強されることはなく、新たな毒性の発現もみられなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

オメプラゾール単剤投与時:

1) 妊娠前・妊娠初期投与試験⁴⁰⁾(ラット 3.2, 32, 320mg/kg 経口)
320mg/kgで親動物の一過性の流産、体重増加抑制、胚重量の減少がみられたが、親動物の生殖能、胎仔には影響は認められなかった。

2) 器官形成期投与試験⁴⁰⁾(ラット 3.2, 32, 320mg/kg 経口)

ラットでは、仔の生存率、発育分化、機能、行動及び次世代動物(F₂)への影響ならびに胎児形態はいずれの投与群でも認められなかった。

3) 周産期及び授乳期投与試験⁴⁰⁾(ラット 3.2, 32, 320mg/kg 経口)
320mg/kgで母動物の体重増加の抑制及び新生仔の授乳期間中の体重増加抑制がみられたが、その他、仔の生存率、発育分化、機能、行動及び次世代動物(F₂)には影響は認められなかった。

オメプラゾール、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン 3剤併用時:

3剤併用の生殖発生毒性試験については、3剤併用の反復投与毒性試験において併用による毒性の増強や、新たな毒性発現が認められていないことを考慮し、(1)(2)反復投与毒性試験¹⁾の項参照)実施していない。

また、他のプロトンポンプ阻害剤(ランソプラゾール)、クラリスロマイシン及びアモキシシリン水和物の3剤併用投与による生殖発生毒性試験では、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報告されている。

(4) その他の特殊毒性

オメプラゾール単剤投与時:

1) 変異原性試験

細菌及びマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトのリンパ球及びマウスの骨髓細胞を用いた染色体異常試験ならびにマウスを用いた小核試験について検討した結果、いずれも陰性であった。⁷⁶⁾

2) がん原性試験

マウスに78週間投与した試験では、がん原性はみられなかった。

ラットに2年間投与した試験では、胃カルチノイド(ECL細胞由来)が43.2mg/kg以上投与の雄及び1.7mg/kg以上投与の雌で、用量依存的にみられた。⁷⁶⁾

なお、胃カルチノイドの発生機序として、酸分泌抑制作用により高ガストリン血症が誘発され、ガストリンの栄養効果(trophic effect)に伴い、カルチノイドが発生することが考えられている。

オメプラゾール、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン 3剤併用時:

マウスを用いた小核試験では、オメプラゾール、クラリスロマイシン及びアモキシシリン水和物の3剤を2日間併用経口投与したところ、一般状態及び体重に影響は認められず、また小核の増加も認められなかった。

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

オメプラール錠10:3年

オメプラール錠20:3年

使用期限はケース等に表示しているの参照のこと。

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

規制区分:処方箋医薬品(注意:医師等の処方箋により使用すること)

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

オメプラール錠10:100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、500錠(10錠×50)、

オメプラール錠20:100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、500錠(10錠×50)、

6. 同一成分・同効薬

同一成分:オメプララン錠10mg、オメプララン錠20mg(田辺三菱製薬)等

同効薬:ランソプラゾール、ラベプラゾールナトリウム、エソメプラゾールマグネシウム

7. 国際誕生年月日

1987年4月15日

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

オメプラール錠10

製造承認年月日:2000年12月12日

承認番号:21200AMZ00641

オメプラール錠20

名称変更に関わる代替新規承認:2001年1月19日

承認番号:21300AMZ00054

オメプラール錠(2002年3月31日経過措置終了)

製造承認年月日:1991年1月18日

9. 薬価基準収載年月日

オメプラール錠10:2001年2月2日

オメプラール錠20:2001年2月2日

[オメプラール錠:1991年3月15日(2002年3月31日経過措置終了)]

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

オメプラール錠20(オメプラール錠)

一部変更承認:2000年12月12日

再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法への追加

オメプラール錠20・オメプラール錠10

一部変更承認:2002年4月11日

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の追加

オメプラール錠20・オメプラール錠10

一部変更承認:2007年1月31日

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

用法・用量の追加:クラシロマイシン用量の変更

オメプラール錠10

一部変更承認:2007年5月24日

非びらん性胃食道逆流症の追加

オメプラール錠20・オメプラール錠10

一部変更承認:2007年8月23日

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

用法・用量の追加: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、オメプラール錠、アモキシシリン水和物及びメロニダゾールを用いる除菌療法

オメプラール錠20・オメプラール錠10

一部変更承認:2010年6月18日

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におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の追加

オメプラール錠20・オメプラール錠10

一部変更承認:2013年2月21日

ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の追加

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

オメプラール錠20(オメプラール錠)

1999年3月3日

薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

オメプラール錠10・20(再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法に対する用法用量)

2008年6月17日

薬事法第14条第2項第3号イからハまで(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

オメプラール錠20(胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助)

2009年3月30日

薬事法第14条第2項第3号イからハまで(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) ML-3502-JP-1324 森瀬 公友ほか:薬理と治療 16 (suppl. 3) 583(1988)
- 2) ML-3502-JP-1741 浅木 茂 ほか:薬理と治療 16 (suppl. 3) 583(1988)
- 3) ML-3502-JP-1325 中澤 三郎ほか:薬理と治療 16 (suppl. 3) 679(1988)
- 4) ML-3502-JP-1742 三好 秋馬ほか:薬理と治療 16 (suppl. 3) 691(1988)
- 5) ML-3502-JP-1326 長町 幸雄:薬理と治療 16 (suppl. 3) 711(1988)
- 6) ML-3502-JP-1327 岸田 幸弘ほか:薬理と治療 16 (suppl. 3) 727(1988)
- 7) ML-3502-JP-1743 岸 清一郎ほか:薬理と治療 16 (suppl. 3) 757(1988)
- 8) ML-3502-JP-1744 関口 利和ほか:薬理と治療 16 (suppl. 3) 745(1988)
- 9) ML-3502-JP-1696 関口 利和ほか:臨床医薬 16 (9) 1387(2000)
- 10) ML-3502-JP-1752 Carlsson, R., et al.: Aliment. Pharmacol. Ther. 11 473 (1997)
- 11) ML-3502-JP-1766 Uemura, N., et al.: J. Gastroenterol., 43(6) 670 (2008)
- 12) ML-3502-JP-1761 Kuwayama, H., et al.: Clin. Drug Invest., 25 (5) 293 (2006)
- 13) ML-3502-JP-0664 Higuchi, K., et al.: Clin. Drug Invest., 26(7) 403 (2006)
- 14) ML-3502-JP-1315 中島 光好ほか:臨床医薬 19 (4) 667(1988)
- 15) ML-3502-JP-1381 三好 秋馬ほか:薬理と治療 16 (suppl. 3) 517(1988)
- 16) ML-3502-JP-1375 三好 秋馬ほか:薬理と治療 16 (suppl. 3) 543(1988)
- 17) ML-3502-JP-1348 三好 秋馬ほか:薬理と治療 16 (suppl. 3) 563(1988)
- 18) ML-3502-JP-1762 Kinoshita, Y., et al.: J. Gastroenterol. 41, 554(2006)
- 19) ML-3502-JP-1510 竹内 利江子ほか:新薬と臨床, 48(5) 632(1999)
- 20) ML-3502-JP-1397 Joelson, S., et al.: Digestion 51(suppl. 1) 93(1992)
- 21) ML-3502-JP-1753 Klinkenberg-Knol, E. C.: Gastroenterology, 118 (4) 661(2000)
- 22) ML-3502-JP-1371 加藤 道夫ほか:医学と薬学 31 (3) 511(1997)
- 23) ML-3502-JP-0498 Ohkusa, T., et al.: Aliment. Pharmacol. Ther. 21 1331 (2005)
- 24) ML-3502-JP-1328 西川 典之:薬理と治療 16 (suppl. 3) 643(1988)
- 25) ML-3502-JP-1329 金丸 光隆ほか:臨床医薬 5 (1) 13(1989)
- 26) ML-3502-JP-1408 杉山 貢 ほか:診断と治療 76 (7) 1732(1988)
- 27) ML-3502-JP-1330 三好 秋馬ほか:薬理と治療 16 (suppl. 3) 479(1988)
- 28) ML-3502-JP-1331 大原 秀一ほか:日精病会誌 85 (7) 1353(1988)
- 29) ML-3502-JP-1332 多田 正弘ほか:臨床成人病 18 (3) 1349(1988)
- 30) ML-3502-JP-1317 井上 正規ほか:薬理と治療 16 (suppl. 3) 493(1988)
- 31) ML-3502-JP-1333 原澤 茂 ほか:薬理と治療 16 (suppl. 3) 767(1988)
- 32) ML-3502-JP-1334 松田 芳郎ほか:消化器科 10 (5) 583(1989)
- 33) ML-3502-JP-1745 小林 清晃ほか:薬理と治療 16 (suppl. 3) 719(1988)
- 34) ML-3502-JP-1335 三澤 正 ほか:薬理と治療 16 (suppl. 3) 621(1988)
- 35) ML-3502-JP-1336 友井 正明ほか:日薬理誌 92 (2) 105(1988)
- 36) ML-3502-JP-1337 Wailmark, B., et al.: J. Biol. Chem. 260 (5) 13691(1985)
- 37) ML-3502-JP-1338 芳賀 慶一郎ほか:日薬理誌 92 (1) 39(1988)
- 38) ML-3502-JP-1339 Larsson, H., et al.: Gastroenterology 85 (4) 900(1983)
- 39) ML-3502-JP-1340 Yamamoto, O., et al.: Dig. Dis. Sci. 29 (5) 394(1984)
- 40) ML-3502-JP-1299 社内資料:マウス *Helicobacter pylori* 感染モデルにおける除菌効果
- 41) ML-3502-JP-1316 芦田 潔 ほか:薬理と治療 16 (suppl. 3) 671(1988)
- 42) ML-3502-JP-1301 社内資料:オメガ3脂肪酸・フィッシュオイル・ビタミンE 3 剤併用における臨床薬理試験
- 43) ML-3502-JP-1304 社内資料:オメガ3脂肪酸・フィッシュオイル・ビタミンE 3 剤併用とオメガ3脂肪酸・フィッシュオイル・ビタミンE 3 剤併用投与時における体内動態
- 44) ML-3502-JP-1469 Regårdh, C.G., et al.: Scand. J. Gastroenterol. 21 (suppl. 118) 99 (1986)
- 45) ML-3502-JP-1302 社内資料:Omeprazole の in vivo におけるヒト血漿タンパクとの結合 (岩崎 一秀ほか:フジヤフジヤ研究報告)
- 46) ML-3502-JP-1345 島津 宏 ほか:応用薬理 36 (3) 189(1988)
- 47) ML-3502-JP-1346 有馬 徳行ほか:薬物動態 3 (6) 723(1988)
- 48) ML-3502-JP-1468 Helander, H. F., et al.: Scand. J. Gastroenterol. 20 (suppl. 108) 95(1985)
- 49) ML-3502-JP-1740 Cederberg, C., et al.: Scand. J. Gastroenterol. 24 (Suppl. 166) 83

12. 再審査期間

- オメガ3脂肪酸錠20(オメガ3脂肪酸錠)
- 6年間(1991年1月18日～1997年1月17日(終了))
- 再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法に対する用法用量
- 4年間(2000年12月12日～2004年12月11日(終了))
- 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ除菌の補助
- 4年間(2002年4月11日～2006年4月10日(終了))

13. 長期投与の可否

該当しない

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

- オメガ3脂肪酸錠10:2329022H2023
- オメガ3脂肪酸錠20:2329022H1043
- [オメガ3脂肪酸錠:2329022H1027(2002年3月31日経過措置終了)]

15. 保険給付上の注意

該当しない

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

(2006年6月現在)

オメプラゾールの錠口製剤は、1987年フランスで承認されたのを初めとして、スウェーデン、イギリス、アメリカ、ドイツ等110か国以上の国々で承認されている。

外国での添付文書

イギリス、アメリカの添付文書を記載しているが、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能・効果】

＜オメプラゾール錠 10＞

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison症候群

○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

＜オメプラゾール錠 20＞

○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

○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

【用法・用量】

○胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison症候群

通常、成人にはオメプラゾール錠として1日1回20mgを経口投与する。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

通常、成人にはオメプラゾール錠として1日1回20mgを経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1日1回10～20mgを経口投与する。

○非びらん性胃食道逆流症＜オメプラゾール錠 10のみ＞

通常、成人にはオメプラゾール錠として1日1回10mgを経口投与する。なお、通常、4週間までの投与とする。

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはオメプラゾール錠として1回20mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(カプセル)及びクラリスロマイシンとして1回200mg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(カプセル)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、成人にはオメプラゾール錠として1回20mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(カプセル)及びクラリスロマイシンとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

＜参考＞

効能・効果	オメプラゾール錠 10	オメプラゾール錠 20	1回投与量	用法
胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison症候群	○	○	20mg	1日1回
逆流性食道炎	○	○	20mg 10～20mg	1日1回
逆流性食道炎（維持療法）	○	○	10mg	1日1回
非びらん性胃食道逆流症	○	○	10mg	1日1回
下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助	○	○	20mg	1日2回
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	○	○	20mg	1日2回

○：効能あり、△：効能なし

- (1989)
- 60) ML-3502-JP-0572 Anderson, T., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 36 (6) 521 (1993)
- 61) ML-3502-JP-1367 鈴木 誠 ほか: Pharma Medica, 10 (10) 114 (1992)
- 62) ML-3502-JP-1321 妹島 忠 ほか: 腎と透析 35 (6) 819 (1993)
- 63) ML-3502-JP-1322 松本 博 ほか: 診療と新薬 30 (7) 1394 (1993)
- 64) ML-3502-JP-1701 三瀬 直文 ほか: 透析会誌 29 (9) 1275 (1996)
- 65) ML-3502-JP-1470 Anderson, T., et al.: Clin. Pharmacokinet. 24 (1) 71 (1993)
- 66) ML-1008-JP-0315 Bertz, J.R., et al.: Clin. Pharmacokinet. 32 (3) 210 (1997)
- 67) ML-3502-JP-0571 EMEA Public Statement, 1-2 (2004)
- 68) ML-3502-JP-1318 Anderson, T., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 39, 51 (1990)
- 69) ML-3502-JP-1319 Gugler, R., et al.: Gastroenterology, 99 (6), 1235 (1995)
- 70) ML-3502-JP-0353 Suri, A.: Clinical Pharmacokinetics, 37 (Suppl 2) 53-59 (1999)
- 61) ML-3502-JP-1320 Sutfin, T., et al.: The Drug Month. 11, 176 (1989)
- 62) ML-3502-JP-0208 内藤 安 ほか: 日本精神神経学会 182 (2003)
- 63) ML-3502-JP-0573 McLachlan, A.J., et al.: The Drug Month. 21, 441 (1999)
- 64) ML-3502-JP-1356 Oosterhuis, B., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 32, 569 (1991)
- 65) ML-3502-JP-1710 Jarratnasirikul, S., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 54, 159 (1998)
- 66) ML-3502-JP-0680 Wood, N., et al.: Abstract of Interference Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy A-19 (2001)
- 67) ML-3502-JP-0802 Fang, A.F., et al.: Pharmacotherapy, 28 (1) 42 (2008)
- 68) ML-3502-JP-0695 Winston, A., et al.: Aids, 20 (10) 1401-1406 (2006)
- 69) ML-3502-JP-1773 EMA 文書 (2010.1.20) Questions and answers on Losec and associated names (2004)
- 70) ML-3502-JP-0302 Wang, L.S.: Clinical Pharmacology and Therapeutics, 75 (3) 191-197 (2004)
- 71) ML-3502-JP-1077 Santucci, R.: Anticancer Research, 30 (3) 963-965 (2010)
- 72) ML-3502-JP-1032 Santucci, R.: Anticancer Research, 30 (9) 3807-3810 (2010)
- 73) ML-3502-JP-0915 社内資料: Omeprazole 食後投与時の bioavailability 試験
- 74) ML-3502-JP-1607 Landahl, S., et al.: Clin. Pharmacokinet. 23 (6) 469 (1992)
- 75) ML-3502-JP-1457 Ekman, L., et al.: Scand. J. Gastroenterol. 20 (suppl. 108) 53 (1985)
- 76) ML-3502-JP-1746 Lamberts, R., et al.: Digestion 39 (2) 126 (1988)
- 77) ML-3502-JP-1747 Maton, P. N., et al.: Gastroenterology 97 827 (1989)
- 78) ML-3502-JP-1047 FDA 文書 (2011.3.23: FDA Drug Safety Communication)
- 79) FDA 文書 (2012.2.8: FDA Drug Safety Communication)
- 80) ML-3502-JP-1347 西森 司 ほか: 基礎と臨床 23 (14) 4697 (1988)
- 81) ML-3502-JP-1341 中村 優 ほか: 応用薬理 36 (6) 369 (1988)
- 82) ML-3502-JP-1303 社内資料: Omeprazole のマウスおよびラットにおける皮下投与ならびに腹腔内投与における急性中毒(概要) (上村 裕洋 ほか)
- 83) ML-3502-JP-1343 中村 優 ほか: 応用薬理 36 (6) 377 (1988)
- 84) ML-3502-JP-1344 長島 吉和 ほか: 応用薬理 36 (3) 209 (1988)

2. その他の参考文献

なし

3. 文献請求先

アストラゼネカ株式会社 マディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
フリーダイヤル : 0120-189-115

- 胃食道逆流症状
20mg/1日1回、10mg/1日1回でも十分に反応するかもしれないので個々の用量調整を考慮すべきである。
- 胃食道逆流症
20mg/1日1回を4週間投与後に症状コントロールが達成できていない時は、更なる増量が可能である。
- Zollinger-Ellison 症候群
推奨用量は60mg/1日1回、用量は患者毎に調整し、臨床に必要な限り継続投与する。1日量20mg~120mgで、重症例及び他の治療に抵抗性の患者の90%以上がコントロールできる。1日量が80mgを超える場合は2回に分けて投与する。

(小児)

- o1歳以上且つ10kg以上の小児
 - 逆流性食道炎
 - 胃食道逆流症における胸やけ・呑酸症状

【推奨用量】

年齢	体重	用量
1歳以上	10-20kg	10mg/1日1回、必要に応じて20mg/1日1回に増量可能
2歳以上	20kg以上	20mg/1日1回、必要に応じて40mg/1日1回に増量可能

逆流性食道炎では4-8週間

胃食道逆流症における胸やけ・呑酸症状では2-4週間、2-4週間投与後に症状コントロールが達成できていない時は、更なる増量が必要。

o4歳以上の小児および青年

- ヘリコバクター・ピロリ起因性十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ除菌
適切な併用療法を選択する時、耐性菌に關しての公式ガイドラインや治療期間（一般的には7日間だが、最大で14日間）、抗生剤の適正使用について考慮すべきである。
専門医によって管理されるべきである。

【推奨用量】

体重	用量
15-30kg	2つの抗生剤と併用：本剤 10mg、アモキシシリン 25mg/kg、クラリスロマイシン 7.5mg/kgを1日2回1週間投与
31-40kg	2つの抗生剤と併用：本剤 20mg、アモキシシリン 750mg、クラリスロマイシン 7.5mg/kgを1日2回1週間投与
40kg以上	2つの抗生剤と併用：本剤 20mg、アモキシシリン 1g、クラリスロマイシン 500mgを1日2回1週間投与

国名	イギリス	会社名	AstraZeneca
販売名	Loosec	剤形・規格	10、20、40mg カプセル、10、20、40mg錠
承認・発売年	1989年	改訂年	2012年
効能・効果	(成人)		
・ 十二指腸潰瘍	・ 十二指腸潰瘍の再発予防		
・ 胃潰瘍	・ 胃潰瘍の再発予防		
・ 消化性潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ除菌	・ NSAID 起因性胃十二指腸潰瘍		
・ NSAID 起因性胃十二指腸潰瘍のリスクのある患者での予防	・ NSAID 起因性胃十二指腸潰瘍のリスクのある患者での予防		
・ 逆流性食道炎	・ 逆流性食道炎治療患者での長期管理		
・ 逆流性食道炎	・ 逆流性食道炎		
・ 胃食道逆流症	・ Zollinger-Ellison 症候群		
・ Zollinger-Ellison 症候群	(小児)		
o1歳以上且つ10kg以上の小児	・ 逆流性食道炎		
・ 逆流性食道炎	・ 胃食道逆流症における胸やけ・呑酸症状		
・ 胃食道逆流症における胸やけ・呑酸症状	o4歳以上の小児および青年		
・ ヘリコバクター・ピロリ起因性十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ除菌	(成人)		
・ 十二指腸潰瘍	活動性十二指腸潰瘍では20mg/1日1回、ほとんどが2週間以内に治癒する。初期治療後完治していない場合は、さらに2週間投与する。効果不十分な患者では40mg/1日1回が推奨され、通常4週間以内に治癒が達成される。		
・ 十二指腸潰瘍の再発予防	ヘリコバクター・ピロリ除菌かヘリコバクター・ピロリ除菌が不可能な場合の十二指腸潰瘍再発予防では20mg/1日1回、10mg/1日1回でも十分かもしれない。再発した場合は40mgに増量できる。		
・ 胃潰瘍	20mg/1日1回、ほとんどが4週間以内に治癒する。初期治療後完治していない場合は、さらに4週間投与する。治療反応に乏しい患者では40mg/1日1回が推奨され、通常8週間以内に治癒が達成される。		
・ 胃潰瘍再発予防	効果不十分な胃潰瘍再発予防では20mg/1日1回、増量が必要な場合は40mg/1日1回。		
・ 消化性潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ除菌	ヘリコバクター・ピロリ除菌では、抗生剤の選択は種々の患者の薬剤耐性を検討し、全国的や地方の菌性パターンや治療ガイドラインに合致するようにすべきである。		
・ 本剤 20mg+クラリスロマイシン 500mg+アモキシシリン 1,000mg それぞれ1日2回1週間	・ 本剤 20mg+クラリスロマイシン 250mg (あるいは500mg)+アモキシシリン 400mg (あるいは500mg) かゾニタゾール 500mg それぞれ1日2回1週間		
・ 本剤 40mg/1日1回+アモキシシリン 500mg とゾニタゾール 400mg (あるいは500mg) かチニダゾール 500mg) の両剤を1日3回1週間	以上の各レジメンでヘリコバクター・ピロリ除菌の場合、除菌療法は繰り返されるかもしれない。		
・ NSAID 起因性胃十二指腸潰瘍	20mg/1日1回、ほとんどが4週間以内に治癒する。初期治療後完治していない場合は、さらに4週間投与する。		
・ NSAID 起因性胃十二指腸潰瘍のリスクのある患者での予防	リスク(60歳以上、胃十二指腸潰瘍既往歴、上部消化管出血既往歴)のある患者では20mg/1日1回。		
・ 逆流性食道炎	20mg/1日1回、ほとんどが4週間以内に治癒する。初期治療後完治していない場合は、さらに4週間投与する。		
・ 逆流性食道炎	重症の食道炎では40mg/1日1回が推奨され、通常8週間以内に治癒が達成される。		
・ 逆流性食道炎治療患者での長期管理	10mg/1日1回、必要に応じて20-40mg/1日1回まで増量可能		

国名	アメリカ	会社名	AstraZeneca								
販売名	Prilosec	剤形・規格	10、20、40mg カプセル								
承認・効力年	1989年	改訂年	2012年								
効能・効果	・ 十二指腸潰瘍 ・ ヘリコバクター・ピロリ除菌による十二指腸潰瘍の治療 ・ 胃潰瘍 ・ 胃食道逆流症(びらん性食道炎、症候性胃食道逆流症) ・ びらん性食道炎の維持療法 ・ 胃腸分泌過多症(Zollinger-Ellison 症候群、多発性内分泌腺腫、全身性肥満線状症等) ・ 小児(1~16歳)における胃食道逆流症及びびらん性食道炎の維持療法										
用法・用量	・ 十二指腸潰瘍 - 成人の推奨経口用量は、20mg 1日1回、ほとんどの場合4週間以内に治癒する。更に4週間の治療を要する患者もいる。 ・ ヘリコバクター・ピロリ除菌による十二指腸潰瘍の再発リスクの軽減 (3剤療法) - 成人の推奨経口用量は、本剤 20mg、アモキシシリン 1000mg 及びクラリスロマイシン 500mg の1日2回10日間投与。除菌療法開始時に潰瘍を発生している場合は、潰瘍治癒と症状緩解の目的で本剤 20mg 1日1回を更に18日間投与することが望ましい。 (2剤療法) - 成人の推奨経口用量は、本剤 40mg 1日1回及びクラリスロマイシン 500mg 1日3回 14日間投与。除菌療法開始時に潰瘍を発生している場合は、潰瘍治癒と症状緩解の目的で本剤 20mg 1日1回を更に14日間投与することが望ましい。 ・ 胃潰瘍 - 成人の推奨経口用量は、40mg 1日1回、4~8週間。 ・ 胃食道逆流症 - 本剤投与開始後、症状が改善しない症候性胃食道逆流症における成人の推奨経口用量は、1日量 20mg、4週間、びらん性食道炎における成人の推奨経口用量は、1日量 20mg、4~8週間。 ・ びらん性食道炎の維持療法 - 成人の推奨経口用量は、1日量 20mg。 ・ 胃腸分泌過多症 - 成人の投与開始時の推奨経口用量は、60mg 1日1回。最も毎日の投与量を調整し、臨床上有効な投与量に調整される。1日 80mg 以上を投与する場合は分服する。 ・ 小児(1~16歳)における胃食道逆流症及びびらん性食道炎の維持療法 <推奨用量> <table border="1"> <thead> <tr> <th>患児体重</th><th>用量</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5kg~10kg未満</td><td>5mg 1日1回</td></tr> <tr> <td>10kg~20kg未満</td><td>10mg 1日1回</td></tr> <tr> <td>20kg以上</td><td>20mg 1日1回</td></tr> </tbody> </table>			患児体重	用量	5kg~10kg未満	5mg 1日1回	10kg~20kg未満	10mg 1日1回	20kg以上	20mg 1日1回
患児体重	用量										
5kg~10kg未満	5mg 1日1回										
10kg~20kg未満	10mg 1日1回										
20kg以上	20mg 1日1回										

海外における臨床支援情報

妊婦への投与に関する海外情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

(1)妊婦等：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（ウサギ経口 138mg/kg）で胎児毒性（死亡・吸収率の増加）が報告されている。〕

(2)授乳婦：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、授乳を避けること。〔動物実験（ラット経口 5mg/kg）で、母乳中へ移行することが報告されている。〕

米国 FDA: Pregnancy Category	分類	参考:分類の概要
C	(2012年10月)	Risk can not be ruled out. Adequate, well-controlled human studies are lacking, and animal studies have shown a risk to the fetus or are lacking as well. There is a chance of fetal harm if the drug is administered during pregnancy; but the potential benefits may outweigh the potential risk.
オーストラリア分類基準: Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy	B3 (2012年4月)	Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

小児等への投与に関する海外情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国とは異なる。

【使用上の注意】「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（使用経験が少ない）。

	記載内容
米国の添付文書 (2012年10月)	Pediatric Use Use of PRILOSEC in pediatric and adolescent patients 1 to 16 years of age for the treatment of GERD is supported by a) extrapolation of results, already included in the currently approved labeling, from adequate and well-controlled studies that supported the approval of PRILOSEC for adults, and b) safety and pharmacokinetic studies performed in pediatric and adolescent patients. The safety and effectiveness of PRILOSEC for the treatment of GERD in patients < 1 year of age have not been established. The safety and effectiveness of PRILOSEC for other pediatric uses have not been established.

医薬品インタビュフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成

プロトンポンプインヒビター

日本薬局方 ランソプラゾール腸溶カプセル

タケプロン®カプセル15**タケプロン®カプセル30**

日本薬局方 ランソプラゾール腸溶性口腔内崩壊錠

タケプロン®OD錠15**タケプロン®OD錠30***Takepron® Capsules 15, 30 & OD Tablets 15, 30*

剤形	カプセル：腸溶性顆粒を含む硬カプセル剤 OD錠：素錠（腸溶性細粒を含む口腔内崩壊錠）
製剤の規格区分	注意一医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	カプセル：1カプセル中ランソプラゾール15mg及び30mg含有 OD錠：1錠中ランソプラゾール15mg及び30mg含有
一般名	和名：ランソプラゾール（JAN） 洋名：Lansoprazole（JAN）
製造販売承認年月日 薬師基準収載年月日 発売年月日	カプセル15及び30 製造販売承認年月日 1992年10月2日 2002年3月11日 薬師基準収載年月日 1992年11月27日 2002年6月14日 発売年月日 1992年12月2日 2002年6月25日
開発・製造販売（輸入） 提携・販売会社名	製造販売元：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社 ぐすり相談室 フリーダイヤル 0120-566-587 受付時間 9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.takedamed.com/

本IFは2017年10月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要

ー 日本病院薬剤師会 ー

1. 医薬品インタビュフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。

医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要となる場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビュフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビュフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの格式

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとす。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

IFの作成

①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
⑤「医薬品インテリジェントフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IFの発行】

①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インテリジェントフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実に、IFの利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資料であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2

II. 名称に関する項目

1. 販売名	
1-1 和 名	5
1-2 洋 名	5
1-3 名称の由来	5
2. 一般名	
2-1 和 名 (命名法)	5
2-2 洋 名 (命名法)	5
2-3 ス テ ム	5
3. 構造式又は示性式	5
4. 分子式及び分子量	6
5. 化学名 (命名法)	6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6
7. CAS登録番号	6

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	
1-1 外観・性状	7
1-2 溶解性	7
1-3 吸湿性	8
1-4 融点 (分解点)、沸点、凝固点	8
1-5 酸塩基解離定数	8
1-6 分配係数	8
1-7 その他の主な示性値	8
2. 有効成分の各種条件下における安定性	9
3. 有効成分の確認試験法	9
4. 有効成分の定量法	9

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形	10
1-1 剤形の区別、規格及び性状	10
1-2 製剤の物性	11
1-3 識別コード	11
1-4 pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等	11
2. 製剤の組成	11
2-1 有効成分（活性成分）の含量	11
2-2 添 加 物	11
2-3 そ の 他	11
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	12
4. 製剤の各種条件下における安定性	14
5. 調製法及び溶解後の安定性	14
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	15
7. 溶 出 性	15
8. 生物学的試験法	15
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	15
10. 製剤中の有効成分の定量法	15
11. 力 価	16
12. 混入する可能性のある夾雑物	16
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	16
14. そ の 他	16

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	17
1-1 効能・効果	17
1-2 効能・効果に関連する使用上の注意	18
2. 用法及び用量	19
2-1 用法・用量	19
2-2 用法・用量に関連する使用上の注意	19
3. 臨床成績	19
3-1 臨床データパッケージ	28
3-2 臨床効果	32
3-3 臨床薬理試験：溶解性試験	32
3-4 探索的試験：用量反応探索試験	38
3-5 検証的試験	45
3-6 治療の使用	45

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	46
2. 薬理作用	46
2-1 作用部位・作用機序	47
2-2 薬効を裏付ける試験成績	55
2-3 作用発現時間・持続時間	55

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	56
1-1 治療上有効な血中濃度	56
1-2 最高血中濃度到達時間	56
1-3 臨床試験で確認された血中濃度	66
1-4 中 毒 域	66
1-5 食事・併用薬の影響	66
1-6 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因	66
2. 薬物速度論的パラメータ	66
2-1 コンパートメントモデル	66
2-2 吸収速度定数	66
2-3 バイオアベイラビリティ	67
2-4 消失速度定数	67
2-5 クリアランス	67
2-6 分布容積	67
2-7 血漿蛋白結合率	68
3. 吸 収	68
4. 分 布	68
4-1 血液－脳関門通過性	69
4-2 血液－胎盤関門通過性	69
4-3 乳汁への移行性	69
4-4 髄液への移行性	70
4-5 その他の組織への移行性	74
5. 代 謝	75
5-1 代謝部位及び代謝経路	75
5-2 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種	75
5-3 初回通過効果の有無及びその割合	75
5-4 代謝物の活性の有無及び比率	75
5-5 活性代謝物の速度論的パラメータ	75

6. 排泄	75
6-1 排泄部位及び経路	75
6-2 排泄率	76
6-3 排泄速度	77
7. 透析等による除去率	77
VII. 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	78
2. 禁忌内容とその理由	78
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	78
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	79
5. 慎重投与内容とその理由	79
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	79
7. 相互作用	
7-1 併用禁忌とその理由	80
7-2 併用注意とその理由	80
8. 副作用	
8-1 副作用の概要	81
8-2 重大な副作用と初期症状	81
8-3 その他の副作用	82
8-4 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	84
8-5 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	94
8-6 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	94
9. 高齢者への投与	94
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	94
11. 小児等への投与	94
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	94
13. 過量投与	95
14. 適用上の注意	95
15. その他の注意	95
16. その他	96
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	
1-1 薬効薬理試験（Ⅵ：薬効薬理に関する項目「参照」参照）	97
1-2 副次的薬理試験	97
1-3 安全性薬理試験	97
1-4 その他の薬理試験	97

2. 毒性試験	
2-1 単回投与毒性試験	98
2-2 反復投与毒性試験	98
2-3 生殖発生毒性試験	100
2-4 その他の特殊毒性	102
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	103
2. 有効期間又は使用期限	103
3. 貯法・保存条件	103
4. 薬剤取扱い上の注意点	
4-1 薬局での取り扱いについて	103
4-2 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	103
5. 承認条件等	103
6. 包装	104
7. 容器の材質	104
8. 同一成分・同効薬	104
9. 国際誕生年月日	104
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	104
11. 薬師基準収載年月日	105
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	105
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	106
14. 再審査期間	107
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	107
16. 各種コード	107
17. 保険給付上の注意	107
XI. 文献	
1. 引用文献	108
2. その他の参考文献	111
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	112
2. 海外における臨床支援情報	112
XIII. 備考	
その他の関連資料	113

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

タケプロンは、当社研究所において側鎖に含フッ素置換基を有する一連の (R5) -2-[(2-pyridyl) methyl] sulfanyl benzimidazole 誘導体に関する研究の結果、開発されたプロトンポンプインヒビター、ランソプラゾールの製剤である。

臨床的には胃潰瘍、十二指腸潰瘍をはじめ、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群に対して有効性が認められ、1992年10月に承認を受けた。

その後、2000年9月に胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の効能・効果、2000年12月に再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法の方法・用量が、更に2002年3月に水なしでも服用可能な口腔内崩壊錠であるタケプロンOD錠15及び30が承認された。

2004年にカプセル30を1号カプセルから3号カプセルに変更し、2006年6月カプセル15及びOD錠15に非びらん性胃食道逆流症の効能・効果が追加承認された。

2007年8月に公知申請により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ルシロマイシンの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に、本剤、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールを投与する用法・用量が承認された。

2010年6月に公知申請により胃 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留におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の効能・効果が承認された。

2010年7月にカプセル15及びOD錠15に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効能・効果が承認された。

2010年8月にカプセル15及びOD錠15に非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の効能・効果が承認された。

2011年3月にOD錠の200錠バラ包装が追加承認された。

2013年2月に公知申請によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の効能・効果が承認された。

また、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群に対し2002年3月、ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に対し2008年3月、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法に対し2008年6月、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、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制に対し2017年6月に再審査結果が公表され、有効性が再確認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 速やかな自覚症状の消失、高い治癒率

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎の心窩部痛、胸やけなどの自覚症状を速やかに消失させ、高い治癒率を示す。

(2) 再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法*1に1日1回15mg投与で優れた臨床効果再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法において、1日1回15mgの投与で有用性が認められている。なお、効果不十分の場合は、1日1回30mgの投与も可能である。

(3) 非びらん性胃食道逆流症に4週間投与*2で優れた臨床効果

(カプセル15及びOD錠15の場合)
非びらん性胃食道逆流症患者に、1日1回15mgの4週間投与で、プラセボに比べ胸やけの無症状日数の割合 (中央値) が有意に増加した。

(4) 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*3

(カプセル15及びOD錠15の場合)
胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有し、低用量アスピリンの長期投与を必要とする患者を対象とした臨床試験で、治療開始361日時点の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率は3.7%であった。

(5) 非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制*4

(カプセル15及びOD錠15の場合)
胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有し、非ステロイド性抗炎症薬の長期投与を必要とする患者を対象とした臨床試験で、治療開始361日時点の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率は12.7%であった。

(6) 1日1回投与で日中、夜間の胃酸分泌を抑制

プロトンポンプに作用し、1日1回投与で日中及び夜間の胃酸分泌を抑制する。

(7) カプセル剤及び口腔内崩壊錠の2製剤

腸溶性顆粒を充填したカプセル剤及び、水なしで服用可能な口腔内崩壊錠がある。

(8) 日本初のヘリコバクター・ピロリ除菌の補助

日本で初めて胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌に対して、アモキシシリン水和物*5、クラルシロマイシン*5にランソプラゾールを加えた3剤併用療法が認められ、除菌治療不成功例には、アモキシシリン水和物*5、メトロニダゾール*5にランソプラゾールを加えた3剤併用療法が認められた。

また、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留、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助が認められた。

(9) 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：

承認時までの試験で2,295例中349例(15.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用はALT上昇(2.4%)、AST上昇(1.7%)であった(承認時)。製造販売後調査(非びらん性胃食道逆流症を除く)で6,543例中141例(2.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用はALT上昇(0.6%)、AST上昇(0.4%)であった(再審査終了時点)。

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：

承認時までの試験で339例中55例(16.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は便秘(4.1%)、下痢(3.2%)であった(承認時)。製造販売後調査で3,255例中60例(1.8%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢(0.7%)、悪心(0.1%)であった(再審査終了時点)。

非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制：

承認時までの試験で223例中36例(16.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢(4.5%)、便秘(1.3%)であった(承認時)。製造販売後調査で3,302例中34例(1.0%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢(0.2%)、腹部不快感(0.1%)であった(再審査終了時点)。

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助：

ランゾプラゾール、アモキシシリン水和物^{*5}及びクラリスロマイシン^{*5}の3剤投与については、国内で行われた承認時までの試験で430例中217例(50.5%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は軟便(13.7%)、下痢(9.1%)であった(承認時)。製造販売後調査で3,491例中318例(9.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢(3.6%)、軟便(2.1%)であった(再審査終了時点)。

また、プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物^{*5}及びメトロニダゾール^{*5}の3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない(承認時)。

なお、外国で行われた試験(ランゾプラゾール、アモキシシリン水和物^{*5}及びクラリスロマイシン^{*5}又はメトロニダゾール^{*5}の3剤投与)では680例中239例(35.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助：
プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物^{*5}及びクラリスロマイシン^{*5}又はメトロニダゾール^{*5}の3剤投与については、*5の3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない(承認時)。

なお、重大な副作用としてアナフィラキシー、ショック、汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、顆粒球減少、血小板減少、貧血、重篤な肝機能障害、中毒性表皮剥脱症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、間質性肺炎、間質性腎炎が、また、ヘリコバクター・ピロリの除菌に用いるアモキシシリン水和物^{*5}、クラリスロマイシン^{*5}では、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎が上記の調査あるいは自発報告等で認められている。

*1：逆流性食道炎の維持療法において、1日1回30mgの投与は、1日1回15mg投与中に再発した例など15mgでは効果が不十分な場合に限る。また、1日1回30mg又は15mgの投与により重解状態が長期にわたり継続する症例で、減量又は投与中止により再発するおそれがないと判断される場合は1日1回15mgに減量又は中止すること。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。

*2：(1)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、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考慮すること。
(2)非びらん性胃食道逆流症の治療については、問診により胸やけ、吞酸等の逆流症状が繰り返してみられること(1週間あたり2日以上)を確認のうえ投与すること。なお、本剤の投与が胃痛、食道痛等の慢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。

*3：血栓・塞栓の形成抑制のために低用量の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。
*4：関節リウマチ、変形性関節症等における疼痛管理等のために非ステロイド性抗炎症薬を長期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。

*5：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。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名 _____

1-1 和 名 _____

タケプロン® カプセル 15

タケプロン® カプセル 30

タケプロン® OD錠 15

タケプロン® OD錠 30

1-2 洋 名 _____

Takepron® capsules 15

Takepron® capsules 30

Takepron® OD Tablets 15

Takepron® OD Tablets 30

1-3 名称の由来 _____

タケプロン：タケダの**プロ**トロンボンプインヒビター

OD錠：Orally Dispersing Tablets

2. 一般名 _____

2-1 和 名 (命名法) _____

ランソプラゾール (JAN)

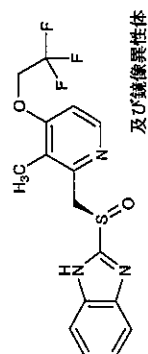
2-2 洋 名 (命名法) _____

Lansoprazole (JAN)

2-3 ステム _____

-prazole

3. 構造式又は示性式 _____



4. 分子式及び分子量 _____

分子式：C₁₆H₁₄F₃N₃O₂S

分子量：369.36

5. 化学名 (命名法) _____

(*RS*)-2-([3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]methylsulfinyl)-1*H*-benzimidazole (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号 _____

開発コード：AG-1749

7. CAS登録番号 _____

103577-45-3

1-3 吸 湿 性

25℃、75 % RH の条件下に7日間保存したが、吸湿性は認められなかった。
(武田薬品・研究所)

1-4 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約166℃ (分解)
(日本薬局方)

1-5 酸塩基解離定数

$pK_a = 8.87$ (吸光度測定法)、 8.82 (溶解度法) [ベンズイミダゾリル基 (酸性基)]
 $pK_a = \text{約} 1.3$ [ベンズイミダゾリル基 (塩基性基)] *
 $pK_a = \text{約} 4.5$ [ピリジル基 (塩基性基)] *
* : 本品は酸性溶液中で不安定なため、酸に安定な類似化合物を用い推定した。
(武田薬品・研究所)

1-6 分配係数

25℃における有機溶媒と各種 pH の水溶液との間の分配係数は下記のとおりである。

■ランソプラゾールの分配係数*

水溶液の pH	オクタノール	酢酸エチル	ジクロロメタン	ジエチルエーテル
7.0	240	230	180	20
9.0	120	110	90	8
11.0	10	—	2	0.2
13	0.8	—	0.02	0.004

* : 分配係数=有機層中の濃度/水層中の濃度、— : 測定せず。
(武田薬品・研究所)

1-7 その他の主な示性値

旋光性 : 本品の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (1→10) は旋光性を示さない。
結晶多形 : 結晶多形が認められる。

(日本薬局方)

吸光度 $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ (284nm) : 約414 [メタノール溶液 (1→100000)]

(武田薬品・研究所)

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

1-1 外 観・性 状

本品は白色～帯褐色の結晶性の粉末である。
(日本薬局方)

1-2 溶 解 性

本品は N, N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、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。
(日本薬局方)

■各濃溶液に対する溶解性

溶媒名	本品1gを溶かすのに要する溶媒量 (mL)	溶解性の表現
N, N-ジメチルホルムアミド	3	溶けやすい
メタノール	22~23	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	57~58	やや溶けにくい
ジエチルエーテル	2400	極めて溶けにくい
水	29000~31000	ほとんど溶けない

(武田薬品・品質保証部)

■各種 pH における溶解性 (約25℃)

水溶液の pH*	溶解度 (g/mL)
1	$1.3 \times 10^{-2} **$
3.0	$3.0 \times 10^{-3} **$
5.0	$< 5.0 \times 10^{-5} **$
7.0 (7.0)	$3.2 \times 10^{-5} ***$

* : pH調整のために以下の緩衝液を使用した。また、()内はランソプラゾールを飽和した溶液が示した pH を示す。
pH1 : 0.1mol/L 塩酸、pH3.0~11.0 : Britton-Robinson 緩衝液、pH13 : 0.1mol/L 水酸化ナトリウム

** : 酸性条件下ではランソプラゾールは分解するため、肉眼で観察した見かけの溶解度を示す。
*** : 液体クロマトグラフィーにより測定

(武田薬品・研究所)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

■ 固体状態での安定性

(3ロット平均)

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	結 果	
				外 観	含量(残存率)(%)
長期保存試験	室温(4~33℃)、湿度、18~95%RH	30ヵ月	—	白色〜帯褐色の結晶性の粉末	99.0~101.0
加速試験	40℃、湿度	12ヵ月	無色ガラス瓶(密栓、乾燥剤入り)	白色の結晶性の粉末	99.6 (100.0)
	50℃、湿度	9ヵ月	無色ガラス瓶(密栓)	ごくうすい褐色の結晶性の粉末	99.7 (100.0)
	25℃、75%RH	18ヵ月	無色ガラス瓶	うすい褐色〜褐色の結晶性の粉末	99.6 (100.0)
	40℃、75%RH	6ヵ月	無色ガラス瓶(密栓)	うすい褐色の結晶性の粉末	96.7 (97.1)
光試験	25℃、白色蛍光灯(1000lx)	8週間	シヤールレ(ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う)	微黄褐色の結晶性の粉末	98.4 (98.8)
	25℃、フエードメータ(キセノンランプ30×10 ⁴ lx)	18.75時間	—	微黄白色の結晶性の粉末	88.5 (88.9)
試験	25℃、フエードメータ(キセノンランプ30×10 ⁴ lx)	8週間	シヤールレ(ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う)	微黄白色の結晶性の粉末	99.5 (100.0)
	25℃、フエードメータ(キセノンランプ30×10 ⁴ lx)	18.75時間	—	微黄白色の結晶性の粉末	99.3 (99.7)

■ 水溶液中での安定性

pH	時間(h)	(20µg/mL, 約25℃)	
		時間(h)	残存率(%)
5.0	0.5	—	50.1
6.0	1	—	80.9
7.0	2	—	90.3
8.0	8	—	89.2
9.0	8	—	98.0
酸性溶液		(1mg/mL, 24℃)	
1	0.5	—	約1.7

(武田薬品・研究所)

3. 有効成分の確認試験法

日局「ランソプラゾール」確認試験による。

4. 有効成分の定量法

日局「ランソプラゾール」定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

1-1 剤形の区別、規格及び性状

◇ 剤形の区別：硬カプセル剤、素錠

◇ 規 格：本品は定置するとき、カプセルでは表示量の95~105%、OD錠では表示量の93~107%に対応するランソプラゾール (C₁₆H₁₄F₃N₃O₂S : 369.36) を含む。

◇ 性 状：

■ タケプロンカプセル

色調・剤形	タケプロンカプセル15		タケプロンカプセル30	
	白色〜わずかに褐色を帯びた白色の腸溶性顆粒を含む白色の硬カプセル剤		白色〜わずかに褐色を帯びた白色の腸溶性顆粒を含む白色の硬カプセル剤	
形状・号数	3号		3号	
	長径(mm)		15.8	
	短径(mm)		5.8	
	重さ(mg)		235	

■ タケプロンOD錠

剤 形	タケプロンOD錠15		タケプロンOD錠30	
	素錠 (腸溶性顆粒を含む口腔内崩壊錠)		素錠 (腸溶性顆粒を含む口腔内崩壊錠)	
錠剤の色	白色〜帯黄白色の素錠で赤褐色〜暗褐色の痕点がある		白色〜帯黄白色の素錠で赤褐色〜暗褐色の痕点がある	
	形状		形状	
形 状	上面	側面	上面	側面
	下面	側面	下面	側面
	直径(mm)	8.5	直径(mm)	11.5
	厚さ(mm)	4.6	厚さ(mm)	4.9
重さ(mg)	285		570	

1-2 製剤の特性

1-3 識別コード

- ◇タケブロンカプセル15：◎281
- ◇タケブロンカプセル30：◎283
- ◇タケブロンOD錠15：◎212
- ◇タケブロンOD錠30：◎213

1-4 pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等
該当しない

2. 製剤の組成

2-1 有効成分（活性成分）の含量

- ◇タケブロンカプセル15及び30：1カプセル中にランソプラゾール15mg及び30mgを含有
- ◇タケブロンOD錠15及び30：1錠中にランソプラゾール15mg及び30mgを含有

2-2 添加物

◇タケブロンカプセル

炭酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、精製白糖、メタクリル酸コポリマーLD、タルク、マクロゴール6000、酸化チタン、ポリソルベート80、軽質無水ケイ酸、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、マクロゴール4000、ステアリン酸マグネシウム（以上、全製剤に含有）、黄色三酸化鉄、三酸化鉄（カプセル30にのみ含有）

◇タケブロンOD錠

ポリソルベート80、アスバルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、香料、乳糖水和物、結晶セルロース、炭酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、D-マンニトール、メタクリル酸コポリマーLD、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、クエン酸トリエチル、マクロゴール6000、モノステアリン酸グリセリン、黄色三酸化鉄、三酸化鉄、無水クエン酸、クロスボビドン、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム

2-3 その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験

■タケブロンカプセル15

(保存条件：室温、保存形態：PTP＋内袋＋紙箱)

項目	イニシヤル	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	42ヵ月
外観	白色〜わずかに褐色を帯びた白色の顆粒を含む白色の硬カプセル剤	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
残存率(%)	100	100.7	99.9	100.5	100.3

3ロット平均

■タケブロンカプセル30*

(保存条件：25℃、60%RH、保存形態：PTP＋内袋＋紙箱)

項目	イニシヤル	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	42ヵ月
外観	わずかに褐色を帯びた白色の顆粒を含む頭部がうすい橙色の不透明、胴部がうすい黄色の不透明の硬カプセル剤	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
残存率(%)	100	100.0	100.0	100.0	100.0

2ロット平均

(保存条件：25℃、60%RH、保存形態：ガラス瓶＋紙箱)

項目	イニシヤル	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	42ヵ月
外観	わずかに褐色を帯びた白色の顆粒を含む頭部がうすい橙色の不透明、胴部がうすい黄色の不透明の硬カプセル剤	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
残存率(%)	100	100.0	99.0	99.0	100.0

1ロット

■タケブロンOD錠15

(保存条件：25℃、60%RH、暗所、保存形態：PTP＋内袋＋紙箱)

項目	イニシヤル	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月
外観	白色の素錠で赤褐色の斑点がある	変化なし	変化なし	変化なし
残存率(%)	100	100.1	98.4	99.3

6ロット平均

■タケブロンOD錠30

(保存条件：25℃、60%RH、暗所、保存形態：PTP＋内袋＋紙箱)

項目	イニシヤル	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月
外観	白色の素錠で赤褐色の斑点がある	変化なし	変化なし	変化なし
残存率(%)	100	101.3	99.0	100.1

6ロット平均

(武田薬品・研究所)

(2) 加速試験

(保存条件：40℃、75% RH、保存形態：ポリエチレン瓶+乾燥剤)

■タケブロン OD 錠 15

項目	イニシヤル	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	3ロット平均
外観	白色の素錠で赤褐色の斑点がある	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
残存率(%)	100	99.5	99.6	99.1	99.1

■タケブロン OD 錠 30

項目	イニシヤル	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	3ロット平均
外観	白色の素錠で赤褐色の斑点がある	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
残存率(%)	100	100.0	100.4	99.5	99.5

(武田薬品・研究所)

(3) PTP 状態での安定性

(保存条件：25℃、75% RH、保存形態：PTP)

■タケブロンカプセル 15

項目	イニシヤル	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月	1ロット
外観	白色～わずかに褐色を帯びた白色の顆粒を含む白色の硬カプセル剤	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
残存率(%)	100	99.7	100.0	99.8	99.8

■タケブロンカプセル 30 ※

項目	イニシヤル	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月	1ロット
外観	白色～わずかに褐色を帯びた白色の顆粒を含む白色の硬カプセル剤	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
残存率(%)	100	100.2	101.0	100.5	100.5

(武田薬品・品質保証部)

(保存条件：25℃、75% RH、暗所、保存形態：PTP)

■タケブロン OD 錠 15

項目	イニシヤル	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	1ロット
外観	白色～帯黄白色の素錠で赤褐色の斑点がある	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
残存率(%)	100	101.2	101.4	100.8	100.8

■タケブロン OD 錠 30

項目	イニシヤル	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	1ロット
外観	白色～帯黄白色の素錠で赤褐色の斑点がある	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
残存率(%)	100	99.9	100.0	100.1	100.1

(武田薬品・研究所)

※この成績は1号カプセルの成績であるが、相対比較試験により3号カプセルの安定性は1号カプセルと同様であることが確認されている。

(武田薬品・研究所)

(4) 苛酷試験

1) 湿度安定性 (保存条件：25℃、60% RH、暗所、保存状態：無色ガラス瓶 (開栓))

■タケブロン OD 錠 15

項目	イニシヤル	3ヵ月	1ロット
外観	白色の素錠で赤褐色の斑点がある	変化なし	変化なし
残存率(%)	100	98.8	98.8

■タケブロン OD 錠 30

項目	イニシヤル	3ヵ月	1ロット
外観	白色の素錠で赤褐色の斑点がある	変化なし	変化なし
残存率(%)	100	100.3	100.3

2) 光安定性 (保存条件：25℃、キセノンランプ (8万lx)、
保存状態：シャーレ (ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う))

■タケブロン OD 錠 15

項目	イニシヤル	120万lxh	1ロット
外観	白色の素錠で赤褐色の斑点がある	変化なし	変化なし
残存率(%)	100	100.6	100.6

■タケブロン OD 錠 30

項目	イニシヤル	120万lxh	1ロット
外観	白色の素錠で赤褐色の斑点がある	変化なし	変化なし
残存率(%)	100	100.9	100.9

(武田薬品・研究所)

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶 出 性

◇タケプロンカプセル

日局・一般試験法・溶出試験法（パドル法）により、回転数150回/分で、耐酸性試験では日局・一般試験法の溶出試験第1液500mLを、薬物放出性試験では日局・一般試験法の崩壊試験第2液900mLを用いて行う。

◇タケプロンOD錠

日局・一般試験法・溶出試験法（パドル法）により、回転数75回/分で、耐酸性試験では0.1mol/L塩酸500mLを、薬物放出性試験では5m mol/L SLSを含むリン酸塩緩衝液900mLを用いて行う。

(武田薬品・研究所)

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

◇タケプロンカプセル

日局「ランソプラゾール腸溶カプセル」確認試験による。

◇タケプロンOD錠

日局「ランソプラゾール腸溶性口腔内崩壊錠」確認試験による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

◇タケプロンカプセル

日局「ランソプラゾール腸溶カプセル」定量法による。

◇タケプロンOD錠

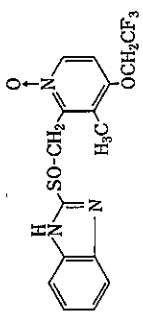
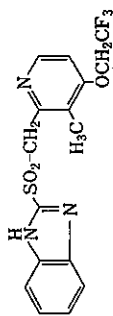
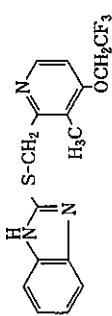
日局「ランソプラゾール腸溶性口腔内崩壊錠」定量法による。

11. 力 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

主たる夾雑物は下記のとおりである。

N-オキシド体	
スルホン体	
スルフィド体	

(武田薬品・研究所)

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. そ の 他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効果又は効果

1-1 効果・効果

<カプセル15及びOD錠15>

○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、非ステロイド性抗炎症薬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

<カプセル30及びOD錠30>

○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

○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

1-2 効果・効果に関連する使用上の注意

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・血栓の形成抑制のために低用量の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。

非ステロイド性抗炎症薬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
関節リウマチ、変形性関節症等における疼痛管理等のために非ステロイド性抗炎症薬を長期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

(1) 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。

(2) 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。

(3) 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。

(4) 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。

2. 用法及び用量

2-1 用法・用量

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群の場合

通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mgを1日1回経口投与する。

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。

○逆流性食道炎の場合

通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mgを1日1回経口投与する。なお、通常8週間までの投与とする。

さらに、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、1回15mgを1日1回経口投与するが、効果不十分の場合は、1日1回30mgを経口投与することができる。

○非びらん性胃食道逆流症の場合(カプセル15及びOD錠15のみ)

通常、成人にはランソプラゾールとして1回15mg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の場合(カプセル15及びOD錠15のみ)

通常、成人にはランソプラゾールとして1回15mgを1日1回経口投与する。

○非ステロイド性抗炎症薬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(カプセル15及びOD錠15のみ)

通常、成人にはランソプラゾールとして1回15mgを1日1回経口投与する。

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mg、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、成人にはランソプラゾールとして1回30mg、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。

全製剤共通

逆流性食道炎の維持療法において、1日1回30mgの投与は、1日1回15mg投与中に再発した例など15mgでは効果が不十分な場合に限る。

OD錠の場合

本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。(「適用上の注意」の項参照)

3. 臨床成績

3-1 臨床データパッケージ

○胃潰瘍又は十二指腸潰瘍における除菌の補助

日本でのランソプラゾール、アモキシシリン水和物の2剤併用の第Ⅱ相試験に、海外での4つの第Ⅲ相試験を外挿し、国内で第Ⅲ相試験を実施して承認された。

国内での試験

試験の区分	対象	試験の種類	用法・用量	投与期間
第Ⅰ相	単回	オープン (無作為割付)	LPZ30mg、AMPC500mg LPZ30mg、AMPC1000mg	1日
	反復	単盲検 (無作為割付)	LPZ30mg 2回、AMPC1000mg 2回 プラセボ	9日
	単回	オープン (無作為割付)	LPZ30mg、AMPC1000mg、CAM400mg	1日
	反復	単盲検 (無作為割付)	LPZ30mg 2回、AMPC1000mg 2回、CAM400mg 2回 プラセボ	7日
第Ⅱ相	胃潰瘍又は 十二指腸潰瘍	オープン (無作為割付)	LPZ30mg 1回、AMPC500mg 2回 LPZ30mg 1回、AMPC750mg 2回 LPZ30mg 2回、AMPC500mg 2回 LPZ30mg 2回、AMPC750mg 2回	14日
	胃潰瘍又は 十二指腸潰瘍	二重盲検	LPZ30mg 2回、AMPC750mg 2回 LPZ30mg 2回、AMPC1000mg 2回	14日
	胃潰瘍又は 十二指腸潰瘍	二重盲検	LPZ30mg 2回、AMPC750mg 2回、CAM200mg 2回 LPZ30mg 2回、AMPC750mg 2回、CAM400mg 2回	7日
	胃潰瘍又は 十二指腸潰瘍	二重盲検	LPZ30mg 2回、AMPC750mg 2回、CAM200mg 2回、CAM400mg 2回	7日

海外での試験

試験の種類	対象	試験の種類	用法・用量	投与期間
第Ⅰ相	十二指腸潰瘍又は 過去1年以内の再発	二重盲検	LPZ30mg 2回、AMPC1000mg 2回、CAM500mg 2回 LPZ30mg 3回 LPZ30mg 2回、CAM500mg 2回 LPZ30mg 2回、CAM500mg 3回 LPZ30mg 2回、AMPC1000mg 3回 LPZ30mg 3回、AMPC1000mg 3回	14日
	十二指腸潰瘍又は 過去1年以内の再発	二重盲検	LPZ30mg 2回、AMPC1000mg 2回、CAM500mg 2回 AMPC1000mg 2回、CAM500mg 2回	14日
	十二指腸潰瘍又は 過去1年以内の再発	二重盲検	LPZ30mg 2回、AMPC1000mg 2回、CAM500mg 2回 LPZ30mg 2回、AMPC1000mg 2回、CAM250mg 2回 LPZ30mg 2回、AMPC1000mg 2回、MTZ400mg 2回 LPZ30mg 2回、CAM250mg 2回、MTZ400mg 2回	14日 4日 14日
	十二指腸潰瘍又は 胃後	単盲検 (無作為割付)	OPZ20mg 2回、AMPC1000mg 2回、MTZ400mg 2回	7日

LPZ：ランソプラゾール、AMPC：アモキシシリン水和物、CAM：クラリスロマイシン、NTZ：メロニダゾール、OPZ：オメガプラゾール

(承認時資料：2000年9月)

○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におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

胃MALTリンパ腫では、国内18文献(用法・用量内3文献、用法・用量外15文献)、海外10文献、特発性血小板減少性紫斑病では国内19文献(用法・用量内13文献、用法・用量外6文献)、海外4文献、早期胃癌の内視鏡的治療後胃では、国内7文献(用法・用量内5文献、用法・用量外2文献)が評価され承認を受けた。

○胃MALTリンパ腫

- 1) Ono S, et al. : Characteristics of magnified endoscopic images of gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue, including changes after treatment. *Gastrointest Endosc.* 2008 ; 68 : 624 ¹⁾
- 2) Shiozawa E, et al. : Clinicopathological comparison of the World Health Organization/ Wetherspoon score to the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adult grade for the post-treatment evaluation of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009 ; 24 : 307 ²⁾
- 3) 大柴前弘, 他 : 胃MALTリンパ腫除菌後の長期経過と予後 [Long-term observation and prognosis of gastric MALT lymphomas after *H. pylori* eradication]. *胃と腸.* 2004 ; 39 : 277 ³⁾
- 4) Urakami Y, et al. : Endoscopic characteristics of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000 ; 15 : 1113 ⁴⁾
- 5) Nakamura T, et al. : Gastric low-grade B-cell MALT lymphoma : treatment, response, and genetic alteration. *J Gastroenterol.* 2003 ; 38 : 921 ⁵⁾
- 6) 加藤俊幸, 他 : 除菌無効胃MALTリンパ腫とrituximab抗体療法 [Clinical findings of gastric MALT lymphoma not eligible for *Helicobacter pylori* eradication with rituximab as second-line treatment]. *胃と腸.* 2007 ; 42 : 1217 ⁶⁾
- 7) 小野裕之, 他 : *Helicobacter pylori* 除菌非奏効精査の特徴 [Clinical management for non-responders with gastric low-grade MALT lymphoma after *H. pylori* eradication therapy]. *胃と腸.* 2002 ; 37 : 521 ⁷⁾
- 8) 目良清美 : 胃原発MALTリンパ腫に対する非外科的治療の多施設共同研究 — 中間解析結果報告から — [Non-surgical treatment for localized gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma : interim analysis of a multicenter prospective study in Japan]. *癌の臨床.* 2004 ; 50 : 565 ⁸⁾
- 9) 西崎朗, 他 : 胃MAL.Tomaに対する内科的治療施行例の検討 — 一次治療除菌療法、二次療法放射線療法による非外科的治療の有用性と問題点 [Conservative management of primary gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma]. *癌の臨床.* 2004 ; 50 : 539 ⁹⁾

- 10) Hiyma T, et al. : c-myc gene mutation in gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *Oncol Rep.* 2001 ; 8 : 289 ¹⁰⁾
 - 11) Takenaka R, et al. : Serum antibodies to *Helicobacter pylori* and its heat-shock protein 60 correlate with the response of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to eradication of *H. pylori*. *Helicobacter.* 2004 ; 9 : 194 ¹¹⁾
 - 12) Nakanura S, et al. : Long-term clinical outcome of *Helicobacter pylori* eradication for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a reference to second-line treatment. *Cancer.* 2005 ; 104 : 532 ¹²⁾
 - 13) Ohashi S, et al. : Gastrin and *Helicobacter pylori* in low-grade MALT lymphoma patients. *Scand J Gastroenterol.* 2002 ; 37 : 279 ¹³⁾
 - 14) 加藤俊幸, 他 : 胃MALTリンパ腫における*Helicobacter pylori* 除菌治療の効果とその後の経過 [Regression of gastric low-grade MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*]. *胃と腸.* 1999 ; 34 : 1345 ¹⁴⁾
 - 15) Terai S, et al. : Long-term outcomes of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Tohoku J Exp Med.* 2008 ; 214 : 79 ¹⁵⁾
 - 16) 北台靖彦, 他 : 胃悪性リンパ腫におけるAP12-MALT1 キメラ遺伝子の発現と*H. pylori* 除菌療法に対する反応性 [AP12-MALT1 chimeric transcript and response to *H. pylori* eradication in gastric low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type]. *消化器科.* 2004 ; 38 : 46 ¹⁶⁾
 - 17) 炭田知宜, 他 : 限局期胃MALTリンパ腫に対する治療法の選択 [The strategy of the treatment for localized gastric MALT lymphoma]. *消化器科.* 2009 ; 48 : 33 ¹⁷⁾
 - 18) 郷田徹一, 他 : *Helicobacter pylori* 除菌後の胃MALTリンパ腫の長期経過 - 除菌後、3年以上経過観察しえた24例の検討 - [Long-term follow up of low-grade gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication therapy]. *Gastroenterol Endosc.* 2003 ; 45 : 1881 ¹⁸⁾
 - 19) Yeh HZ, et al. : Long-term follow up of gastric low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma by endosonography emphasizing the application of a miniature ultrasound probe. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003 ; 18 : 162 ¹⁹⁾
 - 20) Nobre-Leitão C, et al. : Treatment of gastric MALT lymphoma by *Helicobacter pylori* eradication : a study controlled by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol.* 1998 ; 93 : 732 ²⁰⁾
 - 21) Kim YS, et al. : Regression of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* : possible association with p16 hypermethylation. *J Gastroenterol.* 2002 ; 37 : 17 ²¹⁾
 - 22) Lévy M, et al. : Prognostic value of translocation t (11 ; 18) in tumoral response of low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type to oral chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005 ; 23 : 5061 ²²⁾
 - 23) Yi ZH, et al. : Combined histology and molecular biology for diagnosis of early stage gastric MALT lymphoma. *Chin J Dig Dis.* 2006 ; 7 : 12 ²³⁾
 - 24) Lee SK, et al. : Low grade gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma : treatment strategies based on 10 year follow-up. *World J Gastroenterol.* 2004 ; 10 : 223 ²⁴⁾
 - 25) Diz-Lois Palomares MT, et al. : Early-stage gastric MALT lymphomas : eradication of *H. pylori* and outcome. *Rev Esp Enferm Dig.* 2002 ; 94 : 674 ²⁵⁾
 - 26) Montalbán C, et al. : Treatment of low grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in stage I with *Helicobacter pylori* eradication. Long-term results after sequential histologic and molecular follow-up. *Haematologica.* 2001 ; 86 : 609 ²⁶⁾
 - 27) Chen LT, et al. : Long-term results of anti-*Helicobacter pylori* therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 2005 ; 97 : 1345 ²⁷⁾
 - 28) Lévy M, et al. : Conservative treatment of primary gastric low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue : predictive factors of response and outcome. *Am J Gastroenterol.* 2002 ; 97 : 292 ²⁸⁾
- ◇特発性血小板減少性紫斑病
- 1) Suzuki T, et al. : Effect of *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura - a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2005 ; 100 : 1265 ²⁹⁾
 - 2) Sato R, et al. : Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med.* 2004 ; 164 : 1904 ³⁰⁾
 - 3) Inaba T, et al. : Eradication of *Helicobacter pylori* increases platelet count in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura in Japan. *Eur J Clin. Invest.* 2005 ; 35 : 214 ³¹⁾
 - 4) Asahi A, et al. : Effects of a *Helicobacter pylori* eradication regimen on anti-platelet autoantibody response in infected and uninfected patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica.* 2006 ; 91 : 1436 ³²⁾

- 5) Kodama M, et al. : Immune response to CagA protein is associated with improved platelet count after *Helicobacter pylori* eradication in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Helicobacter*. 2007 ; 12 : 36 ³³⁾
- 6) Ando K, et al. : Can eradication therapy for *Helicobacter pylori* really improve the thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura ? Our experience and a literature review. *Int J Hematol*. 2003 ; 77 : 239 ³⁴⁾
- 7) Fujimura K, et al. : Is eradication therapy useful as the first line of treatment in *Helicobacter pylori*-positive idiopathic thrombocytopenic purpura ? Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan. *Int J Hematol*. 2005 ; 81 : 162 ³⁵⁾
- 8) Hashino S, et al. : Platelet recovery in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura after eradication of *Helicobacter pylori*. *Int J Hematol*. 2003 ; 77 : 188 ³⁶⁾
- 9) Ishiyama M, et al. : Clonally expanded T-cells in the peripheral blood patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and *Helicobacter pylori* infection. *Int J Hematol*. 2006 ; 83 : 147 ³⁷⁾
- 10) Satake M, et al. : The long-term efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 ; 22 : 2233 ³⁸⁾
- 11) 野村昌作, 他 : 特発性血小板減少性紫斑病におけるヘリコバクター・ピロリ菌除菌療法とHLAクラスIIアルレルとの関係 [Correlation with HLA class II alleles and eradication treatment for *Helicobacter pylori* infection in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura]. *MHC*. 2007 ; 14 : 201 ³⁹⁾
- 12) 稲垣直子, 他 : 特発性血小板減少性紫斑病に対するH.pylori除菌療法の有効性に関する前方視的無作為化試験 [Prospective randomized study of *Helicobacter pylori* eradication therapy for ITP]. *臨床血液*. 2007 ; 48 : 1145 ⁴⁰⁾
- 13) 末盛晋一郎, 他 : 成人特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対する *Helicobacter pylori* 除菌療法の臨床病理学的検討 [Clinicopathological study of *Helicobacter pylori* eradication in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura]. *川崎医学会誌*. 2005 ; 31 : 243 ⁴¹⁾
- 14) Hino M, et al. : Platelet recovery after eradication of *Helicobacter pylori* in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol*. 2003 ; 82 : 30 ⁴²⁾
- 15) Kohda K, et al. : Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in Japanese patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and secondary autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2002 ; 118 : 584 ⁴³⁾
- 16) 加藤功大, 他 : 特発性血小板減少症に対する *Helicobacter pylori* 除菌療法の有用性の検討. *日本消化器病学会雑誌*. 2004 ; 101 : 1209 ⁴⁴⁾
- 17) Ando T, et al. : Characteristics of *Helicobacter pylori*-induced gastritis and the effect of *H.pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Helicobacter*. 2004 ; 9 : 443 ⁴⁵⁾
- 18) Nomura S, et al. : The effects of *Helicobacter pylori* eradication on chemokine production in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. 2004 ; 72 : 304 ⁴⁶⁾
- 19) 福山隆之, 他 : *Helicobacter pylori* 除菌療法によるITPの寛解 [Resolution of idiopathic thrombocytopenic purpura after eradication of *Helicobacter pylori*]. *消化器科*. 2005 ; 40 : 47 ⁴⁷⁾
- 20) Rostami R, et al. : Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura : a controlled trial. *Am J Hematol*. 2008 ; 83 : 376 ⁴⁸⁾
- 21) Stasi R, et al. : *Helicobacter pylori* eradication in the management patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med*. 2005 ; 118 : 414 ⁴⁹⁾
- 22) Jarque I, et al. : Absence of platelet response after eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2001 ; 115 : 1002 ⁵⁰⁾
- 23) Scandellari R, et al. : Platelet response to *Helicobacter pylori* eradication therapy in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura seems to be related to the presence of anticytotoxin-associated gene A antibodies. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009 ; 20 : 108 ⁵¹⁾

◇早期胃癌の内視鏡的治療後胃

- 1) Fukase K, et al. : Effect of eradication *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer : an open-label, randomized controlled trial. *Lancet*. 2008 ; 372 : 392 ⁵²⁾
- 2) Nakagawa S, et al. : *Helicobacter pylori* eradication and metachronous gastric cancer after endoscopic mucosal resection of early gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 ; 24 (Suppl 4) : 214 ⁵³⁾
- 3) Tashiro J, et al. : Gastric cancer detected after *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Endosc*. 2007 ; 19 : 167 ⁵⁴⁾
- 4) Shiotani A, et al. : Predictive factors for metachronous gastric cancer in high-risk patients after successful *Helicobacter pylori* eradication. *Digestion*. 2008 ; 78 : 113 ⁵⁵⁾

5) Kanada T, et al. : Clinical features of gastric cancer discovered after successful eradication of *Helicobacter pylori* : results from a 9-year prospective follow-up in Japan. Alimant Pharmacol Ther. 2005 ; 21 : 1121 56)

6) 早川誠, 他 : *Helicobacter pylori* と EMR 後の早期胃癌発生に関する検討. 日本消化器内視鏡学会雑誌. 2001 ; 43 (Suppl 2) : 1731 57)

7) Uemura N, et al. : Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1997 ; 6 : 639 58)

(承認時資料 : 2010 年 6 月)

○ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
国内 2 文獻及び海外 7 文獻が評価され承認を受けた。

1) Watanabe H, et al. : Improvement in gastric histology following *Helicobacter pylori* eradication therapy in Japanese peptic ulcer patients. J Int Med Res. 2003 ; 31(5) : 362 115)

2) Kodama M, et al. : Ten-year prospective follow-up of histological changes at five points on the gastric mucosa as recommended by the updated Sydney system after *Helicobacter pylori* eradication. J Gastroenterol. 2012 ; 47(4) : 394 116)

3) Sung JJ, et al. : Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H.pylori* infection: a prospective, randomized study. Gastroenterology. 2000 ; 119(1) : 7 117)

4) Mazzoleni LE, et al. : Clinical outcomes of eradication of *Helicobacter pylori* in nonulcer dyspepsia in a population with a high prevalence of infection: results of a 12-month randomized, double blind, placebo-controlled study. Dig Dis Sci. 2006 ; 51(1) : 89 118)

5) Vakil N, et al. : Patterns of gastritis and the effect of eradicating *Helicobacter pylori* on gastro-oesophageal reflux disease in Western patients with non-ulcer dyspepsia. Alimant Pharmacol Ther. 2006 ; 24(1) : 55 119)

6) Koskenpato J, et al. : *Helicobacter pylori* and different topographic types of gastritis: treatment response after successful eradication therapy in functional dyspepsia. Scand J Gastroenterol. 2002 ; 37(7) : 778 120)

7) Erccin CN, et al. : The effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy on dyspepsia and histopathologic score in patients with *Helicobacter pylori* positive nonulcer dyspepsia. Anatol J Clin Invest. 2008 ; 2(3) : 118 121)

8) Milutinovic AS, et al. : Somatostatin and D cells in patients with gastritis in the course of *Helicobacter pylori* eradication: a six-month, follow-up study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003 ; 15(7) : 755 122)

9) van der Schaaf PJ, et al. : Does *Helicobacter pylori* gastritis affect motor function of proximal stomach in dyspeptic patients ? Dig Dis Sci. 2001 ; 46(9) : 1833 123)

(承認時資料 : 2013 年 2 月)

○逆流性食道炎の維持療法
日本の第Ⅲ相試験、海外の第Ⅳ相試験を利用して承認された。

国内での第Ⅲ相試験

対 象	試験の種類	用法・用量	投与期間
H2受容体拮抗剤で効果が認められない又は H2受容体拮抗剤投与中に再発した患者でランソプラゾール30mgを8週間投与して治癒した逆流性食道炎患者	二重盲検	ランソプラゾール30mg ランソプラゾール15mg ファモチジン 40mg	24週間

海外での第Ⅲ相試験

対 象	試験の種類	用法・用量	投与期間
ランソプラゾール30mg又はラニチジン塩酸塩300mgを8週間投与して治癒した逆流性食道炎患者	二重盲検	ランソプラゾール30mg ランソプラゾール15mg プラセボ	1年間
ランソプラゾール30mg又はラニチジン塩酸塩300mgを8週間投与して治癒した逆流性食道炎患者	二重盲検	ランソプラゾール30mg ランソプラゾール15mg プラセボ	1年間

(承認時資料 : 2000 年 12 月)

○非びらん性胃食道逆流症
日本の第Ⅳ相試験を評価資料に、海外の第Ⅲ相試験を参考資料にして承認された。

国内での第Ⅲ相試験

対 象	試験の種類	用法・用量	投与期間
症候性胃食道逆流症 (色調変化型)	二重盲検	ランソプラゾール30mg ランソプラゾール15mg プラセボ	8週間

海外での第Ⅲ相試験 (参考資料)

対 象	試験の種類	用法・用量	投与期間
非びらん性胃食道逆流症	二重盲検	ランソプラゾール30mg ランソプラゾール15mg ラニチジン塩酸塩300mg プラセボ	8週間
非びらん性胃食道逆流症	二重盲検	ランソプラゾール30mg ランソプラゾール15mg ラニチジン塩酸塩300mg	8週間

(承認時資料 : 2006 年 6 月)

3-2 臨床効果

(1) 臨床効果

1) 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

上記患者を対象に、1日1回30mgを一般臨床試験では主として2～8週間、二重盲検比較対照試験では8週間（胃潰瘍）及び6週間（十二指腸潰瘍）経口投与した臨床試験において、最終内視鏡判定が行われた1,137例の疾患別治癒率は表のとおりである。

疾患名	例数	治癒例数(治癒率)
胃潰瘍	604	535 (88.6)
十二指腸潰瘍	445	418 (93.9)
吻合部潰瘍	19	17 (89.5)
逆流性食道炎	66	61 (92.4)
Zollinger-Ellison症候群	3	3 (100)
計	1,137	1,034 (90.9)

数字は例数、()内は%

なお、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者を対象とした二重盲検比較対照試験の結果、本剤の有用性が認められている。

また、1日1回30mgを8週間経口投与することにより治癒と判定された逆流性食道炎の患者を対象に、さらに維持療法として1日1回15mgを24週間経口投与した二重盲検比較対照試験の結果、本剤の有用性が確認されている。

2) 非びらん性胃食道逆流症

非びらん性胃食道逆流症患者を対象に、1日1回15mgを経口投与した二重盲検比較対照試験の結果、投与開始後4週間での胸やけの無症状日数の割合（中央値）は本剤投与群で67.9%（69例）、プラセボ群で42.9%（72例）である。

なお、食道内腔逆流の高リスクである中高年齢者、肥満者、裂孔ヘルニア所見ありのいずれにも該当しない患者における投与開始後4週間での胸やけの無症状日数の割合（中央値）は、本剤投与群で37.5%（20例）、プラセボ群で46.4%（24例）である。

○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
日本の第Ⅲ相試験を評価資料に、海外の第Ⅱ相試験を参考資料にして承認された。

国内での第Ⅲ相試験

対 象	試験の種類	用法・用量	投与期間
低用量アスピリンの長期投与を必要とし、かつ胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する患者	二重盲検	ランソプラゾール 15mg 1回 対照群	12ヵ月以上、最大30ヵ月
低用量アスピリンの長期投与が必要となる患者であり、かつ先行する潰瘍予防効果検証試験を終了した患者	長期投与 非盲検試験	ランソプラゾール 15mg 1回	24週間

海外での第Ⅱ相試験（参考資料）

対 象	試験の種類	用法・用量	投与期間
NSAIDs継続投与を必要とし、かつ胃潰瘍の既往歴を有する患者	二重盲検*	ランソプラゾール 15mg 1回 ランソプラゾール 30mg 1回 ミソプロストール 200µg 4回 プラセボ	12週

* ミソプロストールのみ非盲検
(承認時資料：2010年7月)

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制
日本の第Ⅲ相試験を評価資料に、海外の第Ⅱ相試験を参考資料にして承認された。

国内での第Ⅲ相試験

対 象	試験の種類	用法・用量	投与期間
非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)の長期投与を必要とし、かつ胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する患者	二重盲検	ランソプラゾール 15mg 1回 対照群	6ヵ月以上、最大24ヵ月
NSAIDsの長期投与が必要であり、かつ先行する潰瘍予防効果検証試験を終了した患者	長期投与 非盲検試験	ランソプラゾール 15mg 1回	24週間

海外での第Ⅱ相試験（参考資料）

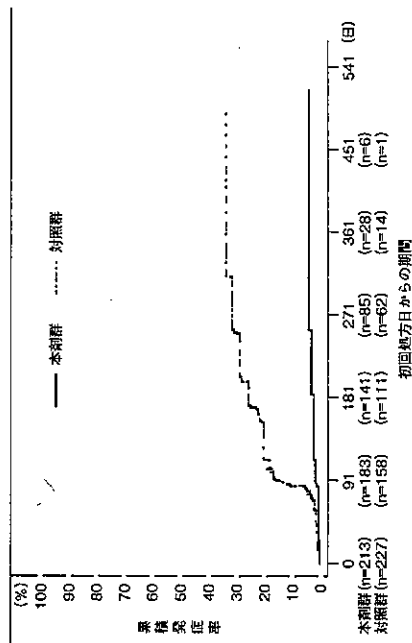
対 象	試験の種類	用法・用量	投与期間
NSAIDs継続投与を必要とし、かつ胃潰瘍の既往歴を有する患者	二重盲検*	ランソプラゾール 15mg 1回 ランソプラゾール 30mg 1回 ミソプロストール 200µg 4回 プラセボ	12週

* ミソプロストールのみ非盲検
(承認時資料：2010年8月)

3) 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※

低用量アスピリン (1日81～324mg) の長期投与を必要とし、かつ胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する患者を対象とした本剤群 (1日1回15mg経口投与) と対照群との二重盲検比較対照試験の結果、中間解析時におけるKaplan-Meier法により推定した治療開始361日時点の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率は、本剤群9.5% (95%信頼区間: 0.00～23.96)、対照群57.7% (95%信頼区間: 29.33～85.98) であり、対照群に対するハザード比は0.0793 (95%信頼区間: 0.0239～0.2631) (logrank検定: $p < 0.00001$) であった。また、最終解析時におけるKaplan-Meier法により推定した治療開始361日時点の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率は、本剤群3.7% (95%信頼区間: 0.69～6.65)、対照群31.7% (95%信頼区間: 23.86～39.57) であり、対照群に対するハザード比は0.0989 (95%信頼区間: 0.0425～0.2300) (logrank検定: $p < 0.0001$) であった。

■最終解析時におけるKaplan-Meier法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率



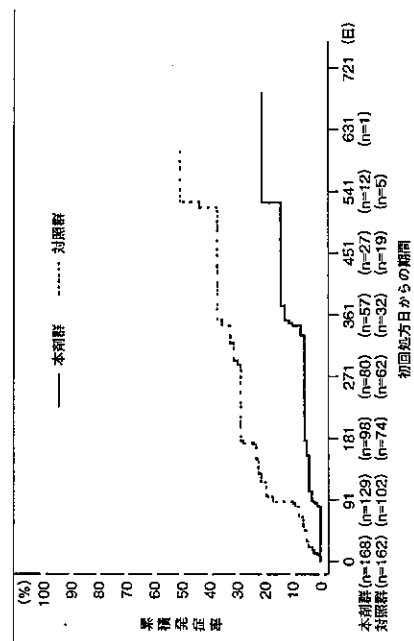
さらに、上記試験後非盲検下で本剤を継続して、あるいは、対照群を本剤に切り替えて、1日1回15mgを24週間経口投与した長期継続投与試験において、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症は認められなかった。

※非ステロイド性抗炎症薬長期投与時の試験成績は含まれていない。

4) 非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

関節リウマチ、変形性関節症等の疼痛管理のために、非ステロイド性抗炎症薬の長期投与を必要とし、かつ胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する患者を対象とした本剤群 (1日1回15mg経口投与) と対照群との二重盲検比較対照試験の結果、Kaplan-Meier法により推定した治療開始361日時点の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率は、本剤群12.7% (95%信頼区間: 5.85～19.59)、対照群36.9% (95%信頼区間: 27.51～46.35) であり、対照群に対するハザード比は0.2510 (95%信頼区間: 0.1400～0.4499) (logrank検定: $p < 0.0001$) であった。

■Kaplan-Meier法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率



さらに、上記試験後非盲検下で本剤を継続して、1日1回15mgを24週間経口投与した長期継続投与試験の結果、Kaplan-Meier法により推定した胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率は、二重盲検比較対照試験の治療開始361日時点で14.4% (95%信頼区間: 7.89～20.85)、631日時点で19.6% (95%信頼区間: 11.10～28.05) であった。

※二重盲検比較対照試験における本剤群のうち長期継続投与試験に移行しなかった患者、及び二重盲検比較対照試験における本剤群のうち長期継続投与試験に移行した患者を合算して算出した。

5) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした除菌の臨床試験(ランソプラゾール、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)における除菌率は表のとおりである。

※培養法及び組織診断法の結果がいずれも陰性

・胃潰瘍における除菌率(7日間経口投与)

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率
ランソプラゾール30mg	2回/日	87.5% (84/96例)
アモキシシリン水和物750mg(力価)		
クラリスロマイシン200mg(力価)		
ランソプラゾール30mg	2回/日	89.2% (83/93例)
アモキシシリン水和物750mg(力価)		
クラリスロマイシン400mg(力価)		

・十二指腸潰瘍における除菌率(7日間経口投与)

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率
ランソプラゾール30mg	2回/日	91.1% (82/90例)
アモキシシリン水和物750mg(力価)		
クラリスロマイシン200mg(力価)		
ランソプラゾール30mg	2回/日	83.7% (82/98例)
アモキシシリン水和物750mg(力価)		
クラリスロマイシン400mg(力価)		

除菌率は基本解析対象集団を対象とした。

なお、米国及び英国で行われたヘリコバクター・ピロリ陽性の十二指腸潰瘍等に対する除菌の臨床試験(Ⅱ)においても、同程度の成績が認められている。

注) 各薬剤の投与量、投与期間は下記のとおりであり、国内の承認用法・用量と異なる。(用法・用量)の項参照

米国：ランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリン水和物として1回1,000mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回500mg(力価)の3剤を1日2回、10日間又は14日間経口投与

英国：ランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリン水和物として1回1,000mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回250mg(力価)の3剤を1日2回、7日間経口投与

(2) 血清ガストリン、内分泌機能、胃粘膜の内分泌細胞に及ぼす影響

- 1) 1日1回30mgを、胃潰瘍患者には8週間、十二指腸潰瘍患者には6週間経口投与した場合、血清ガストリン値の有意な上昇が認められるが、投与終了4週後に回復する。
- 2) 胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者に1日1回30mgを8週間経口投与した場合、プロラクチン、コルチゾール、GH、TSH、Ta、T₄、LH、FSH、DHEA-S、テストステロン、エストラジオールに殆ど影響を及ぼさない。
- 3) 胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者に1日1回30mgを8週間経口投与した場合、胃粘膜の内分泌細胞密度に影響を及ぼさない。

3-3 臨床薬理試験：忍容性試験

◇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
健康成人男性42例を対象に、本剤1回15mg、30mg及び60mgを単回経口投与並びに1回15mg及び30mgを1日1回7日間反復経口投与した結果、本剤に起因すると考えられる自覚症状及び他覚所見の異常は認められなかった。⁵⁹⁾

立野政雄, 他：臨床医薬 1991, 7:51

◇胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染

健康成人男性6例を対象に、本剤30mg、アモキシシリン水和物(AMPC)1,000mg(力価)及びクラリスロマイシン(CAM)400mg(力価)を単回経口投与した結果、忍容性に大きな問題はみられなかった。また、健康成人男子7例を対象に、本剤30mg、AMPC1,000mg(力価)及びCAM400mg(力価)を1日2回7日間反復経口投与した結果、蓄積性や相互作用は認められなかった。

(承認時資料：2000年9月)

3-4 探索的試験：用量反応探索試験

◇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

胃潰瘍96例、十二指腸潰瘍97例を対象に、本剤1回7.5mg、15mg及び30mgを1日1回就寝前に、胃潰瘍では8週間、十二指腸潰瘍では6週間経口投与した。

その結果、最終内視鏡判定による治癒率は、胃潰瘍で7.5mg群82%、15mg群80%、30mg群87%、また、十二指腸潰瘍では7.5mg群79%、15mg群88%、30mg群97%でいずれも3群間に有意差は認められなかった(χ²検定)。

自他覚的副作用は胃潰瘍で7.5mg群1例(3.2%)、15mg群3例(9.4%)、30mg群1例(3.0%)、十二指腸潰瘍では7.5mg群0例、15mg群2例(5.6%)、30mg群1例(3.1%)であった。臨床検査値異常は胃潰瘍で7.5mg群4例(12.9%)、15mg群2例(6.3%)、30mg群3例(9.1%)、十二指腸潰瘍では7.5mg群1例(3.4%)、15mg群3例(8.3%)、30mg群3例(9.4%)であった。これらの異常はいずれも軽度～中等度であった。

以上の成績から、本剤は1回7.5～30mgを1日1回就寝前投与で有用性が期待された。⁶⁰⁾

竹本忠良, 他：臨床成人病 1991, 21:769

注意：本剤の承認用法・用量はV-2-1の項参照

◇胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染

迅速ウレアーゼ試験でヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍 140例及び十二指腸潰瘍 126例を対象に、ランソプラゾール (LPZ) 及びアモキシシリン水和物 (AMPC) を 14日間経口投与し、その後、胃潰瘍ではLPZ30mg × 1回/日を6週間、十二指腸潰瘍では4週間投与して、有効性及び安全性を検討した。

A-I群：本剤 30mg × 1回/日及びAMPC 500mg (力価) × 2回/日

A-II群：本剤 30mg × 1回/日及びAMPC 750mg (力価) × 2回/日

B-I群：本剤 30mg × 2回/日及びAMPC 500mg (力価) × 2回/日

B-II群：本剤 30mg × 2回/日及びAMPC 750mg (力価) × 2回/日

その結果、ヘリコバクター・ピロリ除菌率は胃潰瘍で最高用量であるB-II群で最も高く、十二指腸潰瘍ではA-I群で最も低かった。潰瘍再発率(投与終了12月後：保険統計法)は胃潰瘍で除菌成功群19.0%、除菌失敗群79.8%、十二指腸潰瘍では除菌成功群11.4%、除菌失敗群76.2%で、除菌成功群の再発率は除菌失敗群に比べ有意に低かった(ログラंक検定)。

自他覚的副作用及び臨床検査値異常を併せた副作用の発現率は胃潰瘍でA-I群31.3%(10/32例)、A-II群40.0%(14/35例)、B-I群36.4%(12/33例)、B-II群34.2%(13/38例)で用量の増加に伴い発現率が高くなる傾向はみられなかったが、十二指腸潰瘍ではA-I群27.3%(9/33例)、A-II群27.6%(8/29例)、B-I群38.7%(12/31例)、B-II群46.4%(13/28例)で用量の増加に伴い発現率が増加した。

以上の成績から、本剤及びAMPC 2剤14日間併用療法での用量は、胃潰瘍では、本剤又はAMPCの用量増加に伴って除菌率が上昇し用量相関性が認められたが、十二指腸潰瘍では明らかな用量相関性はみられなかった。⁶⁾

■ヘリコバクター・ピロリ除菌率

治療群 対象	除菌率(除菌例数/有効性採用例数) %			
	A群(本剤1日1回投与)		B群(本剤1日2回投与)	
	A-I群	A-II群	B-I群	B-II群
胃潰瘍	40.0(8/20)	50.0(12/24)	68.4(13/19)	72.0(18/25)
十二指腸潰瘍	30.4(7/23)	57.9(11/19)	57.1(12/21)	44.4(8/18)

木村 彪, 他：第4回日本ヘリコバクター学会学術集抄録集 1998, 73

迅速ウレアーゼ試験でヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍151例及び十二指腸潰瘍166例を対象に、本剤 30mg × 2回/日及びアモキシシリン水和物 (AMPC) 750mg (力価) × 2回/日 (A群)、本剤 30mg × 2回/日及びAMPC 1,000mg (力価) × 2回/日 (B群) を 14日間経口投与し、その後、胃潰瘍では本剤 30mg × 1回/日を6週間、十二指腸潰瘍では4週間投与し、至適用量を検討した。

その結果、ヘリコバクター・ピロリ除菌率は胃潰瘍でA群76.9%、B群74.0%、十二指腸潰瘍ではA群59.3%、B群60.7%と、治療群間で有意差は認められなかった(χ²検定)。自他覚的副作用及び臨床検査値異常を併せた副作用の発現率は胃潰瘍でA群26.4%(19/72例)、B群30.8%(24/78例)、十二指腸潰瘍ではA群29.5%(23/78例)、B群37.6%(32/85例)でAMPCの用量の多い群(B群)で高い傾向がみられたが、治療群間で有意差は認められなかった(χ²検定)。

以上の成績から、本剤及びAMPC 2剤14日間併用療法におけるAMPCの用量は、750mg (力価) × 2回/日と1,000mg (力価) × 2回/日で有効性、安全性に差のないことが示唆された。

■ヘリコバクター・ピロリ除菌率

治療群 対象	除菌率(除菌例数/有効性採用例数) %	
	A群[AMPC750mg(力価)投与]	B群[AMPC1,000mg(力価)投与]
	胃潰瘍	十二指腸潰瘍
	76.9(40/52)	74.0(37/50)
	59.3(35/59)	60.7(34/56)

(承認時資料：2000年9月)

[外国で行われた臨床試験成績(ブリッジングデータ)]

十二指腸潰瘍又は過去1年以内に十二指腸潰瘍の既往を有し、迅速ウレアーゼ試験及び組織学的検査でヘリコバクター・ピロリ陽性の患者396例を対象に、ランソプラゾール (LPZ)、アモキシシリン水和物 (AMPC) 及びクラリスロマイシン (CAM) を 14日間経口投与し、有効性及び安全性を検討した。

3剤併用群 (I群)：LPZ 30mg × 2回/日、AMPC 1,000mg (力価) × 2回/日及びCAM 500mg (力価) × 2回/日

2剤併用群 (II-1群)：LPZ 30mg × 2回/日及びCAM 500mg (力価) × 2回/日

2剤併用群 (II-2群)：LPZ 30mg × 2回/日及びCAM 500mg (力価) × 3回/日

2剤併用群 (II-3群)：LPZ 30mg × 2回/日及びAMPC 1,000mg (力価) × 2回/日

2剤併用群 (II-4群)：LPZ 30mg × 2回/日及びAMPC 1,000mg (力価) × 3回/日

単独投与群 (III群)：LPZ 30mg × 3回/日

その結果、ヘリコバクター・ピロリ除菌率は3剤併用群、2剤併用群、単独投与群の順に有意差が認められ、3剤併用群で最も除菌率が高かった。

試験薬剤との因果関係の否定できない有害事象の発現率は3剤併用群（Ⅰ群）23.4 %（15/64例）、2剤併用群ではⅡ-1群22.7 %（15/66例）、Ⅱ-2群33.3 %（22/66例）、Ⅱ-3群16.7 %（11/66例）、Ⅱ-4群26.2 %（17/65例）、単独投与群（Ⅲ群）13.0 %（9/69例）で、有害事象としては下痢、味覚異常が多かった。⁶²⁾

以上の成績から、3剤併用療法はヘリコバクター・ピロリ除菌に最も有効と考えられた。⁶²⁾

■ヘリコバクター・ピロリ除菌率

治療群 対象	除菌率(除菌例数/有効性採用例数) %				
	3剤併用群 Ⅰ群	Ⅱ-1群	Ⅱ-2群	Ⅱ-3群	Ⅱ-4群 Ⅲ群
十二指腸潰瘍	93.6(44/47)*	57.1(28/49)	75.0(36/48)	53.1(26/49)	76.5(39/51)***
単独投与群					19.1(5/26)**

* : $p \leq 0.006$ (vs. 2剤併用各群)、** : $p \leq 0.001$ (vs. 2剤併用各群)、*** : $p \leq 0.01$ (vs. Ⅱ-3群)
Cochran-Mantel-Haenszel検定

Schwartz H, et al. : Am.J.Gastroenterol. 1998, 93 : 584

[外国で行われた臨床試験成績 (ブリッジングデータ)]

十二指腸潰瘍又は過去1年以内に十二指腸潰瘍の既往を有し、迅速ウレアーゼ試験及び組織学的検査でヘリコバクター・ピロリ陽性患者157例を対象に、[アモキシシリン水和物 (AMPC) 1,000mg (力価) × 2回/日及びクラリスロマイシン (CAM) 500mg × 2回/日 (2剤併用群)]、[ランソプラゾール 30mg × 2回/日、AMPC 1,000mg (力価) × 2回/日及びCAM 500mg (力価) × 2回/日 (3剤併用群)]を14日間経口投与し、2剤併用療法と3剤併用療法の有効性及び安全性を検討した。

その結果、ヘリコバクター・ピロリ除菌率は2剤併用群と3剤併用群で有意差が認められた。試験薬剤との因果関係の否定できない有害事象としては味覚倒錯及び下痢等がみられ、3剤併用群より2剤併用群が多かった。

以上の結果から、3剤併用療法はヘリコバクター・ピロリ除菌に対し安全かつ有効と考えられた。

■ヘリコバクター・ピロリ除菌率

治療群 対象	除菌率(除菌例数/有効性採用例数) %	
	2剤併用群	3剤併用群
十二指腸潰瘍	73.5 (50/68)	87.7 (57/65)*

* : $p < 0.05$ (vs. 2剤併用群)、Cochran-Mantel-Haenszel検定

(承認時資料 : 2000年9月)

[外国で行われた臨床試験成績 (ブリッジングデータ)]

十二指腸潰瘍又は過去1年以内に十二指腸潰瘍の既往を有し、迅速ウレアーゼ試験及び組織学的検査でヘリコバクター・ピロリ陽性患者284例を対象に、ランソプラゾール 30mg × 2回/日、アモキシシリン水和物1,000mg (力価) × 2回/日及びクラリスロマイシン500mg (力価) × 2回/日を10日間 (10日投与群) 又は14日間 (14日投与群) 経口投

与し、有効性及び安全性を検討した。

その結果、ヘリコバクター・ピロリ除菌率は両群間に有意差は認められなかった (Cochran-Mantel-Haenszel検定)。試験薬剤との因果関係の否定できない有害事象の発現率は10日投与群37.8 % (56/148例)、14日投与群33.8 % (46/136例) で、有害事象としては下痢及び味覚倒錯等がみられた。

以上の成績から、3剤併用療法はヘリコバクター・ピロリ除菌に有効であり、また、投与期間は10日投与で14日投与と同様の治療効果が期待できると考えられた。⁶³⁾

■ヘリコバクター・ピロリ除菌率

治療群 対象	除菌率(除菌例数/有効性採用例数) %	
	10日投与群	14日投与群
十二指腸潰瘍	83.7 (103/123)	85.0 (96/113)

Fennerty M.B, et al. : Arch.Intern.Med. 1998, 158 : 1651

[外国で行われた臨床試験成績 (ブリッジングデータ)]

迅速ウレアーゼ試験及び組織学的検査でヘリコバクター・ピロリ陽性の十二指腸潰瘍又は胃炎患者495例を対象に、[ランソプラゾール (LPZ) 30mg × 2回/日、アモキシシリン水和物 (AMPC) 1,000mg (力価) × 2回/日及びクラリスロマイシン (CAM) 250mg (力価) × 2回/日 (LAC群)]、[LPZ 30mg × 2回/日、AMPC 1,000mg (力価) × 2回/日及びメトロニドゾール (MNZ) 400mg × 2回/日 (LAM群)]、[LPZ 30mg × 2回/日、CAM 250mg (力価) × 2回/日及びMNZ400mg × 2回/日 (LCM群)]、[オメプラゾール 20mg × 2回/日、AMPC 1,000mg (力価) 及びMNZ400mg × 2回/日 (OAM群)]を7日間経口投与し、有効性及び安全性を検討した。

その結果、ヘリコバクター・ピロリ除菌率はLAC群、LCM群でLAM群に対し有意差が認められた ($p < 0.001$, χ^2 検定)。また、MNZの感受性別ではLAM群、LCM群及びOAM群のヘリコバクター・ピロリ除菌率は、MNZ耐性 ($MIC \geq 8\mu g/mL$) 群に比べて感受性群でより高かった。有害事象としては下痢、頭痛及び味覚倒錯等がみられたが、それぞれの治療群間で有意差は認められなかった (χ^2 検定)。

以上の成績から、AMPC、LPZ及びCAMの7日間3剤併用療法は有用と考えられたが、MNZ感受性のヘリコバクター・ピロリに対してはMNZを含む7日間3剤併用療法も有用と考えられた⁶⁴⁾。

■ヘリコバクター・ピロリ除菌率

治療群 対象	除菌率(除菌例数/有効性採用例数) %			
	LAC群	LAM群	LCM群	OAM群
全症例	90.4 (103/114)	73.5 (83/113)	90.8 (99/109)	83.2 (89/107)
MNZ耐性	92.3 (36/39)	46.2 (18/39)	76.0 (19/25)	67.9 (19/28)
MNZ感受性	88.5 (54/61)	90.5 (57/63)	94.5 (69/73)	93.8 (60/64)

Misiewicz J.J, et al. : Gut 1997, 41 : 735

注意 : 本剤の承認用法・用量はV-2-1の項参照

(1) 無作為化平行用量反応試験

◇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

胃潰瘍352例、十二指腸潰瘍256例を対象に、本剤1回7.5mg又は15mgを1日1回就寝前に胃潰瘍では8週間、十二指腸潰瘍では6週間経口投与し、H₂受容体拮抗剤を対照薬として至適用量を検討した。

その結果、最終内視鏡判定による治癒率は、胃潰瘍で7.5mg群76.1%、15mg群75.0%で2群間に有意差は認められなかった (p²検定)。十二指腸潰瘍では7.5mg群67.1%、15mg群80.0%で15mg群で有意に治癒率が高かった (p²≤0.05、p²検定)。自他覚的副作用及び臨床検査値異常を併せた副作用の発現率は胃潰瘍で7.5mg群13.9%、15mg群5.4%、十二指腸潰瘍では7.5mg群11.5%、15mg群9.9%であった。以上の成績から、十二指腸潰瘍では15mg/日投与が7.5mg/日投与より優れているが、胃潰瘍では差はないものと判断された。⁶⁰⁾

竹本忠良、他：臨床成人病 1991, 21: 743

胃潰瘍149例、十二指腸潰瘍153例を対象に、本剤1回30mgを1日1回朝食後又は就寝前に胃潰瘍では8週間、十二指腸潰瘍では6週間経口投与し、H₂受容体拮抗剤を対照薬として至適用法・用量を検討した。

その結果、最終内視鏡判定による治癒率は、胃潰瘍で30mg朝群89%、30mg夜群94%、十二指腸潰瘍では30mg朝群91%、30mg夜群96%であった。全観安全度が「問題あり」と評価された症例は胃潰瘍で30mg朝群2例、30mg夜群2例、十二指腸潰瘍では30mg朝群1例、30mg夜群2例で、発現頻度に差はみられず、重篤な副作用もみられなかった。

以上の成績から、本剤は30mg/日投与で胃潰瘍及び十二指腸潰瘍に対し、有用性有することが示唆され、また、朝食後投与と就寝前投与では有用性に差はみられなかった。⁶⁰⁾

竹本忠良、他：臨床成人病 1991, 21: 975

胃潰瘍148例、十二指腸潰瘍153例を対象に、本剤1回30mg又は60mgを1日1回朝食後又は就寝前に胃潰瘍では8週間、十二指腸潰瘍では6週間経口投与し、至適用法・用量を検討した。

その結果、最終内視鏡判定による治癒率は、胃潰瘍で30mg朝群81%、30mg夜群84%、60mg朝群85%、60mg夜群73%、十二指腸潰瘍では30mg朝群94%、30mg夜群86%、60mg朝群92%、60mg夜群92%で胃潰瘍、十二指腸潰瘍とも各群間に有意差は認められなかった (Tukeyの多重比較法)。全観安全度が「問題あり」と評価された症例は胃潰瘍で30mg朝群1例、30mg夜群2例、60mg朝群0例、60mg夜群5例、十二指腸潰瘍では30mg朝群1例、30mg夜群2例、60mg朝群1例、60mg夜群1例で、用量間の発現頻度に差はみられなかった。

◇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併用による除菌治療不成功の場合の除菌治療 (文献報告)

プロトンポンプインヒビター (ランソプラゾール (LPZ) 又はオメプラゾール)、アモキシシリン水和物 (AMPC) 及びクラリスロマイシン (CAM) を1週間経口投与してヘリコバクター・ピロリ除菌に失敗した患者53例を対象にLPZ30mg×2回/日、AMP750mg (力価) ×2回/日及びメトロニダゾール (MNZ) 250mg×2回/日を7日間経口投与して、有効性及び安全性を検討した。その結果、ヘリコバクター・ピロリ除菌率は96.2% (51/53例) であり、特記すべき有害事象も認められなかった。以上の成績からLPZ、AMPC及びMNZの3剤併用療法は、プロトンポンプインヒビター、AMPC及びCAM3剤併用による除菌失敗例に有用と考えられた。⁶⁵⁾

Shimoyama T, et al: J.Gastroenterol. 2004, 39: 927

ランソプラゾール (LPZ)、アモキシシリン水和物 (AMPC) 及びクラリスロマイシン (CAM) を1週間経口投与してヘリコバクター・ピロリ除菌に失敗した患者87例を対象に、[LPZ30mg×2回/日、AMP750mg (力価) ×2回/日、CAM200mg (力価) ×2回/日 (LAC群)]、[LPZ30mg×2回/日、AMP750mg (力価) ×2回/日及びメトロニダゾール (MNZ) 250mg×2回/日 (LAM群)] を1週間経口投与して、有効性を検討した。その結果、ヘリコバクター・ピロリ除菌率はLAM群がLAC群に比べ有意に高かった。

以上の成績からLPZ、AMPC及びMNZの3剤併用療法は、LPZ、AMPC、CAMの3剤併用による除菌失敗例に有効と考えられた。⁶⁶⁾

■ヘリコバクター・ピロリ除菌率

除菌率 (除菌例数/有効性採田例数) %	
LAC群	LAM群
33.3 (6/18)	98.4 (63/64)*

*p<0.001 (vs. LAC群), Fisher's exact test

横地 真: Frontiers Gastroenterol. 2004, 9: 264

注意: 本剤の承認用法・用量はV-2-1の項参照

以上の成績から、本剤は30mg/日投与と60mg/日投与で胃潰瘍及び十二指腸潰瘍に
対し、有用性に差はみられず、また、朝食後投与、就寝前投与のいずれにおいても
高い治療効果がえられるものと考えられた。⁶⁹⁾

竹本忠良, 他: 臨床成人病 1991, 21: 995

◇逆流性食道炎における維持療法

びらん潰瘍型の逆流性食道炎で、H₂受容体拮抗剤の常用量での治療を2ヵ月間にわ
たり行っても未治癒(白苔の消失が認められない)の患者及び常用量のH₂受容体拮
抗剤投与中に再発・再燃(悪化)が内視鏡的に確認された(白苔を有する)患者に本
剤1回30mgを1日1回朝食後8週間経口投与し、治癒(白苔の消失)が認められた
症例を対象とした本剤1回30mgを1日1回朝食後8週間経口投与した際の内視鏡治
癒率は77.3% (75/97例)であった。⁷⁰⁾

維持療法は、本剤1回15mg又は30mgを1日1回朝食後に24週間経口投与し、H₂
受容体拮抗剤を対照薬として有用性を検討した。

その結果、維持期終了時(24週後)の再発率は、15mg群30.4% (7/23例)、30mg
群13.6% (3/22例)で両群間に有意差は認められなかった(χ^2 検定)。また、維持療
法期間中にみられた自他覚的副作用は、15mg群2例(7.7%)、30mg群2例(8.0%)
に血圧上昇、下痢の増悪等がみられた。臨床検査値異常は15mg群2例(7.7%)、
30mg群7例(28.0%)に白血球数減少、ALP上昇等がみられた。因果関係が否定
できない有害事象による中止例は30mg群で2例(下痢の増悪及び肝機能異常)みら
れたが、これらは投与中止後消失あるいは投与前値に低下した。

以上の成績から、本剤15mg/日及び30mg/日の投与は、逆流性食道炎に対する効果
的な維持療法であると考えられた。⁷¹⁾

遠藤光夫, 他: 臨床成人病 1999, 29: 805

遠藤光夫, 他: 臨床成人病 1999, 29: 959

(外国人データ)

逆流性食道炎患者にランソプラゾール30mg/日又はラニチジン塩酸塩300mg/日
を8週間投与し、内視鏡的に治癒の認められた症例を対象とした。

維持療法は、ランソプラゾール15mg/日、30mg/日又はプラセボを1年間経口投
与し、有用性を検討した。

その結果、評価が可能であった170例の1年後の非再発率は、15mg群79%、
30mg群90%、プラセボ群24%で、ランソプラゾール投与群とプラセボ群の間に
有意差が認められた($p < 0.001$, Cochran-Mantel-Haenszel検定)。しかし、ラ
ンソプラゾール両群間には有意差は認められなかった(Cochran-Mantel-Haenszel
検定)。また、治療によると考えられる自他覚的副作用は、ランソプラ

ゾール投与群で下痢(5例)、プラセボ群で便秘(2例)等がみられた。臨床検査
値は、ランソプラゾール投与群で血清ガストリン値の上昇がみられた。血清ガス
トリン値は、ランソプラゾール投与1ヵ月後に約55%の症例で上昇したが、その
後同じレベルを維持し、投与終了1ヵ月後に試験前値に低下した。

以上の成績から、ランソプラゾール15mg/日及び30mg/日の投与は、ともに逆流
性食道炎の維持療法に有用であると考えられた。⁷²⁾

Robinson M, et al.: Ann Intern Med. 1996, 124: 859

(外国人データ)

逆流性食道炎で、H₂受容体拮抗剤による治療(ラニチジン塩酸塩300mg/日又は
これに相当するH₂受容体拮抗剤の投与)を3ヵ月間行っても内視鏡所見で治療の
認められない患者(H₂受容体拮抗剤抵抗例)にランソプラゾール30mg/日(60mg/
日への増量例あり)又はラニチジン塩酸塩300mg/日を8週間(8週間の投与で治
癒の認められなかった場合はランソプラゾールに切りかえてさらに8週間)投与
し、治癒が認められた症例を対象とした。

維持療法は、ランソプラゾール15mg/日、30mg/日又はプラセボを1年間経口投
与し、有用性を検討した。

その結果、評価が可能であった146例の1年後の非再発率は、15mg群67%、
30mg群55%、プラセボ群13%で、ランソプラゾール投与群とプラセボ群の間に
有意差が認められた($p < 0.001$, Cochran-Mantel-Haenszel検定)。しかし、ラ
ンソプラゾール両群間には有意差は認められなかった(Cochran-Mantel-Haenszel
検定)。また、治療によると考えられる自他覚的副作用は、ランソプラ
ゾール投与群で5例に頭痛、2例に下痢が、プラセボ群で2例に下痢がみられた。
臨床検査値は、ランソプラゾール投与群で血清ガストリン値の上昇がみられた。
血清ガストリン値は、ランソプラゾール投与群ではプラセボ群の1.5~2倍で
あったが、中央値は維持療法の終了時点でも正常範囲内であり、投与終了1ヵ月
後に試験前値に低下した。

以上の成績から、ランソプラゾール15mg/日及び30mg/日の投与は、H₂受容体拮
抗剤抵抗性逆流性食道炎の維持療法に有用であると考えられた。⁷³⁾

Sontag S.J, et al.: Am J Gastroenterol. 1996, 91: 1758

注意: 本剤の承認用法・用量はV-2-1の項参照

■ヘリコバクター・ピロリ除菌率

治療群	除菌率※ (除菌例数/有効性採用例数) %		
	LPZ単独群	CAM低用量群	CAM高用量群
対象	0 (0/48)	87.5 (84/96) *	89.2 (83/93) *
胃潰瘍			
十二指腸潰瘍	4.4 (2/45)	91.1 (82/90) *	83.7 (82/98) *

※基本解析対象集団についての集計、* $p \leq 0.0001$ (vs. LPZ単独群、 χ^2 検定)

Asaka M, et al.: Helicobacter 2001, 6: 254

注意: 本剤の承認用法・用量はV-2-1の項参照

(2) 比較試験

主な二重盲検比較対照試験は下記のとおりである。

対象疾患	対照薬	用法・用量	投与期間	書誌事項
胃潰瘍 ⁷⁵⁾	H ₂ 受容体拮抗薬	タケプロン: 30mg・分1朝食後	8週間	竹本忠良, 他: 臨床成人病
	拮抗薬	H ₂ 受容体拮抗薬: 常用量		1991, 21: 327
十二指腸潰瘍 ⁷⁶⁾	H ₂ 受容体	タケプロン: 30mg・分1朝食後	6週間	竹本忠良, 他: 臨床成人病
	拮抗薬	H ₂ 受容体拮抗薬: 常用量		1991, 21: 613

3-6 治療的使用

(1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

◇再審査結果公表年月日

2002年3月18日 (胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群)

2008年3月24日 (胃潰瘍又は十二指腸潰瘍における除菌の補助)

2008年6月17日 (再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法)

内容: 薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

2017年6月29日 (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)

2017年6月29日 (非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制)

内容: 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

(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

再審査結果 (2008年3月24日) により「市販後調査によって、ヘリコバクター・ピロリ除菌療法における安全性に関するデータを蓄積すること。」の承認条件は解除された。

なお、副作用発現状況はⅧ-8-4の項参照。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

プロトンポンプ阻害剤

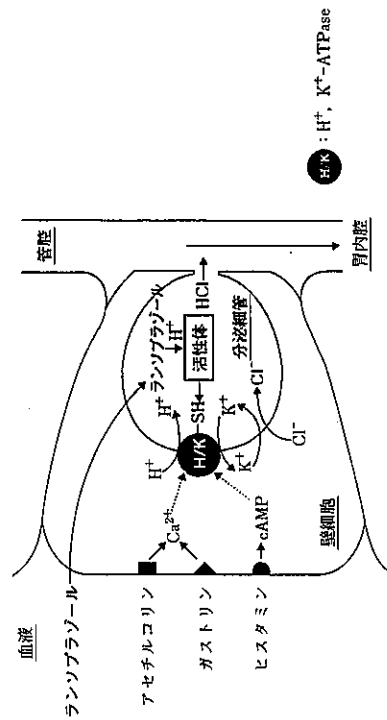
2. 薬理作用

2-1 作用部位・作用機序

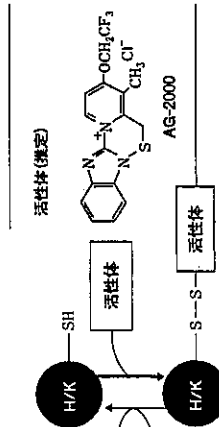
本剤は胃粘膜上皮細胞の酸生成部位へ移行した後、酸による転移反応を経て活性体へと構造変換され、この活性体が酸生成部位に局在してプロトンポンプとしての役割を担っている。H⁺、K⁺-ATPase のSH基と結合し、酵素活性を抑制することにより、酸分泌を抑制すると考えられる。⁷⁷⁻⁷⁹⁾

なお、ヘリコバクター・ピロリ除菌療法におけるランソプラゾールにおけるランソプラゾールの役割は胃内のpHを上昇させることにより、併用されるアモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの抗菌活性を高めることにあると考えられる。^{80,81)}

■壁細胞における酸分泌機構とランソプラゾールの作用機序



なお、ランソプラゾールにより活性を抑制されたプロトンポンプ活性は、内因性のグルタチオン (GSH) あるいは de novo の蛋白質合成により回復すると推定されている。

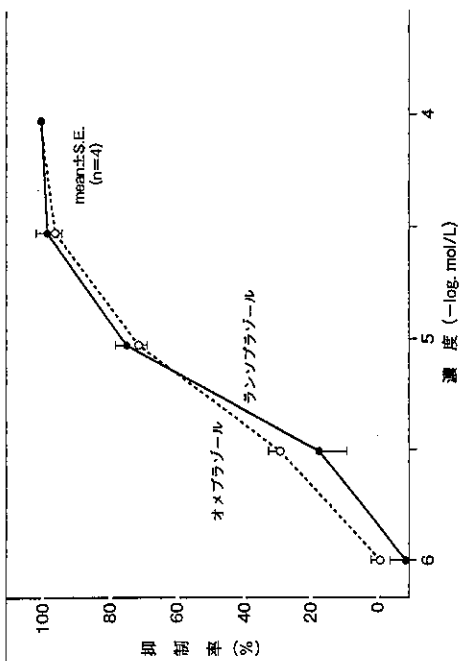


2-2 薬効を裏付ける試験成績

(1) H^+ , K^+ -ATPase 活性抑制作用 (in vitro)

イヌ胃粘膜ミクロソームを分離し、 H^+ , K^+ -ATPase 活性を測定したところ、ランソプラゾールは濃度依存的に H^+ , K^+ -ATPase 活性を阻害し、 IC_{50} 値 (50 % 阻害濃度) は $6.3 \mu\text{mol/L}$ であった。⁸²⁾

■イヌ胃粘膜ミクロソームの H^+ , K^+ -ATPase 活性抑制作用



【試験方法】

イヌ胃粘膜ミクロソームを分離・精製し、KCl 及びバリンノマイシン存在下、添加した ATP の加水分解により生じた無機リン酸を定量することにより求めた。

(2) 胃粘膜壁細胞における酸生成抑制作用 (in vitro)

ランソプラゾールは、イヌの分離壁細胞におけるヒスタミン、カルバコール及びジブチルサリクイック AMP 刺激による酸生成を濃度依存的に抑制し、 IC_{50} 値 (50 % 阻害濃度) はいずれも $0.09 \mu\text{mol/L}$ 以下であった。^{73,83)}

■イヌ胃粘膜壁細胞における酸生成抑制作用 (IC_{50} : $\mu\text{mol/L}$)

刺激の種類	ランソプラゾール ^{73,83)}	オメプラゾール ⁷⁸⁾	ファモチジン ⁸³⁾
ヒスタミン刺激	0.09	0.16	0.60
カルバコール刺激	0.08	0.10	—*
ジブチルサリクイック AMP 刺激	0.09	0.15	—*

n=4, *: $100 \mu\text{mol/L}$ 以下の濃度で抑制せず。

【試験方法】

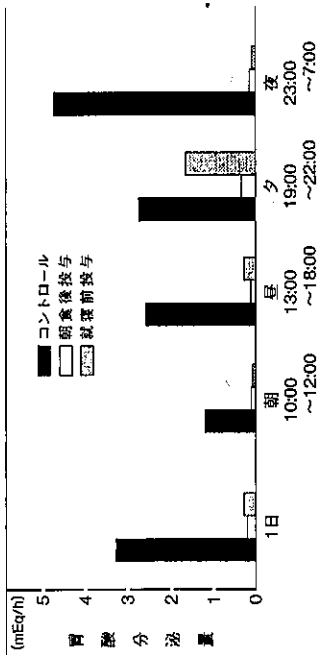
イヌ胃粘膜より壁細胞を分離し、弱塩基である [^{14}C] アミノピリン (AP) の壁細胞への蓄積を酸生成の指標とみなし、壁細胞内の [^{14}C] AP 濃度と反応液中 [^{14}C] AP 濃度の比から算出した。

(3) 胃酸分泌抑制作用

1) 健康成人における胃酸分泌抑制作用

タケプロンは、健康成人の胃酸分泌を朝食後又は就寝前投与のいずれにおいても著明に抑制した。⁸⁴⁾

■1日及び各時間帯の1時間平均の胃酸分泌量に及ぼす影響



【試験方法】

健康成人 5 例を対象に、コントロール値を得るための試験及びタケプロン 30mg を 1 日 1 回朝食後又は就寝前、7 日間経口投与し、1 時間毎に胃液を採取し、胃酸分泌量を求めた。

2) 刺激胃酸分泌抑制作用

①ベンタガストリン刺激に対する抑制作用

タケプロンは、ベンタガストリン刺激による胃酸分泌を著明に抑制した。⁵⁹⁾

■ベンタガストリン刺激胃酸分泌抑制作用

胃酸分泌量 (mEq/h)	
対照 (プラセボ)	投与後 24~25 時間
14.8 ± 11.2	4.3 ± 2.5 (52.1 ± 57.8)
0.3 ± 0.2 (97.4 ± 1.0)	

mean ± SD, n=5, () 内は抑制率 %

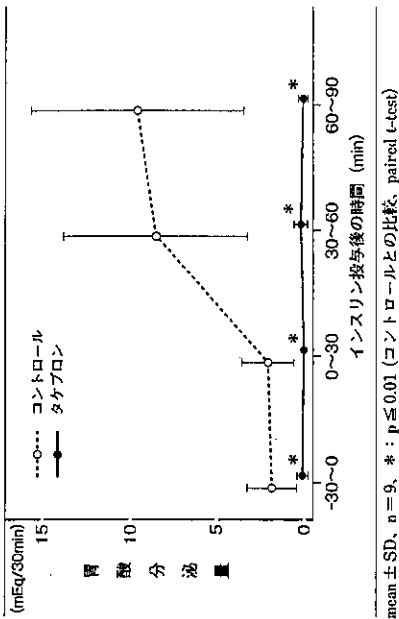
【試験方法】

健康成人 5 例を対象に、プラセボ又はタケプロン 30mg を朝食後に経口投与し、2 時間後にベンタガストリン $60 \mu\text{g/kg}$ を筋肉内投与し、その後 1 時間にわたり 15 分毎に胃液を採取し (タケプロン投与時には 24 時間後も採取)、胃酸分泌量を求めた。

②インスリン刺激に対する抑制作用

タケプロンは、インスリン投与後の低血糖刺激による迷走神経を介した胃酸分泌を著明に抑制した。⁸⁵⁾

■インスリン刺激胃酸分泌抑制作用



【試験方法】

健康成人9例を対象に、タケプロン30mgを1日1回朝食後、7日間経口投与（ただし、7日目は朝食下投与）後、インスリン0.2単位/kgを静脈内投与し、その後90分にわたって15分毎に胃液を採取し、胃酸分泌量を求めた。同一被験者で薬剤非投与時にインスリンを静脈内に投与し、同様に胃液を採取し、コントロール値とした。

③基礎胃酸分泌及び各種刺激に基づく胃酸分泌に対する抑制作用（ラット）

ランソプラゾールは、ラットの基礎胃酸分泌及び各種刺激胃酸分泌を著明に抑制し、そのID₅₀値（50%阻害濃度）は1.0～3.6mg/kgであった。^{82,83)}

■ラットにおける各種刺激胃酸分泌に対する抑制作用 (ID₅₀: mg/kg)

刺激の種類	ランソプラゾール ^{82,83)}	オメプラゾール ⁸²⁾	ファモチジン ⁸³⁾
基礎分泌	3.6	8.5	0.3
ヒスタミン刺激	1.6	3.3	0.5
ベンタガスリン刺激	1.6	—	0.8
2-デオキシ-D-グルコース刺激	2.7	—	~30*
水浸ストレス負荷	1.0	—	75.7

n=11~13, *計算不能のため

【試験方法】

ラットの腹門を結紮後、被験者を十二指腸内に投与し、30分後に各種刺激薬を投与又は水浸ストレスを負荷し、3時間後に胃を摘出し、胃酸分泌量を求めた。

3) 胃液 pH に及ぼす影響（24時間下部食道内 pH モニタリング）

逆流性食道炎患者を対象に、下部食道内の pH が 4 未満に低下した場合を「胃食道逆流現象（GER: Gastro esophageal reflux あり）」とし、胃食道逆流現象に及ぼす影響を検討した。投与前及びタケプロン 30mg を 1 日 1 回、7～9 日間投与後に pH を 24 時間測定した結果、下記の各測定項目は抑制された。⁸⁶⁾

- 「GER あり」と判定された合計時間（分）
- 「GER あり」が 5 分以上持続する頻度（回）
- 「GER あり」の最長時間（分）

■胃食道逆流現象（GER）に及ぼす影響

胃食道逆流現象			
GER (分)		5分以上のGER (回)	
投与前	投与後	投与前	投与後
979.9 ± 108.2 (68.0 ± 7.5%)	35.1 ± 49.9* (2.4 ± 3.5%)	28.3 ± 13.7	2.0 ± 3.5
GERの最長時間 (分)		投与前	投与後
		183.2 ± 102.1	4.0 ± 4.4

mean ± SD, n = 3, *p = 0.004 (対応のある t 検定)
GER (分) の () 内の数値 (%) は 24 時間に占める割合を示す。

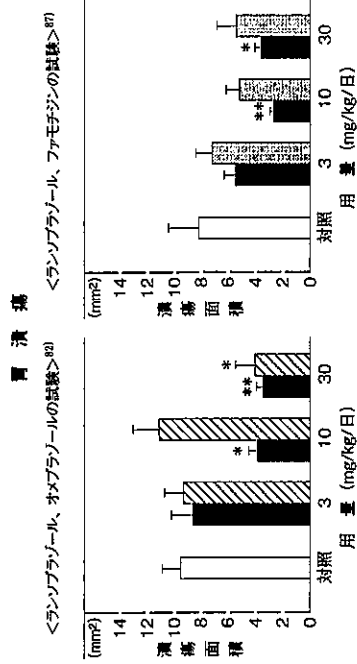
【試験方法】

びらん潰瘍型逆流性食道炎患者 3 例を対象に、タケプロン 30mg を 1 日 1 回朝食後、7～9 日間経口投与し、下部食道内の pH を微小ガラス電極にて 24 時間測定した。

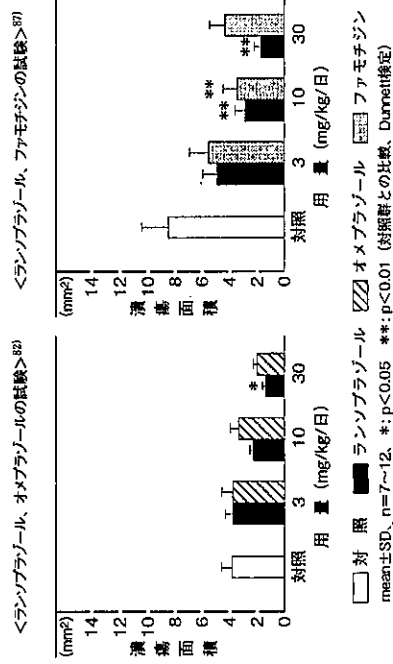
(4) 慢性潰瘍の治癒促進作用 (ラット)

ランソプラゾールは、ラットの胃酸による胃潰瘍及び十二指腸潰瘍に対し、1日1回10～30mg/kgの経口投与で潰瘍の治癒を促進した。^{82,87)}

■ラットにおける慢性潰瘍の治癒に及ぼす影響



十二指腸潰瘍



【試験方法】

ラットの胃又は十二指腸の漿膜下に酢酸を注入あるいは塗布して潰瘍を作成し、術後2日後から被検薬3、10及び30mg/kgを1日1回朝、14日間経口投与し、潰瘍部位の面積を測定した。

(5) 潰瘍形成抑制作用 (ラット)

1) 急性潰瘍モデルによる形成抑制
ランソプラゾールは、ラットの胃酸による胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の形成を抑制し、そのID₅₀値(50%抑制用量)は0.3～8.5mg/kgであった。^{82,87)}

■ラットにおける各種試験潰瘍に対する抑制作用 (ID₅₀: mg/kg)

潰瘍モデル	ランソプラゾール ^{82,87)}	オメプラゾール ⁸²⁾	ファモチジン ⁸⁷⁾
水浸ストレス	2.4	7.0	1.4
胃酸分泌抑制	0.7	3.1	0.6
モデル	8.5	15.3	>100
十二指腸潰瘍	1.1	5.7	0.5
モデル	0.3	3.0	0.3

【試験方法】

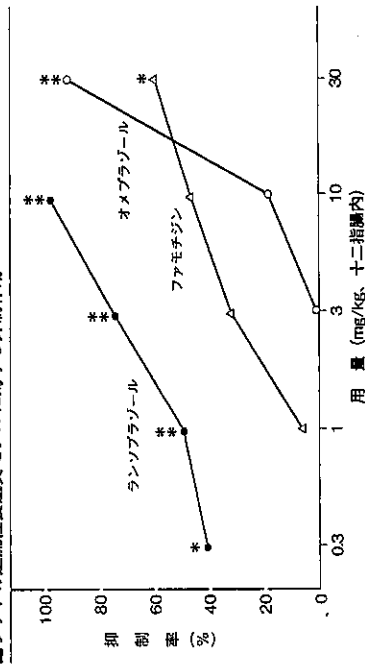
水浸ストレスによる胃粘膜損傷: 被検薬を経口投与し、30分後にストレスケージに入れ、23℃に保つ水槽中に飼育容器のレベルにまで水位で浸漬して、5時間後に胃の損傷を調べた。
胃酸分泌抑制: エーテル麻酔下に幽門を結紮した後、被検薬を十二指腸内に投与し、幽門結紮10分後にアシピリンを経口投与して、5時間後に胃の損傷を調べた。
エタノールによる胃粘膜損傷: 被検薬を経口投与し、30分後に純エタノールを経口投与して、1時間後に胃の損傷を調べた。

十二指腸潰瘍
システアミンによる十二指腸潰瘍: 被検薬を経口投与し、30分後にシステアミンを経口投与して、18時間後に十二指腸粘膜の損傷を調べた。
メビリゾールによる十二指腸潰瘍: 被検薬を経口投与し、30分後にメビリゾールを経口投与して、24時間後に十二指腸粘膜の損傷を調べた。

2) 逆流性食道炎モデルにおける形成抑制

ラットの幽門輪と前胃を結紮すると、胸部食道部のほぼ全域に出血性の損傷が認められるが、ランソプラゾールは0.5mg/kg以上の十二指腸内投与で、用量依存的に損傷を抑制し、そのID₅₀値(50%抑制用量)は0.7mg/kgであった。⁸⁷⁾

■ラットの逆流性食道炎モデルに対する抑制作用



n=10, *: p<0.05, **: p<0.01 (対照群との比較, Dunnett検定)

【試験方法】
ラットを麻酔下に開腹し、幽門輪及び前胃を結紮した後、被検薬を十二指腸内に投与し、4時間後に胸部食道部に見られる損傷の程度から抑制作用を求めた。

(6) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用 (in vitro)

アモキシシリン水和物、クラリスロマイシンの抗菌力に及ぼすランソプラゾールの影響
アモキシシリン水和物 (AMPC) 又はクラリスロマイシン (CAM) の抗菌力は、ランソプラゾールとの併用により相乗又は相加作用が認められ、いずれの菌株においても拮抗作用は認められなかった。⁸⁰⁾

■ランソプラゾールとAMPC又はCAMの併用効果

薬剤	菌株数	ランソプラゾールとの併用効果 (菌株数)			
		相乗作用	相加作用	無関係	拮抗作用
AMPC	18	2	15	1	0
CAM	18	5	13	0	0

【判定基準】

相乗作用: $\text{FIC} \leq 0.5$ 、相加作用: $0.5 < \text{FIC} \leq 1$ 、無関係: $1 < \text{FIC} \leq 2$ 、拮抗作用: $\text{FIC} > 2$

$\text{FIC指数} = \frac{\text{併用時のランソプラゾールのMIC}}{\text{ランソプラゾール単独のMIC}} + \frac{\text{併用時のアモキシシリン水和物のMIC}}{\text{アモキシシリン水和物単独のMIC}}$

$\text{FIC指数} = \frac{\text{併用時のランソプラゾールのMIC}}{\text{ランソプラゾール単独のMIC}} + \frac{\text{併用時のクラリスロマイシンのMIC}}{\text{クラリスロマイシン単独のMIC}}$

【試験方法】

Helicobacter 18株を用い、チェッカーボード法で併用効果を求めた。

【参考】アモキシシリン水和物、クラリスロマイシンの抗菌力に及ぼすpHの影響】

アモキシシリン水和物 (AMPC) の抗菌力は、pH7.2の場合 $0.004 \sim 0.12 \mu\text{g/mL}$ 、pH5.5の場合 $0.015 \sim 0.25 \mu\text{g/mL}$ であり、また、クラリスロマイシン (CAM) の抗菌力は、pH7.2の場合 $0.004 \sim 0.06 \mu\text{g/mL}$ 、pH5.5の場合 $0.06 \sim 1.0 \mu\text{g/mL}$ に低下した。⁸⁾

■pH7.2、pH5.5におけるAMPC及びCAMのMIC分布

薬剤	菌株数	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	
		pH7.2	pH5.5
AMPC	18	$0.004 \sim 0.12$	$0.015 \sim 0.25$
CAM	25	$0.004 \sim 0.06$	$0.06 \sim 1.0$

【試験方法】

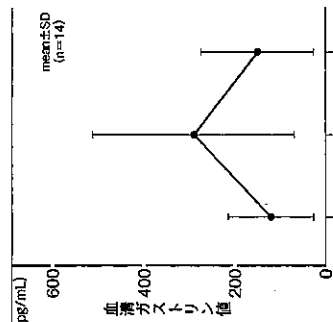
Helicobacter 25株を用い、GAB-camp 培地を用いた寒天平板希釈法 (菌量 10^6CFU/mL) によりMICを測定した。

(7) その他の作用

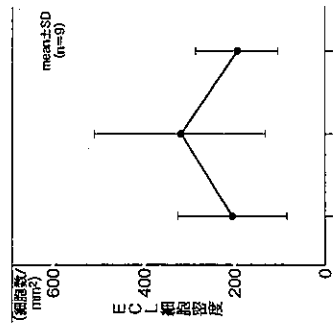
1) 血清ガストリン値及び胃粘膜ECL細胞に及ぼす影響

血清ガストリン値はタケプロンの投与により上昇したが、投与終了3ヵ月後は投与前とほぼ同じ値となった。胃粘膜ECL細胞密度は投与による有意の変動は認められなかった (対応のあるt検定)。⁸⁸⁾

■血清ガストリン値の推移



■胃粘膜ECL細胞密度の推移



【試験方法】

消化性潰瘍患者を対象に、タケプロン30mgを1日1回朝食後に8週間投与した。血清ガストリン値: タケプロン投与前、投与8週間後、投与終了3ヵ月後にRI法にて測定した。
ECL細胞 (Enterochromaffin-like cell) 数: タケプロン投与前、投与8週間後、投与終了3ヵ月後の内視鏡検査時に胃粘膜組織を採取して検出した。

2) 内分泌機能に及ぼす影響

タケプロン投与により、下記の各種内分泌ホルモンにはほとんど影響を及ぼさなかった。⁸⁹⁾

■内分泌ホルモン検査値の推移

項目	開始時	最終時点
男性	RLA法 (ng/mL)	最終時点
	10.3 ± 3.6 (35)	10.4 ± 3.0 $\Delta 0.1 \pm 4.5$ (35)
女性	IRMA法 (ng/mL)	最終時点
	4.3 ± 2.6 (16)	3.5 ± 1.7 $\Delta -0.9 \pm 2.5$ (16)
女性	RIA法 (ng/mL)	最終時点
	13.0 ± 7.5 (23)	14.0 ± 8.5 $\Delta 1.1 \pm 7.6$ (23)
女性	IRMA法 (ng/mL)	最終時点
	3.6 ± 1.0 (4)	3.3 ± 1.2 $\Delta -0.3 \pm 0.9$ (4)
女性	RIA法 (ng/mL)	最終時点
	15.0 ± 5.3 (79)	14.7 ± 4.8 $\Delta -0.3 \pm 6.3$ (79)
女性	IRMA法 (ng/mL)	最終時点
	1.44 ± 1.01 (79)	1.56 ± 1.00 $\Delta 0.12 \pm 0.75$ (79)
女性	TSH ($\mu\text{U/mL}$)	最終時点
	690 ± 220 (48)	670 ± 210 $\Delta -20 \pm 190$ (48)

mean $\pm$ SD、() 内は症例数、 Δ の値は対応する開始時との差を示す。

* : $p \leq 0.05$ (対応のあるt検定)

【試験方法】

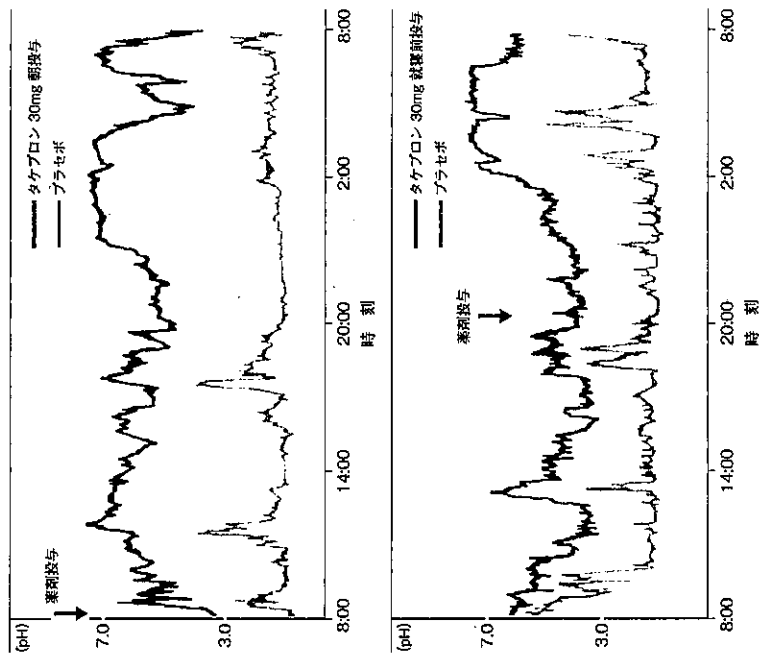
消化性潰瘍患者を対象に、タケプロン30mgを1日1回就寝前に8週間経口投与し、投与開始時並びに各症例における測定最終時点の検査値を比較した。

2-3 作用発現時間・持続時間

24時間胃内pHモニタリング

十二指腸潰瘍癒着期の患者8例にタケプロンを朝又は就寝前投与（30mg/回・日×5日）した結果、pH $\geq$ 3のHolding Timeはそれぞれ89%（21.3 $\pm$ 4.0時間）、69%（16.6 $\pm$ 6.6時間）と良好な酸分泌抑制作用を示し、両群間に有意差はみられなかった（対応のあるt検定）⁹⁰⁾

■24時間胃内pHモニタリング



【試験方法】

十二指腸潰瘍癒着期の患者8例（朝投与群4例、就寝前投与群4例）を対象に、タケプロン30mgを朝又は就寝前に1日1回5日間経口投与して、胃内pHを24時間連続測定した。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

1-1 治療上有効な血中濃度

本剤の薬理作用は、ランソプラゾールが血中からほとんど消失した後も持続しており、血中濃度の推移と薬理作用との間には相関は認められていない。これは、ランソプラゾールが胃粘膜細胞に取り込まれた後に薬理作用を発揮するためと考えられている。⁹¹⁾

1-2 最高血中濃度到達時間

VII-1-3の項参照

1-3 臨床試験で確認された血中濃度

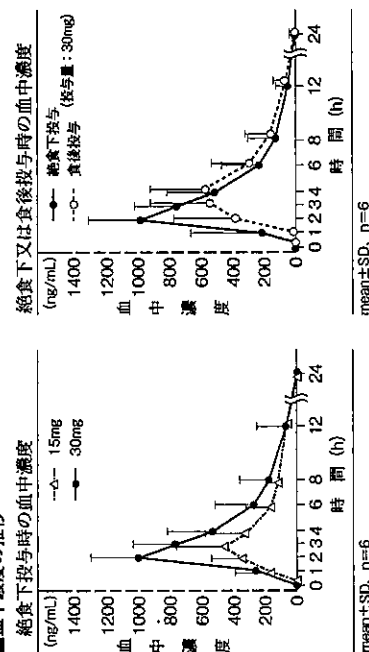
(1) 健康成人における血中濃度

1) タケプロンカプセルでの検討

◇単回投与時の血中濃度

健康成人6例にタケプロン1回30mg（1号カプセル）をクロスオーバー法にて絶食下又は食後に、また、別の健康成人6例に1回15mgを絶食下に経口投与した場合、血中にはランソプラゾールの未変化体が主として検出され、他に代謝物も検出された。タケプロンは絶食下投与において速やかに吸収され、未変化体の血中濃度は約2時間後に最高血中濃度に達し、 C_{max} 及びAUCは投与量に比例して高値を示した。食後投与においては絶食下投与に比べ、 T_{max} は延長し、 C_{max} は低値を示したが、AUCにおいては大きな差はみられなかった。⁵⁹⁾

■血中濃度の推移



■薬物動態パラメータ

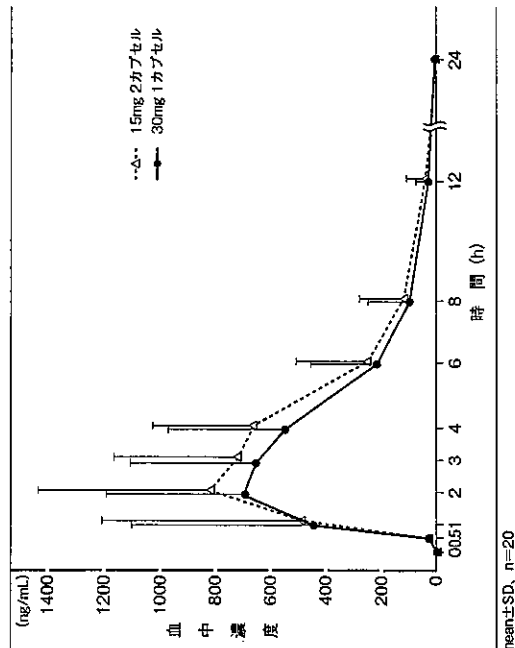
投与量	投与方法	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)
15mg	絶食下	2.2 $\pm$ 0.8	530 $\pm$ 267	1.37 $\pm$ 1.09	2,183 $\pm$ 2,195
30mg	絶食下	2.2 $\pm$ 0.4	1,038 $\pm$ 323	1.44 $\pm$ 0.94	3,890 $\pm$ 2,484
	食後	3.5 $\pm$ 0.8	679 $\pm$ 359	1.60 $\pm$ 0.90	3,319 $\pm$ 2,651

mean $\pm$ SD, n=6

◇カプセル15とカプセル30の生物学的同等性

健康成人20例にタケプロンカプセル15を2カプセル又はカプセル30(1号カプセル)を1カプセルをクロスオーバー法で絶食下にて1回経口投与した時の未変化体の血中濃度は、下記の通りであり、生物学的に同等であると判断された。

■血中濃度の推移



■薬物動態パラメータ

投与製剤	投与カプセル数	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)
カプセル15	2カプセル	1,140±561	3,892±3,079
カプセル30	1カプセル	1,127±481	3,490±2,283

mean±SD, n=20

(承認時資料：1992年10月)

◇3号カプセルと1号カプセルの生物学的同等性

ランソプラゾールの代謝型がEM (Extensive Metabolizer) の健康成人48例に、1回30mg(3号カプセルあるいは1号カプセル)をクロスオーバー法にて絶食下に経口投与した時の未変化体の薬物動態パラメータは下記の通りであり、3号カプセルと1号カプセルは生物学的に同等であることが確認された。

■薬物動態パラメータ

投与製剤	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)
3号カプセル	907±334	2,444±1,080
1号カプセル	1,022±442	2,475±1,241

mean±SD, n=48

[生物学的同等性の確認方法]

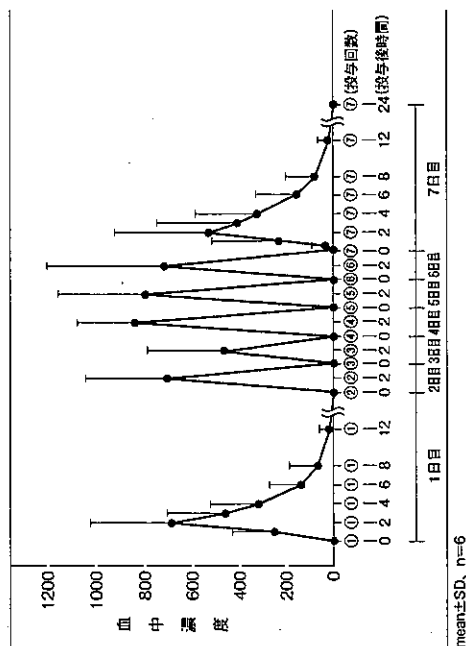
両剤投与後のランソプラゾール未変化体血中濃度の実測値に基づくAUC₀₋₂₄、C_{max}の常用対数変換後の平均値の差の両側信頼区間(信頼係数：90%)がlog(0.8)～log(1.25)の範囲にあるとき両剤は生物学的に同等であると判断した。

(承認時資料：2004年1月)

◇反復投与時の血中濃度

健康成人6例にタケプロン1回30mgを1日1回絶食下に7日間経口投与した時の未変化体の血中濃度は下記の通りであった。⁵⁹⁾

■血中濃度の推移



■薬物動態パラメータ

測定日	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)
第1日目	2.0±0.0	690±328	1.54±0.99	2,406±1,606
第7日目	1.8±0.4	552±387	1.55±0.86	2,342±2,183

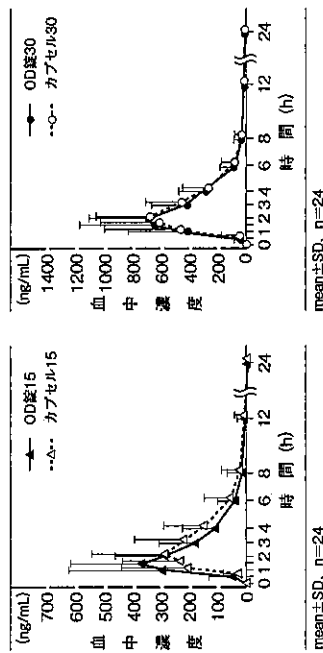
mean±SD, n=6

2) タケプロンOD錠での検討

◇タケプロンOD錠とタケプロンカプセルの生物学的同等性

ランソプラゾールの代謝型がEM (Extensive Metabolizer) の健康成人24例に、タケプロンOD錠15又はタケプロンカプセル15を、また、別の健康成人24例に、タケプロンOD錠30又はタケプロンカプセル30(1号カプセル)をそれぞれクロスオーバー法にて、絶食下に単回経口投与した時の未変化体の血中濃度は下記のとおりで、OD錠とカプセルは生物学的に同等であることが確認された。

■血中濃度の推移



■薬物動態パラメータ

投与剤	投与量	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)
OD錠15	15mg	474±254	1,105±1,101
カプセル15	15mg	443±232	1,136±1,186
OD錠30	30mg	993±384	2,217±1,270
カプセル30	30mg	949±362	2,224±1,203

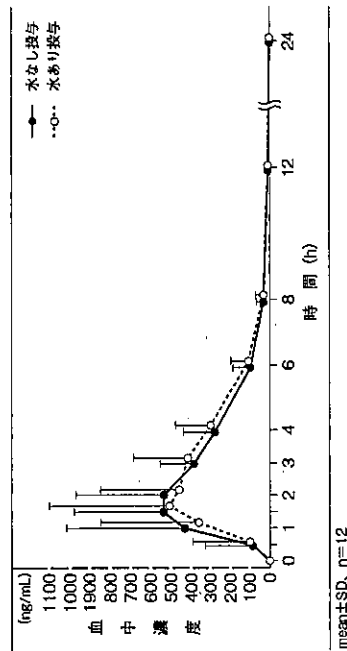
mean±SD, n=24

(承認時資料：2002年3月)

◇水なしで服用した時と水と共に服用した時の薬物動態に及ぼす影響

ランソプラゾールの代謝型がEM (Extensive Metabolizer) の健康成人12例に、タケプロンOD錠30をクロスオーバー法にて、唾液のみで嚥下した時(水なし投与)と水150mLと共に服用した時(水あり投与)の未変化体の血中濃度は下記のとおりで、水なし投与と水あり投与でランソプラゾールの薬物動態に大きな違いはないと考えられた。

■血中濃度の推移



■薬物動態パラメータ

投与方法	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)
水なし	852±451	2,004±974
水あり	831±457	2,019±1,160

mean±SD, n=12

(承認時資料：2002年3月)

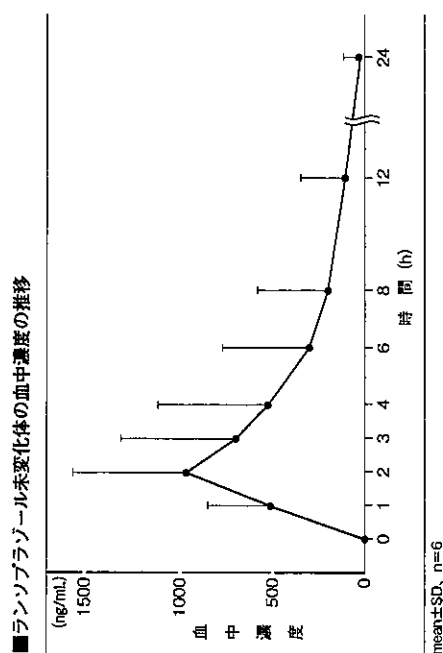
◇口腔粘膜からの吸収性

ランソプラゾールの代謝型がEM (Extensive Metabolizer) の健康成人12例に、タケプロンOD錠30をクロスオーバー法にて、朝食下にて、水15mLで経口投与した時(嚥下投与時)の血中濃度と朝食下に水なしで口腔内に2分間含んだ後、飲み込まずに唾液と共に回収した時(回収投与時)の唾液中の回収率及び血中濃度を測定した結果、回収投与時に投与したタケプロンはほぼ完全に唾液中に回収され(唾液中の回収率100.8±2.3%)、本剤の口腔粘膜からの吸収はないと判断された。

(承認時資料：2002年3月)

3) ランゾプラゾール、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン併用時の血中濃度
 ◇単回投与時の血中濃度

健康成人6例にランゾプラゾール1回30mg、アモキシシリン水和物 (AMPC) 1回1,000mg (力価) 及びクラリスロマイシン (CAM) 1回400mg (力価) の3剤を絶食下で同時に経口投与した時のランゾプラゾール未変化体の血中濃度は、下記のとおりであった。なお、3剤併用時の3剤各々の血中濃度は、単独投与時の血中濃度とほぼ同様の推移を示した。



■ランゾプラゾール未変化体の薬物動態パラメータ

T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)
1.7±0.5	1,104±481	1.88±1.88	5,218±6,284

mean±SD, n=6

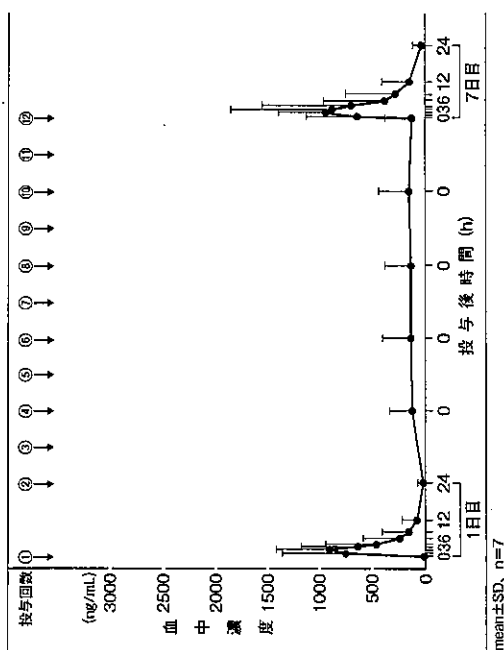
(承認時資料：2000年9月)

注意：本剤の承認用法・用量はV-2-1の項参照

◇反復投与時の血中濃度

健康成人7例にランゾプラゾール1回30mg、アモキシシリン水和物 (AMPC) 1回1,000mg (力価) 及びクラリスロマイシン (CAM) 1回400mgを第1日目及び第7日目は1日1回絶食下に、第2～6日目は朝食後及び夕食後に経口投与した時のランゾプラゾール未変化体の血中濃度は下記のとおりで、蓄積性に問題はないと考えられた。

■ランゾプラゾール未変化体の血中濃度の推移



■ランゾプラゾール未変化体の薬物動態パラメータ

測定日	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)
第1日目	1.6±0.5	1,019±447	1.69±1.37	4,630±4,835
第7日目	1.9±0.9	1,374±678	1.94±1.72	5,516±5,869

mean±SD, n=7

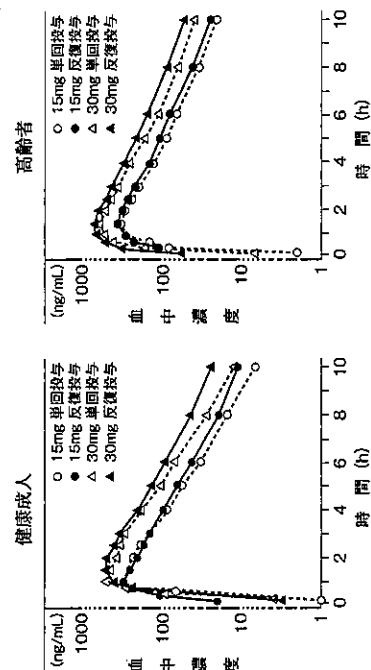
(承認時資料：2000年9月)

(2) 高齢者における血中濃度

【外国人データ】

健康成人 (年齢: 29 ~ 54 歳, 平均 38.0 歳) 12 例及び健康な高齢者 (60 ~ 78 歳, 平均 64.8 歳) 12 例にランソプラゾール 1 回 15mg または 30mg を 1 日 1 回絶食下にて 7 日間経口投与した時の第 1 日目及び第 7 日目の未変化体の血中濃度は下記のとおりで、高齢者で血中からのクリアランスの低下にともなう $T_{1/2}$ の延長及び AUC の増加がみられた。⁹²⁾

■血中濃度の推移



mean, n=12

■薬物動態パラメータ

対象	投与量	投与日	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)
健康成人	15mg	第1日目	1.15±0.39	413±199	1.32±0.51	950±593
		第7日目	1.29±0.74	396±209	1.44±0.62	1,012±855
	30mg	第1日目	1.48±0.99	750±331	1.26±0.43	1,763±1,056
高齢者	15mg	第1日目	1.46±0.65	739±415	1.39±0.58	2,074±1,466
		第7日目	1.46±0.53	449±150	1.90±0.92*	1,334±673*
	30mg	第1日目	1.35±0.34	429±134	2.19±1.23**	1,483±720*
	30mg	第1日目	1.56±0.94	773±248	1.93±0.81*	2,678±1,144*
		第7日目	1.13±0.47	946±311	2.07±0.85*	2,862±1,085*

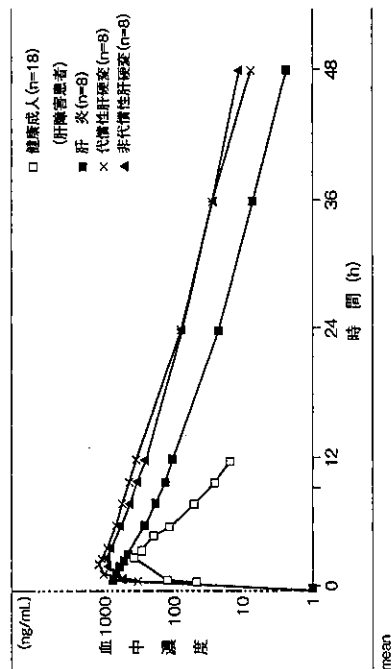
mean±SD, n=12. *: 健康成人との間に有意差あり, #: 第1日目との間に有意差あり, ANOVA

(3) 肝障害患者における血中濃度

【外国人データ】

健康成人 18 例及び肝障害患者 24 例 (肝炎 8 例, 代償性肝硬変 8 例, 非代償性肝硬変 8 例) にランソプラゾール 1 回 30mg を絶食下に経口投与した時の未変化体の血中濃度は、健康成人に比べ $T_{1/2}$ の有意な延長及び肝硬変患者での AUC の有意な増加がみられた。⁹³⁾

■血中濃度の推移



■薬物動態パラメータ

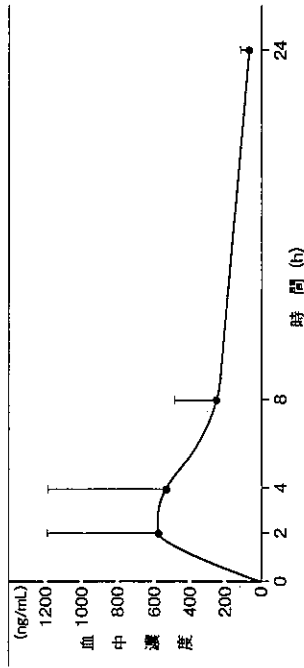
対象	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)
健康成人 (n=18)	1.5±0.5	1,033±408	1.4±0.8	2,67±1.73
肝障害患者	1.4±0.6	1,080±658	3.2±2.1*	5,20±5.44
肝炎 (n=8)	2.1±0.5	1,440±280	6.1±1.5**	11.7±3.24**
代償性肝硬変 (n=8)	2.1±0.6	1,140±385	7.1±2.5**	10.7±6.03**

mean±SD. *: p<0.01, **: p<0.001 (vs. 健康成人, ANOVA)

(4) 腎障害患者における血中濃度

高度腎不全の消化性潰瘍患者7例（血液透析患者5例、保存期高度腎不全患者2例）にタケブロン1回30mgを経口投与した時の未変化体の血中濃度は、健康成人と比べ差はなく、投与24時間後には血中からほぼ消失した。⁹⁴⁾

■血中濃度の推移

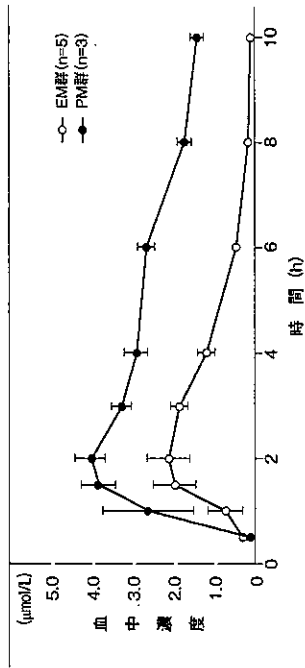


mean±SD, n=7

(5) CYP2C19の遺伝子型をEM、PMに分けた血中濃度

健康成人8例をランソプラゾールの代謝型からEM (Extensive Metabolizer) 群5例、PM (Poor Metabolizer) 群3例に分けて、タケブロン30mgを絶食下に単回経口投与した時の未変化体の血中濃度は下記のとおりであった。⁹⁵⁾

■血中濃度の推移



mean±SE

■ランソプラゾール未変化体の薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₁₀ (μmol·h/L)	C _{max} (μmol/L)	T _{1/2} (h)
EM群 (n=5)	8.24±1.65	2.71±0.39	1.80±0.20
PM群 (n=3)	24.7±1.03**	4.51±0.31*	3.61±0.33**

mean±SE, ** : p<0.01, * : p<0.05, unpaired t-test

1-4 中毒域

該当資料なし

1-5 食事・併用薬の影響

制酸剤との併用時の血中濃度

〔外国人データ〕

健康成人12例にランソプラゾール1回30mgを絶食下単独又は制酸剤（水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム）と同時に経口投与した時の血中濃度は、制酸剤の同時投与により、ランソプラゾールのC_{max}が有意に低下した。⁹⁶⁾

■薬物動態パラメータ

投与時期	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)
絶食下単独投与	1.5±0.5	1,151±344	1.6±0.9	2,982±1,780
制酸剤同時投与	1.6±0.6	842±447*	1.4±0.6	2,595±1,970
制酸剤投与1時間後投与	1.7±0.6	1,070±340	1.3±0.5	2,983±1,706

mean±SD, n=12, * : p<0.01 (vs.絶食下単独投与, ANOVA)

なお、食事の影響についてはⅦ-1-3の項参照。

1-6 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

2-1 コンパートメントモデル

1 コンパートメントモデルで解析した。

2-2 吸収速度定数

健康成人6例にタケブロン1回15mgを絶食下に、また、30mgを絶食下又は食後に経口投与した時の吸収速度定数は、それぞれ1.71±0.71h⁻¹、1.80±0.97h⁻¹、0.97±0.49h⁻¹であった。

（承認時資料：1992年10月）

〔外国人データ〕

中国の健康成人18例をランソプラゾールの代謝型からEM群9例、PM群9例に分けてランソプラゾール30mgを絶食下に単回経口投与した時の吸収速度定数は、EM群0.92±0.41h⁻¹、PM群1.27±1.12h⁻¹であった。⁹⁷⁾

2-3 バイオアベイラビリティ

ランソプラゾールの代謝型がEMの健康成人18例に、1回30mgをクロスオーバー法にて、静脈内投与又は経口投与した時のAUCからみたバイオアベイラビリティは66.2%であった。

（タケブロン静注用承認時資料：2006年10月）

2-4 消失速度定数

健康成人6例にタケブロン1回15mgを絶食下に、また、30mgを絶食下又は食後に経口投与した時の消失速度定数は、それぞれ $0.72 \pm 0.35\text{h}^{-1}$ 、 $0.64 \pm 0.32\text{h}^{-1}$ 、 $0.61 \pm 0.44\text{h}^{-1}$ であった。

(承認時資料：1992年10月)

〔外国人データ〕

中国の健康成人18例をランソプラゾール代謝型からEM群9例、PM群9例に分けてランソプラゾール30mgを絶食下に単回経口投与した時の消失速度定数は、EM群 $0.38 \pm 0.10\text{h}^{-1}$ 、PM群 $0.17 \pm 0.02\text{h}^{-1}$ であった。⁹⁷⁾

2-5 クリアランス

健康成人6例にタケブロン15mgを絶食下に、また、30mgを絶食下あるいは食後に単回経口投与したときのクリアランスは、それぞれ $217.7 \pm 149.3\text{mL/min}$ 、 $180.8 \pm 123.0\text{mL/min}$ 、 $354.9 \pm 410.9\text{mL/min}$ であった。

(承認時資料：1992年10月)

〔外国人データ〕

健康成人12例にランソプラゾール1回30mgを絶食下又は制酸剤と同時に経口投与した時のクリアランス (Cl/F) は、それぞれ $13.3 \pm 6.8\text{L/h}$ 、 $19.7 \pm 16.5\text{L/h}$ であった。⁹⁸⁾

〔外国人データ〕

中国の健康成人18例をランソプラゾールの代謝型からEM群9例、PM群9例に分けてランソプラゾール30mgを絶食下に単回経口投与した時のクリアランス (Cl/F) は、EM群 $16.55 \pm 6.38\text{L/h}$ 、PM群 $3.58 \pm 1.00\text{L/h}$ であった。⁹⁷⁾

2-6 分布容積

健康成人6例にタケブロン15mgを絶食下に、また、30mgを絶食下あるいは食後に単回経口投与したときのみかけの分布容積は、それぞれ $17.2 \pm 6.9\text{L}$ 、 $16.5 \pm 3.5\text{L}$ 、 $37.1 \pm 41.1\text{L}$ であった。

(承認時資料：1992年10月)

〔外国人データ〕

健康成人12例にランソプラゾール1回30mgを絶食下又は制酸剤と同時に経口投与した時の分布容積 (Vd/F) は、それぞれ $24.1 \pm 8.0\text{L}$ 、 $31.8 \pm 23.2\text{L}$ であった。⁹⁸⁾

〔外国人データ〕

中国の健康成人18例をランソプラゾールの代謝型からEM群9例、PM群9例に分けてランソプラゾール30mgを絶食下に単回経口投与した時の分布容積 (V/F) は、EM群 $47.56 \pm 21.6\text{L}$ 、PM群 $23.59 \pm 7.59\text{L}$ であった。⁹⁷⁾

2-7 血漿蛋白結合率

(参考) [in vitro]

ヒト血清に *in vitro* で添加した [^{14}C] ランソプラゾールの蛋白結合率 (超遠心法) は $97.7 \sim 99.4\%$ であった。⁹⁸⁾

3. 吸収

(参考) [マウス、ラット、イヌ]

◇吸収部位 (ラット)

[^{14}C] ランソプラゾールを幽門結紮ラットの胃内又は十二指腸内に投与して ^{14}C の血漿中濃度を測定した結果、主として小腸から吸収された。⁹⁸⁾

◇吸収経路 (ラット)

[^{14}C] ランソプラゾールを空腸ループ形成ラットのループ内に投与すると、2時間で投与した放射能の58%が門脈経由で吸収された。 [^{14}C] ランソプラゾールを腸管ろう形成ラットに経口投与すると、 ^{14}C のリンパ液中への吸収率は、24時間で投与量の0.4%にすぎなかった。

これらの結果から、ラットに経口投与したランソプラゾールは小腸から門脈を介して吸収されることが確認された。⁹⁸⁾

◇吸収率 (マウス、ラット、イヌ)

[^{14}C] ランソプラゾールを経口及び静脈内投与した時の ^{14}C のAUC比から、吸収率はマウスで28%、ラットで37%、イヌで63%と計算された。⁹⁸⁾

4. 分布

4-1 血液-腸門通過性

(参考) [ラット]

ラットに [^{14}C] ランソプラゾールを経口投与した時、脳への移行が示されている。⁹⁸⁾

4-2 血液-胎盤門通過性

(参考) [ラット]

妊娠20日目のラットに [¹⁴C] ランソプラゾール 2mg/kg を経口投与した時、投与30分、2時間、6時間後の ¹⁴C は胎児の血漿中に検出され、その濃度はいずれの時点においても母動物血漿中濃度より高かった。⁹⁸⁾ ¹⁴C は羊水中にも移行したが、その濃度は胎盤中濃度より低く、胎児への移行は主に胎盤を介して行われるものと考えられた。⁹⁹⁾

■胎児への移行性

試料	成分	濃度 (μg/mL or g)			
		30分	2時間	6時間	
母動物血漿	総 ¹⁴ C	0.52±0.19	0.16±0.03	0.10±0.00	
	未変化体	0.11	0.01	<0.01	
	代謝物	0.41	0.15	0.10	
胎盤	総 ¹⁴ C	0.42±0.18	0.22±0.06	0.19±0.03	
羊水	総 ¹⁴ C	0.04±0.02	0.18±0.07	0.26±0.06	
胎児血漿	総 ¹⁴ C	1.00±0.34	0.84±0.29	0.54±0.11	
	未変化体	0.70	0.30	0.12	
	代謝物	0.30	0.54	0.42	
胎児組織	総 ¹⁴ C	0.48±0.19	0.48±0.15	0.36±0.06	

mean±SD, n=3

4-3 乳汁への移行性

(参考) [ラット]

出産14日目のラットに [¹⁴C] ランソプラゾール 2mg/kg を経口投与した時、¹⁴C は血漿中よりも高い濃度で乳汁中へ移行した。⁹⁸⁾

■乳汁中への移行性

試料	成分	濃度 (μg/mL or g)			
		30分	2時間	6時間	
血漿	総 ¹⁴ C	0.33±0.04	0.14±0.04	0.08±0.03	
	未変化体	0.04	0.01	<0.01	
	代謝物	0.29	0.13	0.08	
乳汁	総 ¹⁴ C	0.58±0.09	0.52±0.05	0.48±0.05	
	未変化体	0.04	0.01	0.01	
	代謝物	0.54	0.51	0.47	

mean±SD, n=4

4-4 嚢液への移行性

該当資料なし

4-5 その他の組織への移行性

(1) 胃粘膜への移行性

(参考) [ラット]

ラットに [¹⁴C] ランソプラゾール 2mg/kg を静脈内投与した時、¹⁴C は胃粘膜に血漿中よりも高い濃度で移行し、これらの組織中濃度は持続性を示した。⁹⁸⁾

■胃粘膜への移行性

組織	時間	組織内濃度 (μg/mL or g)			
		総 ¹⁴ C	未変化体	代謝物M-I	代謝物M-II
血漿	0.25	1.42±0.06	0.06	0.02	0.07
	2	0.15±0.03	0.01	<0.01	<0.01
	4	0.08±0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	6	0.08±0.02	<0.01	<0.01	<0.01
胃粘膜	0.25	5.17±0.33	1.00	2.68	0.19
	2	3.71±0.12	0.04	2.01	0.43
	4	3.13±0.55	0.05	1.46	0.82
	6	2.32±0.26	0.03	0.84	0.86

mean±SD, n=3

(2) 胃粘膜壁細胞への移行性

(参考) [ラット]

ラットに [³H] ランソプラゾール 10mg/kg を経口投与した時、³H は胃粘膜壁細胞に選択的に取り込まれ、壁細胞内の現象銀粒子は投与8時間後で最も多く、24時間後も存在した。⁹¹⁾

■胃壁細胞への取り込み (ラジオオートグラフの銀粒子の計測)

投与後の時間	壁細胞1個当たりの平均銀粒子数	Dumrt's test
1時間	29.1±9.0	p<0.01
8時間	43.5±7.7	
24時間	27.6±12.6	p<0.01

mean±SD, n=2, 1匹当たり15個の壁細胞の現象銀粒子を顕微鏡下で計測

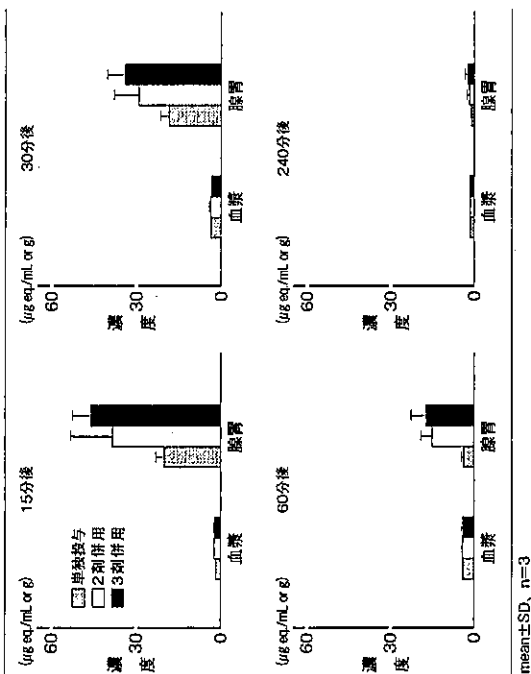
(3) アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの胃組織への移行性に及ぼすランソゾールの影響

ランソールの影響

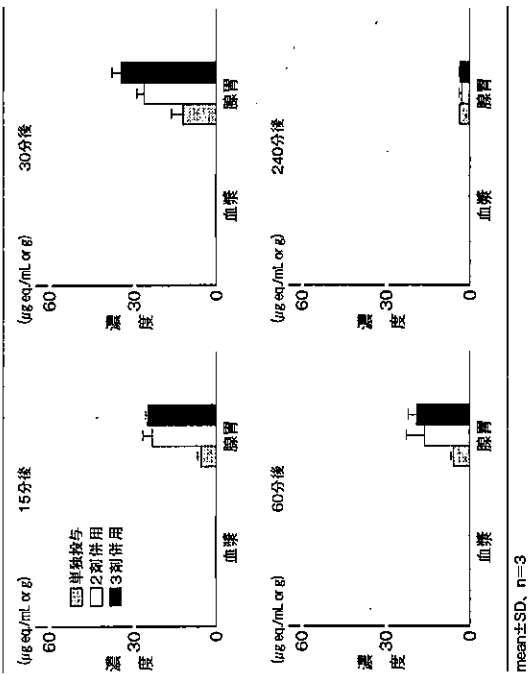
(参考) [ラット]

ラットに $[^{14}\text{C}]$ アモキシシリン水和物 (AMPC) 10mg/kg 及び $[^{14}\text{C}]$ クラリスロマイシン (CAM) 5mg/kg を単独又はランソゾールなどと併用し、経口投与した時、 $[^{14}\text{C}]$ AMPC 及び $[^{14}\text{C}]$ CAM 濃度は血漿中濃度に比べて著しく高い胃 (腸胃) 組織中濃度を示した。更に、併用投与により、いずれも単独投与時に比べて高い値を示した。この併用効果は2剤併用群と3剤併用群で差異が認められなかったことから、胃 (腸胃) 組織中の $[^{14}\text{C}]$ AMPC⁹⁹⁾ 又は $[^{14}\text{C}]$ CAM 濃度の上昇¹⁰⁰⁾ は、ランソゾールの併用によるものと考えられた。

■ AMPC の胃 (腸胃) 組織への移行性に及ぼすランソゾールの影響



■ CAM の胃 (腸胃) 組織への移行性に及ぼすランソゾールの影響



- a) 単独投与群: ラットにランソゾールの基剤を4日間経口投与後、最終投与1時間後に $[^{14}\text{C}]$ AMPC 10mg/kg あるいは $[^{14}\text{C}]$ CAM 5mg/kg を経口投与
- b) 2剤併用投与群: ラットにランソゾール 10mg/kg を4日間経口投与後、最終投与1時間後に $[^{14}\text{C}]$ AMPC 10mg/kg あるいは $[^{14}\text{C}]$ CAM 5mg/kg を経口投与
- c) 3剤併用投与群: ラットにランソゾール 10mg/kg を4日間経口投与後、最終投与1時間後に $[^{14}\text{C}]$ AMPC 10mg/kg と CAM 5mg/kg あるいは $[^{14}\text{C}]$ CAM 5mg/kg と AMPC 10mg/kg を同時に経口投与

(4) 各組織への移行性

(参考) [ラット]

ラットに $[^{14}\text{C}]$ ランソプラゾール 2mg/kg を経口投与した時、 ^{14}C は投与5分で各組織に移行し、それらの濃度は30分後に、甲状腺では6時間後にピークになった。ピーク時点における濃度は胃壁で最も高く、ついで腸壁、肝臓、甲状腺、腎臓、副腎、血漿の順で、精巣、脳、眼球で最も低かった。⁹⁸⁾

■各組織への移行性

組織	5分	30分	2時間	6時間	24時間
血漿	<0.01	0.12±0.03	0.05±0.01	0.06±0.01	0.01±0.00
脳	<0.01	0.01±0.01	0.01±0.01	0.01±0.01	<0.01
脊髄	<0.01	0.02±0.01	0.01±0.00	0.01±0.01	<0.01
下垂体	0.03±0.02	0.07±0.02	0.03±0.00	0.03±0.01	0.01±0.01
眼	<0.01	0.01±0.01	0.01±0.00	0.01±0.00	<0.01
ハート	0.01±0.00	0.10±0.02	0.04±0.01	0.04±0.02	0.03±0.01
顎下腺	<0.01	0.06±0.02	0.02±0.01	0.02±0.01	0.01±0.00
甲状腺	0.15±0.16	0.24±0.09	0.48±0.14	1.19±0.72	0.57±0.15
胸腺	<0.01	0.04±0.01	0.01±0.01	0.02±0.01	<0.01
心臓	<0.01	0.06±0.02	0.02±0.01	0.02±0.01	0.01±0.00
肺	0.08*	0.09*	0.04±0.02	0.06±0.01	0.02±0.00
肝臓	0.17±0.09	1.28±0.33	0.39±0.10	0.42±0.11	0.10±0.01
脾臓	<0.01	0.04±0.01	0.02±0.01	0.02±0.01	0.01±0.01
膵臓	<0.01	0.10±0.03	0.03±0.01	0.03±0.03	0.01±0.00
副腎	0.01±0.01	0.12±0.06	0.05±0.01	0.05±0.02	0.04±0.01
腎臓	0.01±0.01	0.46±0.18	0.16±0.04	0.18±0.04	0.03±0.01
精巣	<0.01	0.01±0.01	0.01±0.00	0.01±0.01	<0.01
骨格筋	<0.01	0.03±0.01	0.01±0.01	0.01±0.01	<0.01
脂肪組織	<0.01	0.03±0.01	0.03±0.01	0.02±0.02	<0.01
胃壁	2.71±0.25	4.18±1.79	0.73±0.07	0.52±0.07	0.06±0.02
腸壁	0.50±0.06	1.56±0.50	0.55±0.09	0.74±0.09	0.10±0.02

mean±SD, n=3, * : 2例の平均値

5. 代謝

5-1 代謝部位及び代謝経路

◇代謝部位

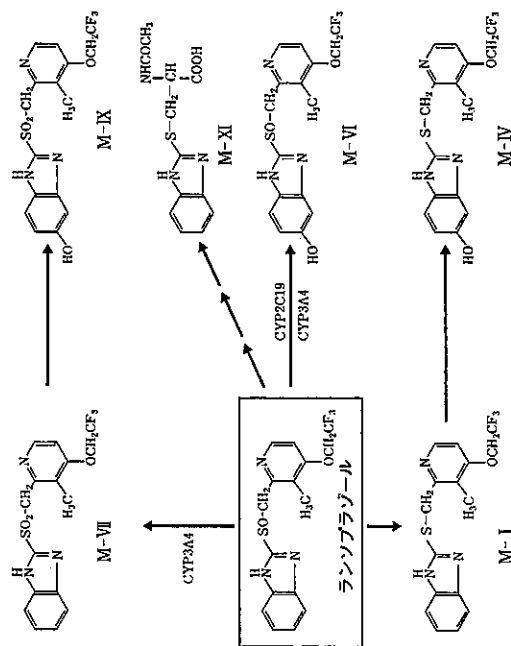
(参考) [in vitro, ラット]

主として肝臓、一部腸内細菌によって代謝される。¹⁰¹⁾

◇代謝経路

ヒトでは下記の代謝経路が推定されている。

■ランソプラゾールの主な推定代謝経路



(タケブロン静注用承認時資料：2006年10月)

5-2 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

◇ CYP の分子種

(参考) [in vitro]

主として CYP2C19、CYP3A4 により代謝される。¹⁰²⁾

◇ 肝薬物代謝酵素系に対する作用

(参考) [in vitro, ラット]

ラットの肝ミクロソームを抽出し、ランソプラゾール (60、300、1500 µg/g 肝臓) を *in vitro* で添加すると、60 µg/g 以上の濃度でアミノピリン *N*-脱メチル化とアニンリン 4-水酸化の活性を低下させ、また、300 又は 1500 µg/g の濃度では *p*-ニトロアニソール-*O*-脱メチル化と *p*-ニトロフェノール-グルグルクロニルトランスフェラーゼの活性を低下させた。

ラットにランソプラゾール (15、50、150 mg/kg) を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した場合、50 mg/kg 以上の投与量で *p*-ニトロフェノール-グルグルクロニルトランスフェラーゼ活性の上昇が、また、150 mg/kg の投与では *p*-ニトロアニソール-*O*-脱メチル化活性の上昇、シトクロム P450 とシトクロム *b*₅ 量を増加した。

ランソプラゾールはラットにおいて *in vitro* では肝薬物代謝酵素の阻害作用を、反復経口投与した場合には誘導作用を示した。⁹⁸⁾

5-3 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

5-4 代謝物の活性の有無及び比率

(参考) [ラット、イヌ]

ヒトにおける主たる血中代謝物である M-VI 及び M-VII の酸分泌抑制作用及び抗潰瘍作用はほとんどないか極めて弱く、ランソプラゾール投与時の薬効は主としてランソプラゾール自身によるものと考えられた。¹⁰³⁾

5-5 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6. 排泄

6-1 排泄部位及び経路

(参考) [ラット、イヌ]

ラットに [¹⁴C] ランソプラゾール 2 mg/kg を経口投与した時の排泄は、72 時間でほぼ終了し、投与した ¹⁴C の 18 % が尿に、81 % が糞便中に排泄された。呼吸への排泄はみられなかった。イヌに [¹⁴C] ランソプラゾール 2 mg/kg を経口投与した時の排泄も 72 時間でほぼ終了し、12 % が尿に、84 % が糞便中に排泄された。

[¹⁴C] ランソプラゾールを胆管ろう形成ラットの十二指腸内に投与した場合、24 時間で投与量の 60 % が胆汁中に排泄された。ラットの放射性胆汁を別のラットの十二指腸内に投与した場合、投与した ¹⁴C の胆汁、尿への排泄率は 24 時間でそれぞれ 21 % と 24 % であった。したがって、胆汁へ排泄された ¹⁴C の一部は腸肝循環を行うことが確認された。⁹⁹⁾

6-2 排泄率

(1) タケブロン単投与時の尿中排泄率

健康成人 6 例にタケブロン 1 回 15 mg を絶食下に、また、1 回 30 mg を絶食下又は食後に経口投与した時の尿中には、ランソプラゾールの未変化体は検出されず、すべて代謝物であり、それらを合計した投与後 24 時間までの尿中排泄率は 13.1 ~ 23.0 % であった。また、1 回 30 mg を絶食下で 7 日間経口投与した時の尿中排泄率は、各日はば一定で、最終投与後 24 時間までの排泄率は 19.6 % と、第 1 日目の排泄率 (16.1 %) に比べ大きな差はなかった。⁵⁹⁾

■ 単回投与時の 24 時間累積尿中排泄率 (%)

投与量	投与方法	M-VI	M-IV	M-IX	合計
15mg	絶食下	15.1±7.4	6.3±3.1	1.6±0.4	23.0±8.5
30mg	絶食下	9.2±6.7	4.1±1.7	1.1±0.4	14.3±7.1
	朝食後	7.1±4.3	5.3±3.2	0.7±0.3	13.1±6.5

mean±SD, n=6

(2) ランソプラゾール、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン併用時の尿中排泄

健康成人 6 例にランソプラゾール 1 回 30 mg、アモキシシリン水和物 1 回 1,000 mg (力価) 及びクラリスロマイシン 1 回 400 mg (力価) の 3 剤を絶食下に同時に経口投与した時の尿中には、ランソプラゾールの未変化体は検出されず、全て代謝物であり、それらを合計した投与後 24 時間までの尿中排泄率は 16.4 % であった。また、健康成人 7 例にランソプラゾール 1 回 30 mg、アモキシシリン水和物 1 回 1,000 mg (力価) 及びクラリスロマイシン 1 回 400 mg (力価) を第 1 日及び第 7 日目は 1 日 1 回絶食下に、第 2 ~ 6 日目は朝食後及び夕食後に経口投与した場合、最終投与後 24 時間までの排泄率は 17.2 % と、第 1 日目の排泄率 (14.5 %) に比べ大きな差はなかった。

■ 単回投与時の 24 時間累積尿中排泄率 (%)

投与方法	M-VI	M-IV	M-IX	合計
絶食下	9.3±2.7	6.5±2.2	0.6±0.3	16.4±4.9

mean±SD, n=6

(承認時資料：2000 年 9 月)

6-3 排泄速度

健康成人6例にタケプロン1回15mgを絶食下に、また、1回30mgを絶食下又は食後に経口投与した時の投与10時間までの排泄量は、24時間排泄量のそれぞれ89.7%、86.6%、89.7%であった。⁵⁹⁾

7. 透析等による除去率

◇血液透析

週3回の維持血液透析療法施行中の慢性腎不全患者8例にタケプロン1回30mgを1日1回7日間朝食後に経口投与し、4時間透析による除去率を検討した。その結果、投与2日目の血液透析開始2.5時間後の血漿中濃度は、体外循環回路の動脈側212.6±142.0ng/mLに対し、静脈側214.2±146.0ng/mL、開始3.5時間後では動脈側233.6±53.9ng/mL、静脈側252.2±54.0ng/mLと透析による除去は認められなかった。¹⁰⁴⁾

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

- (1) 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者
- (2) アタザナビル硫酸塩、リルピビルリン塩酸塩を投与中の患者〔相互作用〕の項参照)

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

- 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の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。
非ステロイド性抗炎症薬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
関節リウマチ、変形性関節症等における疼痛管理等のために非ステロイド性抗炎症薬を長期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
(1) 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。
(2) 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。
(3) 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。
(4) 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。

留意点

1) 胃MALTリンパ腫

①ヘリコバクター・ピロリ除菌療法の実施となる胃MALTリンパ腫は限局期 (Laguna国際会議分類のstage IもしくはII) 症例です。進行期症例におけるヘリコバクター・ピロリ除菌療法の実施は確立されていません。

②ヘリコバクター・ピロリ除菌療法が報告されていることや、除菌療法による長期間の寛解維持については有効性が不明確であるため、ヘリコバクター・ピロリ除菌療法後も経過観察を十分に行い、必要に応じて適切な追加治療を行うてください。

③除菌療法後も定期的な受診をするよう患者さんにご指導ください。

2) 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)

①ITPの治療にあたっては、厚生労働省薬治性疾患研究事業「血液凝固異常症に関する調査研究班」による「成人ITP治療ガイドライン (2004年版)」¹⁰⁵⁾ をご参照ください。

②上記ガイドラインでは、ヘリコバクター・ピロリ除菌療法の実施例は、ヘリコバクター・ピロリ陽性の原則として18歳以上の血小板数が1万/μLを超える慢性ITP症例です。除菌療法の副作用 (発熱、消化器症状、出血傾向の悪化など) に注意し、除菌療法を行うことが望ましいとされています。

③除菌療法後も定期的な受診をするよう患者さんにご指導ください。

3) 早期胃癌に対する内視鏡的治療法

- ①ヘリコバクター・ピロリ根絶療法が行われた症例は限定されており、長期的な予後についての情報は不明です。ヘリコバクター・ピロリ根絶療法後も内視鏡検査等による定期的な観察を行ってください。
- ②除腫瘍療法後も定期的な受診をするよう患者さんにご指導ください。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

全製剤共通

逆流性食道炎の維持療法において、1日1回30mgの投与は、1日1回15mg投与中に再発した例など15mgでは効果が不十分な場合に限る。

OD錠の場合

本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。〔適用上の注意〕の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2) 肝障害のある患者〔本剤の代謝、排泄が遅延することがある。〕
- (3) 高齢者〔高齢者への投与〕の項参照

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍に使用する場合、長期的使用経験は十分でないため、維持療法には用いないことが望ましい。
- (3) 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に対し投与することとし、本来維持療法の必要のない患者に投与することのないよう留意すること。また、1日1回30mg又は15mgの投与により寛解状態が長期にわたって継続する症例で、減量又は投与中止により再発するおそれがないと判断される場合は1日1回15mgに減量又は中止すること。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。
- (4) 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考慮すること〔その他の注意〕の項参照。
- (5) 非びらん性胃食道逆流症の治療については、問診により胸やけ、呑酸等の酸逆流症が繰り返してみられること(1週間あたり2日以上)を確認のうえ投与すること。なお、本剤の投与が胃内、食道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ため、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) 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。

7. 相互作用

本剤は主として肝薬物代謝酵素CYP2C19又はCYP3A4で代謝される。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。

7-1 併用禁忌とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アザナビル硫酸塩 (レイアタップ)	アザナビル硫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アザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アザナビルの血中濃度が低下することがある。
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減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により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。

7-2 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が低下することがある。	本剤が肝薬物代謝酵素を誘導し、テオフィリンの代謝を促進することが考えられている。
タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。	本剤が肝薬物代謝酵素におけるタクロリムスの代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
ジゴキシン、メチルジゴキシン	左記薬剤の作用を増強する可能性がある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある。
イトラコナゾール、ゲフィチニブ、ボスチニブ水和物	左記薬剤の作用を減弱する可能性がある。併用は可能な限り避けること。	本剤の胃酸分泌抑制作用により左記薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
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とを考慮すること。	機序は不明である。
フェニトイン、ジアゼパム	左記薬剤の代謝、排泄が遅延することがある。	本剤が肝薬物代謝酵素を誘導し、フェニトイン、ジアゼパムの代謝を促進することがある。

解説

◇テオフィリンとの相互作用

健康成人男子7例(年齢:22~38歳)を対象に、タクロリムス30mgを1日1回11日間経口投与し、投与4日目と11日目にテオフィリン300mg(テオフィリン換算240mg)を同時に経口投与して、血漿中濃度・尿中濃度を測定した。

タクロリムス投与4日目ではテオフィリンのAUCの減少及びクリアランス(CLapp)の増加が、投与11日目では $T_{1/2\beta}$ 及びMRTの減少が認められた。

尿中のテオフィリン代謝物については投与4日目、11日目ともに3-methylxanthineの有意な増加(約20%)が認められており、タクロリムスの反復投与は肝薬物代謝酵素を誘導して、テオフィリンの代謝を促進することが示唆された。¹⁰⁶⁾

■テオフィリン単独及びタクロリムス併用時の薬物動態

	$T_{1/2\beta}$ (h)	AUC($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	MRT(h)	CLapp(L/h/kg)
単独投与時	8.01 $\pm$ 1.36	92.2 $\pm$ 14.0	11.4 $\pm$ 1.8	0.039 $\pm$ 0.006
4日目	6.92 $\pm$ 1.24	80.2 $\pm$ 17.4*	10.1 $\pm$ 1.9	0.046 $\pm$ 0.010*
11日目	7.07 $\pm$ 1.13**	87.2 $\pm$ 17.5	10.3 $\pm$ 1.5**	0.042 $\pm$ 0.007

mean $\pm$ SD, n=7 * : p<0.05, ** : p<0.005 (two-way ANOVA)

MRT : mean residence time, CLapp : apparent clearance

8. 副作用

8-1 副作用の概要

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、非びらん性胃腸道逆流症：承認時までの試験で2,295例中349例(15.2%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用はALT上昇(2.4%)、AST上昇(1.7%)であった(承認時)。製造販売後調査(非びらん性胃腸道逆流症を除く)で6,543例中141例(2.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用はALT上昇(0.6%)、AST上昇(0.4%)であった(再審査終了時点)。

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：承認時までの試験で339例中55例(16.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は便秘(4.1%)、下痢(3.2%)であった(承認時)。製造販売後調査で3,255例中60例(1.8%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢(0.7%)、悪心(0.1%)であった(再審査終了時点)。

非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制：承認時までの試験で223例中36例(16.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢(4.5%)、便秘(1.3%)であった(承認時)。製造販売後調査で3,302例中34例(1.0%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢(0.2%)、腹部不快感(0.1%)であった(再審査終了時点)。

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助：ランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与については、国内で行われた承認時までの試験で430例中217例(50.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用は軟便(13.7%)、下痢(9.1%)であった(承認時)。製造販売後調査で3,491例中318例(9.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢(3.6%)、軟便(2.1%)であった(再審査終了時点)。

また、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メトロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない(承認時)。

なお、外国で行われた試験(ランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はメトロニダゾールの3剤投与)では680例中239例(35.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

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・ピロリ感染胃炎におけるペリコバクター・ピロリの除菌の補助：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又はメトロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない(承認時)。

以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。

8-2 重大な副作用と初期症状

1) アナフィラキシー(全身発疹、顔面浮腫、呼吸困難等)(0.1%未満)があらわれることがあり、ショック(0.1%未満)を起こした例もあるので、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) 白血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血(0.1%未満)、また、顆粒球減少、血小板減少、貧血(0.1~5%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3) 黄疸、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う重篤な肝機能障害(0.1%未満)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) 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)(0.1%未満)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。

5) ヘリコバクター・ピロリの除菌に用いるアモキシシリン、クラリスロマイシンでは、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(0.1%未満)があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6) 間質性肺炎(0.1%未満)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)等があらわれた場合には、速やかに胸部X線等の検査を実施し、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

7) 間質性腎炎(頻度不明)があらわれ、急性腎不全に至ることもあるので、腎機能検査値(BUN、クレアチニン上昇等)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。

(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。

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。

8-3 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、非びらん性胃腸道逆流症、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、非ステロイド性抗炎症薬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

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
1) 過敏症 ^(注1)	発疹、蕁麻疹		多形紅斑
2) 皮膚			亜急性皮膚エリテマトーデス
3) 肝臓 ^(注2)	AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、γ-GTPの上昇		
4) 血液	好酸球増多		
5) 消化器	便秘、下痢、口渇、腹部膨満感、大腸炎(collagenous colitis等 ^(注3))を含む	悪心、嘔吐、食慾不振、腹痛、カンジダ症、味覚異常、口内炎	舌炎
6) 精神神経系	頭痛、眠気	うつ状態、不眠、めまい、振戦	
7) その他	発熱、総コレステロール、尿酸の上昇	女性化乳房 ^(注1) 、浮腫、倦怠感、舌・口唇のしびれ感、四肢のしびれ感、筋肉痛、脱毛	かすみ目、脱力感、関節痛、低アドレナリン血症、低マクファネン血症

発現頻度は承認時までの臨床試験又は製造販売後調査の結果に基づく。

注1) このような場合には投与を中止すること。

注2) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

注3) 下痢が継続する場合、collagenous colitis等が発現している可能性があるため、速やかに本剤の投与を中止すること。腸胃粘膜に線状潰瘍、びらん、腸出血等の異常が認められることがあるので、下血、血便が認められる場合には、適切な処置を行うこと。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

	5%以上	1~5%未満	1%未満
1) 消化器	軟便(13.7%)、下痢(9.1%)	味覚異常、腹部膨満感	悪心、嘔吐、腹痛、便秘、口内炎、舌炎、口渇、胸やけ、胃食道逆流、食欲不振
2) 肝臓 ^{注2)}		AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、γ-GTP、ビリルビンの上昇	
3) 血液 ^{注2)}		好中球減少、好酸球増多、白血球増多、貧血	血小板減少
4) 過敏症 ^{注1)}		発疹	痒疹
5) 精神神経系			頭痛、眠気、めまい、不眠、しびれ感、うつ状態
6) その他		トリグリセリド、尿酸の上昇、総コレステロールの上昇、低下、尿蛋白陽性、尿糖陽性	倦怠感

表中の頻度表示は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与の試験成績に基づく。

注1) このような場合には投与を中止すること。

注2) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

なお、外国で行われた試験で認められている副作用(頻度1%以上)は次のとおりである。

	5%以上	1~5%未満
1) 消化器	下痢(13.2%)、味覚異常(8.7%)	悪心、嘔吐、口内炎、腹痛、排便回数増加
2) 肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇
3) 過敏症		発疹
4) 精神神経系		頭痛、めまい

表中の頻度表示は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与の試験成績に基づく。

8-4 項目別副作用発現頻度及び臨床検査結果異常一覧

- (1) 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

■副作用の発現状況

承認時までの試験

	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	逆流性食道炎の維持療法に関する試験	合計
調査症例数	1,888	81	103	2,295
副作用発現症例数	235	7	33	349
副作用発現症例率(%)	12.4	8.6	32.0	15.2

製造販売後調査

	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	逆流性食道炎の維持療法	合計
調査症例数	6,260	283	6,543
副作用発現症例数	138	3	141
副作用発現症例率(%)	2.2	1.1	2.2

■種類別副作用発現頻度

- ◇胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群の承認時までの試験及び製造販売後調査

副作用の種類	発現例数(%)		副作用の種類	発現例数(%)	
	承認時までの調査	製造販売後の調査		承認時までの調査	製造販売後の調査
【皮膚・皮膚付属器障害】	13(0.69)	12(0.19)	【その他の特殊感覚障害】	1(0.05)	2(0.03)
日光皮膚炎	0	1(0.02)	味覚低下	0	1(0.02)
湿疹	0	1(0.02)	苦味	1(0.05)	1(0.02)
紫斑性発疹	0	1(0.02)	【精神障害】	3(0.16)	2(0.03)
痒疹	3(0.16)	1(0.02)	あぐび	0	1(0.02)
かゆみ	0	2(0.03)	眠気	2(0.11)	0
痒痒感	3(0.16)	0	不眠(症)	1(0.05)	1(0.02)
発疹	5(0.26)	4(0.06)	抑うつ状態	1(0.05)	0
皮膚疹	3(0.16)	2(0.03)	【消化器障害】	32(1.69)	24(0.38)
痒疹	0	1(0.02)	悪心	1(0.05)	1(0.02)
【中枢・末梢神経系障害】	3(0.16)	5(0.08)	嘔吐	0	1(0.02)
振戦	0	1(0.02)	口角炎	1(0.05)	0
頭痛	3(0.16)	2(0.03)	下痢	8(0.42)	9(0.14)
舌しびれ	0	1(0.02)	水様便	0	1(0.02)
下腹しびれ(感)	0	1(0.02)	軟便	1(0.05)	4(0.06)
めまい	1(0.05)	0	口渇	4(0.21)	2(0.03)
【自律神経系障害】	0	1(0.02)	胃膨満	1(0.05)	0
眠気(非過速性)	0	1(0.02)	食欲不振	0	1(0.02)
発汗	0	1(0.02)	吐血	1(0.05)	0
【聴覚・前庭障害】	2(0.11)	0	心窩部不快感	1(0.05)	0
耳鳴	2(0.11)	0	便失禁	0	1(0.02)

(%) 堆砌压送	(%) 堆砌压送

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後の調査	合計
便秘	13(0.69)	7(0.11)	20(0.25)
腹部膨満	0	2(0.03)	2(0.02)
腹部膨満感	2(0.11)	2(0.03)	4(0.05)
下血	1(0.05)	0	1(0.01)
残便感	1(0.05)	0	1(0.01)
食道炎病態	1(0.05)	0	1(0.01)
肝臓・胆嚢系障害	85(4.50)	51(0.81)	136(1.67)
ALP上昇	18(0.95)	11(0.18)	29(0.36)
LDH上昇	21(1.11)	7(0.11)	28(0.34)
AST(GOT)上昇	31(1.64)	29(0.46)	60(0.74)
ALT(GPT)上昇	45(2.38)	37(0.59)	82(1.01)
血清γグロブリン上昇	5(0.26)	5(0.08)	10(0.12)
血清γグロブリン陽性	1(0.05)	0	1(0.01)
LAP上昇	4(0.21)	3(0.05)	7(0.09)
γ-GTP上昇	17(0.90)	9(0.14)	26(0.32)
代謝系障害	39(2.07)	8(0.13)	47(0.58)
AG比異常	1(0.05)	0	1(0.01)
高カリウム血症	3(0.16)	0	3(0.04)
空室時QT延長症候群	4(0.21)	0	4(0.05)
高コレステロール血症	11(0.58)	6(0.10)	17(0.21)
高尿酸血症	0(0.03)	0	0
低クロール血症	1(0.05)	0	1(0.01)
低コレステロール血症	3(0.16)	1(0.02)	4(0.05)
血清総蛋白減少	2(0.11)	0	2(0.02)
尿酸陽性	1(0.05)	0	1(0.01)
血清アルブミン低下	3(0.16)	0	3(0.04)
高コレロール血症	1(0.05)	1(0.02)	2(0.02)
内分泌障害	0	1(0.02)	1(0.01)
女性化乳房	0	1(0.02)	1(0.01)
男性乳房増大	0	1(0.02)	1(0.01)
心・血管系障害(一般)	0	1(0.02)	1(0.01)
心不全悪化	0	1(0.02)	1(0.01)
心拍数・心リズム障害	0	1(0.02)	1(0.01)
脈拍数増加	1(0.05)	0	1(0.01)
血管(心臓外)障害	1(0.05)	0	1(0.01)
顔面発赤	1(0.05)	1(0.02)	2(0.02)
呼吸器系障害	1(0.05)	0	1(0.01)
咽頭痛	1(0.05)	0	1(0.01)
咳嗽	0	1(0.02)	1(0.01)
赤血球障害	18(0.95)	12(0.19)	30(0.37)
高ヘモグロビン血症	1(0.05)	0	1(0.01)

[臨床検査]	22(21.36)	1(0.35)	23(5.96)
血圧上昇	1(0.97)	0	1(0.26)

低コストで大量生産	3 (0.16)	1 (0.02)	4 (0.05)	Ⅲ中メッキ仕上げ	2 (0.11)	0	2 (0.02)
高品質で大量生産	0 (0.11)	0	0 (0.00)	四層メッキ加工	0 (0.11)	0	0 (0.00)

[illegible][illegible]

(承認時資料：2006年6月)

(2) 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

1) 承認時までの試験

■副作用発現状況

調査症例数	339
副作用発現症例数	55
副作用発現症例率(%)	16.2

2) 製造販売後調査

■副作用発現状況

調査症例数	3,255
副作用等の発現症例数	60
副作用等の発現症例率(%)	1.84

■種類別副作用発現頻度

副作用の種類	発現例数(%)	副作用の種類	発現例数(%)
【胃腸障害】	27(8.0)	【全身障害および投与局所効果】	1(0.3)
便秘	14(4.1)	胸部不快感	1(0.3)
下痢	11(3.2)	【代謝および栄養障害】	1(0.3)
メナ	1(0.3)	低カリウム血症	1(0.3)
結腸ポリプ	1(0.3)	【皮膚および皮下組織障害】	3(0.9)
皮膚	1(0.3)	皮膚および皮下組織障害	1(0.3)
口内炎	1(0.3)	発疹	1(0.3)
【肝臓障害】	3(0.9)	麻疹疹	1(0.3)
アレルギー性結膜炎	1(0.3)	【臨床検査】	22(6.5)
結膜出血	1(0.3)	血中AST増加	6(1.8)
貧血	1(0.3)	血中ALP増加	4(1.2)
【筋骨格系および結合組織障害】	1(0.3)	好酸球数増加	3(0.9)
変形性脊椎炎	1(0.3)	γ-GTP増加	2(0.6)
【血管障害】	1(0.3)	ALT(GPT)増加	1(0.3)
高血圧	1(0.3)	AST(GOT)増加	1(0.3)
【心臓障害】	1(0.3)	肝機能検査異常	1(0.3)
動悸	1(0.3)	肝酵素上昇	1(0.3)
【神経系障害】	4(1.2)	血中CPK増加	1(0.3)
意識消失	1(0.3)	血中マグネシウム増加	1(0.3)
錯覚	1(0.3)	血中原素増加	1(0.3)
体位性めまい	1(0.3)	尿球数増加	1(0.3)
頭痛	1(0.3)	白血球数減少	1(0.3)

承認時集計：2010年7月

■種類別副作用発現頻度

副作用等の種類	発現例数(%)	副作用等の種類	発現例数(%)
【感染症および寄生虫症】	1(0.03)	悪心	4(0.12)
感染性肺炎	1(0.03)	頸後痛・大腸炎	3(0.09)
【異性、悪性および原因不明の新生物(薬物およびポリプを含む)】	1(0.03)	口の感覚鈍麻	1(0.03)
リンパ腫	1(0.03)	軟便	7(0.22)
【代謝および栄養障害】	1(0.03)	【皮膚および皮下組織障害】	3(0.09)
【代謝および栄養障害】	1(0.03)	発疹	1(0.03)
糖尿病	1(0.03)	遅疹	1(0.03)
【精神障害】	1(0.03)	過敏性血管炎	1(0.03)
不安	1(0.03)	そう痒症	1(0.03)
【神経系障害】	5(0.15)	全身性皮膚疹	1(0.03)
活動性めまい	2(0.06)	【筋骨格系および結合組織障害】	1(0.03)
吐瀉異常	1(0.03)	骨節痛	1(0.03)
頭痛	1(0.03)	骨粗鬆症	1(0.03)
意識消失	1(0.03)	【腎および泌尿器障害】	1(0.03)
【耳および迷路障害】	1(0.03)	慢性腎不全	1(0.03)
突発性聴覚障害	40(1.23)	【一般全身障害および投与部位の反応】	2(0.06)
【胃腸障害】	1(0.03)	突然死	1(0.03)
腹部不快感	1(0.03)	口内炎	1(0.03)
腹部膨満	1(0.03)	【臨床検査】	3(0.09)
腹痛	1(0.03)	肝酵素上昇	1(0.03)
大腸炎	1(0.03)	グリコヘモグロビン増加	1(0.03)
便秘	2(0.06)	体重減少	1(0.03)
下痢	23(0.71)	【障害、中毒および処置合併症】	2(0.06)
肺炎	1(0.03)	転倒	1(0.03)
胃食道逆流性疾患	1(0.03)	腎臓骨折	1(0.03)
血便排泄	1(0.03)		

(再審査資料集計：2017年6月)

(3) 非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

1) 承認時までの試験

■副作用発現状況

調査症例数	223
副作用発現症例数	36
副作用発現症例率(%)	16.1

■種類別副作用発現頻度

副作用の種類	発現例数(%)	副作用の種類	発現例数(%)
【胃腸障害】	20(9.0)	【皮膚および皮下組織障害】	3(1.3)
下痢	10(4.5)	湿疹	2(0.9)
高ガストリン血症	5(2.2)	全身性麻疹	1(0.4)
便秘	3(1.3)	【良性、悪性および詳細不明の新生物 (腫瘍およびポリープを含む)】	1(0.4)
悪心	1(0.4)	卵巣新生物	1(0.4)
十二指腸炎	1(0.4)	【臨床検査】	8(3.6)
【肝臓障害】	1(0.4)	血中カルウム増加	2(0.9)
肝機能異常	1(0.4)	単球数減少	2(0.9)
【腎臓障害】	1(0.4)	γ-GTP増加	1(0.4)
高眼圧症	1(0.4)	血小板数減少	1(0.4)
【血管障害】	1(0.4)	血中ALP増加	1(0.4)
ほてり	1(0.4)	血中尿酸増加	1(0.4)
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	1(0.4)	好酸球数増加	1(0.4)
呼吸困難	1(0.4)	好中球数減少	1(0.4)
【耳および迷路障害】	1(0.4)		
耳鳴	1(0.4)		
【神経系障害】	2(0.9)		
眩暈	1(0.4)		
嗅覚減退	1(0.4)		

承認時集計：2010年8月

2) 製造販売後調査

■副作用発現状況

調査症例数	3,302
副作用等の発現症例数	34
副作用等の発現症例率(%)	1.03

■種類別副作用発現頻度

副作用等の種類	発現例数(%)	副作用等の種類	発現例数(%)
【感染症および寄生虫症】	1(0.03)	下痢	8(0.24)
気管支炎	1(0.03)	腸炎	1(0.03)
【良性、悪性および詳細不明の新生物 (腫瘍およびポリープを含む)】	1(0.03)	悪心	1(0.03)
結腸癌	1(0.03)	口腔粘膜水疱形成	1(0.03)
【精神障害】	1(0.03)	口内炎	1(0.03)
うつ病	1(0.03)	顕微鏡的大腸炎	1(0.03)
【神経系障害】	1(0.03)	軟便	2(0.06)
頸動脈硬化障害	1(0.03)	【皮膚および皮下組織障害】	4(0.12)
【心臓障害】	1(0.03)	湿疹	1(0.03)
心房細動	1(0.03)	多汗症	1(0.03)
心不全	1(0.03)	発疹	1(0.03)
心筋虚血	1(0.03)	全身紅斑	1(0.03)
【腎臓障害】	22(0.67)	【筋骨格系および結合組織障害】	2(0.06)
腹部不快感	4(0.12)	有粒性症	2(0.06)
上腹部痛	1(0.03)	【一般全身障害および投与部位の反応】	3(0.09)
大腸炎	1(0.03)	異常感	1(0.03)
便秘	2(0.06)	口渇	2(0.06)

(所蓄査資料集計：2017年6月)

(4) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

1) 国内で行われた試験及び製造販売後調査

■副作用発現状況

	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
調査症例数	430	3,491	3,921
副作用発現症例数	217	318	535
副作用発現症例率(%)	50.5	9.1	13.6

■種類別副作用発現割合

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
【感染症及び寄生虫症】	1(0.23)	1(0.03)	2(0.05)
白 癬	1(0.23)	0	1(0.03)
咽頭炎	0	1(0.03)	1(0.03)
【血液及びリンパ系障害】	0	2(0.06)	2(0.05)
好酸球増加症	0	1(0.03)	1(0.03)
【代謝及び栄養障害】	1(0.23)	3(0.09)	4(0.10)
食欲不振	1(0.23)	2(0.06)	3(0.08)
食欲減退	0	1(0.03)	1(0.03)
【精神障害】	2(0.47)	0	2(0.05)
うつ病	1(0.23)	0	1(0.03)
不眠症	1(0.23)	0	1(0.03)
【神経系障害】	20(4.65)	55(1.58)	75(1.91)
頭 痛	2(0.47)	0	2(0.05)
浮動性めまい	1(0.23)	1(0.03)	2(0.05)
味覚異常	15(3.49)	53(1.52)	68(1.73)
味覚減退	0	1(0.03)	1(0.03)
傾 眠	2(0.47)	2(0.06)	4(0.10)
【眼障害】	1(0.23)	0	1(0.03)
アレルギー性結膜炎	1(0.23)	0	1(0.03)
【心臓障害】	0	1(0.03)	1(0.03)
動 悸	0	1(0.03)	1(0.03)
【血管障害】	0	2(0.06)	2(0.05)
潮 紅	0	2(0.06)	2(0.05)
【呼吸器障害及びアレルギー】	1(0.23)	2(0.06)	3(0.08)
咽喉頭疼痛	1(0.23)	2(0.06)	3(0.08)
【胃腸障害】	112(26.05)	232(6.65)	344(8.77)
腸 炎	1(0.23)	0	1(0.03)
出血性腸炎	0	1(0.03)	1(0.03)
食道炎	1(0.23)	1(0.03)	2(0.05)
逆流性食道炎	2(0.47)	5(0.14)	7(0.18)
逆 秘	4(0.93)	2(0.06)	6(0.15)
下 痢	38(8.84)	123(3.52)	161(4.11)
腹部不快感	1(0.23)	0	1(0.03)

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
痒疹症	3(0.70)	5(0.14)	8(0.20)
発 疹	9(2.09)	15(0.43)	24(0.61)
全身性皮膚疹	0	2(0.06)	2(0.05)
全身紅斑	0	2(0.06)	2(0.05)
全身性痒疹症	0	1(0.03)	1(0.03)
【腫瘍系及び結合組織障害】	2(0.47)	0	2(0.05)
四肢不快感	2(0.47)	0	2(0.05)
【腎及び泌尿器障害】	1(0.23)	0	1(0.03)
蛋白尿	1(0.23)	0	1(0.03)
【生殖系及び乳房障害】	0	1(0.03)	1(0.03)
乳房痛	0	1(0.03)	1(0.03)
【全身骨及び骨格系障害】	5(1.16)	4(0.11)	9(0.23)
熱 感	0	1(0.03)	1(0.03)
悪 寒	1(0.23)	0	1(0.03)
倦怠感	1(0.23)	2(0.06)	3(0.08)
末梢性浮腫	0	1(0.03)	1(0.03)
口 瘡	3(0.70)	0	3(0.08)
【臨床検査】	112(26.05)	30(0.86)	142(3.62)
血中LDH増加	13(3.02)	4(0.11)	17(0.43)
血中ALP増加	8(1.86)	3(0.09)	11(0.28)
好酸球数増加	3(0.70)	0	3(0.08)
好酸球数減少	18(4.19)	0	18(0.46)
ヘマトクリット減少	2(0.47)	0	2(0.05)
ヘモグロビン減少	4(0.93)	1(0.03)	5(0.13)
リッパ球数減少	6(1.40)	0	6(0.15)
リッパ球数増加	5(1.16)	0	5(0.13)
単球数増加	3(0.70)	0	3(0.08)

承認時集計：2000年9月
再審査資料集計：2008年3月

8-5 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

該當資料なし

8-6 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

◇禁忌
本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者

◇慎重投与
薬物過敏症の既往歴のある患者

◇重大な副作用
アナフィラキシー（全身発疹、顔面浮腫、呼吸困難等）があらわれることがあり、ショックを起こした例もあるので、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。

◇その他の副作用
発疹、痒痒が認められた場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与
一般に高齢者では腎分泌能は低下しており、その仙生理機能の低下でもあるので低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

10. 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まわると判断される場合にのみ投与すること。〔動物試験（ラット）において胎児血漿中濃度は母動物の血漿中濃度より高いことが認められている。⁹⁸⁾ また、ウサギ（経口30mg/kg/日）で胎児死亡率の増加が認められている。¹¹³⁾ なお、ラットにランソプラゾール（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。〕

(2) 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。〔動物試験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。⁹⁸⁾ いる。

クラリスロマイシン500mg(力価)-2回を14日間又は10日間

クラリスロマイシン250mg (力価) - 2回/日 7日間

メトプロロール400mg・2回を7日間

※: ランゾラゾール(I)、アモキシシリン水和物(A)、メロニダゾール(M)の3剤投与

1. The first step is to identify the problem or question that needs to be answered. This involves understanding the context and the specific requirements of the task.

— 46 —

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

全製剤共通

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。]

OD錠の場合

服用時：本剤は舌の上のせ唾液を浸潤させ舌で軽くつぶし、崩壊後唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。

15. その他の注意

- (1) ラットに52週間強制経口投与した試験で、50mg/kg/日群（臨床用量の約100倍）において1例に良性の精巣間細胞腫が認められている。^{110）}さらに、24ヵ月間強制経口投与した試験で、15mg/kg/日以上以上の群において良性の精巣間細胞腫の発生増加が、また、5mg/kg/日以上以上の群において胃のカルチノイド腫瘍が認められており、加えて、雌ラットの15mg/kg/日以上及び雄ラットの50mg/kg/日以上以上の群において網膜萎縮の発生頻度の増加が認められている。精巣間細胞腫及び網膜萎縮については、マウスのがん原性試験、イヌ、サルの毒性試験では認められず、ラットに特有な変化と考えられる。
- (2) ラットにランソプラゾール（15mg/kg/日以上）、アモキシシリン水和物（2,000mg/kg/日）を4週間併用経口投与した試験、及びイヌにランソプラゾール（100mg/kg/日）、アモキシシリン水和物（500mg/kg/日）、クラリスロマイシン（25mg/kg/日）を4週間併用経口投与した試験で、アモキシシリン水和物を単独あるいは併用投与した動物に結晶尿が認められているが、結晶はアモキシシリン水和物が排泄後に析出したものであり、体内で析出したものではないことが確認されている。
- (3) 本剤の長期投与中に良性の胃ポリープを認めたとの報告がある。
- (4) 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。
- (5) 非びらん性胃食道逆流症の治療において、食道内酸逆流の高リスクである中高齢者、肥満者、裂孔ヘルニア所見ありのいずれにも該当しない場合には本剤の治療効果が得られにくいことが臨床試験により示されている。
- (6) 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リスクは、ヘリコバクター・ピロリ感染陽性及び加齢により高まる可能性のあることが臨床試験により示唆されている。

(7) 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。

(8) 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。

(9) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意：ランソプラゾール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、¹³C-尿素呼吸試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼吸試験による除菌判定を行う場合には、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。

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

1-1 薬効薬理試験 (Ⅶ. 薬効薬理に関する項目) 参照)

1-2 副次的薬理試験 該当資料なし

1-3 安全性薬理試験

(1) ランソプラゾールの一般薬理作用

ランソプラゾールの一般薬理作用を各種動物を用いて検討した。

1) 一般症状、中枢及び体性神経系に対する作用

マウス (1,000mg/kg、経口投与) で軽度の全身の筋緊張の低下、マウス (30～300mg/kg、経口投与) で自発運動量の減少、ペンタバルビタールの1時間前処置でマウス (30～300mg/kg、経口投与) 及びラット (100mg/kg、経口投与) で睡眠時間の延長、24時間前処置でマウス (300mg/kg、経口投与) で睡眠時間の短縮がみられた。

ペンタバルビタール睡眠時間に対する作用のうち、睡眠時間の増強作用は肝臓の薬物代謝酵素阻害、睡眠時間の短縮作用は薬物代謝酵素誘導によるもので、中枢及び体性神経系に対しては特定の作用を有していないものと考えられた。¹⁰⁷⁾

2) 循環器系、自律神経系、腎機能及び消化器系に対する作用

モルモット肺動脈に対する作用、高用量 (10^{-4} mol/L) で左心房の収縮力の軽度の増加と右心房の自然拍動数の軽度の減少及び拍出平滑筋に対して、高用量 (10^{-4} mol/L) で軽度の抑制作用がみられたが、その他は明らかな作用を示さなかった。¹⁰⁷⁾

3) ホルモンに対する作用

ラット (150mg/kg/日、4週間経口投与) で、血清及び精巣中テストステロンの低値、血清及び下垂体中LHの高値が認められた。この血清テストステロンの低値は、50～500mg/kg/日を1又は2週間経口投与したラットにおけるhCG負荷試験でも認められた。また、*in vitro*において3.2µg/mL以上の濃度で精巣間細胞のテストステロン合成抑制作用を示した。抗アンドロゲン及びエストロゲン作用は認められなかった。

(承認時資料：1992年10月)

(2) ランソプラゾール、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン併用時の一般薬理作用

マウスにおけるランソプラゾール/アモキシシリン水和物 (AMPC) /クラリスロマイシン (CAM) [50/500/200mg/kg] の併用経口投与では、嘔みつき反応の軽度を抑制以外に明らかな作用はみられなかった。

麻酔イヌにおけるランソプラゾール/AMPC/CAM [100/500/25mg/kg] の併用十二指腸内投与では、投与直後から一過性に心拍数、血圧、左心室収縮期圧及び左心室dP/dt maxの軽度増加並びに心電図QT間隔の軽度短縮がみられたが、いずれも60分以内に回復した。また、投与終了後60及び90分に軽度の血圧低下が観察されたが、その他のパラメータについてはいずれの群においても明らかな作用はみられなかった。

(承認時資料：2000年9月)

1-4 その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

2-1 単回投与毒性試験

(1) ランソプラゾールの単回投与毒性試験

(LD₅₀、mg/kg)¹⁰⁸⁾

動物種	マウス		ラット	
	♂	♀	♂	♀
投与経路 経口	>5,000	>5,000	>5,000	>5,000

(2) ランソプラゾール、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン併用時の単回投与毒性試験

ラットにランソプラゾール/アモキシシリン水和物 (AMPC) /クラリスロマイシン (CAM) [2,000/2,000/1,000あるいは2,000mg/kg] を単回併用経口投与した結果、いずれもAMPCあるいはCAMに起因すると考えられる変化のみがみられた。

イヌにランソプラゾール/AMPC/CAM [2,000/500/500mg/kg] を単回併用経口投与した結果、ランソプラゾール、AMPCあるいはCAMに起因すると考えられる変化のみがみられた。また、併用投与により新たに重篤な変化がみられなかったことから、併用投与により急性毒性が増悪することはないと判断された。

(LD₅₀、mg/kg)

動物種	ラット		イヌ	
	♂、♀		♂、♀	
投与経路 経口	ランソプラゾール/AMPC/CAM >2,000/2,000/2,000	ランソプラゾール/AMPC/CAM >2,000/500/500		

(承認時資料：2000年9月)

2-2 反復投与毒性試験

(1) ランソプラゾールの反復投与毒性試験

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無影響量 (mg/kg/日)
ラット	4週間*	経口	15, 50, 150	15
	13週間 ¹⁰⁹⁾	経口	5, 15, 50	15
	13週間*	経口	50 (回復性試験)	
	26週間*	経口	2, 10, 50	2
	52週間 ¹¹⁰⁾	経口	1.5, 5, 15, 50	1.5
イヌ	4週間*	経口	30, 100, 300	30
	13週間 ¹¹¹⁾	経口	5, 15, 50	5
	26週間*	経口	2, 10, 50	10
	52週間 ¹¹²⁾	経口	1.5, 5, 15, 50	5

1) 胃への影響

ラットでは、4及び13週試験で壁細胞の空胞化又は肥大並びに主細胞分泌顆粒の好酸性増加がみられ、13、26及び52週試験においてはさらに主細胞の肥大及び壊死並びに好酸性細胞の増加が認められている。これらの変化は休薬によって消失する回復性の変化であることが13週間投与回復性試験で確認されている。26及び52週試験では、上記所見に加えて胃低酸症の拡張と扁平上皮の増生が認められている。

イヌでは、4週試験より壁細胞の空胞化が、さらに4及び13週試験においては壁細胞の増死が認められている。

以上の諸変化は、本薬の薬理作用に由来したものであると考えられる。即ち、壁細胞の空胞化は、本薬が壁細胞からの酸分泌を著しく抑制することから壁細胞の受容体に絶えず分泌刺激が加わり、壁細胞が刺激状態に保たれることにより分泌細管が拡張したものと考えられる。好酸性細胞の増加は、ECL細胞の増加と考えられ、これは、本薬の持続的酸分泌抑制による高ガストリン血症に基づく変化と考えられる。

2) 血中ガストリンへの影響

ラット及びイヌの13週試験でガストリンの高値や胃粘膜に肥厚が認められている。ラットの13週間投与回復性試験でもガストリンの高値、ガストリン産生細胞の肥大及び好酸性細胞の増加がみられているが、いずれの変化も休薬で回復している。

3) 末梢血及び骨髓への影響

末梢血の検査では、ラットの4、26及び52週試験、イヌの4、26及び52週試験において貧血が、イヌの4、26及び52週試験で白血球数の増加が認められている。骨髄では、イヌの4週試験で赤芽球系細胞数の減少と骨髄球系細胞数の増加が認められている。

4) 肝臓への影響

ラットでは、4週試験及び13週間投与回復性試験で、肝重量の増加が、これら両試験及び13週試験で、肝細胞の肥大や滑面小胞体の軽度増生が認められているが、いずれの変化も休薬で消失している。

イヌでは、4及び13週試験で滑面小胞体の増生が認められ、13週試験では他にALT (GPT) の高値が認められている。

5) その他の影響

ラットの4及び52週試験で体重増加の抑制、ラットの52週試験で摂餌量の増加が、また、イヌの4週試験の1例で自発運動の減少、体重・摂餌量の減少が、さらにイヌの13週試験で唾液分泌亢進、下痢、摂餌量の減少が認められている。

ラットの4、13、26及び52週試験で、ストレスに関連した変化と考えられる胸腺重量の減少と萎縮が認められている。13週間投与回復性試験でも同様の変化がみられているが、休薬4週間で回復している。

ラットの52週試験の50mg/kg/日群で精巢間細胞の過形成及び1例に良性の精巢間細胞腫が認められている。

(* : 承認時資料 : 1992年10月)

(2) ランゾプラゾール、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン併用時の反復投与毒性試験

ラットにランゾプラゾール50mg/kg/日、アモキシシリン水和物 (AMPC) 500mg/kg/日及びクラリスロマイシン (CAM) 200mg/kg/日を、それぞれ単投あるいは3剤併用して4週間経口投与した結果、いずれの投与群においても死亡例は認められなかった。併用により、一般症状観察では耳介の発赤、後肢の腫脹、軟便、腹部膨満、体重増加の抑制及び摂餌量の減少が、血液学的及び血液生化学的検査では網状赤血球数、アルブミン及びA/G比の低値が、肝薬物代謝酵素誘導検査ではアミノピリン-N-脱メチル化酵素活性及びアニリン水酸化酵素活性の高値が、剖検では胸腺の梗小化、盲腸内容物の暗黒化、盲腸の膨満及び腸胃粘膜の赤色化が、器官重量測定では胸腺重量の低値、盲腸重量の高値あるいは高値傾向、肝臓重量の高値、心臓重量の低値あるいは低値傾向及び副腎重量の高値が、病理組織学的検査では胃に主細胞の肥大及び好酸性化が、肝臓に肝細胞の肥大及び胆管上皮の空胞化、肺に泡沫細胞の浸潤、重量低値を伴う脾臓外造血の消失及び胃粘膜のうっ血がみられた。

これらの変化はいずれもランゾプラゾール、AMPCあるいはCAMに起因すると思われる変化であり、併用投与により新たに重篤な変化はみられなかったことから、3剤併用投与により毒性が増悪することはないと考えられた。

イヌにランゾプラゾール100mg/kg/日、AMPC 500mg/kg/日及びCAM 25mg/kg/日を、それぞれ単投あるいは3剤併用して4週間経口投与した結果、いずれの投与群においても死亡例は認められなかった。併用により、一般症状観察では嘔吐、結晶尿、着色尿、下痢及び糞中検体線物が、病理組織学的検査では胃の壁細胞の空胞化及び壊死が、尿検査では潜血が、血液生化学的検査ではトリグリセライドの高値がみられた。これらの変化はいずれもランゾプラゾール、AMPCあるいはCAMに起因すると思われる変化であり、併用投与により新たに重篤な変化はみられなかったことから、3剤併用投与により毒性が増悪することはないと考えられた。

(承認時資料 : 2000年9月)

2-3 生殖発生毒性試験

(1) ランゾプラゾールの生殖発生毒性試験

	動物種	投与量 (mg/kg/日)	無影響量 (mg/kg/日)	
			親動物	胎児・出生児
繁殖試験	ラット	5、15、50	15	>50
器官形成期投与試験	ラット	30、100、300	30	100
器官形成期投与試験	ウサギ	3、10、30	10	10
周産期及び授乳期投与試験	ラット	15、50、150	15	15

(投与経路は経口)

2-4 その他の特殊毒性

(1) 抗原性試験

マウス及びモルモットを用いた試験では抗原性は認められていない。114)

(2) 変異原性試験

1) ランゾプラゾールの変異原性試験

in vivo / in vitro 不定期 DNA 合成試験、細菌による復帰変異試験、培養細胞による遺伝子突然変異試験、培養細胞による染色体異常試験及びマウス小核試験において変異原性は認められていない。

(承認時資料：1992年10月)

2) ランゾプラゾール、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン併用時の変異原性試験

ランゾプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンを併用経口投与したマウスの小核試験において、小核の増加は認められていない。

(承認時資料：2000年9月)

(3) がん原性試験

マウスに15、75、150、300mg/kg/日、また、ラットに5、15、50mg/kg/日及び5、25、75、150mg/kg/日を各々24ヵ月間連日経口投与した試験では、ラットの15mg/kg/日以上150mg/kg/日以下の各々24ヵ月間連日経口投与した試験では、ラットの15mg/kg/日以上の群で、本薬による長期にわたる持続的なLH刺激の結果と考えられる良性的精巣間細胞腫の発生増加が、また、ラットの各群に、本薬の薬理作用に基づく持続的高ガストリン血症が原因と考えられる胃のカルチノイド腫瘍が認められた以外には、がん原性を示唆する所見は認められていない。

なお、雌ラットの15mg/kg/日以上及び雄ラットの50mg/kg/日以上以上の群で網膜萎縮の発生頻度の増加が認められたが、マウスのがん原性試験、イス、サルの毒性試験では認められず、ラットに特有な変化と考えられる。

(承認時資料：1992年10月)

観動物では、ラット及びウサギとも各試験の中あるいは高用量群で体重の増加抑制、摂餌量の減少が認められている。ラットの繁殖試験では、全群に胃重量の増加がみられたが、これは本薬の薬理作用に基づく血中ガストリンの増加に起因する変化と考えられる。この他にはラットの器管形成期投与試験の300mg/kg/日群で肝重量の増加が、ラットの繁殖試験の50mg/kg/日群の雄、ラットの器管形成期投与試験の300mg/kg/日群並びにラットの周産期及び授乳期投与試験の50及び150mg/kg/日群で胸腺重量の減少が認められている。ウサギの器管形成期投与試験の30mg/kg/日群では15例中1例が妊娠13日に死亡している。

胚及び胎児の観察では、ラットの器管形成期投与試験の300mg/kg/日群で胎児体重の軽度な低下及び頸肋の軽度な増加が、また、ウサギの器管形成期投与試験の30mg/kg/日群で胎児死亡の軽度な増加が認められている。これらの変化は、母動物における体重の増加抑制、摂餌量の減少などに起因した二次的な変化と考えられる。出生児の観察では、ラットの器管形成期投与試験の300mg/kg/日群で頸肋の軽度な増加が認められているが、これは母動物に対する影響に基づく二次的な変化と考えられる。ラットの周産期及び授乳期投与試験では、150mg/kg/日群で哺育期間中の生存率の軽度な低下、及び50mg/kg/日以上以上の群で哺育中期から離乳時までの児の体重増加抑制が認められている。観動物、胚及び胎児、出生児とも、各試験のいずれにおいても上記以外には特記すべき変化は認められていない。113)

(2) ランゾプラゾール、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン併用時の生殖発生毒性試験

器管形成期(妊娠6日～17日)のラットにランゾプラゾール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、それぞれ単独あるいは3剤併用して経口投与した結果、いずれの投与群においても母動物に死亡例は認められなかった。併用により、一般症状観察では糞便量の減少、軟便、投薬間前半に体重増加の抑制及び投薬期間を通じて摂餌量の低値がみられた。剖検では抗生物質の大量投与に起因したと考えられる盲腸膨満が、器管重量では盲腸重量の高値、胸腺及びカーカス重量の低値がみられた。しかし、黄体数及び着床数に投薬の影響はみられなかった。

胎児及び胎盤観察では、胎児体重の低値がみられたが、胚・胎児死亡率、生存胎児数、性比、胎盤・羊水及び胎児の外形に投薬の影響は認められなかった。内臓観察あるいは骨格観察においても、投薬の影響と考えられる異常あるいは変異は認められなかった。

以上の結果、3剤を併用投与すると、投薬の影響は増強されるが、胎児に対して致死作用あるいは催奇形作用は示さないと考えられた。

(承認時資料：2000年9月)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：タケブロンカプセル15・30、タケブロンOD錠15・30

注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ランソプラゾール 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

◇タケブロンカプセル

42ヵ月（外箱に表示の使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。）

◇タケブロンOD錠

36ヵ月（外箱に表示の使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

4－1 薬局での取り扱いについて

該当しない

4－2 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

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。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

◇タケブロンカプセル15

PTP包装：100カプセル（10カプセル×10）、140カプセル（14カプセル×10）、

500カプセル（10カプセル×50）、700カプセル（14カプセル×50）

バラ包装：500カプセル

◇タケブロンカプセル30

PTP包装：100カプセル（10カプセル×10）、500カプセル（10カプセル×50）

◇タケブロンOD錠15

PTP包装：100錠（10錠×10）、140錠（14錠×10）、500錠（10錠×50）、

700錠（14錠×50）

バラ包装：200錠

◇タケブロンOD錠30

PTP包装：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）、700錠（14錠×50）

バラ包装：200錠

7. 容器の材質

◇タケブロンカプセル

PTP包装：PTPシート、内袋、紙箱

バラ包装：褐色ガラス瓶、金属キャップ、紙箱

◇タケブロンOD錠

PTP包装：PTPシート、内袋、紙箱

バラ包装：ポリエチレン瓶、乾燥剤、ポリプロピレンキャップ、紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：スタンゾール、タイブロン、タビゾール、ランソプラゾール、ランソラール

同 効 薬：オメプラゾール、ラベプラゾールナトリウム 等

9. 国際誕生年月日

1990年12月31日（フランス）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
タケブロンカプセル15	1992年10月2日	20400AMZ01104
タケブロンカプセル30	1992年10月2日	20400AMZ01105
タケブロンOD錠15	2002年3月11日	21400AMZ00223
タケブロンOD錠30	2002年3月11日	21400AMZ00224

11. 薬価基準収載年月日

◇タケブロンカプセル15、30

1992年11月27日

◇タケブロンOD錠15、30

2002年6月14日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

項目	追加・変更等年月日	内容
効能・効果、用法・用量 追加	2000年9月22日 承認(カプセル15、30のみ)	胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリンとして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。
用法・用量 追加(下線部)	2000年12月12日 承認(全製剤共通)	○逆流性食道炎の場合 通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mgを1日1回経口投与する。なお、通常8週間までの投与とする。 さらに、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、1回15mgを1日1回経口投与するが、効果不十分の場合は、1日1回30mgを経口投与することができる。
効能・効果、用法・用量 追加	2006年6月15日 承認(カプセル15、OD錠15のみ)	非びらん性胃食道逆流症 通常、成人にはランソプラゾールとして1回15mg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。
用法・用量 追加(下線部)	2007年8月23日 承認(全製剤共通)	○胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合 (略) プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン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、成人にはランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリンとして1回750mg(力価)及びメトロニドゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。
効能・効果 追加	2010年6月18日 承認(全製剤共通)	胃MALTR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におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

項目	追加・変更等年月日	内容
効能・効果、用法・用量 追加	2010年7月23日 承認(カプセル15、OD錠15のみ)	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、成人にはランソプラゾールとして1回15mgを1日1回経口投与する。
効能・効果、用法・用量 追加	2010年8月20日 承認(カプセル15、OD錠15のみ)	非ステロイド性抗炎症薬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、成人にはランソプラゾールとして1回15mgを1日1回経口投与する。
効能・効果 追加	2013年2月21日 承認(全製剤共通)	ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日

2002年3月18日 (胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群)

2008年3月24日 (胃潰瘍又は十二指腸潰瘍における除菌の補助)

2008年6月17日 (再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法)

内容：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

2017年6月29日 (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)

2017年6月29日 (非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制)

内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

- ◇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
6 年 (1998 年 10 月 1 日満了)
- ◇胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
4 年 (2004 年 9 月 21 日満了)
- ◇再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法用法・用量
4 年 (2004 年 12 月 11 日満了)
- ◇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
4 年 (2014 年 7 月 22 日満了)
- ◇非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制
「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」における再審査
期間の残余期間 (2014 年 7 月 22 日満了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬 (あるいは投与) 期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販 売 名	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
タケプロンカプセル15	104531401	2329023M1020	612320549
タケプロンカプセル30	104532101	2329023M2026	612320550
タケプロンOD錠15	114962301	2329023F1020	610462010
タケプロンOD錠390	114963001	2329023F2027	610462011

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Ono S, et al. : Gastrointest Endosc. 2008 ; 68 : 624 [HB08K047]
- 2) Shiozawa E, et al. : J Gastroenterol Hepatol. 2009 ; 24 : 307 [HB09B167]
- 3) 大塚尚弘, 他 : 胃と腸. 2004 ; 39 : 277 [HB04E164]
- 4) Urakami Y, et al. : J Gastroenterol Hepatol. 2000 ; 15 : 1113 [HB10E434]
- 5) Nakamura T, et al. : J Gastroenterol. 2003 ; 38 : 921 [HB10E435]
- 6) 加藤俊幸, 他 : 胃と腸. 2007 ; 42 : 1217 [HB07K395]
- 7) 小野裕之, 他 : 胃と腸. 2002 ; 37 : 521 [HB02F088]
- 8) 目良清美 : 癌の臨床. 2004 ; 50 : 565 [HB04J129]
- 9) 西崎朗, 他 : 癌の臨床. 2004 ; 50 : 539 [HB04J127]
- 10) Hiyaama T, et al. : Oncol Rep. 2001 ; 8 : 289 [HB10E436]
- 11) Takenaka R, et al. : Helicobacter. 2004 ; 9 : 194 [HB04C207]
- 12) Nakamura S, et al. : Cancer. 2005 ; 104 : 532 [HB10E437]
- 13) Ohashi S, et al. : Scand J Gastroenterol. 2002 ; 37 : 279 [HB02E251]
- 14) 加藤俊幸, 他 : 胃と腸. 1999 ; 34 : 1345 [HB99L054]
- 15) Terai S, et al. : Tohoku J Exp Med. 2008 ; 214 : 79 [HB10E438]
- 16) 北台靖彦, 他 : 消化器科. 2004 ; 38 : 46 [HB04C140]
- 17) 炭田知直, 他 : 消化器科. 2009 ; 48 : 33 [HB09B406]
- 18) 森田憲一, 他 : Gastroenterol Endosc. 2003 ; 45 : 1881 [HB10E439]
- 19) Yeh HZ, et al. : J Gastroenterol Hepatol. 2003 ; 18 : 162 [HB10E440]
- 20) Nobre-Leitão C, et al. : Am J Gastroenterol. 1998 ; 93 : 732 [HB10E441]
- 21) Kim YS, et al. : J Gastroenterol. 2002 ; 37 : 17 [HB02D075]
- 22) Lévy M, et al. : J Clin Oncol. 2005 ; 23 : 5061 [HB10E442]
- 23) Yi ZH, et al. : Chin J Dig Dis. 2006 ; 7 : 12 [HB10E443]
- 24) Lee SK, et al. : World J Gastroenterol. 2004 ; 10 : 223 [HB10E444]
- 25) Diz-Louis Palomares MT, et al. : Rev Esp Enferm Dig. 2002 ; 94 : 674 [HB10E445]
- 26) Montalban C, et al. : Haematologica. 2001 ; 86 : 609 [HB10E446]
- 27) Chen LT, et al. : J Natl Cancer Inst. 2005 ; 97 : 1345 [HB10E447]
- 28) Levy M, et al. : Am J Gastroenterol. 2002 ; 97 : 292 [HB02H152]
- 29) Suzuki T, et al. : Am J Gastroenterol. 2005 ; 100 : 1265 [HB05F145]
- 30) Sato R, et al. : Arch Intern Med. 2004 ; 164 : 1904 [HB04K010]
- 31) Inaba T, et al. : Eur J Clin Invest. 2005 ; 35 : 214 [HB05C215]
- 32) Asahi A, et al. : Haematologica. 2006 ; 91 : 1436 [HB10E450]
- 33) Kodama M, et al. : Helicobacter. 2007 ; 12 : 36 [HB10E451]

34) Ando K, et al.: Int J Hematol. 2003 ; 77 : 239 [HB03F218]

35) Fujimura K, et al.: Int J Hematol. 2005 ; 81 : 162 [HB05C211]

36) Hashino S, et al.: Int J Hematol. 2003 ; 77 : 188 [HB03D446]

37) Ishiyama M, et al.: Int J Hematol. 2006 ; 83 : 147 [HB06C336]

38) Satake M, et al.: J Gastroenterol Hepatol. 2007 ; 22 : 2233 [HB10E452]

39) 野村昌作, 他: MHC. 2007 ; 14 : 201 [HB10E453]

40) 稲垣直子, 他: 臨床血液. 2007 ; 48 : 1145 [HB10E454]

41) 末盛晋一郎, 他: 川崎医学会誌. 2005 ; 31 : 243 [HB10E455]

42) Hino M, et al.: Ann Hematol. 2003 ; 82 : 30 [HB10E456]

43) Kohda M, et al.: Br J Haematol. 2002 ; 118 : 584 [HB02K201]

44) 加藤功大, 他: 日本消化器病学会雑誌. 2004 ; 101 : 1209 [HB04L042]

45) Ando T, et al.: Helicobacter. 2004 ; 9 : 443 [HB10E457]

46) Nomura S, et al.: Eur J Haematol. 2004 ; 72 : 304 [HB10E458]

47) 福山隆之, 他: 消化器科. 2005 ; 40 : 47 [HB05C243]

48) Rostami N, et al.: Am J Hematol. 2008 ; 83 : 376 [HB08F152]

49) Stasi R, et al.: Am J Med. 2005 ; 118 : 414 [HB10E662]

50) Jarque I, et al.: Br J Haematol. 2001 ; 115 : 1002 [HB10E459]

51) Scandellari R, et al.: Blood Coagul Fibrinolysis. 2009 ; 20 : 108 [HB10E460]

52) Fukase K, et al.: Lancet. 2008 ; 372 : 392 [HB08I246]

53) Nakagawa S, et al.: Aliment Pharmacol Ther. 2006 ; 24(Suppl.4): 214 [HB07A321]

54) Tashiro J, et al.: Dig Endosc. 2007 ; 19 : 167 [HB10E448]

55) Shiotani A, et al.: Digestion. 2008 ; 78 : 113 [HB09A129]

56) Kamada T, et al.: Aliment Pharmacol Ther. 2005 ; 21 : 1121 [HB05E039]

57) 早川誠, 他: 日本消化器内視鏡学会雑誌. 2001 ; 43(Suppl.2): 1731 [HB01J151]

58) Uemura N, et al.: Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1997 ; 6 : 639 [HB10E449]

59) 立野政雄, 他: 臨床医薬. 1991 ; 7 : 51 [HB91B145]

60) 竹本忠良, 他: 臨床成人病. 1991 ; 21 : 769 [HB91F064]

61) 木村健, 他: 第4回日本ヘリコバクター学会学術集会抄録集. 1998 ; 73 [HB99A441]

62) Schwartz H, et al.: Am J Gastroenterol. 1998 ; 93 : 584 [HB98F205]

63) Fennerty MB, et al.: Arch Intern Med. 1998 ; 158 : 1651 [HB98H242]

64) Mistewicz JJ, et al.: Gut. 1997 ; 41 : 735 [HB98D212]

65) Shimoyama T, et al.: J Gastroenterol. 2004 ; 39 : 927 [HB04K443]

66) 綿地真: Frontiers Gastroenterol. 2004 ; 9 : 264 [HB07F460]

67) 竹本忠良, 他: 臨床成人病. 1991 ; 21 : 743 [HB91F063]

68) 竹本忠良, 他: 臨床成人病. 1991 ; 21 : 975 [HB91C052]

69) 竹本忠良, 他: 臨床成人病. 1991 ; 21 : 995 [HB91C053]

70) 遠藤光夫, 他: 臨床成人病. 1999 ; 29 : 805 [HB99G117]

71) 遠藤光夫, 他: 臨床成人病. 1999 ; 29 : 959 [HB99H084]

72) Robinson M, et al.: Am Intern Med. 1996 ; 124 : 859 [HB96F148]

73) Sontag SJ, et al.: Am J Gastroenterol. 1996 ; 91 : 1758 [HB96J163]

74) Asaka M, et al.: Helicobacter. 2001 ; 6 : 254 [HB01K145]

75) 竹本忠良, 他: 臨床成人病. 1991 ; 21 : 327 [HB91C142]

76) 竹本忠良, 他: 臨床成人病. 1991 ; 21 : 613 [HB91F061]

77) Nagaya H, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1989 ; 248 : 799 [HB91I199]

78) Nagaya H, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1990 ; 252 : 1289 [HB91I198]

79) 長星秀明, 他: 日本臨牀. 1992 ; 50 : 26 [HB92A150]

80) 中尾雅文, 他: Helicobacter Research. 1997 ; 1 : 49 [HB98L261]

81) Cederbrant G, et al.: J Antimicrob Chemother. 1994 ; 34 : 1025 [HB00H173]

82) Satoh H, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1989 ; 248 : 806 [HB91I196]

83) Nagaya H, et al.: Jpn J Pharmacol. 1991 ; 55 : 425 [HB93C161]

84) 多田正弘, 他: 臨床成人病. 1991 ; 21 : 633 [HB91F062]

85) 杉山貢, 他: 消化器科. 1991 ; 14 : 183 [HB91I214]

86) 関口利和, 他: Therapeutic Research. 1991 ; 12 : 191 [HB91C138]

87) Inatomi N, et al.: Jpn J Pharmacol. 1991 ; 55 : 437 [HB93C162]

88) 小越和栄, 他: 薬理と治療. 1991 ; 19 : 333 [HB91E105]

89) 三澤正, 他: Therapeutic Research. 1991 ; 12 : 175 [HB91C139]

90) 木平健, 他: 日本消化器病学会雑誌. 1988 ; 85 : 2693 [HB94G131]

91) Sekiguchi M, et al.: Acta Histochem Cytochem. 1992 ; 25 : 405 [HB95C088]

92) Hussein Z, et al.: Br J Clin Pharmacol. 1993 ; 36 : 391 [HB94A071]

93) Delhotal-Landes B, et al.: Eur J Clin Pharmacol. 1993 ; 45 : 367 [HB94A067]

94) 山田明, 他: Therapeutic Research. 1996 ; 17 : 1423 [HB96E136]

95) Katsuki H, et al.: Eur J Clin Pharmacol. 1997 ; 52 : 391 [HB97I087]

96) Delhotal-Landes B, et al.: Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1991 ; 3 : 315 [HB95F108]

97) Hu YR, et al.: Acta Pharmacol Sin. 2004 ; 25 : 986 [HB04I027]

98) 三輪清, 他: 薬理と治療. 1990 ; 18 : 3413 [HB91I204]

99) Endo H, et al.: J Antimicrob Chemother. 2001 ; 47 : 405 [HB01E365]

100) Endo H, et al.: Antimicrob Agents Chemother. 2001 ; 45 : 3451 [HB02A198]

101) 小林卓郎, 他: 薬理と治療. 1990 ; 18 : 3437 [HB91I206]

102) Pearce RE, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1996 ; 277 : 805 [HB96F070]

103) 都富信博, 他: 薬理と治療. 1991 ; 19 : 477 [HB91D061]

104) 中尾俊之, 他: 新薬と臨牀. 1995 ; 44 : 45 [HB95A195]

- 105) 藤村欣吾, 他: 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
平成16年度 総括・分担研究報告書
血液凝固異常症に関する調査研究 (班長 池田康夫) 2005 : 16 [HB10F479]
- 106) Kokufu T, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1995 ; 48 : 391 [HB96J241]
- 107) 鬼頭剛, 他: 薬理と治療. 1990 ; 18 : 3507 [HB91C141]
- 108) 神子田武, 他: 薬理と治療. 1990 ; 18 (Suppl.10) : 2657 [HB91A153]
- 109) 阿部敏男, 他: 薬理と治療. 1990 ; 18 (Suppl.10) : 2663 [HB91A154]
- 110) Atkinson JE, et al. : 薬理と治療. 1990 ; 18 (Suppl.10) : 2713 [HB91A156]
- 111) 阿部敏男, 他: 薬理と治療. 1990 ; 18 (Suppl.10) : 2679 [HB91A155]
- 112) Atkinson JE, et al. : 薬理と治療. 1990 ; 18 (Suppl.10) : 2747 [HB91A157]
- 113) Schardin JL, et al. : 薬理と治療. 1990 ; 18 (Suppl.10) : 2773 [HB91A158]
- 114) 土井孝良, 他: 薬理と治療. 1990 ; 18 (Suppl.10) : 2785 [HB91A159]
- 115) Watanabe H, et al. : J Int Med Res. 2003 ; 31(5) : 362 [HB12K117]
- 116) Kodama M, et al. : J Gastroenterol. 2012 ; 47(4) : 394 [HB12G399]
- 117) Sung JJ, et al. : Gastroenterology. 2000 ; 119(1) : 7 [HB12K118]
- 118) Mazzoleni LE, et al. : Dig Dis Sci. 2006 ; 51(1) : 89 [HB06A298]
- 119) Vakil N, et al. : Aliment Pharmacol Ther. 2006 ; 24(1) : 55 [HB12K119]
- 120) Koskenpato J, et al. : Scand J Gastroenterol. 2002 ; 37(7) : 778 [HB12K120]
- 121) Erzin CN, et al. : Anatol J Clin Invest. 2008 ; 2(3) : 118 [HB12K121]
- 122) Milutinovic AS, et al. : Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003 ; 15(7) : 755 [HB12K122]
- 123) van der Schaar PJ, et al. : Dig Dis Sci. 2001 ; 46(9) : 1833 [HB12K123]

2. その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
ラソズプラゾールの経口剤は、米国、欧州各国で承認されている (2017年10月現在)。

2. 海外における臨床支援情報

	分 類
FDAの分類: Pregnancy Category	B (2016年10月)
オーストラリアの分類: Category	B3 (2016年5月)

参考: 分類の概要

FDAの分類

B : Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women.

オーストラリアの分類

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

医薬品インタビュフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

プロトンポンプ阻害剤
パリエット®錠5mg
パリエット®錠10mg
パリエット®錠20mg
 ラベプラゾールナトリウム製剤

Pariet®

剤形	規制区分	規格・含量	一般名	製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	開発・製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	医薬情報担当者の連絡先	問い合わせ窓口
フィルムコティング錠(腸溶錠)	処方箋医薬品 注意：医師等の処方箋により使用すること	パリエット錠5mg： 1錠中ラベプラゾールナトリウム5mg含有 パリエット錠10mg： 1錠中ラベプラゾールナトリウム10mg含有 パリエット錠20mg： 1錠中ラベプラゾールナトリウム20mg含有	和名：ラベプラゾールナトリウム 洋名：Rabeprazole Sodium	錠5mg 製造販売承認年月日：2014年12月26日 薬価基準収載年月日：2015年2月24日 発売年月日：2015年2月26日	錠10mg・錠20mg 製造販売承認年月日：1997年10月14日 薬価基準収載年月日：1997年12月12日 発売年月日：1997年12月12日	製造販売元：エーザイ株式会社 販売元：EAファーマ株式会社	EAファーマ株式会社 ぐすり相談 TEL：0120-917-719 医薬関係者向けホームページ http://www.eapharma.co.jp	

本IFは2017年9月改訂のバリエット錠5mg・パリエット錠10mgの添付文書、及び2017年9月改訂のバリエット錠20mgの添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビュフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を基に更なる詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対応している。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビュフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビュフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとっても薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFに掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を集約する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切かつ審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビュフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自ら評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

(IFの様式)

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

I. 概要に関する項目	11. 力価	10
1. 開発の経緯	12. 混入する可能性のある夾雑物	10
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	10
14. その他		10
II. 名称に関する項目		
1. 販売名		3
(1) 和名		3
(2) 洋名		3
(3) 名称の由来		3
2. 一般名		3
(1) 和名 (命名法)		3
(2) 洋名 (命名法)		3
(3) ステム		3
3. 構造式又は示性式		3
4. 分子式及び分子量		3
5. 化学名 (命名法)		3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号		3
7. CAS登録番号		4
III. 有効成分に関する項目		
1. 物理化学的性質		5
(1) 外観・性状		5
(2) 溶解性		5
(3) 吸水性		5
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点		5
(5) 酸塩基解離定数		5
(6) 分配係数		5
(7) その他の主な示性値		5
2. 有効成分の各種条件下における安定性		6
3. 有効成分の薄層試験法		6
4. 有効成分の定量法		6
IV. 製剤に関する項目		
1. 剤形		7
(1) 剤形の区別、外観及び性状		7
(2) 製剤の物性		7
(3) 識別コード		7
2. 製剤の組成		7
(1) 有効成分 (活性成分) の含量		7
(2) 添加物		7
(3) その他		8
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意		8
4. 製剤の各種条件下における安定性		8
5. 調製法及び溶解後の安定性		9
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)		9
7. 溶出性		9
8. 生物学的試験法		9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法		10
10. 製剤中の有効成分の定量法		10
V. 治療に関する項目		
1. 効能又は効果		11
2. 用法及び用量		12
3. 臨床成績		14
(1) 臨床データパッケージ		14
(2) 臨床効果		14
(3) 臨床薬理試験		17
(4) 探索的試験		17
(5) 検証的試験		18
1) 無作為化並行用量反応試験		18
2) 比較試験		19
3) 安全性試験		22
4) 患者・病態別試験		22
(6) 治療の使用		23
1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)		23
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		27
VI. 薬効薬理に関する項目		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群		28
2. 薬理作用		28
(1) 作用部位・作用機序		28
(2) 薬効を裏付ける試験成績		29
(3) 作用発現時間・持続時間		39
VII. 薬物動態に関する項目		
1. 血中濃度の推移・測定法		40
(1) 治療上有効な血中濃度		40
(2) 最高血中濃度到達時間		40
(3) 臨床試験で確認された血中濃度		40
(4) 中毒域		45
(5) 食事・併用薬の影響		46
(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因		46
2. 薬物速度論的パラメータ		46
(1) 解析方法		46
(2) 吸収速度定数		46
(3) パイオアベイラビリティ		46
(4) 消失速度定数		46
(5) クリアランス		46

② IP記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
 ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IP利用の作成の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

【IPの作成】

- ① IPは原則として製剤の投与経路別 (内用剤、注射剤、外用剤) に作成される。
- ② IPに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIP記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するのとIPの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」 (以下、「IP記載要領2013」と略す) により作成されたIPは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体 (PDF) から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IPの発行】

- ① 「IP記載要領2013」は、平成26年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IP記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果 (臨床再評価) が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIPが改訂される。

3. IPの利用にあたって

「IP記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIPについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IPの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIP作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IPの利用率を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IPが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IPの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いは十分に留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IPは薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IPは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IPがあくまでも添付文書を補完する情報資料であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意して作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

XI 文献	
1. 引用文献	82
2. その他の参考文献	83
XII 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	84
2. 海外における臨床支援情報	88
XIII 備考	
その他の関連資料	94
(別表)	94

9. 高齢者への投与	68
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	69
11. 小児等への投与	69
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	69
13. 過量投与	69
14. 適用上の注意	70
15. その他の注意	70
16. その他	71

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	72
(1) 薬効薬理試験	72
(VI. 薬効薬理に関する項目) 参照	
(2) 副次的薬理試験	72
(3) 安全性薬理試験	72
(4) その他の薬理試験	73
2. 毒性試験	73
(1) 単回投与毒性試験	73
(2) 反復投与毒性試験	74
(3) 生殖発生毒性試験	75
(4) その他の特殊毒性	75

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	77
2. 有効期間又は使用期限	77
3. 貯法・保存条件	77
4. 薬利取扱い上の注意	77
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	77
(2) 薬利交付時の取扱いについて	77
(患者等に留意すべき必須事項等)	
(3) 調剤時の留意点について	77
5. 承認条件等	77
6. 包装	77
7. 容器の材質	78
8. 同一成分・同効薬	78
9. 国際誕生年月日	78
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	79
11. 薬価基準収載年月日	79
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	79
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	80
14. 再審査期間	80
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	80
16. 各種コード	81
17. 保険給付上の注意	81

(6) 分布容積	47
(7) 血漿蛋白結合率	47
3. 吸収	47
4. 分布	47
(1) 血液-脳関門通過性	47
(2) 血液-胎盤関門通過性	47
(3) 乳汁への移行性	47
(4) 髄液への移行性	48
(5) その他の組織への移行性	48
5. 代謝	49
(1) 代謝部位及び代謝経路	49
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種	50
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	50
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	50
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	50
6. 排泄	50
(1) 排泄部位及び経路	50
(2) 排泄率	50
(3) 排泄速度	51
7. トランスポーターに関する情報	51
8. 透析等による除去率	51

VII. 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	52
2. 禁忌内容とその理由	52
(原則禁忌を含む)	
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	52
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	52
5. 慎重投与内容とその理由	52
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	53
7. 相互作用	54
(1) 併用禁忌とその理由	54
(2) 併用注意とその理由	54
8. 副作用	56
(1) 副作用の概要	56
(2) 重大な副作用と初期症状	57
(3) 重大な副作用 (続薬)	57
(4) その他の副作用	58
(5) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覽	60
(6) 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	65
(7) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	68

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エーザイ株式会社では、H₂受容体拮抗薬に優る消化性潰瘍治療薬の開発を目標に、1984年にH⁺、K⁺-ATPase阻害作用を有する胃酸分泌抑制剤の開発に着手した。スクリーニングにおいては、H⁺、K⁺-ATPase阻害活性を有する胃腸分泌抑制薬が抑制効果を示さないジブチルサルサイクリンクAMPによる刺激分泌を抑制し、さらに、酸分泌の回復に優れる特徴を有する化合物を探索した。すなわち、臨床的にH₂受容体拮抗薬に比べて消化性潰瘍の治癒及び自覚症状の消失が早く、H₂受容体拮抗薬に抵抗性を示す疾患に対しても有効であり、無酸症や高ガストリン血症等を引き起こしにくいことが期待できる薬剤を目指した。約8年間にわたる化合物の合成と薬理試験を中心としたスクリーニングの結果、1988年に所期の目標に合致する化合物としてラベゾゾールナトリウムを見出した。1988年7月より臨床試験を開始し、「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」に対する有効性、安全性並びに有用性が確認され、1993年12月に申請し、1997年10月に製造販売承認を取得し発売するに至った。その後、再審査期間（1997年10月～2003年10月）に実施した製造販売後調査等により、「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」に対する有効性が確認され、2008年2月に再審査結果が通知された。

2001年12月には「再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法」に関する用法追加に伴う承認事項の一部変更申請を行い、2003年7月に承認されるに至った。その後、再審査期間（2003年7月～2007年7月）に実施した特定使用成績調査等により有効性及び安全性が確認され、2009年12月に再審査結果が通知された。

2005年3月には「胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」に関する効能追加に伴う承認事項の一部変更申請を行い、2007年1月に承認された。再審査期間（2007年1月～2011年1月）に実施した使用成績調査等により有効性及び安全性が確認され、2013年4月に再審査結果が通知された。また、2006年8月には本剤とアモキシシリン水和物及びメトロニダゾールによるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に関する用法・用量追加に伴う承認事項の一部変更申請を行い、2007年8月に承認されるに至った。

2009年9月には、「非びらん性胃食道逆流症」に関する効能追加に伴う承認事項の一部変更申請、並びに、「胃MALTR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に対するヘリコバクター・ピロリ除菌の補助」に関する効能追加に伴う承認事項の一部変更申請を行い、それぞれ、2010年6月に承認されるに至った。

2010年4月には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に対する用法・用量追加に伴う承認事項の一部変更申請を行い、2010年12月に承認されるに至った。

2012年8月には、「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」の効能追加に伴う承認事項の一部変更申請を行い、2013年2月に承認されるに至った。

2013年11月には「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」の効能追加に伴う承認事項の一部変更申請（5mg錠の剤形追加申請を含む）を行い、2014年12月に承認されるに至った。

2016年10月には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対する用法・用量追加に伴う承認事項の一部変更申請を行い、2017年9月に承認されるに至った。

2017年9月現在、イギリス、ドイツ、アメリカ等多数の国で発売されている。

※効能・効果、用法・用量の詳細は「V. 治療に関する項目、1. 効能又は効果、2. 用法及び用量」の項参照

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 本剤は、胃酸に存在する壁細胞のプロトンポンプ（H⁺、K⁺-ATPase）を阻害することにより、胃酸分泌を抑制する。

(2) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群に対する通常用量は1日1回10mgであるが、病状が著しい場合、および再発性・難治性の場合に1日1回20mgを投与することができる。

(3) アモキシシリン水和物とクラリスロマイシン、あるいはアモキシシリン水和物とメトロニダゾールとの併用による「ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助※」において、本剤は胃内pHを上昇させることにより、併用薬剤の抗菌活性を高めると考えられる。

(4) 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に対しては、通常成人には1日1回5mgであるが、効果不十分の場合には1日1回10mgを投与することができる。

※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。

※「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メトロニダゾールの3剤投与」、「胃MALTR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・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。

※パリエット錠10mgとアモキシシリン水和物とクラリスロマイシン、あるいはアモキシシリン水和物とメトロニダゾールの組み合わせによるヘリコバクター・ピロリの3剤併用療法の対象は、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTR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・ピロリ感染胃炎である。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

パリエット錠5mg

パリエット錠10mg

パリエット錠20mg

(2) 洋名

Pariet® Tablets 5mg

Pariet® Tablets 10mg

Pariet® Tablets 20mg

(3) 名称の由来

本剤の標的細胞である壁細胞の英名「Parietal Cell」の一部から命名した。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ラベプラゾールナトリウム(JAN)

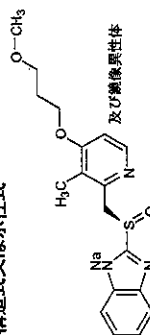
(2) 洋名(命名法)

Rabeprazole Sodium (JAN)

(3) ステム

-prazole (antiulcer, benzimidazol derivatives)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{16}H_{20}NaNaO_5S$

分子量: 381.42

5. 化学名(命名法)

Monosodium (*RS*)-2-([4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]methyl) sulfinyl)-1*H*-benzimidazole
(IUPAC命名法による)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号: E3810

II. 名称に関する項目

7. CAS登録番号

117976-90-6

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外觀・性状

本品は白色～微黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

本品は水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けやすい。

溶 媒	本品1gを溶かすのに要する溶媒量(mL)
水	0.95
エタノール(99.5)	2.6

本品は0.01mol/L水酸化ナトリウム試液に溶ける。

(3) 吸湿性

本品は吸湿性である。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

225℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa=約8.8

(6) 分配係数

約214 (pH 7.0、水-1-オクタノール系)

(7) その他の主な示性値

1. 旋光度

本品の水溶液(1→20)は旋光性を示さない。

2. 吸光度

1) 吸収スペクトル

本品の0.01mol/L水酸化ナトリウム試液溶液(1→100000)につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長292nmに吸収の極大を示す。

2) モル吸光係数

ϵ_{292nm} : 16800

3. 本品は結晶多形が認められる。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

ラベプラゾールナトリウムは湿度に対し不安定であるが、気密容器に保存することにより安定性が保たれる。

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	測定項目	結 果
長期保存試験	25℃	ポリエチレン袋 ＋アルミ袋	36カ月	性 状 薄層試験 溶状 純度試験 乾燥減量 含 量	含量及び乾燥物質等に変化を認めず、安定であった。
加速試験	40℃・ 75%RH	ポリエチレン袋 ＋アルミ袋	6カ月		含量及び乾燥物質等に変化を認めず、安定であった。
苛 酷 試 験	温度 60℃	ガラス瓶密栓	3カ月		わずかに乾燥物質の増加(0.1%)が認められたが、含量等その他の測定項目に変化は認められなかった。
	湿度 65%RH	ガラス瓶開放	6週間		分解が認められ、外観も黒色に固化した。
	光	石英管密栓	3カ月		わずかに乾燥物質の増加(0.1%)が認められたが、含量等その他の測定項目に変化は認められなかった。

3. 有効成分の確認試験法

「日局ラベプラゾールナトリウム確認試験」による。

4. 有効成分の定量法

「日局ラベプラゾールナトリウム定量法」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	剤形 識別コード	外 形		性 状
		表	裏 側 面	
パリエット錠5mg	フィルム コーティング錠 (腸溶錠)			淡黄色
	φ9.5×4.5	直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm)	5.4 67 2.7	
パリエット錠10mg	フィルム コーティング錠 (腸溶錠)			淡黄色
	φ9.5×10	直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm)	6.7 132 3.6	
パリエット錠20mg	フィルム コーティング錠 (腸溶錠)			淡黄色
	φ10.5×12	直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm)	7.2 163 3.6	

(2) 製剤の物性

崩壊性

パリエット錠5mg・10mg・20mg

日局一般試験法 (6.09) 崩壊試験法腸溶性製剤の項により試験を行う。

第一液での試験：120分間崩壊、腸溶性の皮膜の開口、はく離又は破損などによる内容医薬品の放出を認めない。

第二液での試験：60分以内に崩壊する。

(3) 識別コード

パリエット錠5mg：Pパリエット5

パリエット錠10mg：Pパリエット10

パリエット錠20mg：Pパリエット20

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

パリエット錠5mg：本剤は、1錠中にラベプラゾールナトリウム5mgを含有する。

パリエット錠10mg：本剤は、1錠中にラベプラゾールナトリウム10mgを含有する。

パリエット錠20mg：本剤は、1錠中にラベプラゾールナトリウム20mgを含有する。

(2) 添加物

パリエット錠5mg

添加物としてエチルセルロース、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、カルメロースカルシウム、グリセリン脂肪酸エステル、酸化チタン、酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、D-マンニトールを含有する。

IV. 製剤に関する項目

パリエット錠10mg

添加物としてエチルセルロース、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、カルメロースカルシウム、グリセリン脂肪酸エステル、酸化チタン、酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、D-マンニトールを含有する。

パリエット錠20mg

添加物としてエチルセルロース、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、グリセリン脂肪酸エステル、酸化チタン、酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、D-マンニトールを含有する。

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

パリエット錠5mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目		結果
				性状	試験項目	
長期保存	25℃/60%RH	PTP+乾燥剤+アルミ袋+紙箱 ポリエチレン容器 +乾燥剤+紙箱	36ヵ月	性状	性状	試験項目にも変化なし。
				崩壊試験	崩壊試験	
				含量	含量	
無包装	温度 40℃ 湿度 25℃/75%RH 光 キセノンランプ 2万lx	ガラス瓶 (密栓) シヤーレ (開放) シヤーレ (密)	3ヵ月	外観	外観	試験項目にも変化なし。
				崩壊試験	崩壊試験	
				含量	含量	

※：総照度120万lx・hr以上、総近紫外放射エネルギー200W・h/m²

IV. 製剤に関する項目

パリエット錠10mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
長期保存	25℃/60%RH	PTP+乾燥剤+アルミ袋+紙箱	36ヵ月	性状 類縁物質 崩壊試験 含量	いずれの試験項目にも変化なし。
		ポリエチレン容器+乾燥剤+紙箱	36ヵ月		いずれの試験項目にも変化なし。
無包装	温度	40℃	3ヵ月	外観 類縁物質 崩壊試験 溶出試験 硬度 含量	2ヵ月後含量低下及び類縁物質増加(規格内)、その他の試験項目には変化なし。
	湿度	25℃/75%RH	3ヵ月		2ヵ月後含量低下(規格内)、その他の試験項目には変化なし。
	光	キセノンランプ 2万lx	60時間*		いずれの試験項目にも変化なし。

※：総照度120万lx・hr、総近紫外放射エネルギー200W・h/m²

パリエット錠20mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
長期保存	25℃/60%RH	PTP+乾燥剤+アルミ袋+紙箱	36ヵ月	性状 類縁物質 崩壊試験 含量	いずれの試験項目にも変化なし。
		ガラス瓶(密栓)	3ヵ月	外観 類縁物質 崩壊試験 溶出試験 硬度 含量	2ヵ月後含量低下及び類縁物質増加(規格内)、その他の試験項目には変化なし。
無包装	温度	40℃	3ヵ月		2ヵ月後含量低下(規格内)、その他の試験項目には変化なし。
	湿度	25℃/75%RH	3ヵ月		2ヵ月後含量低下(規格内)、その他の試験項目には変化なし。
	光	キセノンランプ 2万lx	60時間*		いずれの試験項目にも変化なし。

※：総照度120万lx・hr、総近紫外放射エネルギー200W・h/m²

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

8. 生物学的試験法

該当しない

IV. 製剤に関する項目

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 呈色反応
- (2) 紫外可吸収光度測定法

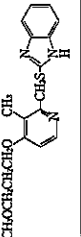
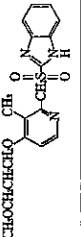
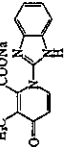
10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

化学名(一般名)	構造式
benzimidazol-2-thiol	
2-[4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]methylthiobenzimidazole	
2-[4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]methylsulfonylbenzimidazole	
Sodium 1-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3-methyl-4-oxo-1,4-dihydropyridine-2-carboxylate	

13. 注意が必要な容器・外包装が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- (1) 承認を受けた効能又は効果

(パリエット錠5mg、パリエット錠10mg)

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

(パリエット錠20mg)

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

- (2) 効能又は効果に関連する使用上の注意

(パリエット錠5mg、パリエット錠10mg)

1. 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）。
2. 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。
3. ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合
 - (1) 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。
 - (2) 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。
 - (3) 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。
 - (4) 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。

(解説)

1. 本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃癌による症状が一時的に消失する可能性がある。
2. 本効能・効果は低用量アスピリンとの長期にわたる併用投与が前提である。
3. (1) ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の適応となる胃MALTリンパ腫は、限局期（Lugano国際会議分類のstage IもしくはII）の症例である。進行期症例におけるヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立されていない。
除菌治療の有効性は確立されていない。
(2) 特発性血小板減少性紫斑病に関しては、ガイドライン等を参照したうえで除菌治療を行うこと。
(3) ヘリコバクター・ピロリ除菌療法が行われた症例は限定されている。
(4) ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の確認に際しては、患者ごとに(1)及び(2)の両方を実施する必要がある。
① ヘリコバクター・ピロリの感染を以下のいずれかの方法で確認する。
迅速ウレアーゼ試験、鏡検法、培養法、抗体測定、尿素呼吸試験、糞便中抗原測定
② 胃内視鏡検査により、慢性胃炎の所見があることを確認する。
なお、感染診断及び除菌判定の詳細については、各種ガイドライン等を参照する。

V. 治療に関する項目

(パリエット錠20mg)

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

(解説)

本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃癌による症状が一時的に消失する可能性がある。

2. 用法及び用量

- (1) 承認を受けた用法及び用量

(パリエット錠5mg、パリエット錠10mg)

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20mg 1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、効果不十分の場合は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。

V. 治療に関する項目

(パリエット錠20mg)

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

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20mg 1日2回投与は重度の粘膜傷害を有する場合に限る。

(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意

(パリエット錠5mg、パリエット錠10mg)

1. 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。

2. 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〔「V. -3. 臨床成績」の項参照〕。

(解説)

本剤の臨床薬理試験では1日1回10mg投与と1日1回20mg投与に強い胃内pH上昇作用が認められているが、20mg投与では10mg投与と比べてより強い作用が認められているので、病状が著しい場合に1日1回20mgを投与することができる。

また、本剤の臨床試験でH₂受容体拮抗剤等で治療に至らなかった胃潰瘍、十二指腸潰瘍（難治性潰瘍）に対する1日1回20mg投与の効果が認められている。

④ 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患者に対し、本剤10mg又は20mgを1日2回投与した際の治癒率は、本剤20mgの1日1回投与時の治癒率を上回ることが臨床試験によって示されている。

⑤ 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患者の維持療法に対し、本剤10mgを1日2回投与した際の非再発率は、本剤10mgの1日1回投与時の非再発率を上回ることが臨床試験によって示されている。

(パリエット錠20mg)

1. 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。

2. 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〔「V. -3. 臨床成績」の項参照〕。

V. 治療に関する項目

(解説)

本剤の臨床薬理試験では1日1回10mg投与と1日1回20mg投与に強い胃内pH上昇作用が認められているが、20mg投与では10mg投与と比べてより強い作用が認められているので、病状が著しい場合に1日1回20mgを投与することができる。

また、本剤の臨床試験でH₂受容体拮抗剤等で治療に至らなかった胃潰瘍、十二指腸潰瘍（難治性潰瘍）に対する1日1回20mg投与の効果が認められている。

④ 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患者に対し、本剤10mg又は20mgを1日2回投与した際の治癒率は、本剤20mgの1日1回投与時の治癒率を上回ることが臨床試験によって示されている。

再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法において、1日1回20mgの投与は承認外用量である。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

1) 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

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎及び吻合部潰瘍を対象に1日1回10mg又は20mgを投与した一般臨床試験及び二重盲検比較試験（投与期間：6～8週間）の成績は下表のとおりである。

(①②③④⑤⑥⑦⑧⑨)

対 象 疾 患	内視鏡治癒率
胃潰瘍	96.2% (401例/421例)
十二指腸潰瘍	98.1% (364例/371例)
逆流性食道炎	90.9% (56例/55例)
吻合部潰瘍	83.3% (10例/12例)

Zollinger-Ellison症候群については、2例における全般改善度の改善率は100%であった。

また、H₂受容体拮抗剤抵抗性の逆流性食道炎を対象に1日1回10mgを24週間投与した維持療法（二重盲検比較試験）における内視鏡的非再発率は78.6% (33例/42例)であった。

通常用法・用量のプロトンポンプインヒビター治療に抵抗性¹⁾の逆流性食道炎患者を対象とした投与8週後の内視鏡検査による治癒率は下表のとおりであった。

(⑩)

	1回20mg 1日1回	1回10mg 1日2回	1回20mg 1日2回
全体	58.8% (60例/102例)	78.4% (80例/102例)	77.0% (77例/100例)
grade A及び grade B*	65.1% (56例/86例)	87.1% (74例/85例)	79.5% (66例/83例)
grade C及び grade D*	25.0% (4例/16例)	35.3% (6例/17例)	64.7% (11例/17例)

注1) ラベプラゾールナトリウム10mg/日、ランソプラゾール30mg/日、オメプラゾール20mg/日を8週間以上投与後に未治癒又は維持療法中に再発

※ロサンゼルス分類（改変2）による重症度

V. 治療に関する項目

通常用法・用量のプロトンポンプインヒビター治療に抵抗性^{a)}の逆流性食道炎を対象とした維持療法52週投与の内視鏡検査による非再発率（中央判定）は下表のとおりであった。⁽⁶⁾

	1日10mg 1日1回	1日10mg 1日2回	非再発率の群間差 ^{a)} (95%信頼区間) P値 ^{b)}
投与12週後の 非再発率	62.5% (105/168例)	92.4% (158/171例)	29.9 (21.6, 38.2) P<0.001
投与24週後の 非再発率	55.8% (92/165例)	85.1% (143/168例)	29.4 (20.1, 38.7) P<0.001
投与52週後の 非再発率	44.8% (73/163例)	73.9% (119/161例)	29.1 (18.9, 39.3) P<0.001

a) 10 mg 1日2回・10 mg 1日1回, b) χ^2 検定

注2) ラベプラゾールナトリウム10mg/日・20mg/日、ランソプラゾール30mg/日、オメプラゾール20mg/日、エソメプラゾール20mg/日を8週間以上投与後に未治癒又は維持療法中に再発

また、臨床薬理試験において胃内pH上昇作用が本剤1日1回20mg投与で1日1回10mg投与に比べて強く、難治性潰瘍に対する本剤1日1回20mg投与の有用性が認められている。⁽³⁾⁽⁴⁾

2) 非びらん性胃食道逆流症

非びらん性胃食道逆流症を対象に1日1回10mgを投与した二重盲検比較試験（投与期間：4週間）における解やけ症状の完全消失率及び緩解率は、それぞれ43.6%（44例/101例）、55.4%（56例/101例）であった。⁽⁶⁾

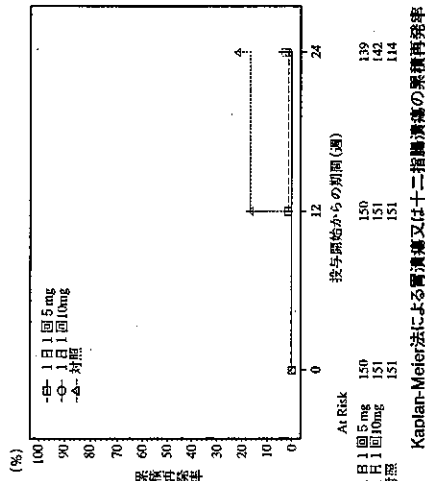
3) 低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

低用量アスピリン（1日81mg又は100mg）の長期投与を必要とし、かつ胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する患者を対象とした二重盲検比較試験の結果、Kaplan-Meier法により推定した投与24週間後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積再発率は下表のとおりであった。⁽³⁾

	1日10mg (150例)	1日10mg (151例)	対照 ^{a)} (151例)
再発例数	4例	2例	32例
投与24週後の 累積再発率 ^{a)} (95%信頼区間)	2.8% (1.04, 7.17)	1.4% (0.35, 5.51)	21.7% (15.84, 29.27)
対照に対する ハザード比 (95%信頼区間)	0.11 (0.04, 0.31)	0.05 (0.01, 0.23)	—
P値 ^{b)}	P<0.001	P<0.001	—

a) Kaplan-Meier 法による推定, b) Log-rank 検定, c) 対照はデブレン（1日50mg 1日3回）

V. 治療に関する項目



さらに、投与24週以降、本剤を最大52週間継続投与した場合（累計で最大76週間投与）、Kaplan-Meier法により推定した胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積再発率は、1日1回5mgで3.7%（95%信頼区間：1.53, 8.64）、1日1回10mgで2.2%（95%信頼区間：0.72, 6.75）であった。なお、投与24週以降、対照群は本剤1日1回5mg又は1日1回10mgに切り替えて、最大52週間継続投与した。

4) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の臨床試験（ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの1日2回7日間経口投与）における除菌率は下表のとおりである。⁽³⁾

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率		計
		胃潰瘍	十二指腸潰瘍	
ラベプラゾールナトリウム10mg アモキシシリン水和物750mg(力価) クラリスロマイシン200mg(力価)	2回/日	87.7% (57例/65例)	83.3% (45例/54例)	85.7% (102例/119例)
ラベプラゾールナトリウム10mg アモキシシリン水和物750mg(力価) クラリスロマイシン400mg(力価)	2回/日	89.7% (61例/68例)	87.8% (36例/41例)	89.0% (97例/109例)

また、プロトンポンプインヒビター（ランソプラゾール）、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であったヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の検討（ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの1日2回7日間経口投与）における除菌率は82%（49例/60例）と報告されている。⁽³⁾

V. 治療に関する項目

(3) 臨床薬理試験

- 1) 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
健康成人男子を対象に、本剤の単回投与(1回10mg^{a)}及び7日間反復投与(1日1回20mg^{a)}及び40mg^{a)}試験、並びに食事効果試験を実施した結果、忍容性に問題のないことが確認された。
(⑥)
注) 本剤の承認用量は1日10～20mgである。

- 2) 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
健康成人男子における胃内pHに対し、1日1回5mg投与、1日1回10mg投与、1日1回20mg投与、1日1回40mg投与の4群にそれぞれ5mg、10mg、20mg、40mgの低用量アスピリンを併用投与し、投与5日目、24時間中pH4以上を示す時間の割合は1日1回5mg投与の群で46%、PM[®]で63%、1日1回10mg投与の群で58%、PM[®]で72%、1日1回20mg投与の群で61%、PM[®]で76%であった。
(⑥)

※肝代謝薬チクロピジン(商品名: CYP2C19) 表現型は、下記遺伝子型より分類される。

EM (extensive metabolizer): CYP2C19*1/*1、CYP2C19*1/*2XはCYP2C19*1/*3

PM (poor metabolizer): CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3XはCYP2C19*3/*3

- 3) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
健康成人男子20例におけるラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤併用投与時の安全性の検討を目的とし、単一施設無作為化非盲検クロスオーバー試験を実施した。健康成人男子20例をCYP2C19遺伝子型のEM (Extensive Metabolizer) 4例及びPM (Poor Metabolizer) 16例にそれぞれ5例ずつの4グループに分け、4剤のクロスオーバーを用いて、ラベプラゾールナトリウム20mg^{a)}、アモキシシリン水和物750mg(力価)4剤、クラリスロマイシン400mgの3剤を1日2回7日間反復併用投与した結果、3剤併用投与期の有害事象発現は19例中4例(21.1%)認められ、全例で軽度であった。また、重篤な有害事象は認められず、その他、生命徴候、心電図で臨床的に問題となる所見は認められなかった。さらに、CYP2C19遺伝子型でみると、EMでは15例中3例(20.0%)、PMでは4例中1例(25.0%)で認められたが、安全性の観点からは3剤併用投与時に臨床的に問題となる有害事象の発現は認められず、CYP2C19遺伝子型によらず忍容性が確認された。
注) 本剤の承認用法・用量と異なる(「V-2. 用法及び用量」の項参照)。

(4) 探索的試験

- 1) 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
胃潰瘍、十二指腸潰瘍患者を対象に、本剤の20mg又は40mg^{a)}を1日1回投与し、有効性及び安全性を検討した結果、いずれの投与量においても高い有効性と安全性が認められ、1日1回20mgの投与で十分な効果が得られるものと考えられた。
(⑦)
注) 1日40mg投与は承認外用量である。

- 2) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
国内第Ⅲ相試験を以下の4種類の除菌療法で検討した結果、ラベプラゾールナトリウム10mg/回＋アモキシシリン水和物750mg/回＋クラリスロマイシン200mg/回投与群の除菌率が他の投与群と統計学的に有意な差は認められなかった。また、薬剤感受性別による検討の結果、クラリスロマイシンの耐性菌に対しては、クラリスロマイシンの増量(400mg/日→800mg/日)によって、除菌率が向上する可能性が示唆された。したがって、ラベプラゾールナトリウム10mg/回＋アモキシシリン水和物750mg/回＋クラリスロマイシン200mg/回の1日2回、7日間投与を基本に、クラリスロマイシンを400mg/回に適宜増量する用法・用量とすることが妥当と考えた。

V. 治療に関する項目

(5) 検証的試験

- 1) 無作為化並行用量反応試験

- ① 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
本剤の至適用量を検討するために、胃潰瘍、十二指腸潰瘍患者を対象に、1日1回5mg^{a)}、10、20mg投与の3用量群間の二重盲検比較試験を実施した。その結果、最終全観改善度の有効率では3用量と最も高い値を示し、3用量間に有意な差は認められなかったが、内視鏡改善度の治療率を中心としたより詳細な検討結果を総合して、最も高い効果が期待できる20mgが至適用量(第Ⅲ相二重盲検比較試験で用いる用量)であると判断された。
(②)
注) 1日5mg投与は承認外用量である。

② 非びらん性胃食道逆流症

- 非びらん性胃食道逆流症を対象として、ラベプラゾールナトリウム1日1回5mg、1日1回10mgを4週間投与した際の有効性と安全性の検討を目的に、プラセボ群を対照とした、二重盲検比較試験を実施した。被験者の選択にあたっては、食道内視鏡所見がロサンゼルス分類(改変2)でgrade M(色調変化型)であること、観察期における制酸剤の1～2週間投与においても、治療開始直前の7日間で2日以上以上の胸やけ症状が発現することを条件とした。その結果、有効性の主要評価項目である治療期最終時の胸やけ完全消失率(評価直前の7日間とも胸やけが消失していた症例の割合)は、プラセボ群で20.9%(19例/91例)、5mg群で34.4%(32例/93例)、10mg群で43.6%(44例/101例)であり、5mg群とプラセボ群の間に有意差は認められなかったが(p=0.074; Steel検定)、10mg群はプラセボと比較して有意に優れていた(p=0.001; Steel検定)。
(⑥)
更に、安全性に問題がないことが確認された。
注) 1日1回5mgは承認外用量である。

③ 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

- ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃・十二指腸潰瘍患者を対象にラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤併用によるヘリコバクター・ピロリ除菌率と安全性を検討する多施設共同無作為二重盲検試験を実施した。下記の4種類の除菌療法のうち、いずれかを1日2回、7日間経口投与した。いずれの投与量においても80%を超える除菌率を示した。

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率	
		胃潰瘍	十二指腸潰瘍
ラベプラゾールナトリウム10mg アモキシシリン水和物750mg(力価) クラリスロマイシン200mg(力価)	2回/日	87.7% (57例/65例)	83.3% (45例/54例)
ラベプラゾールナトリウム10mg アモキシシリン水和物750mg(力価) クラリスロマイシン400mg(力価)	2回/日	89.7% (61例/68例)	87.8% (35例/41例)
ラベプラゾールナトリウム20mg ^{a)} アモキシシリン水和物750mg(力価) クラリスロマイシン200mg(力価)	2回/日	93.2% (55例/59例)	89.5% (51例/57例)
ラベプラゾールナトリウム20mg ^{a)} アモキシシリン水和物750mg(力価) クラリスロマイシン400mg(力価)	2回/日	93.3% (70例/75例)	85.0% (34例/40例)
			91.4% (106例/116例)
			90.4% (104例/115例)

V. 治療に関する項目

また、ラベプラゾールナトリウムの代謝に関与しているCYP2C19遺伝子型(homo EM, hetero EM, PM)の検査を行い、遺伝子型別除菌率は、homo EM 85.9% (128例/149例)、hetero EM 88.7% (204例/230例)、PM 96.3% (77例/80例)といずれの群も80%を超える除菌率であり、遺伝子多型は除菌率に大きな影響を与えなかった。さらに、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの対する感受性が除菌率へ及ぼす影響を検討した結果、クラリスロマイシンに対して感受性以外の症例において除菌率が低い傾向が認められたが、大きな影響は与えなかった。(5)

注) 本剤の承認用法・用量と異なる(「V.-2. 用法及び用量」の項参照)。

2) 比較試験

①胃潰瘍、十二指腸潰瘍に対する比較試験

本剤の20mg/1日1回投与の胃潰瘍、十二指腸潰瘍患者に対する有用性を客観的に証明するために、抗潰瘍剤を対照薬とする二重盲検比較試験を実施した。その結果、本剤は、内視鏡改善度、全較改善度、概括安全度及び有用度の評価により、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者に対して優れた臨床的有用性を有する薬剤であることが確認された。

なお、無作為化並行用量反応試験の詳細な検討結果から、最も高い効果が期待できる用量は1日1回20mgであること判断し、比較試験(第三相二重盲検比較試験)を実施したが、本剤の用法・用量の設定にあたっては、無作為化並行用量反応試験で1日1回10mg投与と1日1回20mg投与の間に明らかな差が認められなかったため(1日1回5mg投与と1日1回20mg投与の間に胃潰瘍の内視鏡改善度の治療率で有意な差あり)、通常、1日1回10mg投与と設定した。また、胃内pH推移に及ぼす作用では1日1回20mg投与が1日1回10mg投与に比べて強く、さらに難治性潰瘍に対する1日1回20mg投与の有効性と安全性が確認されていることから、病状により(病状が著しい場合及び再発性・難治性の場合)1日1回20mg投与が可能な用法・用量とした。(6)(7)

②再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法に対する比較試験

びらん潰瘍型の逆流性食道炎で、H₂受容体拮抗剤の常用量での治療を2カ月間にわたり行っても未治療(粘膜傷害を有する)の患者及び常用量のH₂受容体拮抗剤投与中に内視鏡的に再発・再燃が確認された患者に、本剤1日1回20mgを8週間経口投与し(治療期)、内視鏡的に治療(粘膜傷害の消失)が確認された症例において、本剤1日1回10mgを24週間経口投与し維持療法(二重盲検比較試験)の検討を行った。

その結果、治療期(8週間)における1日1回20mg投与の内視鏡的治癒率は、74.7% (130/174例)であった。

維持療法期(24週間)における1日1回10mg投与の最終非再発率は、78.6% (35/42例)であった。

維持療法期における本剤1日1回10mg投与の自他覚的副作用発現率は13.3% (6/45例)であり、便秘、肝障害等がみられた。また、因果関係を否定できない臨床検査値異常変動の発現率は、13.6% (6/44例)であり、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇等がみられた。その他、甲状腺機能検査、血清ガストリン検査、胃粘膜組織学的検査において臨床問題となる所見は認められなかった。

以上の成績から、本剤1日1回10mg投与は、逆流性食道炎に対する効果的な維持療法であると考えられた。

③難治性逆流性食道炎(通常用法・用量のプロトンポンプインヒビター治療に抵抗性の逆流性食道炎)を対象とした多施設共同無作為化二重盲検比較試験を実施した。その結果、投与8週後の内視鏡所見による治癒率は、20mg 1日1回投与群と比較して、10mg 1日2回投与群及び20mg 1日2回投与群の方が有意に高かった。

有害事象及び副作用の発現率は、20mg 1日1回投与群と比較して、20mg 1日2回投与群で有意に高く、20mg 1日1回投与群と10mg 1日2回投与群の間に有意な差はなかった。重症度別の集計では、

V. 治療に関する項目

軽度の事象の発現率が20mg 1日2回投与群で高い一方で、中等度、高度の事象の発現率は各投与群で大きな違いはなかった。従って、有害事象及び副作用全体発現率の発現率は、軽度の事象の発現率の違いに起因すると考えられた。(8)

④プロトンポンプインヒビター抵抗性逆流性食道炎に対する10mg 1日2回投与の維持療法(二重盲検比較試験)

常用量のプロトンポンプインヒビターを1日1回8週間以上投与したにもかかわらず内視鏡的に治癒に至らないプロトンポンプインヒビター抵抗性逆流性食道炎患者を対象とし、本剤10mg又は20mgを1日2回8週間経口投与し(治療期)、内視鏡的に治癒が認められた患者において、本剤10mg 1日1回を対照とし本剤10mg 1日2回を52週間経口投与する維持療法(二重盲検比較試験)の検討を行った。その結果、治療期(8週間)における10mg又は20mg 1日2回投与の内視鏡的治癒率(中央判定)は、87.4% (362/414例)であった。主要評価項目である維持療法期52週時の内視鏡所見による非再発率(中央判定)は、10mg 1日1回投与群(44.8%; 73/163例)と比較して、10mg 1日2回投与群(73.9%; 119/161例)で有意に高い非再発率を示した ($P < 0.001$; χ^2 検定)。維持療法期52週時の副作用発現率は、10mg 1日1回投与群で3.9% (7/178例)、10mg 1日2回投与群で6.1% (11/181例)であった。血清ガストリン値の推移、胃腸癌発現率においても臨床問題とは認められなかった。(9)

⑤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(二重盲検比較試験)

低用量アスピリン (81mg/日又は100mg/日)の長期投与が必要で、かつ胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する患者を対象に、テプレノン群 (50mgカプセル1日3回投与)を対照として、ラベプラゾールナトリウム5mg錠あるいは10mg錠を1日1回24週間投与する二重盲検比較試験を実施した。452例 (5mg群150例、10mg群151例、テプレノン群151例)を有効性解析対象とした。その結果、主要評価項目である投与24週間後における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積再発率 (Kaplan-Meier法を用いた推定値、95%信頼区間)は、5mg群で2.8% (1.04, 7.17)、10mg群で1.4% (0.35, 5.51)、テプレノン群で21.7% (15.84, 29.27)であり、5mg群及び10mg群はともにテプレノン群と比較して有意に優れた潰瘍の再発抑制効果を示した (いずれも $p < 0.001$; Log-rank検定)。副次評価項目である上部消化管出血 (胃又は十二指腸の出血性潰瘍)の累積発症率 (Kaplan-Meier法を用いた推定値、95%信頼区間)は、5mg群で0.0% (0.0, 0.0)、10mg群で0.0% (0.0, 0.0)、テプレノン群で4.6% (2.24, 9.48)であり、5mg群及び10mg群はともにテプレノン群と比較して有意に優れた上部消化管出血の発症抑制効果を示した (いずれも $p = 0.001$; Log-rank検定)。投与24週間後までの副作用発現率は、5mg群で4.5% (7/156例)、10mg群で8.9% (14/157例)、テプレノン群で10.1% (16/158例)であり、ラベプラゾールナトリウム投与群に安全性上の問題は認められなかった。(10)

⑥胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に對する比較試験

該当資料なし

(参考) 海外のデータ

①びらん・潰瘍型の逆流性食道炎と診断され、加齢にて治癒が確認された患者を対象としてラベプラゾールナトリウム1日1回10mg投与、およびプラセボ投与による52週間の再発予防効果について検討した(二重盲検比較試験)。なお、内視鏡的再発の定義は、Modified Hetszel-Dent Esophagitis Gradeの2以上とした。その結果、52週間後の内視鏡的再発率は、ラベプラゾールナトリウム10mg投与群23% (21/93例)、プラセボ投与群71% (70/99例)であり、ラベプラゾールナトリウム投与群はプラセボ投与群と比較して有意 ($p < 0.001$)に優れた再発予防効果を示した。また、本試験における自他覚的副作用はラベプラゾールナトリウム投与群で下痢5件(5.9%)、頭痛4件(4.2%)等が、プラセボ投与群で下痢4件(4.0%)等がみられた。

V. 治療に関する項目

臨床検査値の変動はラベプラゾールナトリウム10mg投与群で γ -GTP上昇(9.3%)、ヘマトクリット低下(6.3%)等が、プラセボ投与群でヘマトクリット低下(8.2%)、 γ -GTP上昇(6.1%)等がみられた。

以上の成績から、ラベプラゾールナトリウム1日1回10mgの投与は逆流性食道炎の維持療法に有用であると考えられた。(G)

②びらん・潰瘍型の逆流性食道炎と診断され、加療にて治癒が確認された患者を対象としてラベプラゾールナトリウム1日1回10mg投与、およびプラセボ投与による52週間の再発予防効果について検討した(二重盲検比較試験)。なお、内視鏡的再発の定義は、Modified Hetzel-Dent Esophagitis Gradeの2以上とした。その結果、52週間後の内視鏡的再発率は、ラベプラゾールナトリウム10mg投与群27% (18/66例)、プラセボ投与群71% (50/70例)であり、ラベプラゾールナトリウム投与群はプラセボ投与群に比較して有意 ($p<0.001$) に優れる再発予防効果を示した。また、本試験における自他覚的副作用はラベプラゾールナトリウム投与群で下痢8件(11.4%)、頭痛5件(7.1%)等が、プラセボ投与群で下痢3件(4.3%)、悪心3件(4.3%)等がみられた。

臨床検査値の変動はラベプラゾールナトリウム10mg投与群で γ -GTP上昇(8.9%)、ヘマトクリット低下(8.2%)等が、プラセボ投与群でヘマトクリット低下(3.7%)、CPK上昇(3.6%)等がみられた。

以上の成績から、ラベプラゾールナトリウム1日1回10mgの投与は逆流性食道炎の維持療法に有用であると考えられた。(G)

③びらん・潰瘍型の逆流性食道炎と診断され、加療にて治癒が確認された患者を対象としてラベプラゾールナトリウム1日1回10mg投与、およびオメプラゾール1日1回20mg投与による52週間の再発予防効果について検討した(二重盲検比較試験)。なお、内視鏡的再発の定義は、Modified Hetzel-Dent Esophagitis Gradeの2以上とした。その結果、52週間後の内視鏡的再発率は、ラベプラゾールナトリウム10mg投与群で5% (4/82例)、オメプラゾール20mg投与群で5% (4/83例)であり、ラベプラゾールナトリウム10mg投与群およびオメプラゾール20mg投与群は同等の再発予防効果を示した。また、本試験における自他覚的副作用はラベプラゾールナトリウム投与群で下痢3件(3.7%)等がオメプラゾール20mg投与群で下痢4件(4.8%)等がみられた。臨床検査値の変動はラベプラゾールナトリウム10mg投与群でCPK上昇(8.6%)、ヘマトクリット低下(6.1%)等が、オメプラゾールナトリウム10mg投与群でALT (GPT) 上昇(7.4%)、Al-P上昇(7.2%)等がみられた。以上の成績から、ラベプラゾールナトリウム1日1回10mg投与はオメプラゾール投与と同等の再発予防効果を示し、逆流性食道炎の維持療法に有用であると考えられた。(G)

④びらん・潰瘍型の逆流性食道炎と診断され、加療にて治癒が確認された患者を対象としてラベプラゾールナトリウム1日1回10mg投与、およびオメプラゾール1日1回20mg投与による5年間の有効性及び安全性について検討した(二重盲検比較試験)。その結果、5年間の非再発率は、ラベプラゾールナトリウム10mg投与群で90.2% (74/82例)、オメプラゾール20mg投与群で86.7% (72/83例)であった。また、6年間で発現した自他覚的副作用の発現率はラベプラゾールナトリウム10mg投与群で24.4% (20例57件)、オメプラゾール20mg投与群で31.3% (26例75件)であった。なお、胃粘膜組織学的検査では、有害な作用は見られなかった。(G)

⑤症候性胃食道逆流症を対象として、ラベプラゾールナトリウム1日1回10mg、1日1回20mgを4週間投与した際の有効性と安全性の検討を目的に、プラセボ群を対照とした、二重盲検比較試験を実施した。被験者の選択にあたっては、食道内視鏡所見がHetzel-Dentスケールでgrade 0又は1(食道にびらんなし)であること、観察期におけるプラセボの2週間投与においても、治療開始

V. 治療に関する項目

直前の7日間中等度以上の胸やけ症状を6回以上(最多3回、1回以上を含む)発現することを条件とした。その結果、有効性の主要評価項目である治療開始後初めて胸やけの消失が24時間持続するまでの日数(中央値)は、プラセボ群(68例)で21.5日、10mg群(64例)で2.5日、20mg群(67例)で4.5日であり、10mg群及び20mg群はプラセボ群と比較して有意に優れていた(それぞれ $p<0.001$, $p=0.004$; log rank検定)。また、治療期4週後の胸やけ完全消失率(評価直前の7日間とも胸やけが消失していた症例の割合)は、プラセボ群で3.4% (2例/59例)、10mg群で29.3% (17例/58例)、20mg群で28.3% (17例/60例)であり、10mg群及び20mg群はプラセボ群と比較して有意に優れていた(いずれも $p<0.001$; Cochran-Mantel-Haenszel検定)。随伴症状であるおび及び早期満腹感の各症状スコアについても、10mg群及び20mg群でプラセボ群と比較して有意に改善した。更に、安全性に問題がないことが確認された。

注) 症候性胃食道逆流症は非びらん性胃食道逆流症と同義である。なお、1日1回20mg投与は、国内承認外用量である。(G)

⑥海外で行われたヘリコバクター・ピロリ陽性の胃・十二指腸潰瘍等に対する除菌の臨床試験田において、国内臨床試験と同程度の成績が得られている。

注) 各薬剤の投与量、及び投与期間は下記のとおりであり、国内の承認用法・用量とは異なる。
ラベプラゾールナトリウムとして1回20mg、アモキシシリン水和物として1回1000mg (力価) 及びクラリスロマイシンとして1回500mg (力価) の3剤を1日2回、7日間経口投与。
なお、本剤の承認用法・用量は「V-2. 用法及び用量」の項参照。

3) 安全性試験

①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 (長期投与試験)
アプレノソン群を対照とした二重盲検比較試験における24週後の内視鏡検査にて、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非再発が確認された患者を対象に、ラベプラゾールナトリウム5mg錠あるいは10mg錠を1日1回28〜52週間投与した際の長期安全性を検討する無作為化試験を実施した。二重盲検比較試験で5mg群、10mg群に割り付けられた患者は、本試験においても同じ投与群 (長期継続投与群; 最大76週間投与) に、二重盲検比較試験でアプレノソン群に割り付けられた患者は、本試験では5mg群あるいは10mg群のいずれかに1:1の割合で無作為に割り付けられた (新規投与群; 最大52週間投与)。二重盲検比較試験を完了した420例中328例が本試験に移行した。安全性は長期継続投与群と新規投与群を統合して、有効性は長期継続投与群と新規投与群に分けて、用量別に解析した。

副作用発現率は、5mg群で8.0% (16/201例)、10mg群で13.7% (28/204例)であった。発現率が2%以上であった副作用は、10mg群で認められた便秘2.5% (5/204例)のみであった。心血管イベントや出血に関連する重篤な有害事象についても問題となる所見はなく、ラベプラゾールナトリウムと低用量アスピリンの長期併用に安全性上の問題はないと考えられた。投与76週間における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積再発率 (Kaplan Meier法を用いた推定値、95%信頼区間) は、5mg長期継続投与群で3.7% (1.53, 8.64)、10mg長期継続投与群で2.2% (0.72, 6.75)であった。一方、5mg及び10mg新規投与群では、治療期間を通して (投与52週まで)、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍を発症した患者は認められなかった。また、上部消化管出血 (胃又は十二指腸の出血性潰瘍) を発症した患者は、長期継続投与群及び新規投与群のいずれにも認められなかった。

4) 患者・病態別試験

該資料なし

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験） 《使用成績調査》

① 酸関連疾患患者における安全性と有効性

市販後の使用実績における安全性、有効性、有効性の検討を目的とした使用成績調査を実施し、全国833の医療機関より5269例を収集し検討した。副作用は安全性集計対象症例4795例中、96例122件であり、副作用発現率は2.00%であった。主な副作用はAST上昇、ALT上昇、下痢、便秘、白血球減少、白血球増加であった。副作用の程度は、軽微90件、中等度30件、重篤2件であり、重篤な副作用はBUN上昇1件、血小板減少1件で、いずれも既知の副作用であった。有効性集計対象症例は4333例で、全般改善度の改善率は89.45%であり、胃潰瘍90.65%、十二指腸潰瘍91.08%、吻合部潰瘍86.67%、逆流性食道炎78.53%であった。内視鏡の集計対象症例1566例における治癒率は91.65%であり、胃潰瘍92.54%、十二指腸潰瘍95.22%、吻合部潰瘍86.67%、逆流性食道炎78.53%であった。消化性潰瘍の主訴である心窩部痛および胸やけにおける自覚症状の消失率は高かった。以上より、市販後の使用成績調査において本剤の高い忍容性と優れた有効性が、承認時までの臨床成績と同様に確認された。

(⑧)

全般改善度	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	計
胃潰瘍	2326例 (90.55)	165例 (6.43)	11例 (0.43)	1例 (0.04)	63例 (2.46)	2566例
十二指腸潰瘍	909例 (91.08)	62例 (6.21)	7例 (0.70)	0例	20例 (2.00)	998例
吻合部潰瘍	18例 (81.82)	2例 (9.09)	0例	0例	2例 (9.09)	22例
逆流性食道炎	623例 (83.40)	102例 (13.65)	9例 (1.20)	4例 (0.54)	9例 (1.20)	747例
計	3876例 (89.45)	331例 (7.64)	27例 (0.62)	5例 (0.12)	94例 (2.17)	4333例

() : %

内視鏡治癒率

	10mg投与群	20mg投与群	合計
胃潰瘍	93.79% (665例/709例)	89.96% (251例/279例)	92.54% (955例/1032例)
十二指腸潰瘍	95.35% (246例/258例)	96.51% (83例/86例)	95.22% (339例/356例)
吻合部潰瘍	90.00% (9例/10例)	80.00% (4例/5例)	86.67% (13例/15例)
逆流性食道炎	80.30% (106例/132例)	68.97% (20例/29例)	78.53% (128例/163例)
計	92.52% (1026例/1105例)	89.72% (358例/399例)	91.63% (1405例/1566例)

注) 投与期間中に投与量を増減(10mgから20mg、20mgから10mg)した症例も含む

②ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍・十二指腸潰瘍患者を対象に行った使用成績調査において、ラベプラゾールナトリウム10mg、アモキシシリン水和物750mg及びクラリスロマイシン200mg～400mgを、1日2回経口投与し、使用実態下におけるヘリコバクター・ピロリ除菌率、副

V. 治療に関する項目

作用の発現状況、安全性又は有効性に与える要因等について検討した。

使用成績調査の有効性解析対象症例3,162例のヘリコバクター・ピロリ除菌率は80.68% (2,551例/3,162例)であった。クラリスロマイシン1日量別での除菌率は、400mg服用群では80.95%、800mg服用群では80.02%であり有意な差は認められなかった。

安全性解析対象症例3,789例の副作用発現症例率は4.38% (166例/3,789例)であり、感染症発現症例はなかった。

副作用発現症例率に影響を及ぼす患者背景因子について、多変量解析を実施したところ、「性別(女性)」、「CAM 1日量 (800mg服用群)」及び「アレルギー歴あり」が認められた。

特別な背景を有する患者 (小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者)では、特別な背景を有しない患者と比べて発現症例率が高くなる特筆すべき副作用は認められなかった。なお、本調査では妊産婦への投与例はなかった。

(⑨)

③ヘリコバクター・ピロリ一次除菌療法不成功の胃・十二指腸潰瘍患者を対象に実施した特定使用成績調査で、二次除菌療法としてラベプラゾールナトリウム10mg、アモキシシリン水和物750mg及びメトロニダゾール250mgを1日2回7日間経口投与し、使用実態下におけるヘリコバクター・ピロリ除菌率、副作用の発現状況、安全性又は有効性に与える要因等について検討した。

特定使用成績調査の有効性解析対象125例のヘリコバクター・ピロリ除菌率は92.8% (116例/125例)であった。

安全性解析対象症例136例の副作用発現症例率は2.21% (3例/136例)であり、感染症発現症例はなかった。

ヘリコバクター・ピロリ除菌および副作用発現に影響を与える患者背景因子を検討するために部分集団解析を実施した結果、ヘリコバクター・ピロリ除菌・副作用発現ともに統計学的に有意差を与える因子は認められなかった

(⑩)

(特別調査 (特定使用成績調査))

① 逆流性食道炎に対する調査

逆流性食道炎 (GERD) に対する本剤10mg/日投与の有効性と忍容性の検討を目的とした特別調査を実施した。GERD患者61例に本剤10mg/日を8週間投与し、投与前後の症状の変化と内視鏡所見で有効性を判断した。有効性と忍容性は、収集した症例61例のうち47例で評価し、そのうち内視鏡検査については47例中32例を解析対象とした。粘膜炎変については、本剤投与患者の32例中20例(62.5%)が治癒した。そのうち軽症であった24例中17例(70.8%)については完治した。また、症状に対する改善率は、心窩部痛76%、胸やけ76.7%、食道の鈍痛86.7%、げっぷ72.2%であった。また、本調査で認められた副作用は2例で、ALP上昇が1例、γ-GTP上昇が1例であった。これらは本剤投与を継続中に消失した。本調査では、本剤10mg/日投与が食道炎の治療及び症状の改善において有効性、安全性とも良好な結果を示した。

(⑪)

② 高齢者に対する調査

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群と診断された高齢者 (65歳以上) の患者を対象に本剤の日常診療下における安全性と有効性について調査した。登録症例は124例、安全性集計対象解析症例は102例、有効性集計対象症例は98例であった。副作用は5例7件に認められたが、いずれの副作用も軽微又は中等度であり、重篤な副作用は認められなかった。内視鏡所見による治癒率は胃潰瘍88.4%、十二指腸潰瘍75.0%、吻合部潰瘍100%、逆流性食道炎40.0%であった。自覚症状における心窩部痛及び胸やけの消失率はそれぞれ94.4%、95.0%であった。全般改善度における改善率は87.8% (胃潰瘍89.2%、十二指腸潰瘍75.0%、吻合部潰瘍100%、逆流性食道炎87.5%)であった。

(⑫)

V. 治療に関する項目

全投改善度

	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	計
胃潰瘍	58例 (89.2)	5例 (7.7)	0例	0例	2例 (3.1)	65例
十二指腸潰瘍	6例 (75.0)	1例 (12.5)	1例 (12.5)	0例	0例	8例
吻合部潰瘍	1例 (100)	0例	0例	0例	0例	1例
逆流性食道炎	21例 (87.5)	2例 (8.3)	0例	0例	1例 (4.2)	24例
計	86例 (87.8)	8例 (8.2)	1例 (1.0)	0例	3例 (3.1)	98例

() : %

③肝機能障害を有する患者を対象とした調査

肝疾患を合併する消化性疾患の患者に対する本剤の有効性と忍容性について調査した。15施設が参加し、18歳以上の肝疾患を有し、上部消化管内視鏡により消化性疾患が確認された男女を登録した。患者は無作為に本剤10mgあるいは20mgを1日1回、8週間朝食後に投与された。忍容性は1回以上本剤の投与を受けた患者全員を対象とし、問診と検査値で有害事象を調査し判定した。有効性は投与前後の内視鏡所見の変化と自己覚症状(上腹部痛や胸やけ)の改善により評価した。全114例のうち忍容性の解析には98例を使用した。副作用は11例(10.8%)で、重篤なものが高ビリルビン血症と肝性脳症が各1例であった。全投改善度では内視鏡的な改善率は90.9%、上腹部痛85.5%、胸やけ83.9%であった。また、肝疾患別では、肝硬変79.0%、慢性肝炎68.8%、その他の肝疾患で100%の改善率であった。本剤は、肝疾患を合併する上部消化管疾患の治療に対し、よい忍容性、有効性を示した。

全投改善度 (本剤10mgあるいは20mgを1日1回8週間投与)

消化性疾患別	例数	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能
胃潰瘍	45例 (80.0)	36例 (80.0)	8例 (17.8)	0例	0例	1例 (2.2)
十二指腸潰瘍	17例 (88.2)	15例 (88.2)	2例 (11.8)	0例	0例	0例
吻合部潰瘍	2例 (100.0)	2例 (100.0)	0例	0例	0例	0例
逆流性食道炎	34例 (79.4)	27例 (79.4)	6例 (17.6)	0例	0例	1例 (2.9)
肝障害診断別						
肝硬変	62例 (79.0)	49例 (79.0)	12例 (19.4)	0例	0例	1例 (1.6)
慢性肝炎	16例 (68.8)	11例 (68.8)	4例 (25.0)	0例	0例	1例 (6.3)
その他	20例 (100.0)	20例 (100.0)	0例	0例	0例	0例
計	98例 (81.6)	80例 (81.6)	16例 (16.3)	0例	0例	2例 (2.0)

() : %

④Zollinger-Ellison症候群の患者を対象とした調査

Zollinger-Ellison症候群10人を対象に、本剤1日1回10~20mgを1年以上経口投与し、有効性、安全性について評価した。本剤の総投与日数は、疾患の特性上、入院を繰り返して休薬期間がある患者が多く、連日投与が確認できた患者は3例であった。本剤の総投与日数は1年未満が2例、1

V. 治療に関する項目

年1年以上2年未満が4例、2年以上が2例、3年以上が2例で、最長投与日数は1225日であった。本剤の投与開始前に上部消化管病変を確認した9例のうち、初回以降に内視鏡検査を施行した7例中、治療を確認したのは5例であった。治療を確認した5例は、いずれも本剤20mg/日投与であった。自己覚症状に対する本剤の効果として、投与前にみられた胸やけ、吐血・下血および腹部膨満感等は完全に消失した。また、心窩部痛6例のうち4例は完全に消失した。有害事象は3例7件に発現したが、本剤との因果関係は否定された。以上の結果より、本剤は併発する自覚症状の改善を含む上部消化管病変に対する有効性が確認された。さらに本剤に起因する副作用は認められなかったことより、長期投与における安全性も確認された。本症候群患者に対して長期投与により消化管病変の改善を維持しつつ、血清ガストリン値を含む臨床検査を定期的に実施し、ガストリノームの進展を把握していく病態の維持管理が重要であることが示唆された。

⑤再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法に関する調査

パリエット錠10mgの製造販売後の適正使用情報を把握する目的で、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法に対し、製造販売後の使用実態下における安全性・有効性の検討を目的とした特定使用成績調査を実施した。全国の医療機関417施設で1538例が登録され、394施設より1468例の臨床成績を入手した。副作用は、1468例中92例107件に発現し、その頻度は6.38%であった。主な副作用は高ガストリン血症、血中ガストリン増加、血中アルカルホスファターゼ増加、高脂血症、便秘、貧血、高尿酸血症、肝機能異常、γ-GTP増加であった。副作用発現症例率に有意差が認められた項目は、逆流性食道炎の合併症、治療開始前の内視鏡所見、逆流性食道炎の治療歴、アレルギー歴、併用薬剤の6項目であった。内視鏡所見による逆流性食道炎の非再発率は投与開始52週後で89.9%、104週後で74.7%であった。自己覚症状として心窩部痛、胸痛、胸やけ、呑酸、逆流性状態、嚥下困難、悪心・嘔吐は、投与開始後より改善がみられ、95%以上の無症状症例を示した。以上の結果より、パリエット錠10mgの安全性と有効性が明らかとなった。

⑥NSAID潰瘍に関する調査

日本においてNSAID潰瘍にも関わらずNSAID投与を続けるを得ない患者に対するラベプラゾール (RPZ) 併用の有効性と安全性を調査した。被験者は、内視鏡検査によって8mm以上のNSAID潰瘍が確認されたにも関わらずNSAID投与を続けなければならない患者103名である。内視鏡検査は、治療開始時、治療期間中、治療終了時(または、中断時)に実施した。潰瘍所見は、内視鏡で確認した最大径の潰瘍と崎田一三輪分類をベースに評価した。潰瘍は、内視鏡的に白苔がなくなったところで治癒とみなした。安全性評価は、RPZ投与開始後に起こったすべての予期しない症状、副作用、臨床検査値異常、偶発症状を有害事象とみなした。有効性評価を行なった38名の内視鏡的な治癒率は71.1% (27例/38例) で、胃潰瘍患者の治癒率は71.4% (28例/36例)、十二指腸潰瘍の治癒率は66.7% (2例/3例) であった。副作用は安全性評価を行なった64名中3名に報告され、間質性肺炎1、皮膚疹1、白血球減少1であった。

(市販後臨床試験 (製造販売後臨床試験))

①胃潰瘍患者におけるパリエット錠10mg投与によるS₂期移行率の検討
20歳以上で内視鏡検査により活動期(A₁、A₂)の胃潰瘍と診断された患者を対象に本剤10mg/日8週間投与した際のS₂期移行率についてH₂受容体拮抗剤を対照薬として比較するための多施設共同無作為化、非盲検、並行群間比較試験を実施した。登録された症例は193例で、本剤投与群83例、H₂受容体拮抗剤投与群88例が所定の8週間投与を完了した。内視鏡によるS₂移行率は本剤投与群で40.3%、H₂受容体拮抗剤投与群では27.6%と本剤投与群で高率であったが、有意差は認められなかった。全投改善度における改善率は本剤投与群では94.8%、H₂受容体拮抗剤投与群では82.9%であり両群とも良好な改善度を示し、本剤投与群は、H₂受容体拮抗剤投与群に比し有

V. 治療に関する項目

意 (P=0.022) に優れる結果であった。

投与終了時のS₂移行率 (主要評価項目)

治療のステージ	活動期		治癒期		寛解期		計	S ₂ 移行率 (%)	Fisher exact test
	A ₁	A ₂	H ₁	H ₂	S ₁	S ₂			
本剤投与群	0	0	1	4	41	31	77例	40.3	p=0.125
H ₂ 受容体拮抗剤投与群	0	1	3	7	44	21	76例	27.6	
内視鏡所見採用症例									
全数改善率 (副次的評価項目)	改善		やや改善		不変		悪化		判定不能
全数改善率	73		4		0		0		77例
本剤投与群	63		12		1		0		76例
H ₂ 受容体拮抗剤投与群									
内視鏡所見採用症例									
全数改善率	73		4		0		0		94.8
H ₂ 受容体拮抗剤投与群	63		12		1		0		82.9
内視鏡所見採用症例									
全数改善率	63		12		1		0		p=0.022

② 胃・十二指腸潰瘍患者におけるバリエット錠10mg、20mg投与による自覚症状早期消失に及ぼす検討
高度な自覚症状(心窩部痛、胸やけ)を有し、内視鏡検査にて活動期(崎田、三輪分類でA₁およびA₂期)と診断された胃・十二指腸潰瘍患者を対象に本剤1日1回10mg、1日1回20mgを投与した際の症状別消失日数について検討した。有効性は、自覚症状(心窩部痛、胸やけ、悪心・嘔吐、腹部膨満感)の消失日数と内視鏡治療率で評価した。登録された症例は212例で、本剤10mg投与群(109例)、20mg投与群(103例)に無作為に割り付けられた。本剤投与後の自覚症状消失日数の中央値は2.0~9.0日間に分布し、早期の自覚症状消失が得られた。症状別には、悪心・嘔吐が最も速く消失した(10mg投与群2.5日、20mg投与群2.0日)。胃潰瘍の内視鏡治療率は、10mg投与群94.4%、20mg投与群97.3%、十二指腸潰瘍の内視鏡治療率は、10mg投与群96.7%、20mg投与群100%であった。胃・十二指腸潰瘍に対して、本剤10mg、20mg投与はいずれにおいても早期かつ高率に自覚症状を消失させ、内視鏡治療率においても高い治療率を示すことが確認された。

内視鏡治療率
胃潰瘍

治療のステージ	活動期		治癒期		寛解期		計	内視鏡治療率 (%)	Fisher exact test
	A ₁	A ₂	H ₁	H ₂	S ₁	S ₂			
10mg群	0	0	1	1	26	8	36例	94.4	P=0.615
20mg群	0	0	0	1	28	8	37例	97.3	

十二指腸潰瘍

治療のステージ	活動期		治癒期		寛解期		計	内視鏡治療率 (%)	Fisher exact test
	A ₁	A ₂	H ₁	H ₂	S ₁	S ₂			
10mg群	0	0	0	1	17	12	30例	96.7	P=1.000
20mg群	0	0	0	0	19	10	29例	100.0	

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
該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

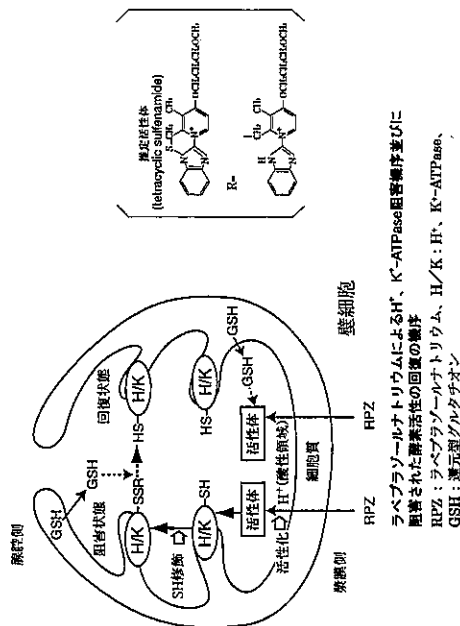
プロトンポンプインヒビター

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 胃酸分泌抑制作用の機序

本剤は、壁細胞の酸性領域で活性体(スルフェニアミド体)になり、プロトンポンプ(H⁺K⁺-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。さらに阻害された酵素活性の回復には、主に作用部位からの薬物の消失あるいはグルタチオンによる活性体の消失が関与しているものと考えられる。その他、グルタチオンによって酵素活性が回復する可能性も推測される。



2) ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用の機序

アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びアモキシシリン水和物及びメトロニダゾールとの3剤併用療法におけるラベプラゾールナトリウムの役割は胃内pHを上昇させることにより、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの抗菌活性を高めることにあると考えられる。

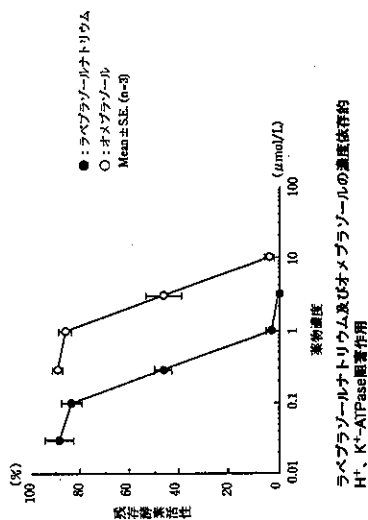
VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) H^+ 、 K^+ -ATPase阻害作用 (*in vitro*)

ブタ胃粘膜より調製した H^+ 、 K^+ -ATPaseに対し、強い阻害作用を示す。

(30④)

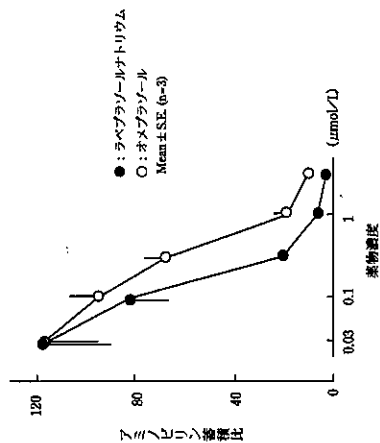


2) 胃酸分泌抑制作用

① ウサギ胃腺標本においてジブチルサイクリック AMP 刺激による胃酸分泌を抑制する

(32)

(*in vitro*).

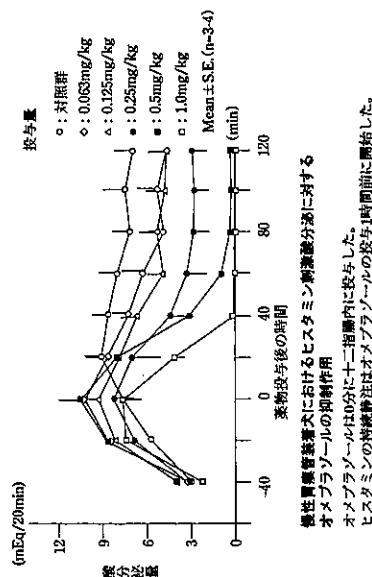
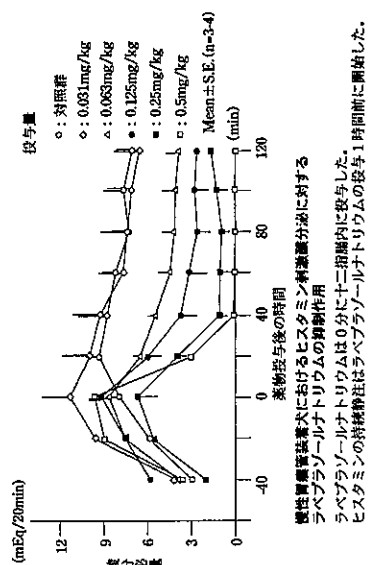


抽出ウサギ胃腺標本における $[^{14}C]$ アミノピリン取り込みに対する
ラベプラゾールナトリウム及びオメプラゾールの阻害作用

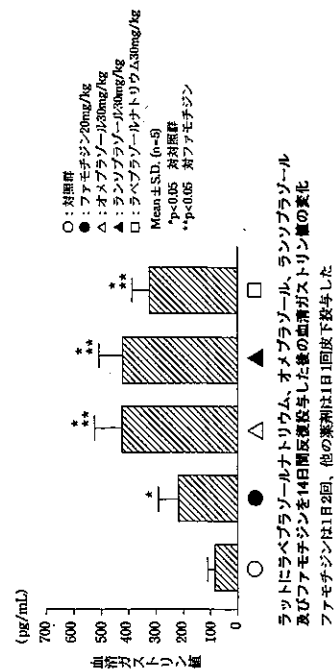
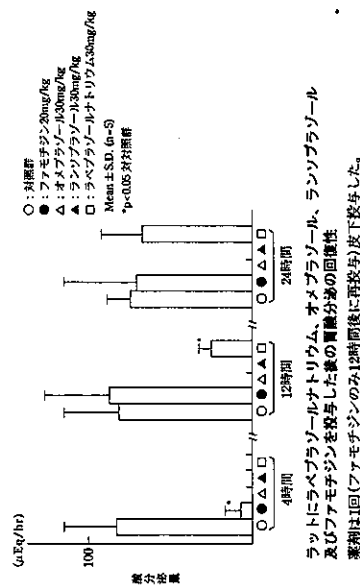
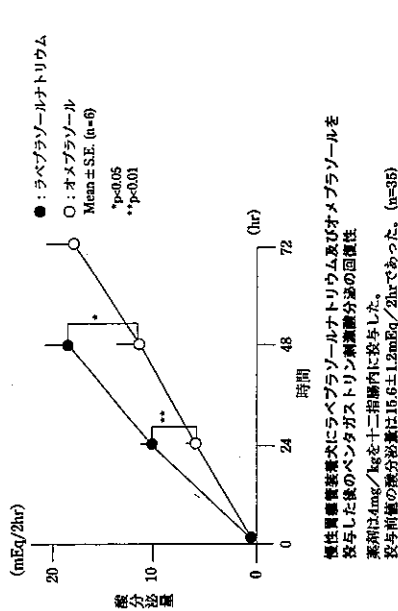
VI. 薬効薬理に関する項目

② 慢性胃腸管萎縮犬におけるヒスタミン、ペンタガスリン刺激胃酸分泌、並びにラットにおける基礎胃酸分泌及びヒスタミン刺激胃酸分泌に対し強力な抑制作用を示す。

(33②)

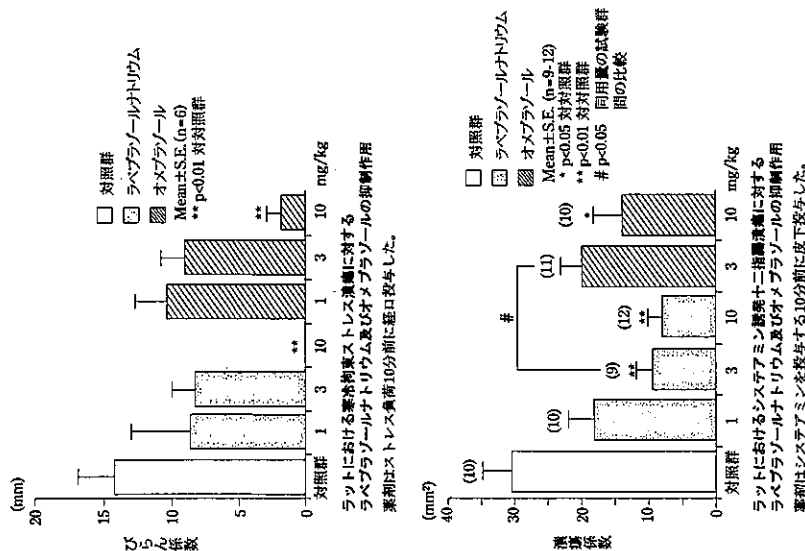


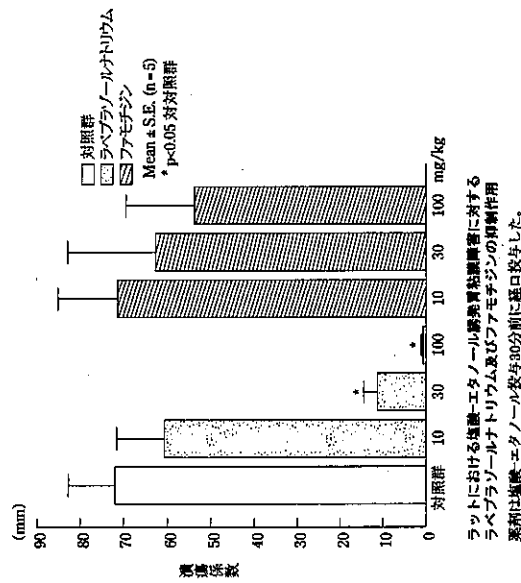
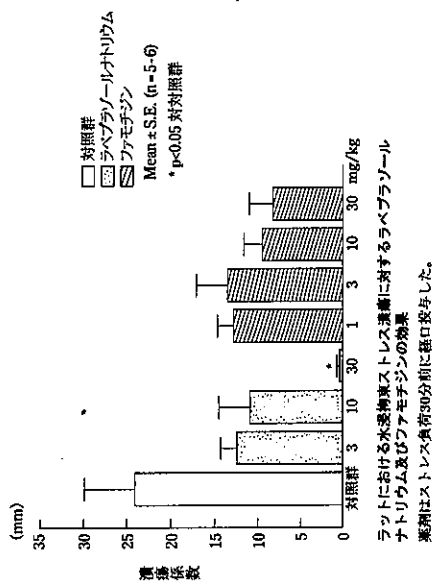
- ③ イヌあるいはラットにおける胃酸分泌抑制作用の回復は、他のプロトンポンプ阻害剤に比較して速く、血中ガストリンの上昇は少ない。(33)(34)



- 3) 抗潰瘍作用

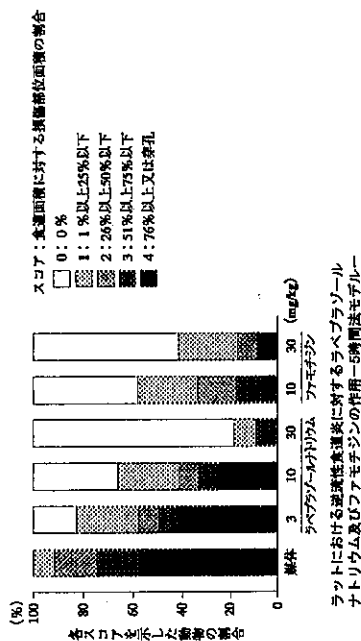
ラットを用いた各種実験潰瘍あるいは実験胃粘膜病変(寒冷拘束ストレス、水浸拘束ストレス、幽門結紮、システアミン、塩酸-エタノール及びアスピリン)に対し、強い抗潰瘍作用あるいは胃粘膜病変改善作用を示す。(33)(34)(35)





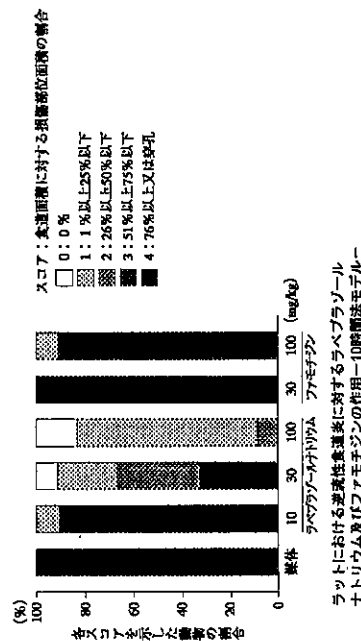
4) 逆流性食道炎に対する作用

ラットの逆流性食道炎モデル(前胃-幽門結紮ラット)に対し、ラベプラゾールナトリウムは用量依存的に発生を抑制した。



ラットの胃と腸胃の境界部及び幽門部と十二指腸の境界部を結紮した後、検体あるいは媒体を十二指腸内に投与し、5時間後に胃と食道を摘出した。食道の全面積及び損傷部位の面積を測定し、食道の全面積に対する損傷部位の面積の割合を計算し、Inatomiら^{*)}の基準に基づいて5段階に分類し、0から4のスコアを付けた。各群の例数はラベプラゾールナトリウム30mg/kg群のみ11例、他の群はいずれも12例。

*: p<0.05 (対照との比較, Dunnett型の多重比較検定)

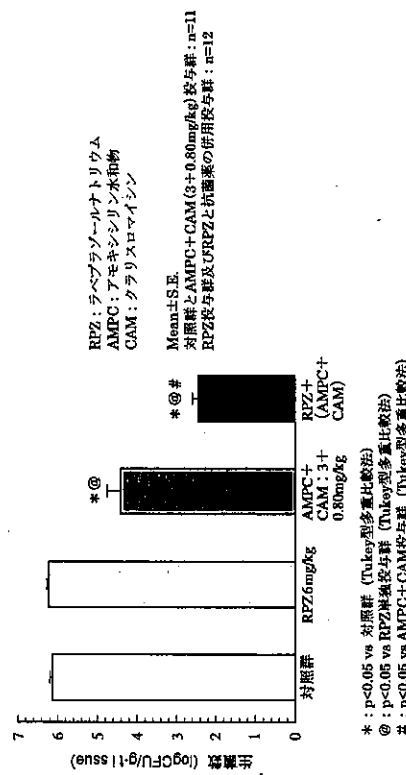


ラットの胃と腸胃の境界部及び幽門部と十二指腸の境界部を結紮した後、検体あるいは媒体を十二指腸内に投与し、10時間後に胃と食道を摘出した。食道の全面積及び損傷部位の面積を測定し、食道の全面積に対する損傷部位の面積の割合を計算し、Inatomiら^{*)}の基準に基づいて5段階に分類し、0から4のスコアを付けた。各群の例数は12例。

*: p<0.05 (対照との比較, Dunnett型の多重比較検定)

6) ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用

スナネズミを用いたヘリコバクター・ピロリ感染モデルにおいて、ラベプラゾールナトリウムと抗菌薬2剤（アモキシシリン水和物+クラリスロマイシン）の計3剤を併用投与した時の除菌効果を、胃内生菌数を指標として、ラベプラゾールナトリウム単剤並びに抗菌薬2剤投与時の効果を比較検討したところ、ラベプラゾールナトリウム（6mg/kg）と抗菌薬2剤（アモキシシリン水和物+クラリスロマイシン）の3剤併用投与群の胃内生菌数は、対照群並びに抗菌薬2剤（アモキシシリン水和物+クラリスロマイシン）投与群と比較して有意（ $p<0.05$ ）に低値を示した。また、ラベプラゾールナトリウムと抗菌薬2剤（アモキシシリン水和物+クラリスロマイシン）の併用投与による相乗効果が認められ（ $p<0.05$ ）、ラベプラゾールナトリウムは抗菌薬2剤（アモキシシリン水和物+クラリスロマイシン）による胃内生菌数減少作用を有意に増強させた。



スナネズミにおけるラベプラゾールナトリウムと抗菌薬2剤（アモキシシリン水和物+クラリスロマイシン）を単投与及び併用投与した5日後の胃内生菌数

6) ヒトでの臨床薬理試験

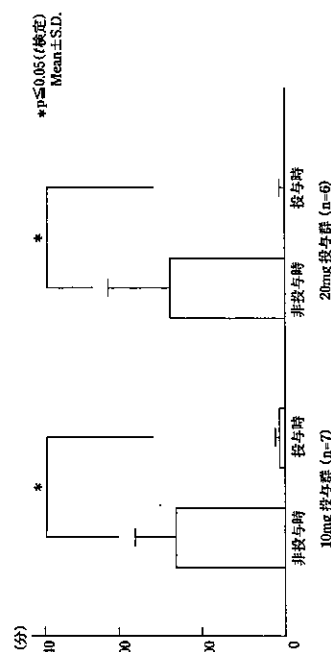
1. 24時間連続胃内pHモニタリング

胃潰瘍患者13例にバリエット錠1回10mg（7例）又は20mg（6例）を投与し、24時間連続胃内pHモニタリングにより胃内pH3又はpH4未満を示す時間の総和（ $pH<3$ holding time又は $pH<4$ holding time）を算出し、各pHでの抑制率を求めた。

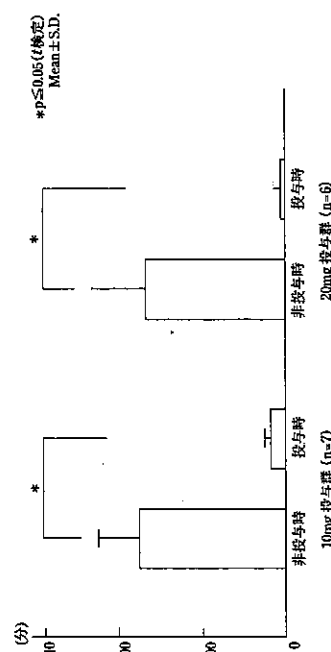
24時間での $pH<3$ holding time、 $pH<4$ holding timeは同投与群ともにバリエット投与により有意に減少した。

また、各pHでの24時間の抑制率（平均値）は、 $pH<3$ で10mg投与群が94.8%、20mg投与群が98.8%、 $pH<4$ で10mg投与群が90.8%、20mg投与群が97.1%であった。なお、本試験において副作用は認められなかった。

$pH<3$ holding time (24 時間の中で $pH3$ 未満を示す時間の総和)



$pH<4$ holding time (24 時間の中で $pH4$ 未満を示す時間の総和)



注) 抑制率 (%) = $\left(1 - \frac{\text{薬剤投与時のholding time}}{\text{薬剤非投与時のholding time}}\right) \times 100$

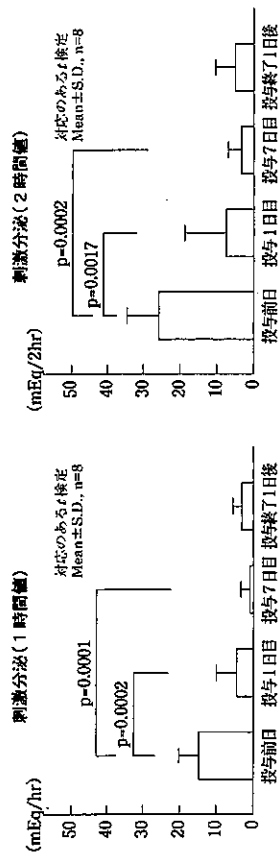
VI. 薬効薬理に関する項目

2. 胃酸分泌抑制作用

1) パリエット錠10mg投与による胃酸分泌抑制作用

健康成人男性8例を対象に胃液検査を実施して、パリエット錠10mg 1日1回朝食後7日間連続投与によるデラトラガストリン刺激胃酸分泌量の変化を検討した。その結果、刺激分泌における胃酸分泌量の1時間値及び2時間値はともに、パリエット投与1日目、投与7日目のいずれにおいても投与前日と比較して有意に低下した。なお、本試験において副作用は認められなかった。

刺激分泌における胃酸分泌量



刺激分泌における胃酸分泌量の減少率^{②)} (%)

	投与1日目	投与7日目	投与終了1日後
酸分泌量	75.5±26.9	95.8±7.7	83.2±17.3
刺激分泌1時間値	71.6±31.9	90.4±17.4	76.5±17.4
刺激分泌2時間値			

②) 投与前日を基準とした減少率

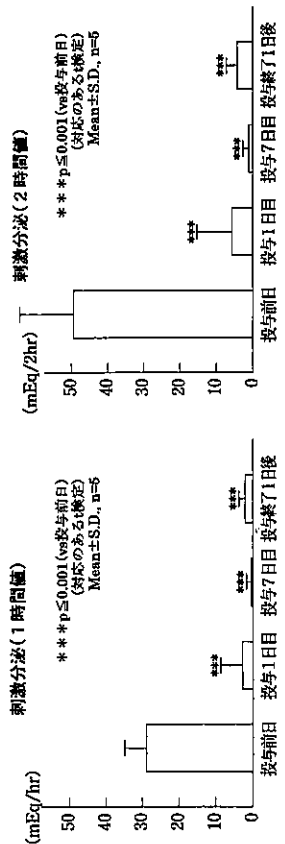
(Mean±S.D., n=8)

VI. 薬効薬理に関する項目

2) パリエット錠20mg投与による胃酸分泌抑制作用

健康成人男性5例を対象に胃液検査を実施して、パリエット錠20mg 1日1回朝食後7日間連続投与によるアモガストリン刺激胃酸分泌量の変化を検討した。その結果、刺激分泌における胃酸分泌量の1時間値及び2時間値はともに、パリエット投与1日目、投与7日目のいずれにおいても投与前日と比較して有意に低下した。なお、本試験において副作用は認められなかった。

刺激分泌における胃酸分泌量



刺激分泌における胃酸分泌量の減少率^{②)} (%)

	投与1日目	投与7日目	投与終了1日後
酸分泌量	88.7±14.5	99.0±1.6	89.6±3.1
刺激分泌1時間値	88.1±13.8	98.6±1.3	89.1±3.3
刺激分泌2時間値			

②) 投与前日を基準とした減少率

(Mean±S.D., n=6)

3. 24時間胃内pHモニタリング

ヘリコバクター・ピロリ陰性の健康成人男子24例を対象として、ラベプラゾールナトリウム5mg、10mg、20mgを1日1回5日間経口投与した際の薬力学的効果をクロスオーバー法にて検討した。

投与前及び投与後5日目における24時間中に胃内pH4以上を示す時間の割合 (pH4 Holding time) は、EM[※]、PM[※]いずれにおいても投与後に上昇が認められ、その上昇の程度は用量依存的であった (次頁の表)。

※肝代謝酵素チトクロームP450 2C19 (CYP2C19) 表現型は、T記述伝子型より分類される。

EM (extensive metabolizer) : CYP2C19*1/*1, CYP2C19*1/*2又はCYP2C19*1/*3

PM (poor metabolizer) : CYP2C19*2/*2, CYP2C19*2/*3又はCYP2C19*3/*3

				
投与量	5mg (n=16)	10mg (n=16)	20mg (n=16)	
投与前	12.57±7.55 (2.3-30.2)			
投与後 ^{a)}	45.63±19.17 (16.9-81.3)	57.81±12.93 (31.9-85.4)	61.36±9.72 (46.0-78.9)	
変化量 ^{b)}	33.06±16.69 (4.5-63.3)	46.24±10.73 (28.6-63.9)	48.79±10.60 (16.8-69.4)	
<PM>				
投与量	5mg (n=8)	10mg (n=8)	20mg (n=8)	
投与前	9.91±8.50 (2.7-26.7)			
投与後 ^{a)}	62.51±14.79 (45.5-86.4)	71.83±14.64 (53.5-97.6)	76.74±20.62 (30.3-97.9)	
変化量 ^{b)}	52.60±10.74 (41.7-73.6)	61.91±11.36 (48.4-81.3)	66.83±17.65 (27.6-81.3)	

平均値±標準偏差 (最小値-最大値)
a) 投与前日
b) 各評価時間の測定値-1期治療薬投与前の測定値

(3) 作用発現時間・持続時間

[VI-2-(2)-(6)-1. 24時間連続胃内pHモニタリング] の項参照

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

ラベプラゾールナトリウムの胃酸分泌抑制作用は血中濃度には相関しないため、この項目には該当しない。

(2) 最高血中濃度到達時間

t_{max} : 3.8 ± 0.5 時間 (10mg 絶食時経口投与、 $Mean \pm S.E.$, $n=6$) (⑬)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) ラベプラゾールナトリウム単剤投与

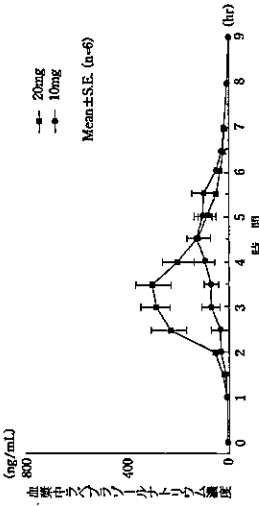
健康成人男子を対象とした単回投与試験、食事効果試験及び反復投与試験における血中濃度を以下に示す。

なお、いずれの検出においても吸収に個体差が認められた。

① 単回投与試験

健康成人男子6名にラベプラゾールナトリウムとして1回10mg及び20mgを絶食下経口投与した場合の血漿中濃度の時間的推移は下図のとおりである。血漿中ラベプラゾールナトリウム濃度は、それぞれ投与後3.8時間及び3.1時間でピークに達し、 C_{max} 及びAUCは投与量に依存して増加した。

(⑬)



単回投与した時の血漿中ラベプラゾールナトリウム濃度

健康成人男子における単回経口投与時の血漿中ラベプラゾールナトリウムの薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC (ng · hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
10mg	247 ± 24	3.8 ± 0.5	440 ± 24	0.85 ± 0.04
20mg	406 ± 64	3.1 ± 0.2	809 ± 186	1.02 ± 0.16

($Mean \pm S.E.$, $n=6$)

② 反復投与試験

健康成人男子6名にラベプラゾールナトリウムとして20mgを1日1回7日間反復経口投与(絶食下投与)した試験において、初回投与後と最終回投与後の血漿中ラベプラゾールナトリウム濃度推移を比較したところ、反復投与による蓄積性は認められなかった。

(⑬)

VII. 薬物動態に関する項目

反復経口投与(20mg)時の血漿中ラベプラゾールナトリウムの薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
初回投与後	478±51	4.6±0.5	863±201	1.03±0.23
最終投与後	407±56	4.0±0.6	897±137	1.34±0.28

(Mean±S.E., n=6)

③日本人健康成人男性 (*Helicobacter pylori* [*H. pylori*] 陰性) を対象として、ラベプラゾールナトリウム5、10、20、40^{ab} mgを1日1回5日間反復経口投与した際の薬物動態を4期クロスオーバー法にて検討した。肝代謝酵素チトクロームP450 2C19遺伝子型 (EM: extensive metabolizer, PM: poor metabolizer) 別の投与第1日及び第5日目の薬物動態パラメータは次のとおりであった。(⑧)

表1 投与第1日目のラベプラゾールナトリウムの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	5mg (n=16)	10mg (n=16)	20mg (n=16)	40mg ^{ab} (n=16)
C _{max} (ng/mL)	137.7±55.7	253.6±120.2	520.0±267.7	1007.6±513.1
AUC ₀₋₈ (ng·hr/mL)	215.5±88.4	429.7±209.4	866.9±385.6	1807.2±949.2
t _{max} (hr)	4.0 (2.0-8.0)	4.0 (1.5-8.0)	4.0 (3.0-8.0)	4.5 (2.5-6.0)
t _{1/2} (hr)	1.5±0.5 ^a	1.7±0.8 ^a	2.1±1.2 ^a	2.1±1.1
CL/F (L/hr)	28.2±13.2 ^a	26.7±11.9 ^a	26.9±13.7 ^a	27.2±12.7
Vz/F (L)	54.9±15.3 ^a	60.0±34.8 ^a	72.8±51.6 ^a	70.5±26.1

薬物動態パラメータ	5mg (n=8)	10mg (n=8)	20mg (n=8)	40mg ^{ab} (n=8)
C _{max} (ng/mL)	185.1±79.0	434.7±193.5	891.9±210.8	1574.2±596.5
AUC ₀₋₈ (ng·hr/mL)	455.0±137.7	1029.6±293.9	2112.9±628.8	4002.3±1216.0
t _{max} (hr)	2.3 (2.0-5.6)	3.3 (1.5-4.5)	3.0 (2.0-5.0)	3.0 (2.5-5.5)
t _{1/2} (hr)	3.8±1.8	3.6±0.3	3.5±0.4	3.6±0.4
CL/F (L/hr)	11.7±3.7	10.4±3.0	10.2±3.0	10.8±3.9
Vz/F (L)	60.6±30.6	54.2±16.8	51.0±13.0	54.4±13.9

値は平均値±標準偏差を示す。ただし、t_{max}は中央値 (最小値-最大値) を示す。

a) n=16: 最終消失相を評価するために十分なポイント数がなかった被験者については、1/2回減パラメータを算出できなかった。

表2 投与第5日目のラベプラゾールナトリウムの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	5mg (n=16)	10mg (n=16)	20mg (n=16)	40mg ^{ab} (n=16)
C _{max} (ng/mL)	146.0±56.4	382.8±82.9	654.1±348.4	1018.5±516.9
AUC ₀₋₈ (ng·hr/mL)	235.7±97.1	539.1±199.6	993.7±476.9	1929.6±884.1
t _{max} (hr)	3.0 (2.0-4.5)	3.3 (2.0-5.0)	4.0 (2.5-8.0)	4.3 (2.0-6.0)
t _{1/2} (hr)	1.8±0.9	1.5±0.4	2.3±1.4	2.7±1.0 ^a

薬物動態パラメータ	5mg (n=8)	10mg (n=8)	20mg (n=8)	40mg ^{ab} (n=8)
C _{max} (ng/mL)	251.9±55.1	508.5±63.8	821.9±231.7	1986.5±439.1
AUC ₀₋₈ (ng·hr/mL)	584.6±137.1	1230.4±200.0	2330.6±662.9	4627.9±1296.0
t _{max} (hr)	2.5 (1.5-5.5)	2.8 (2.0-6.0)	3.3 (3.0-6.0)	4.3 (2.5-6.0)
t _{1/2} (hr)	4.2±0.5	3.8±0.3	3.7±0.3	3.6±0.4

値は平均値±標準偏差を示す。ただし、t_{max}は中央値 (最小値-最大値) を示す。

a) n=16: 最終消失相を評価するために十分なポイント数がなかった被験者については、1/2回減パラメータを算出できなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

※肝代謝酵素チトクロームP450 2C19 (CYP2C19) 表現型は、下記遺伝子型より分類される。

EM (extensive metabolizer): CYP2C19*1/*1, CYP2C19*1/*2又はCYP2C19*1/*3

PM (poor metabolizer): CYP2C19*2/*2, CYP2C19*2/*3又はCYP2C19*3/*3

注) 40mg 1日1回投与は承認外用量である

2) ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン3剤併用投与
健康成人男子にラベプラゾールナトリウム20mg^{ab}、アモキシシリン水和物750mg (力価)、及びクラリスロマイシン400mg (力価) を1日2回7日間 (計12回) 反復経口投与した結果、ラベプラゾールナトリウム、クラリスロマイシン及びEM-5 (クラリスロマイシンの活性代謝物) のC_{max}及びAUC₀₋₁₂の上昇が認められた。肝代謝酵素チトクロームP450 2C19遺伝子型 (EM: extensive metabolizer, PM: poor metabolizer) 別の薬物動態パラメータは次のとおりであった。

注) 承認用法・用量と異なる (V-2. 用法及び用量) の項参照。

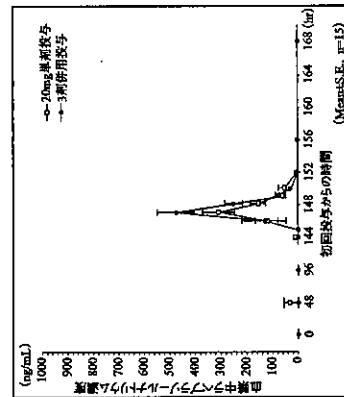
①ラベプラゾールナトリウム

健康成人男子における3剤併用反復投与時の血漿中ラベプラゾールナトリウムの薬物動態パラメータ

CYP2C19 genotype	投与方法	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
EM (n=16)	単剤	401.027 ±165.980	3.0 (2.0-6.0)	727.346 ±369.145	0.835 ±0.274
	3剤併用	578.020 ±252.684	3.0 (2.0-4.0)	933.743 ±437.985	0.720 ±0.187
PM (n=4)	単剤	814.125 ±272.602	4.0 (3.0-4.0)	1913.795 ±272.107	1.682 ±0.510
	3剤併用	948.050 ±133.071	3.0 (2.0-3.0)	2600.398 ±474.118	1.799 ±0.324

Mean±S.D.

t_{max}は中央値 (最小値-最大値)



健康成人男子にラベプラゾールナトリウムを単剤投与又は3剤併用投与した際のラベプラゾールナトリウムの平均血漿中濃度推移 (左: EM、右: PM)

VII. 薬物動態に関する項目

②アモキシシリン水和物

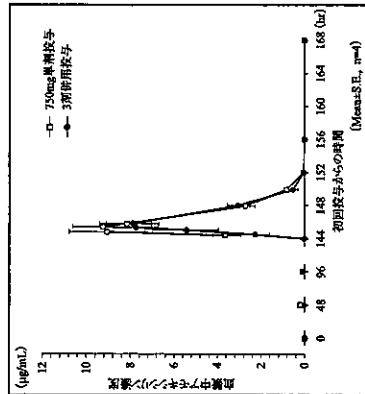
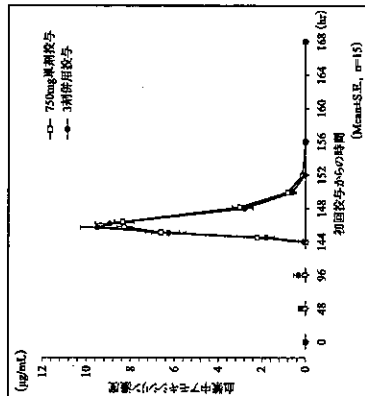
健康成人男子における3剤併用反復投与時の血漿中アモキシシリン水和物の薬物動態パラメータ

CYP2C19 genotype	投与方法	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₁₂ (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
EM (n=16)	単剤	9.489 ±3.138	1.6 (1.0-2.0)	26.409 ±5.065*	1.192 ±0.389*
	3剤併用	10.355 ±2.786	1.6 (1.0-2.0)	26.055 ±5.514*	1.087 ±0.207*
PM (n=4)	単剤	9.700 ±2.760	1.0 (1.0-1.5)	27.716 ±3.353**	1.227 ±0.309**
	3剤併用	8.005 ±2.145	2.0 (1.5-2.0)	24.805 ±5.962**	1.114 ±0.145**

Mean ± S.D.

t_{max}は中央値(最小値-最大値)

* : n=13 (t_{1/2}の算出ができなかった2例を除いた) ** : n=3 (t_{1/2}の算出ができなかった1例を除いた)



健康成人男子にアモキシシリン水和物を単剤投与又は3剤併用投与した時の

アモキシシリン水和物の平均血漿中濃度推移 (左: EM, 右: PM)

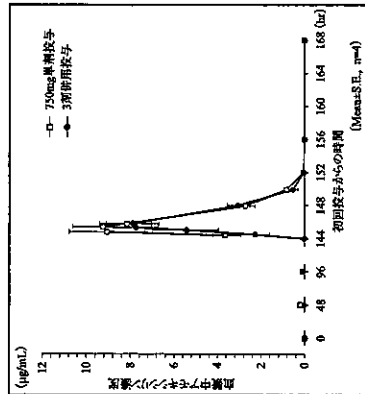
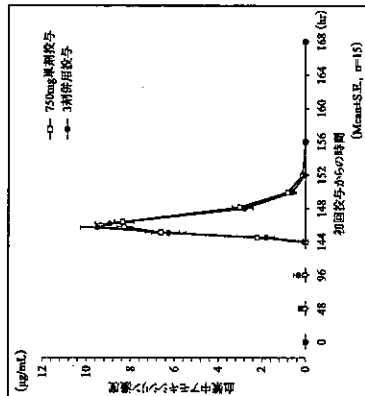
③クラリスロマイシン

健康成人男子における3剤併用反復投与時の血漿中クラリスロマイシンの薬物動態パラメータ

CYP2C19 genotype	投与方法	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₁₂ (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
EM (n=16)	単剤	1.960 ±0.440	2.5 (1.0-6.0)	14.771 ±3.001	5.546 ±1.748
	3剤併用	2.327 ±0.939	2.0 (2.0-3.0)	17.502 ±6.994	6.431 ±4.091
PM (n=4)	単剤	1.645 ±0.473	2.3 (2.0-2.5)	11.669 ±4.128	4.428 ±0.867
	3剤併用	1.990 ±0.267	2.5 (2.0-3.0)	14.025 ±2.683	4.490 ±1.501

Mean ± S.D.

t_{max}は中央値(最小値-最大値)



健康成人男子にアモキシシリン水和物を単剤投与又は3剤併用投与した時の

アモキシシリン水和物の平均血漿中濃度推移 (左: EM, 右: PM)

③クラリスロマイシン

健康成人男子における3剤併用反復投与時の血漿中クラリスロマイシンの薬物動態パラメータ

CYP2C19 genotype	投与方法	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₁₂ (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
EM (n=16)	単剤	1.960 ±0.440	2.5 (1.0-6.0)	14.771 ±3.001	5.546 ±1.748
	3剤併用	2.327 ±0.939	2.0 (2.0-3.0)	17.502 ±6.994	6.431 ±4.091
PM (n=4)	単剤	1.645 ±0.473	2.3 (2.0-2.5)	11.669 ±4.128	4.428 ±0.867
	3剤併用	1.990 ±0.267	2.5 (2.0-3.0)	14.025 ±2.683	4.490 ±1.501

Mean ± S.D.

t_{max}は中央値(最小値-最大値)

VII. 薬物動態に関する項目

④M-5 (クラリスロマイシンの活性代謝物)

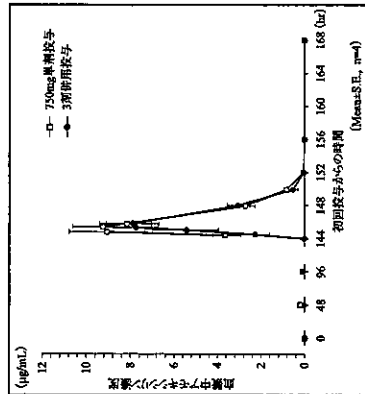
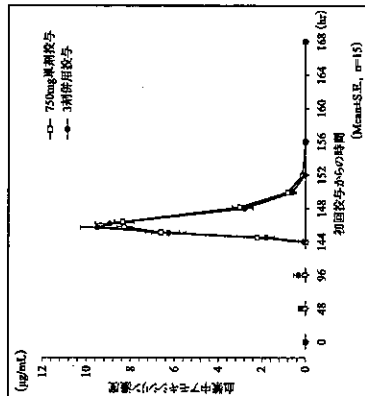
健康成人男子における3剤併用反復投与時の血漿中M-5 (クラリスロマイシンの活性代謝物)の薬物動態パラメータ

CYP2C19 genotype	投与方法	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₁₂ (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
EM (n=15)	単剤	0.547 ±0.124	2.0 (1.0-6.0)	6.100 ±1.155	9.881 ±3.668
	3剤併用	0.815 ±0.255	2.5 (2.0-4.0)	7.652 ±2.429	9.708 ±3.322
PM (n=4)	単剤	0.570 ±0.084	2.3 (2.0-2.5)	4.884 ±0.649	7.339 ±0.677
	3剤併用	0.948 ±0.115	2.5 (2.0-2.5)	8.460 ±1.148	7.510 ±1.451

Mean ± S.D.

t_{max}は中央値(最小値-最大値)

* : n=13 (t_{1/2}の算出ができなかった2例を除いた) ** : n=3 (t_{1/2}の算出ができなかった1例を除いた)



健康成人男子にアモキシシリン水和物を単剤投与又は3剤併用投与した時の

アモキシシリン水和物の平均血漿中濃度推移 (左: EM, 右: PM)

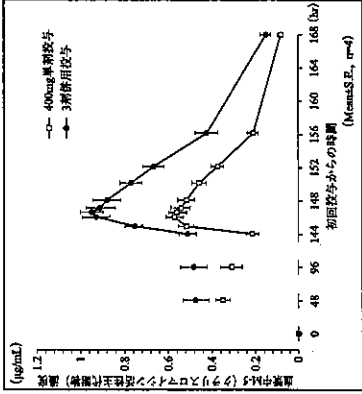
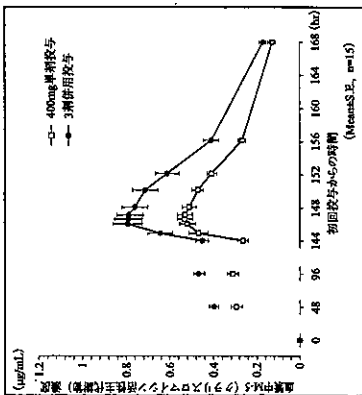
③クラリスロマイシン

健康成人男子における3剤併用反復投与時の血漿中クラリスロマイシンの薬物動態パラメータ

CYP2C19 genotype	投与方法	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₁₂ (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
EM (n=16)	単剤	1.960 ±0.440	2.5 (1.0-6.0)	14.771 ±3.001	5.546 ±1.748
	3剤併用	2.327 ±0.939	2.0 (2.0-3.0)	17.502 ±6.994	6.431 ±4.091
PM (n=4)	単剤	1.645 ±0.473	2.3 (2.0-2.5)	11.669 ±4.128	4.428 ±0.867
	3剤併用	1.990 ±0.267	2.5 (2.0-3.0)	14.025 ±2.683	4.490 ±1.501

Mean ± S.D.

t_{max}は中央値(最小値-最大値)



健康成人男子にクラリスロマイシンを単剤投与又は3剤併用投与した時のクラリスロマイシン

活性代謝物M-5の平均血漿中濃度推移 (左: EM, 右: PM)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3) 高齢者における薬物動態 (外国人データ)

高齢者に1日1回7日間ラベプラゾールナトリウム20mgを投与し、7日目の血漿中の濃度を若年者と比較した。高齢者は若年者に比べ高い血漿中濃度推移を示し、 C_{max} は若年者の約1.5倍、AUCは約2倍であった。(40)

高齢者における薬物動態パラメータ

対象	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
高齢者 (65歳以上)	20	669±216	1211±404	1.21±0.32
健康成人 (19~30歳)	20	427±144	645±277	0.93±0.41

4) 肝障害患者における薬物動態 (外国人データ)

肝障害患者 (症状の安定している代償性肝硬変、Child-Pugh分類A) にラベプラゾールナトリウム20mgを単回投与した際の血漿中濃度推移を健康成人と比較した。その結果、肝障害患者では C_{max} は健康成人の約1.5倍、AUCは約2倍といずれも高値を示し、更に $t_{1/2}$ も約2倍に延長した。(40)

肝障害患者における薬物動態パラメータ

対象	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
肝障害患者	10	636±199	1776±496	3.7±2.2
健康成人	13	401±246	809±644	1.7±1.7

5) 腎障害患者における薬物動態 (外国人データ)

血液透析を必要とする高度の腎障害患者 (クレアチニンクリアランス 5mL/min以下) を対象とし、ラベプラゾールナトリウム20mgを透析翌日に単回投与した際、並びに、2週間の休養の後、透析中に再度同用量を単回投与した際の血漿中濃度推移を健康成人 (クレアチニンクリアランス 90mL/min以上) と比較した。腎障害患者の薬物動態パラメータには非常に大きな個体変動が認められたものの、透析時、及び非透析時共に、健康成人の薬物動態パラメータとの間に有意な差は認められなかった。(40)

腎障害患者における薬物動態パラメータ

対象	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
腎障害患者 透析時投与 非透析時投与	10	236±204 224±191	422±293 370±287	0.95±0.88 3.6±8.0
健康成人	10	347±238	613±483	0.82±0.52

(4) 中毒域

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(5) 食事・併用薬の影響

食事効果試験

健康成人男子12名にラベプラゾールナトリウムとして1回20mgを絶食下あるいは食後に投与した際の血漿中濃度の時間的推移を下図に示す。食後投与では、絶食下投与に比し t_{max} は1.7時間遅延したが、 C_{max} 及びAUCにおいて差は認められなかった。(40)



ラベプラゾールナトリウム20mgの絶食下及び食後投与時の血漿中濃度

食事効果試験時の薬物動態パラメータ

投与条件	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
絶食下	437±237	3.6±0.9	937±617	1.49±0.68
食後	453±136	5.3±1.4	901±544	1.07±0.47

(Mean±S.D., n=12)

併用薬の影響

「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

(参考) 外国人のデータ

51.8%

(4) 消失速度定数

0.814hr⁻¹(10mg単回経口投与時)

(5) クリアランス

6.46mL/min/kg (10mg単回経口投与時)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

94.8%~97.5%(平均値96.3%)

(6)

3. 吸収

吸収部位：十二指腸を含む腸管部(ラット)

4. 分布

(1) 血液-臓器通過性

「Ⅶ-4-(5) その他の組織への移行性」の項参照

(2) 血液-胎盤通過性

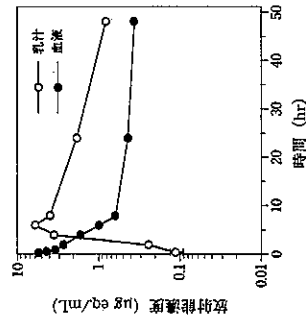
(参考)

妊娠12日目及び19日目のラットに¹⁴C-ラベプラゾールナトリウムを絶食下経口投与(20mg/kg)したときの放射能の胎児移行について検討した。妊娠12日目及び19日目における母動物組織中濃度は、投与後15分及び2時間後消化管を除いて肝、腎で高く、投与後24時間では甲状腺の濃度が高かった。妊娠12日目の胎児中に認められた放射能は、投与後15分後投与量の0.01%であり、2時間、24時間では0.01%以下であった。妊娠19日目の胎児では投与後15分、2時間、24時間ではそれぞれ1.16%、0.44%、0.13%であった。以上のことから、胎児中への放射能の移行性は低いものと考えられた。

(3) 乳汁への移行性

(参考)

哺乳ラットに¹⁴C-ラベプラゾールナトリウム(20mg/kg)を絶食下経口投与したときの乳汁中放射能濃度は、血液中放射能濃度のピーク(投与後15分)より遅れて投与後6時間に最高値(6.059 μ g eq./mL)に達し、以後徐々に減少した。また、乳汁中放射能濃度は、投与後4時間以降、母動物ラットの血液中放射能濃度の2~7倍高い濃度で推移した。



哺乳ラットに¹⁴C-ラベプラゾールナトリウムを単回経口投与(20mg/kg)

したときの乳汁中及び血液中放射能濃度推移

図中のポイントは3例の平均値±標準偏差を示す。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(4) 組織への移行性

「Ⅶ-4-(5) その他の組織への移行性」の項参照

(5) その他の組織への移行性

(参考)

ラットに¹⁴C-ラベプラゾールナトリウムを単回十二指腸内投与したとき及びイスに単回経口投与したときの組織中放射能濃度は腎、膀胱、肝、胃組織で高かった。また、胆汁中濃度が高く、胆汁排泄の多いことを示唆した。ラットに¹⁴C-ラベプラゾールナトリウム静脈内投与後の体内分布において奏効器官である胃組織に放射能が高濃度に移行していた。組織からの放射能の消失は、ラットでは血球及び甲状腺を除き、イスでは血球、甲状腺及び眼組織(毛様体、虹彩)を除いて速やかであった。また、ラットにおいて¹⁴C-ラベプラゾールナトリウムの反復経口投与により、血球及び甲状腺中に蓄積が認められた(ラベル位置を変えた化合物([alpha-methylene-¹⁴C]ラベプラゾールナトリウム)を用いた検討により、放射能の残留にはベンズイミダゾール環部分が関与しているものと推察された)。

イスに¹⁴C-ラベプラゾールナトリウムを単回経口投与(10mg/kg)したときの組織中放射能濃度

組織	30分	24時間	7日	28日
大腸	1.69±0.21	0.329±0.070	0.299±0.017	0.068±0.035
小腸	1.77±0.23	0.326±0.079	0.264±0.030	n.d.
腸下重体	6.98±0.68	0.430±0.219	n.d.	n.d.
腎臓	1.42±0.23	0.229±0.029	0.123±0.061	0.057±0.029
腎臓液	0.513±0.062	n.d.	n.d.	n.d.
眼	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
前部房水	9.27±1.68	3.40±0.80	4.52±1.02	2.15±1.26
前部房液	62.7±5.3	27.3±7.0	23.9±2.1	15.0±8.0
毛様体	0.830±0.126	0.170±0.086	n.d.	n.d.
虹彩	29.5±3.2	23.7±5.1	12.6±1.2	7.10±3.68
レンズ	0.081±0.020	0.649±0.491	0.052±0.026	n.d.
視神経	3.13±0.40	n.d.	n.d.	n.d.
ガラス体液	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
部下腺	6.52±0.64	0.538±0.159	n.d.	n.d.
リンパ節	4.95±0.73	0.373±0.090	0.088±0.044	n.d.
甲状腺	7.02±0.51	30.0±1.9	5.58±0.44	1.25±0.12
胸腺	3.88±0.36	0.314±0.086	n.d.	n.d.
肺	5.57±0.55	0.464±0.096	0.191±0.012	n.d.
心臓	4.96±0.48	0.314±0.056	0.263±0.014	0.054±0.027
皮膚(無色部位)	2.86±0.24	0.330±0.022	0.445±0.074	0.178±0.021
皮膚(有色部位)	2.98±0.40	0.412±0.042	0.396±0.099	0.128±0.032
骨格筋(大腿部)	4.12±0.55	0.298±0.076	0.253±0.014	0.096±0.005
坐骨神経	3.40±0.23	0.211±0.046	0.096±0.050	n.d.
脾臓	6.65±0.70	0.886±0.085	0.230±0.042	n.d.
脾臓液	3.95±0.63	0.325±0.074	0.182±0.015	n.d.
舌臓	2.51±0.30	n.d.	n.d.	n.d.
肝臓	50.3±2.1	2.26±0.50	1.03±0.05	0.155±0.003
腎臓(皮質)	25.7±3.3	0.978±0.209	0.461±0.035	n.d.
腎臓(髄質)	33.2±2.9	0.612±0.112	0.250±0.021	n.d.
副腎	5.89±0.52	0.519±0.096	0.255±0.031	n.d.
前立腺	6.25±0.83	0.684±0.193	0.363±0.065	n.d.
膀胱	25.1±16.1	0.719±0.075	0.182±0.092	n.d.
胆嚢	330±96	8.42±5.13	0.538±0.271	0.094±0.052
胆嚢胆汁	2420±421	38.1±8.6	1.16±0.27	n.d.
胃	7.41±2.53	1.66±0.85	n.d.	n.d.
胃門粘膜	11.7±5.3	1.91±0.92	n.d.	n.d.

胃体部筋肉	9.33±4.35	0.542±0.145	0.178±0.004	n.d.
幽門部筋肉	10.8±4.7	0.565±0.162	0.225±0.021	n.d.
胃体部組織	27.2±7.7	4.28±0.57	0.181±0.029	n.d.
小腸	16.4±1.0	1.05±0.29	0.187±0.009	n.d.
精巣	4.11±0.39	0.388±0.071	0.171±0.016	n.d.
脂肪(腎例)	2.68±0.20	0.097±0.012	n.d.	n.d.
動脈	5.17±0.25	0.318±0.062	0.145±0.016	n.d.
血液	6.09±0.54	0.190±0.038	n.d.	n.d.
血漿	8.86±1.03	0.162±0.034	n.d.	n.d.

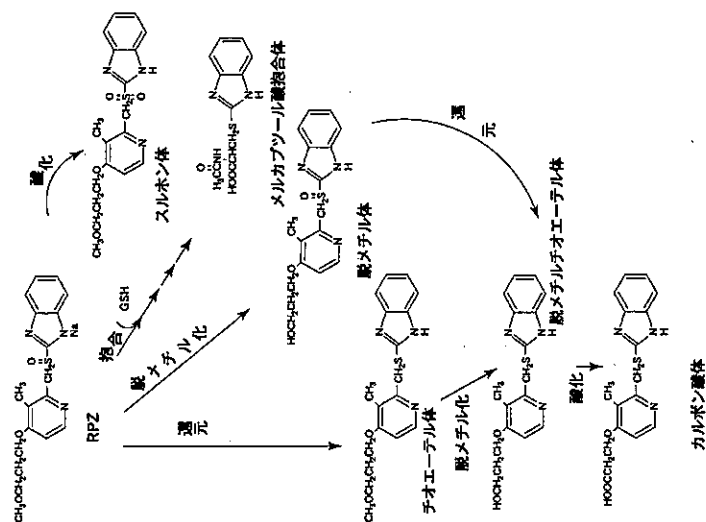
値は3例のMean±S.E.を示唆し、n.d.は検出限界以下を示す。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(参考)

ラットに¹⁴C-ラベプラゾールナトリウムを単回十二指腸内投与したとき及びヒマに単回経口投与したときの投与後24時間までの尿中及び糞中には未変化体は極めて少なく、メルカプブゾール酸塩合体及びカルボン酸塩合体、カルボン酸塩合体及びチオエーテル体は認められた。肝、腎にメルカプブゾール酸塩合体及びカルボン酸塩合体が多いの比、胃組織においてはチオエーテル体の存在を確認した。また、ラットにラベプラゾールナトリウム静脈内投与後、胃液中でチオエーテル体の存在を確認した。ラベプラゾールナトリウムの代謝はS-oxideの還元及び酸化あるいは側鎖末端の酸化、グルタチオン塩合体を経由したメルカプブゾール酸塩合体が主代謝経路であることが推定された。



(2) 代謝に関する酵素 (CYP450等) の分子種

① 相互作用

非酵素的還元反応によるチオエーテル体の生成が主代謝経路であり、脱メチル化に関与するCYP2C19及びスルホン化に関与するCYP3A4の寄与は小さい。したがって、類薬 (オメプラゾール) でCYP2C19への代謝競合により相互作用が認められているジラゼパム、ワルファリン (R-ワルファリン)、フェニトインに対して本剤はこれらの薬剤の血中濃度に影響を与えないことが報告されている。さらに、CYP1A2の誘導により相互作用が認められているテオフィリンに対しては本剤は血中濃度に影響を与えないことが報告されている。

② 胃酸分泌抑制作用に与えるCYP2C19 genotypeの影響の検討

本剤投与時の胃内pHと血清ガストリン値を測定し、CYP2C19遺伝子多型の薬物動態学的影響を調べた。対象は事前にCYP2C19遺伝子多型を調べた18名の健康成人。18名を6名ずつhomo-EM、hetero-EM、PMの3群に分けた。H. Pyloriの状態は血清学的検査により調べた。本剤10mg、20mgの単回投与または水のみを投与し、24時間の胃内pHを測定した。血中ラベプラゾール値と血清ガストリン値は投与後24時間測定した。5名のhomo-EM、6名のhetero-EM、4名のPMがH. Pylori陰性であった。ラベプラゾール投与後の胃内pH、血清ガストリン値およびAUC、血中ラベプラゾール濃度はCYP2C19の遺伝子多型の影響を受けることが示された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

1) in vitroにおけるH⁺、K⁺-ATPase阻害作用

代謝物であるチオエーテル体、脱メチルチオエーテル体、カルボン酸塩合体、メルカプブゾール酸塩合体及びスルホン体は30μmol/L以下の濃度で全く阻害作用を示さなかったが、100μmol/Lではスルホン体を除く代謝物で17~53%の阻害作用を示した。一方、脱メチル体は濃度依存的に阻害作用を示した (IC₅₀値は0.29μmol/L)。

2) in vivoにおける胃酸分泌抑制作用

慢性胃腸管障害術におけるヒスタミン刺激分泌に対して、チオエーテル体2mg/kgの十二指腸内投与1時間後では、投与前値の41%の胃酸分泌が認められ、脱メチル体の0.5mg/kg静注1時間後では、投与前値の47%の胃酸分泌が認められた。いずれの作用ともラベプラゾールナトリウムに比べ弱かった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

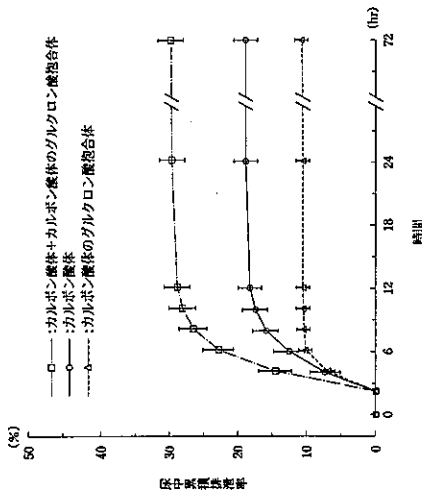
6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主排泄経路は尿中及び胆汁中である。

(2) 排泄率

健康成人に単回経口投与した場合、投与後72時間までに尿中には未変化体は検出されず、代謝物カルボン酸塩合体及びそのグルクロン酸塩合体が投与量の約30%排泄された。



健康成人男子にラベプラゾールトリウムを単回経口投与したときの投与後72時間までの
カルボン酸体及びそのグルクロン酸体合体の尿中累積排泄率 (Mean±S.E., n=6)

(参考)

ラットにM₁C-ラベプラゾールトリウムを単回十二指腸内投与したとき、投与後24時間までに投与放射能の36.4%が尿中に、43.2%が糞中に排泄された。また胆汁中排泄率は60.9%であった。投与後8日までに尿中に39.8%、糞中に56.9%が排泄された。主排泄経路は尿排泄と胆汁排泄であることが示された。ラベル位置を変えた化合物(α-methyl-¹⁴C)ラベプラゾールトリウムの単回十二指腸内投与後、呼吸中への排泄は認められなかった。イスにM₁C-ラベプラゾールトリウム単回経口投与したとき、投与後7日までに尿及び糞中にそれぞれ38.5%及び64.5%が排泄された。ラットにおいてM₁C-ラベプラゾールトリウムの反復投与による排泄への影響は少なかった。

- (3) 排泄速度
該当資料なし

7. トランスポートに関する情報
該当資料なし

8. 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
「Ⅶ-1-(3)-(5)」の項参照

- (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
該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則薬品を含む)

(パリエット錠5mg、パリエット錠10mg、パリエット錠20mg)

- (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、リルピビル硫酸塩を投与中の患者(「Ⅶ-7. 相互作用」の項参照)

(解説)

- (1) 本剤に対し、ショック、湿疹、蕁麻疹等の過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、より重篤な過敏症の発現につながるおそれがある。
(2) 本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内pHが上昇し、アタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下するおそれがある。
また、本剤とリルピビル硫酸塩を併用した場合、本剤の胃酸分泌抑制作用により、リルピビル硫酸塩の血中濃度が低下するおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由
「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由
「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること

5. 慎重投与内容とその理由

(パリエット錠5mg、パリエット錠10mg、パリエット錠20mg)

- (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者

(解説)

薬物過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、より重篤な過敏症の発現につながるおそれがある。
本剤の承認時の臨床試験において報告された症例は以下のとおりである。

副作用の種類	年齢 性	診断名	合併症	投与量 投与日数	併用薬	発現時間	本剤の 処置	転帰
湿疹(全身)	47歳 女	胃潰瘍	感冒	10mg 45日	なし	20日目	なし	消失
湿疹(手足) 頭痛、めまい	36歳 男	十二指腸潰瘍	なし	20mg 12日	なし	2日目 7日目	なし	消失
皮疹 下肢浮腫	41歳 女	十二指腸潰瘍	なし	10mg 23日	なし	13日目	なし	軽減
蕁麻疹	56歳 男	吻合部潰瘍	C型肝炎	20mg 8日	なし	8日目	中止	消失
皮疹	14歳 男	十二指腸潰瘍	胆嚢腔肥厚	40mg 85日	アスピリン・ ダイアルミンネート	31日目	なし	消失
蕁麻疹	42歳 男	胃潰瘍	なし	20mg 56日	なし	2日目	なし	消失
腹部発疹	66歳 男	胃潰瘍	なし	20mg 62日	なし	48日目	なし	消失

Ⅶ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(パリエット錠5mg、パリエット錠10mg、パリエット錠20mg)

(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。]

(解説)

肝障害のある患者では、高い血中濃度を維持して副作用が発現する可能性があり、肝硬変患者において肝性脳症が報告されている。

外国において実施した肝硬変(肝硬変)患者における薬物動態的な検討の結果、健康成人男子に比較してC_{max}が約1.5倍、AUCが約2倍に増加し、t_{1/2}が2～3倍に延長することが報告されている。 (⑥)

健康成人男子と肝硬変患者の薬物動態パラメータの比較

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	CI (mL/min)
健康成人男子	401±246	3.7±1.0	1.7±1.7	809±544	550±260
肝硬変患者	635±199	4.6±2.8	3.7±2.2	1776±496	201±57

(パリエット錠5mg、パリエット錠10mg、パリエット錠20mg)

(3) 高齢者 [「Ⅶ-9. 高齢者への投与」の項参照]

(解説)

「Ⅶ-9. 高齢者への投与」の項参照

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(パリエット錠5mg、パリエット錠10mg)

(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ため、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が不十分な患者に対して行うこととし、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、呑酸等の逆流流注症状が繰り返されることが(1週間あたり2日以上)を確認のうえ投与すること。なお、本剤の投与が胃潰瘍、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、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) 本剤をペリコバクター・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。

(パリエット錠20mg)

(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、吻合部潰瘍については、長期の使用経験は十分でないため、維持療法には用いないことが望ましい。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

7. 相互作用

(パリエット錠5mg、パリエット錠10mg、パリエット錠20mg)

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。[「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の項参照]
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) 併用禁忌とその理由

(パリエット錠5mg、パリエット錠10mg、パリエット錠20mg)

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
アタザナビル塩酸塩 (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。
リルピピリン塩酸塩 (エジェラン)	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。

(解説)

① アタザナビル塩酸塩との相互作用について

アタザナビル塩酸塩の溶解性は胃内pHに依存するとされており、持続的な胃酸分泌抑制による胃内pH上昇によりアタザナビル塩酸塩の吸収が抑制される結果、アタザナビル塩酸塩の血中濃度が低下し、アタザナビルの作用が減弱するおそれがある。

② リルピピリン塩酸塩との相互作用について

本剤とリルピピリン塩酸塩を併用した場合、本剤の胃酸分泌抑制作用により、リルピピリン塩酸塩の血中濃度が低下し、リルピピリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。

(2) 併用注意とその理由

(パリエット錠5mg、パリエット錠10mg、パリエット錠20mg)

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おそれがある。
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・水酸化マグネシウム含有の制酸剤	本剤併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低下率約8%、6%低下したとの報告がある。	
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。

(解説)

① ジゴキシン、メチルジゴキシンとの相互作用について
(参考) (外国人のデータ)

健康成人男子16名にジゴキシンを初日0.375mg、以降0.25mg/日を24日間投与し、11日目から無

Ⅶ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

作為にラベプラゾールナトリウム20mg/日またはプラセボを併用した時のジゴキシンの単独投与時(第10日)、ラベプラゾールナトリウムまたはプラセボ併用時(第24日)のジゴキシンの体内動態パラメータを比較した。その結果、ラベプラゾールナトリウム併用時はプラセボ併用時に比し、ジゴキシンのAUC、最高血中濃度が有意に高く、半減期は有意に長かった。

(⑧)

健康成人男子9名を対象にクロスオーバー法にてジゴキシンの(0.25mg)単独投与及びラベプラゾールナトリウム(20mg)とジゴキシンの併用投与での血中ジゴキシンの濃度を測定した。

ラベプラゾールナトリウムとの相互作用試験における血中ジゴキシンの濃度の薬物動態パラメータ

	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ジゴキシンの単独	15.6 $\pm$ 4.8	1.46 $\pm$ 0.34	1.11 $\pm$ 0.74	35.7 $\pm$ 19.4
ラベプラゾール ナトリウム・ ジゴキシンの併用	18.6 $\pm$ 4.5	1.83 $\pm$ 0.53	0.89 $\pm$ 0.22	35.5 $\pm$ 12.9

(Mean $\pm$ S.E., n=9)

メチルジゴキシンのにおいてもジゴキシンの同様、本剤と併用した場合、メチルジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある。

②イトラコナゾール、グフィチニブとの相互作用について

これらの薬剤を本剤と併用した場合、本剤の胃酸分泌抑制作用により、これらの薬剤の吸収が抑制され、血中濃度が低下するおそれがある。

③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

健康成人男子12名を対象にクロスオーバー法にてラベプラゾールナトリウム(20mg)単独投与、制酸剤同時服用及び制酸剤投与1時間後服用における血漿中濃度を測定した。

(⑨)

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との相互作用試験における血漿中ラベプラゾールナトリウム濃度の薬物動態パラメータ

	AUC ($\text{ng} \cdot \text{hr/mL}$)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ラベプラゾール ナトリウムの単独	1020.8 $\pm$ 205.8	516.8 $\pm$ 77.8	3.58 $\pm$ 0.31	1.174 $\pm$ 0.189
制酸剤同時服用	942.9 $\pm$ 174.6	630.5 $\pm$ 92.9	3.38 $\pm$ 0.31	1.140 $\pm$ 0.181
制酸剤投与 1時間後服用	960.1 $\pm$ 180.2	601.3 $\pm$ 91.1	3.96 $\pm$ 0.38	1.120 $\pm$ 0.165

(Mean $\pm$ S.E., n=12)

④メトトレキサートとの相互作用について

プロトンポンプインヒビターと併用した場合、メトトレキサート及びその代謝物の血中濃度が上昇することがある。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

(パリエット錠5mg、パリエット錠10mg)

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

承認時までの試験では、総症例2,509例中、277例(11.0%)の副作用(臨床検査値異常を含む)が報告されている。その主なものはALT(GPT)の上昇29件(1.2%)、AST(GOT)の上昇21件(0.8%)であった。

製造販売後の調査・試験では、総症例7,020例中、299例(4.3%)の副作用(臨床検査値異常を含む)が報告されている。その主なものは下痢19件(0.3%)、ALPの上昇19件(0.3%)、便秘16件(0.2%)であった(再審査終了時)。

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

承認時までの試験では、総症例数405例中、44例(10.9%)の副作用(臨床検査値異常を含む)が報告されている。その主なものは下痢6件(1.5%)、便秘5件(1.2%)であった。

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

承認時までの試験(ラベプラゾールナトリウム、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)では、総症例508例中、205例(40.35%)の副作用が報告されている。その主なものは下痢93件(18.3%)、軟便52件(10.2%)、味覚異常25件(4.9%)であった。

製造販売後の調査(ラベプラゾールナトリウム、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)では、総症例3,789例中、166例(4.38%)の副作用が報告されている。その主なものは、下痢66件(1.7%)、発疹22件(0.6%)、味覚異常20件(0.5%)であった(再審査終了時)。

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メトロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない(承認時)。

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、ヘリコバク

ター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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又はメトロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない(承認時)。

(パリエット錠20mg)

承認時までの試験では、総症例2,509例中、277例(11.0%)の副作用(臨床検査値異常を含む)が報告されている。その主なものはALT(GPT)の上昇29件(1.2%)、AST(GOT)の上昇21件(0.8%)であった(承認時：パリエット錠の逆流性食道炎の維持療法及びびらん性胃食道逆流症の承認時に実施した試験の症例を含む)。

製造販売後の調査・試験では、総症例7,020例中、299例(4.3%)の副作用(臨床検査値異常を含む)が報告されている。その主なものは下痢19件(0.3%)、ALPの上昇19件(0.3%)、便秘16件(0.2%)であった(再審査終了時：パリエット錠の再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法の再審査期間中に実施した製造販売後調査・試験の症例を含む)。

Ⅳ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 重大な副作用と初期症状

(パリエット錠5mg、パリエット錠10mg、パリエット錠20mg)

1. ショック、アナフィラキシー
ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)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(頻度不明)、無顆粒球症(頻度不明)、血小板減少(0.1%未満)、溶血性貧血(頻度不明)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. 肝臓障害、肝機能障害、黄疸
肝臓障害(頻度不明)、肝機能障害(0.1~5%未満)、黄疸(頻度不明)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(0.1%未満)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、前駆皮膚ホルモン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)、皮膚粘膜炎候群 (Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑
中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) (頻度不明)、皮膚粘膜炎候群 (Stevens-Johnson症候群) (頻度不明)、多形紅斑等 (頻度不明) 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(頻度不明)、間質性腎炎(頻度不明)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(頻度不明)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(頻度不明)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。

(3) 重大な副作用(類薬)

(パリエット錠5mg、パリエット錠10mg、パリエット錠20mg)

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。

Ⅳ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) その他の副作用

(パリエット錠5mg、パリエット錠10mg)

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Elison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。

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、痒疹感	薬疹疹	
血液	白血球減少、白血球増加、好中球減少、貧血	赤血球減少、好中球増多、リンパ球減少	
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、γ-GTP、LDHの上昇	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、眩暈、四肢麻痺、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

表中の頻度表示は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の成績に基づく。

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。

	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症	発疹、痒疹感	痒疹感
血液	白血球減少	好中球増多、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)、γ-GTPの上昇	ALP、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、持続、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、尿糖の上昇、尿糖異常、勃起機能

表中の頻度表示は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与の承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の成績に基づく。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。

表中の頻度表示は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の成績に基づく。

(5) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧
〈パリエット錠10mg、パリエット錠20mg〉

副作用発現頻度状況 (MedDRA ver20.0)

09

Ⅳ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

[illegible]

0 (0.0) 1 (0.3)

〈パリエット錠5mg・パリエット錠10mg〉

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承認時の臨床試験総定例405例中、副作用が44例（10.9%）であった。

承認時における副作用・感染症の発現状況一覽

[illegible]

0 (0.0) 1 (0.3)

Ⅶ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(パリエット錠10mg)

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
承認時の臨床試験総症例608例中、副作用が205例(40.35%)であった。

承認時及び製造販売後における副作用・感染症の発現状況一覧

副作用の分類 (MedDRAJ version 13.1)	副作用の発現頻度(症例数/総例数)(%)		
	承認時	製造販売後	合計
感染症および寄生虫症	—	1 (0.03)	1 (0.02)
肺結核	—	1 (0.03)	1 (0.02)
血液およびリンパ系障害	2 (0.39)	2 (0.05)	4 (0.09)
貧血	1 (0.20)	—	1 (0.02)
白血球減少症	1 (0.20)	—	1 (0.02)
血小板減少症	2 (0.39)	—	2 (0.05)
代謝および栄養障害	—	1 (0.03)	1 (0.02)
骨カルシウム血症	1 (0.20)	—	1 (0.02)
高尿酸血症	1 (0.20)	—	1 (0.02)
食欲減退	29 (5.71)	24 (0.63)	53 (1.23)
神経系障害	1 (0.20)	2 (0.05)	3 (0.07)
活動性めまい	25 (4.92)	20 (0.53)	45 (1.05)
味覚異常	3 (0.59)	3 (0.06)	6 (0.14)
頭痛	2 (0.39)	—	2 (0.05)
感覚障害	—	1 (0.03)	1 (0.02)
眼障害	1 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
心臓障害	1 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
動悸	1 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
血管障害	1 (0.20)	2 (0.05)	3 (0.07)
低血圧	—	2 (0.05)	2 (0.05)
ほてり	1 (0.20)	—	1 (0.02)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	—	1 (0.03)	1 (0.02)
口腔障害	—	1 (0.03)	1 (0.02)
胃腸障害	165 (32.48)	105 (2.77)	270 (6.28)
胃酸分泌症	1 (0.20)	4 (0.11)	5 (0.12)
腹部膨満	11 (2.17)	2 (0.05)	13 (0.30)
下腹部痛	1 (0.20)	—	1 (0.02)
上腹部痛	—	2 (0.05)	2 (0.05)
口唇炎	1 (0.20)	—	1 (0.02)
便秘	6 (1.18)	2 (0.05)	8 (0.19)
下痢	146 (28.64)	80 (2.11)	225 (6.24)
口内乾燥	1 (0.20)	—	1 (0.02)
消化不良	2 (0.39)	—	2 (0.05)
腸炎	1 (0.20)	—	1 (0.02)
腸腫	5 (0.98)	—	5 (0.12)
胃食道逆流性疾患	—	1 (0.03)	1 (0.02)
舌炎	1 (0.20)	3 (0.08)	4 (0.09)
舌炎	1 (0.20)	—	1 (0.02)
痔瘻	1 (0.20)	—	1 (0.02)
口唇腫脹	5 (0.98)	4 (0.11)	9 (0.21)
悪心	—	1 (0.03)	1 (0.02)
口唇内不快感	1 (0.20)	—	1 (0.02)
炎症性食道炎	3 (0.59)	1 (0.03)	4 (0.09)
口内炎	1 (0.20)	—	1 (0.02)
舌腫大	—	3 (0.08)	3 (0.07)
嘔吐	1 (0.20)	—	1 (0.02)
口唇のひび割れ	1 (0.20)	—	1 (0.02)
直腸しぶり	1 (0.20)	—	1 (0.02)
口の感覚異常	2 (0.39)	2 (0.05)	4 (0.09)
口の乾燥感	1 (0.20)	—	1 (0.02)
胃腸音異常	—	1 (0.03)	1 (0.02)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用の分類 (MedDRAJ version 13.1)	副作用の発現頻度(症例数/総例数)(%)		
	承認時	製造販売後	合計
肝胆系障害	2 (0.39)	6 (0.16)	8 (0.19)
肝機能異常	2 (0.39)	6 (0.16)	8 (0.19)
皮膚および皮下組織障害	14 (2.76)	30 (0.79)	44 (1.02)
アレルギー性皮膚炎	—	1 (0.03)	1 (0.02)
発疹	1 (0.20)	3 (0.08)	4 (0.09)
皮膚かゆみ性発疹	2 (0.39)	—	2 (0.05)
紅斑	1 (0.20)	—	1 (0.02)
紅斑性皮膚炎	—	1 (0.03)	1 (0.02)
紅斑性皮膚炎	2 (0.39)	1 (0.03)	3 (0.07)
発疹	3 (0.59)	16 (0.42)	19 (0.44)
全身性発疹	—	1 (0.03)	1 (0.02)
薬疹	1 (0.20)	7 (0.18)	8 (0.19)
全身性そう痒症	1 (0.20)	—	1 (0.02)
中途性皮膚炎	3 (0.59)	—	3 (0.07)
腎および尿管障害	2 (0.39)	—	2 (0.05)
蛋白尿	1 (0.20)	—	1 (0.02)
尿量減少	1 (0.20)	—	1 (0.02)
生体組織および臓器障害	1 (0.20)	—	1 (0.02)
動脈硬化	1 (0.20)	—	1 (0.02)
一般、全身障害および疫学地位の状態	7 (1.38)	5 (0.13)	12 (0.28)
虚脱	1 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
顔面浮腫	2 (0.39)	—	2 (0.05)
倦怠感	3 (0.59)	1 (0.03)	4 (0.09)
浮腫	—	1 (0.03)	1 (0.02)
発熱	—	1 (0.03)	1 (0.02)
口唇炎	3 (0.59)	—	3 (0.07)
臨床検査	29 (5.71)	8 (0.21)	37 (0.86)
アミン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.59)	—	3 (0.07)
アミノ酸・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.59)	—	3 (0.07)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.39)	—	2 (0.05)
血圧低下	1 (0.20)	—	1 (0.02)
血中トリグリセリド増加	5 (0.98)	—	5 (0.12)
好酸球数増加	3 (0.59)	—	3 (0.07)
γグロブリン増加	—	2 (0.05)	2 (0.05)
尿中アミドグロブリン増加	1 (0.20)	—	1 (0.02)
INR増加	—	1 (0.03)	1 (0.02)
胆红素増加	1 (0.20)	—	1 (0.02)
リンパ球数減少	2 (0.39)	—	2 (0.05)
リンパ球数増加	2 (0.39)	—	2 (0.05)
中性球数増加	—	1 (0.03)	1 (0.02)
好中球数減少	3 (0.59)	—	3 (0.07)
赤血球数減少	—	1 (0.03)	1 (0.02)
白血球数減少	4 (0.79)	2 (0.05)	6 (0.14)
白血球数増加	1 (0.20)	—	1 (0.02)
尿中蛋白陽性	1 (0.20)	—	1 (0.02)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.59)	1 (0.03)	4 (0.09)
肝酵素上昇	1 (0.20)	—	1 (0.02)

(2011年4月エーザイ集計)

Ⅳ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(6) 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

(パリエット錠10mg、パリエット錠20mg)
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
承認時の臨床試験1,244例における患者背景別副作用発現頻度を示した。

患者背景別副作用発現頻度

背景因子	副作用発現頻度(%)
性別	男 12/892 (1.35) 女 10/352 (2.84)
年齢別	～44歳 6/468 (1.28) 45～64歳 11/582 (1.89) 65歳～ 6/194 (2.58)
入外区分	入院 0/228 (0.00) 外来 19/903 (2.10) 入院→外来 3/113 (2.65)
使用理由 ^注	胃潰瘍 9/634 (1.42) 十二指腸潰瘍 11/536 (2.05) 逆流性食道炎 1/69 (1.69) 吻合部潰瘍 1/12 (8.33)
合併症	なし 17/952 (1.79) あり 5/292 (1.71)
併用薬剤	なし 17/1,058 (1.61) あり 5/186 (2.69)
一日投与量	5mg 0/135 (0.00) 10mg 3/146 (2.07) 20mg 17/919 (1.85) 40mg ^注 2/45 (4.44)
投与期間	4週以下 9/575 (1.57) 8週以下 8/556 (1.44) 8週超 ^注 5/113 (4.42)

(1993年12月エーザイ集計)

注1) この他にZollinger-Ellison症候群の症例が3例あるが、副作用は発現していない。

注2) 1日40mgは承認外用量である。

注3) 本剤の投与期間は胃潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までである。

(パリエット錠10mg、パリエット錠20mg)

通常用法・用量のプロトンポンプインヒビター治療に抵抗性の逆流性食道炎
通常用法・用量のプロトンポンプインヒビター治療に抵抗性の逆流性食道炎患者を対象とした二重盲
検比較試験の、安全性解析対象集団における患者背景別副作用発現頻度を以下に示す。

背景因子	副作用発現頻度(%)
性別	男 20/158 (12.7) 女 31/179 (17.3)
年齢別	65歳未満 20/126 (15.9) 65歳以上 31/211 (14.7)
体重別	60 kg未満 29/178 (16.3) 60 kg以上 22/159 (13.8)
CYP2C19 遺伝子型別	homo EM 14/119 (11.8) hetero EM 27/178 (15.2) PM 10/40 (25.0)

Ⅳ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

背景因子	副作用発現頻度(%)
喫煙習慣	なし 46/283 (16.3) あり 5/54 (9.3)
飲酒習慣	なし 31/181 (17.1) あり 20/156 (12.8)
カフェイン摂取	なし 15/90 (16.7) あり 36/247 (14.6)
1日投与量 ^注	20 mg 1日1回 11/112 (9.8) 10 mg 1日2回 17/111 (15.3) 20 mg 1日2回 29/114 (20.2)

(2010年4月エーザイ集計)
注) 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に対する用法・用量は、「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」である。

(パリエット錠10mg)

非びらん性胃食道逆流症

非びらん性胃食道逆流症患者を対象とした二重盲検比較試験の、安全性解析対象集団 (5mg群及び10mg群の計195例) における患者背景別副作用発現頻度を以下に示す (治療期に発現した副作用のみを集計)。

注) 1日1回5mgは承認外用量である。

背景因子	発現頻度 (%)
性別	男 7/88 (8.0) 女 16/107 (15.0)
年齢別	65歳未満 18/167 (10.8) 65歳以上 5/28 (17.9)
体重別	55kg未満 10/70 (14.3) 55kg以上 13/125 (10.4)
CYP2C19 遺伝子型別	homo EM 6/66 (9.1) hetero EM 13/93 (14.0) PM 4/36 (11.1)
合併症	なし 8/71 (11.3) あり 15/124 (12.1)
喫煙習慣	なし 19/122 (15.6) あり 4/73 (5.5)
飲酒習慣	なし 16/69 (21.7) あり 8/126 (6.3)
1日投与量	5mg ^注 11/93 (11.8) 10mg 12/102 (11.8)

注) 1日5mgは承認外用量である。

(2009年9月エーザイ集計)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(パリエット錠10mg)

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリによる除菌の補助

背景因子		副作用発現頻度(%)
性別	男	149/367 (40.6)
	女	56/141 (39.7)
年齢別	65歳未満	182/440 (41.4)
	65歳以上	23/68 (33.8)
体重別	50kg未満	40/86 (46.5)
	50kg以上	165/422 (39.1)
使用理由	胃潰瘍	132/300 (44.0)
	十二指腸潰瘍	73/208 (35.1)
	胃潰瘍/open ulcer	44/109 (40.4)
	胃潰瘍/難治性潰瘍	88/191 (46.1)
	十二指腸潰瘍/open ulcer	21/76 (27.6)
	十二指腸潰瘍/難治性潰瘍	52/132 (39.4)
CYP2C19	homo EM	65/168 (38.7)
遺伝子型別	hetero EM	101/253 (39.9)
	PM	39/87 (44.8)
合併症	なし	61/161 (37.9)
	あり	144/347 (41.5)
併用薬剤	なし	63/154 (40.9)
	あり	142/354 (40.1)
喫煙習慣	なし	79/200 (39.5)
	あり	126/308 (40.9)
飲酒習慣	飲まない	77/181 (42.5)
	時々飲む	54/124 (43.5)
	毎日飲む	74/203 (36.5)

(2005年3月ユーザ集計)

(パリエット錠5mg、パリエット錠10mg)

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承認時の臨床試験総症例405例における患者背景別副作用発現頻度を以下に示した。

患者背景別副作用発現頻度

背景因子		発現頻度	
		5mg/日 (N=201)	10mg/日 (N=204)
性別	男	13/153 (8.6)	19/152 (12.6)
	女	3/48 (6.3)	9/52 (17.3)
年齢別	65歳未満	5/61 (8.2)	7/55 (12.7)
	65歳以上	11/140 (7.9)	21/149 (14.1)
CYP2C19	Home EM	4/65 (6.2)	10/79 (12.7)
遺伝子型別	Hetero EM	10/104 (9.6)	13/90 (14.4)
	PM	2/32 (6.3)	5/35 (14.3)

(2014年4月ユーザ集計)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(7) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【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

慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

薬物過敏症の既往歴のある患者

重大な副作用

ショック、アナフィラキシー ショック (頻度不明)、アナフィラキシー (頻度不明) 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。

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

過敏症：発疹、痒痒感 (0.1～5%未満)、蕁麻疹 (0.1%未満)

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助(胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与の承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の成績)
過敏症：発疹、痒痒感 (0.1～5%未満)、蕁麻疹 (0.1%未満)

9. 高齢者への投与

(パリエット錠5mg、パリエット錠10mg、パリエット錠20mg)

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、消化器症等の副作用(「Ⅷ-8. 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。

(解説)

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、本剤の承認時の臨床試験において、65歳以上の患者で副作用が194例中5例(2.58%)に認められ、その内訳は下痢1例、便秘1例、頭痛と下痢の併発1例、腹部発疹1例、胃もたれと腹部膨満感の併発1例であった。これらの副作用があらわれた場合には休薬するなど慎重に投与する。

副作用の種類	年齢	性別	診断名	合併症	投与量	併用薬	発現時間	本剤の処置	転帰
下痢	66歳	男	十二指腸潰瘍	なし	20mg 43日	ブチルスコバロガミン臭化物 ラクトミン タンニン酸アルブミン バンクレアチン・コール酸	15日目	なし	消失
便秘	70歳	男	胃潰瘍	なし	20mg 60日	ピロイデス錠 ベンチアチン 酸化マグネシウム	4日目	なし	消失
頭痛 下痢	73歳	女	逆流性食道炎	なし	20mg 57日	なし	不明	なし	軽減 不変
胃もたれ 腹部膨満感	76歳	男	胃潰瘍	なし	40mg 176日	総合消化酵素製剤	29日目 29日目	なし	消失
腹部発疹	66歳	男	胃潰瘍	なし	20mg 62日	なし	48日目	なし	消失

注) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群承認時

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

（パリエット錠5mg、パリエット錠10mg）

- (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。

（解説）

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【Ⅸ. 非臨床試験に関する項目】の項参照】。

（パリエット錠20mg）

- (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。

（解説）

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【Ⅸ. 非臨床試験に関する項目】の項参照】。

（パリエット錠5mg、パリエット錠10mg、パリエット錠20mg）

- (2) 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、授乳を避けること。

（解説）

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。

哺乳ラットに¹⁴C-ラベプラゾールナトリウム(20mg/kg)を絶食下経口投与したときの乳汁中放射性能濃度は投与後6時間に最高値(6.059µg eq./mL)を示したことが報告されている【Ⅶ. 薬物動態に関する項目】の項参照】。

11. 小児等への投与

（パリエット錠5mg、パリエット錠10mg、パリエット錠20mg）

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)。

（解説）

これまでに実施された国内の臨床試験では、小児、幼児、乳児、新生児、低出生体重児を対象とした試験は実施されていない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

14. 使用上の注意

（パリエット錠5mg、パリエット錠10mg、パリエット錠20mg）

- (1) 服用時
本剤は腸溶錠であり、服用にあたっては、噛んだり、砕いたりせずに、のみくだすよう注意すること。

（解説）

本剤の有効成分であるラベプラゾールナトリウムは、酸性溶液中では不安定であり、胃酸への曝露により、急速に分解される。このため本剤には胃酸に対する安定性を確保するため、腸溶性の剥皮を施している。本剤の服用にあたっては、噛んだり、砕いたりせずに、のみくだすよう患者に指導して頂く必要がある。

（パリエット錠5mg、パリエット錠10mg、パリエット錠20mg）

(2) 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シートの剥皮により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、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)

（解説）

PTPシートの剥皮により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、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ある。

15. その他の注意

（パリエット錠5mg、パリエット錠10mg、パリエット錠20mg）

- (1) 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。

（解説）

SD系ラットに本薬5、15、30、60、120mg/kgを2年間経口投与した毒性試験において、雌の5mg/kg以上で胃にカルチノイドの発生が認められている。なお、マウスに本薬を2年間経口投与した毒性試験では認められていない。【Ⅸ. 非臨床試験に関する項目】の項参照】

（パリエット錠5mg、パリエット錠10mg、パリエット錠20mg）

- (2) 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。

（解説）

本薬をラットに13及び52週間経口投与した毒性試験において、それぞれ100mg/kg、25mg/kgで甲状腺重量の増加、血中サイロキシンの増加が認められている。なお、本薬をイスに13及び52週間経口投与した毒性試験では認められていない。【Ⅸ. 非臨床試験に関する項目】の項参照】

（パリエット錠5mg、パリエット錠10mg、パリエット錠20mg）

- (3) 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。

（解説）

再発、再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法について実施した国内の臨床試験において過形成胃ポリープが認められている。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(パリエット錠5mg、パリエット錠10mg、パリエット錠20mg)

(4) 海外における複数の観察研究で、プロトンポンプ阻害剤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(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。

(解説)

プロトンポンプ阻害剤による骨折リスクの増加が複数の観察研究で示唆されている。

(パリエット錠5mg、パリエット錠10mg、パリエット錠20mg)

(5) 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、プロトンポンプ阻害剤にビターを投与した患者においてクロストリジウム・デ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。

(解説)

プロトンポンプ阻害剤にビターの投与と、クロストリジウム・デフィシルによる胃腸感染との関連性を示唆する観察研究が報告されている。

(パリエット錠5mg、パリエット錠10mg)

(6) 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阻害剤に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、¹³C-尿素呼吸試験の判定が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-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。

(解説)

ヘリコバクター・ピロリの除菌治療を実施する場合、本剤や除菌治療に用いられる他の薬剤(アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン、メトロニダゾール)の服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼吸試験による除菌判定が偽陰性になる可能性がある。また、日本ヘリコバクター学会の治療ガイドラインにおいても「除菌判定は除菌治療中止後4週以降に行う。」と定められている。

(パリエット錠5mg、パリエット錠10mg)

(7) 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。

(解説)

類薬であるランソプラゾールにおいて、ラットにアモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンと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。

16. その他
該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬物薬理試験(「Ⅵ. 薬物薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) ラベプラゾールナトリウムの一般薬理作用

中枢神経、呼吸・循環器系及び消化器系の一般薬理作用を下記のとおり記載した。(5)

試験項目	動物種	投与量又は濃度 (mg/kg又は μmol/L)	試験成績
一般症状及び行動	マウス	4 i.v.	影響なし
自発運動量	マウス	5 i.v.	影響なし
ベントバール麻酔	マウス	8 i.v.	影響なし
痙攣増強(メトロン)	マウス	8 i.v.	作用なし
抗痙攣(電撃)	マウス	8 i.v.	作用なし
(メトロン)	マウス	8 i.v.	作用なし
驚覚(前後wriggling)	マウス	8 i.v.	影響なし
体風	マウス	5 i.v.	影響なし
呼吸運動	麻酔ラット	4 i.v.	呼吸数：影響なし 換気量：影響なし
血圧、心拍数、心収縮力、 血流量、心電図	麻酔イス	4 i.v.	心拍数：影響なし 心収縮力：影響なし 血流量：影響なし 心電図：影響なし
静止張力	ラット	8	1, 10, 100 影響なし
アセチルコリン収縮	ラット	4	1, 10, 100 影響なし
塩化バリウム収縮	ラット	4	1, 10, 100 影響なし
ヒスタミン収縮	ラット	4	1, 10, 100 影響なし
腸管輸送能	マウス	8 i.v.	1, 3, 10, 30 影響なし
胃排出能	マウス	8 i.v.	1, 3, 10, 30 影響なし
胆汁及び胆汁分泌	麻酔ラット	5 i.d.	3, 10, 30 胆汁分泌：影響なし 胆汁分泌：影響なし
水及び電解質代謝	ラット	8 i.v.	1, 3, 10 尿量：影響なし 電解質排泄：影響なし
血小板凝集 ^{ad}	ヒト血小板	3~4	50, 100, 200, 500 PAF凝集：影響なし PAF凝集：抑制(600μmol/L)
血液凝固溶解系	ヒト血液	3	1, 10, 100 影響なし
Na ⁺ 、K ⁺ -ATPase阻害 ^{2a)}	イス腎	3	1, 3, 10, 30, 100 抑制(IC ₅₀ =29μmol/L)

注1) 血小板凝集に及ぼす影響

ラベプラゾールナトリウムはヒト血小板のPAF凝集に對して50~200μmol/Lで影響しなかったが、500μmol/Lで抑制作用を示した。しかし、この濃度はH⁺、K⁺-ATPase阻害濃度(0.25μmol/L)の約2,000倍であった。

注2) Na⁺、K⁺-ATPaseに対する影響

ラベプラゾールナトリウムはイス腎Na⁺、K⁺-ATPaseに對して濃度依存的に阻害作用を示し、そのIC₅₀は29μmol/Lであったが、主要薬であるブタ胃H⁺、K⁺-ATPase阻害作用のIC₅₀ 0.26μmol/Lに比し、100倍以上弱い活性であった。

K. 非臨床試験に関する項目

以下的一般薬理作用から、本剤は臨床使用に際し問題を生じる可能性は少ないものと考えられる。

①一般症状及び行動：1～30mg/kg（静脈注射）で、マウスの自発運動、運動機能、中樞興奮、自律神経症状及び反射機能のいずれの観察項目についても変化を示さなかった。

②中枢神経系：1～30mg/kg（静脈注射）で、マウスの自発運動量及びペントバルビタール麻酔時間に對して影響を及ぼさなかった。また、痙攣増強作用や抗痙攣作用を示さず、痛覚（酢酸writhing）や体温に對しても影響を及ぼさなかった。

③呼吸及び循環器系：1～10mg/kg（静脈注射）で、麻酔ラットの呼吸数及び換気量に對して影響を及ぼさなかった。また、0.3～3mg/kg（静脈注射）で麻酔犬の血圧、心拍数、心収縮力、後大動脈血流量及び心電図に對して影響を及ぼさなかった。

④自律神経系及び平滑筋：1～100μMでラット及びモルモット腸出血の静止強力ならびにアセチルコリン、塩化バリウム及びヒスタミンによる収縮に對して影響を及ぼさなかった。

⑤消化器系：1～30mg/kg（静脈注射）でマウスの腸管輸送能及び胃排空能に對して影響を及ぼさなかった。また、3～30mg/kg（十二指腸内注射）で麻酔ラットの胆汁及び腸液分泌に對して影響を及ぼさなかった。

⑥水及び電解質代謝：1～10mg/kg（静脈注射）ラットの尿量及び電解質排泄に對して影響を及ぼさなかった。

⑦その他の作用：ヒト血小板のPAF惹起凝集に對して高濃度の500μMで抑制作用を示したが、コラーゲン惹起凝集に對しては50～500μMで影響しなかった。また、1～100μMでヒト血漿の血液凝固線溶系に對して影響を及ぼさなかった。

一方、イヌ腎Na⁺、K⁺-ATPaseに對して阻害作用を示し、そのIC₅₀値は29μMであったが、主要効果であるプロトンH⁺、K⁺-ATPase阻害作用のIC₅₀値0.26μMに比し100倍以上強い活性であった。

2) ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン併用時の一般薬理作用
安全性薬理に関する追加試験は実施していない。だが、ラベプラゾール、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシンの3剤併用に關する毒性試験結果、臨床試験における副作用報告及び各単剤の一般薬理試験の結果を基に、3剤併用時の薬理学的相互作用について考察した結果、中枢神経系、心血管系及び呼吸系等に対する危険すべき作用を発現する可能性は低いと考えられる。

(4) その他の薬理試験 該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

1) ラベプラゾールナトリウム単剤投与

ラベプラゾールナトリウムの単回投与毒性試験の結果は以下のとおりである。

LD₅₀(mg/kg)

動物種	マウス		ラット		イヌ	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
経口	1,206	1,012	1,447	1,332	>2,000	—
腹腔内	220	237	157	152	—	—

K. 非臨床試験に関する項目

2) ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン3剤併用投与
ラットにラベプラゾールナトリウム/アモキシシリン水和物/クラリスロマイシンの0/2000/1000mg/kg、250/2000/1000mg/kg及び500/2000/1000mg/kgを単回経口投与した結果、いずれの群においても死亡例は認められず、概略の致死量は500/2000/1000mg/kgより大であり、3剤併用による致死量の低下は認められなかった。運送性の臓腑が3剤併用投与群の雄で認められたが、一過性かつ回復性の変化であった。

また、ラットを用いた別の試験の結果では、ラベプラゾールナトリウム250mg/kg+アモキシシリン水和物2000mg/kgを投与した際に腎臓が発現し、ラベプラゾールナトリウム250mg/kg+クラリスロマイシン1000mg/kgでは発現しなかったことから、ラベプラゾールナトリウムとアモキシシリン水和物の併用によるものであることが示唆された。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラベプラゾールナトリウム単剤投与

①亜急性毒性

ラットに1、5、25、100mg/kg/日を13週間経口投与した結果、25mg/kg以上で血中コレステロール及びリン脂質の増加、胸腺の萎縮、100mg/kgで血中サイロキシシンの増加、甲状腺濾胞上皮の肥大等が認められ、毒性学的無影響量は5mg/kgであった。

イヌに0.1、0.3、1、3、10、30mg/kg/日を13週間経口投与した結果、0.3mg/kg以上で血中ガストリンの増加、胃の主細胞萎縮、壁細胞の増大、胃重量の増加等が認められたが、いずれも本薬の主作用である胃酸分泌抑制に基づく変化であった。30mg/kgでは胸腺重量の減少、下痢が認められ、毒性学的無影響量は10mg/kgであった。

上記の変化は、ラットの血中サイロキシシンの増加を除き6週間あるいは13週間の休薬により回復あるいは回復傾向が認められた。

②慢性毒性

ラットに1、5、25mg/kg/日を52週間経口投与した結果、1mg/kg以上で胃重量の増加、腺胃部粘膜の過形成が認められたが、いずれも本薬の主作用に基づく変化であった。25mg/kgでは、血中サイロキシシンの増加、肝細胞の肥大、腎及び甲状腺重量の増加等が認められ、毒性学的無影響量は5mg/kgであった。

イヌに0.2、1、5mg/kgを52週間経口投与した結果、1mg/kg以上で血中ガストリンの増加、胃重量の増加、胃の主細胞萎縮、胃粘膜の過形成等が認められたが、いずれも本薬の主作用に基づく変化であった。5mg/kgでは、ヘマトクリット及びヘモグロビンの減少が認められ、毒性学的無影響量は1mg/kgであった。

上記の変化は、26週間の休薬により回復あるいは回復傾向が認められた。

2) ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン3剤併用投与

ラットにラベプラゾールナトリウム/アモキシシリン水和物/クラリスロマイシンの0/1000/500mg/kg、1/1000/500mg/kg、5/1000/500mg/kg及び25/1000/500mg/kgを4週間反復経口投与した結果、25/1000/500mg/kg投与群の雌において、体重及び摂取量の減少などの栄養状態の悪化、更にそれに伴う活動性の低下、歩行失調、下肢の不均衡などといった一般状態の変化が認められた。そこで、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシンの投与量を変え、これらこれらの所見が変わるかどうかを検討するために、更にラットにラベプラゾールナトリウム5、25mg/kg、ラベプラゾールナトリウム/アモキシシリン水和物/クラリスロマイシンの0/400/125mg/kg、5/400/125mg/kg及び25/400/125mg/kgを4週間反復経口投与した結果、25/400/125mg/kg投与群の雌において、栄養状態の悪化がやや強く、大腸筋筋繊維の軽度の萎縮が少数例認められた。なお、いずれの群においても死亡動物は認められなかった。

イヌに、ラベプラゾールナトリウムの5、20mg/kg、ラベプラゾールナトリウム/アモキシシリン

水和物/クラリスロマイシンの0/500/25mg/kg (アモキシシリン水和物+クラリスロマイシン群)、5/500/25mg/kg (ラベプラゾールナトリウム(L)+アモキシシリン水和物+クラリスロマイシン群)及び20/500/25mg/kg (ラベプラゾールナトリウム(H)+アモキシシリン水和物+クラリスロマイシン群)を4週間反復経口投与した。その結果、ラベプラゾールナトリウムを投与した群では、抗菌薬の有無にかかわらず、ラベプラゾールナトリウム65mg/kg以上で便の変化(軟便、粘液便、水様便)が、ラベプラゾールナトリウム20mg/kgでは更に薬理作用に基づく胃粘膜の肥厚及び壁細胞の変性が認められ、ラベプラゾールナトリウム(H)+アモキシシリン水和物+クラリスロマイシン群においては嘔吐の頻度の増加も観察された。本試験で認められた変化は、ラベプラゾールナトリウムのイヌにおける毒性試験で既に報告されている変化と同様であり、嘔吐の頻度の増加を除き、抗菌薬の併用により増強されることはなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前、妊娠初期投与試験

雌雄ラットに1、6、30mg/kg/日を静脈内投与した結果、30mg/kgで親動物の投与部位に壊死、痂皮形成が認められたが、親動物の生殖能、胎児及び出生児に対する影響は認められなかった。(5)

2) 器官形成期投与試験

ラットに25、100、400mg/kg/日を経口投与した結果、400mg/kgでは母動物の自発運動低下、胎児の化育遅延、出生児の体重増加抑制が認められたが、母動物の生殖能への影響、胚致死作用、催奇形性は認められなかった。(6)

ウサギに1、6、30mg/kg/日を静脈内投与した結果、30mg/kgでは母動物の投与部位の痂皮、体重減少、胎児体重の低下及び化育遅延が認められた。しかし、母動物の生殖能への影響、胚致死作用、催奇形性は認められなかった。(6)

3) 周産期、授乳期投与試験

ラットに1、6、30mg/kg/日を静脈内投与した結果、30mg/kgでは投与部位の壊死、痂皮形成、出生児の体重増加抑制が認められた。しかし、母動物の分娩、哺育への影響、出生児の生殖能への影響は認められなかった。(6)

(4) その他の特殊毒性

1) ラベプラゾールナトリウム単剤投与

①抗原性

モルモットにおける抗原性試験では、感作抗原性が認められたが、惹起抗原性は認められなかった。マウスでは感作抗原性、惹起抗原性ともに認められなかった。

②変異原性

微生物を用いた復帰突然変異試験では、弱い遺伝子突然変異誘発作用が認められたが、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験は、いずれも陰性であった。

③がん原性

マウスに2、20、100、200mg/kg/日、ラットに5、15、30、60、120mg/kg/日を2年間経口投与した試験では、雌ラットの5mg/kg以上で、本薬の主作用に基づく血中ガストリンの持続的な上昇が原因と考えられる胃のカルチノイド腫瘍が認められた以外には、がん原性を示唆する所見は認められなかった。

2) ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン3剤併用投与
CHO細胞を用いたHGPRT前進遺伝子突然変異試験で、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンによるラベプラゾールナトリウムの遺伝子突然変異誘発作用の増強を検討した。その結果、S9mix存在下及び非存在下において、ラベプラゾールナトリウム単剤、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの2剤併用、及びラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラ

リスロマイシンの3剤併用による遺伝子突然変異誘発作用は認められず、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンによるラベプラゾールナトリウムの遺伝子突然変異誘発作用の増強は認められなかった。

また、雄マウスにラベプラゾールナトリウム/アモキシシリン水和物/クラリスロマイシンの125/500/500mg/kg、250/1000/1000mg/kg、500/2000/2000mg/kg、750/2000/2000mg/kgを2日間反復経口投与し、骨髄における染色体異常誘発作用の有無を小核試験により検討した。その結果、3剤併用の最高用量でも骨髄における染色体異常誘発作用はみられなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：バリエット錠5mg・錠10mg・錠20mg

処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ラベプラゾールナトリウム 該当なし

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（バリエット錠5mg・錠10mg・錠20mg）

3. 貯法・保存条件

バリエット錠5mg・錠10mg

室温保存

PTP包装はアルミ袋開封後、バラ包装は開封後、湿気を避けて保存すること（含量が低下することがある）。

バリエット錠20mg

室温保存

アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること（含量が低下することがある）。

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について
該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ-14. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

（バリエット錠5mg・錠10mg）

6. 包装

バリエット錠5mg …………… 100錠（PTP・バラ）・140錠（PTP14T×10）

バリエット錠10mg …………… 100錠（PTP・バラ）・140錠（PTP14T×10）

280錠（PTP14T×20）・500錠（PTP）・700錠（PTP14T×50）

バリエット錠20mg …………… 100錠（PTP）・140錠（PTP14T×10）・500錠（PTP）

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質

(1) バリエット錠5mg

PTP包装品

PTP：ポリプロピレン、アルミ

袋：アルミラミネート

バラ包装品

容器：ポリエチレン

キャップ：ポリエチレン（乾燥剤容器付き）

(2) バリエット錠10mg

PTP包装品

PTP：ポリプロピレン、アルミ

袋：アルミラミネート

バラ包装品

容器：ポリエチレン

キャップ：ポリエチレン（乾燥剤容器付き）

(3) バリエット錠20mg

PTP：ポリプロピレン、アルミ

アルミ袋：アルミラミネート

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬

商品名	会社名
ラベプラゾールNa錠10mg「サワイ」	沢井製薬
ラベプラゾールNa錠20mg「サワイ」	沢井製薬
ラベプラゾールナトリウム錠10mg「サント」	サント
ラベプラゾールナトリウム錠20mg「サント」	サント
等	等

同効薬

一般名	商品名	会社名
オメプラゾール	オメプラール	アストラゼネカ
	オメプラゾン	田辺三菱
ランソプラゾール	タケプロン	武田薬品工業
エソメプラゾールマギネシウム水和物	ネキシウム	アストラゼネカ・第二共
ボノプラザンファマル酸塩	タケキヤブ	武田薬品工業

9. 国際誕生年月日

1997年10月14日

X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

パリエット錠5mg
2014年12月26日
承認番号：22600AMX01382000
パリエット錠10mg
1997年10月14日
承認番号：20900AMZ00603000
パリエット錠20mg
1997年10月14日
承認番号：20900AMZ00602000

11. 薬価基準収載年月日

パリエット錠5mg：2015年2月24日
パリエット錠10mg：1997年12月12日
パリエット錠20mg：1997年12月12日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

パリエット錠10mg
(1) 再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法
用法・用量の一部変更承認：2003年7月17日
(2) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
効能・効果、用法・用量の一部変更承認：2007年1月26日
(3) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
用法・用量の一部変更承認：2007年8月23日
(4) 胃MALD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におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
効能・効果、用法・用量の一部変更承認：2010年6月18日
(5) 非びらん性胃食道逆流症
効能・効果、用法・用量の一部変更承認：2010年6月18日
(6) 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
用法・用量の一部変更承認：2010年12月21日
(7) ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
効能・効果の一部変更承認：2013年2月21日
(8) 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
効能・効果、用法・用量の一部変更承認：2014年12月26日
(9) 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
用法・用量の一部変更承認：2017年9月22日

パリエット錠20mg
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
用法・用量の一部変更承認：2010年12月21日

X. 管理的事項に関する項目

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

1. パリエット錠10mg
(1) 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
再審査結果通知年月日：2008年2月26日
再審査結果の内容：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない
効能・効果、用法・用量変更なし
(2) 再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法
再審査結果通知年月日：2009年12月21日
再審査結果の内容：薬事法第14条第2項各号（承認拒否理由）のいずれにも該当しない
効能・効果、用法・用量変更なし
(3) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助（一次除菌）
再審査結果通知年月日：2013年4月4日
再審査結果の内容：薬事法第14条第2項各号（承認拒否理由）のいずれにも該当しない
効能・効果、用法・用量変更なし
2. パリエット錠20mg
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
再審査結果通知年月日：2008年2月26日
再審査結果の内容：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない
効能・効果、用法・用量変更なし
14. 再審査期間
1. パリエット錠5mg
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
再審査期間：4年間（2014年12月26日～2018年12月26日）
2. パリエット錠10mg
(1) 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
再審査期間：6年間（1997年10月14日～2003年10月13日：終了）
(2) 再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法
再審査期間：4年間（2003年7月17日～2007年7月16日：終了）
(3) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助（一次除菌）
再審査期間：4年間（2007年1月26日～2011年1月25日：終了）
(4) 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
再審査期間：4年間（2014年12月26日～2018年12月26日）
3. パリエット錠20mg
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
再審査期間：6年間（1997年10月14日～2003年10月13日：終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

X. 管理的事項に関する項目

16. 各種コード

包装	HOT(13桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
パリエット錠5mg			
PTP100T	1240269 02 0101		
PTP140T	1240269 02 0201	2329 028F 3026	622402601
バラ100T	1240269 02 0301		
パリエット錠10mg			
PTP100T	1045390 02 0101		
PTP500T	1045390 02 0102		
PTP140T	1045390 02 0201		
PTP280T	1045390 02 0202	2329 028F 1023	610412202
PTP700T	1045390 02 0203		
バラ100T	1045390 02 0301		
パリエット錠20mg			
PTP100T	1045406 02 0101		
PTP500T	1045406 02 0102	2329 028F 2020	610412203
PTP140T	1045406 02 0201		

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

文献請求番号	1	1 (1994)
①中澤三郎ら：Modern Physician, 14(臨時増刊号), 1 (1994)	14(臨時増刊号), 1 (1994)	PRT-0089
②中澤三郎ら：Modern Physician, 14(臨時増刊号), 38 (1994)	14(臨時増刊号), 38 (1994)	PRT-0090
③本村 明ら：Modern Physician, 14(臨時増刊号), 23 (1994)	14(臨時増刊号), 23 (1994)	PRT-0105
④八尾恒良ら：Modern Physician, 14(臨時増刊号), 85 (1994)	14(臨時増刊号), 85 (1994)	PRT-0094
⑤森村泰久ら：Modern Physician, 14(臨時増刊号), 69 (1994)	14(臨時増刊号), 69 (1994)	PRT-0095
⑥中川充文ら：Modern Physician, 14(臨時増刊号), 100 (1994)	14(臨時増刊号), 100 (1994)	PRT-0096
⑦吉田 豊ら：Modern Physician, 14(臨時増刊号), 108 (1994)	14(臨時増刊号), 108 (1994)	PRT-0097
⑧吉田 豊ら：Modern Physician, 14(臨時増刊号), 137 (1994)	14(臨時増刊号), 137 (1994)	PRT-0098
⑨谷内 昭ら：Modern Physician, 14(臨時増刊号), 124 (1994)	14(臨時増刊号), 124 (1994)	PRT-0099
⑩中野 哲ら：Modern Physician, 14(臨時増刊号), 116 (1994)	14(臨時増刊号), 116 (1994)	PRT-0100
⑪Kuwayama, H., et al.: Aliment. Pharmacol. Ther., 25, 1105 (2007)	Aliment. Pharmacol. Ther., 25, 1105 (2007)	PRT-0531
⑫Isomoto, H., et al.: Aliment. Pharmacol. Ther., 18, 101 (2003)	Aliment. Pharmacol. Ther., 18, 101 (2003)	PRT-0340
⑬大西明弘ら：G. I. Res., 1, 667 (1993)	G. I. Res., 1, 667 (1993)	PRT-0086
⑭Birbara, C. et al.: Eur. J. Gastroenterol., 12, 889 (2000)	Eur. J. Gastroenterol., 12, 889 (2000)	PRT-0246
⑮Caos, A. et al.: Am. J. Gastroenterol., 95, 3081 (2000)	Am. J. Gastroenterol., 95, 3081 (2000)	PRT-0262
⑯Thjodleifsson, B. et al.: Dig. Dis. Sci., 45, 845 (2000)	Dig. Dis. Sci., 45, 845 (2000)	PRT-0218
⑰Thjodleifsson, B. et al.: Aliment. Pharmacol. Ther., 17, 343 (2003)	Aliment. Pharmacol. Ther., 17, 343 (2003)	PRT-0313
⑱Miner, P. Jr. et al.: Am. J. Gastroenterol., 97, 1332 (2002)	Am. J. Gastroenterol., 97, 1332 (2002)	PRT-0700
⑲阪田幸則ら：Ther. Res., 26, 1309 (2005)	Ther. Res., 26, 1309 (2005)	PRT-0453
⑳Fujioka, T. et al.: J. Gastroenterol., 47, 276 (2012)	J. Gastroenterol., 47, 276 (2012)	PRT-0919
㉑Sugizaki, K. et al.: Intern. Med., 51, 3103 (2012)	Intern. Med., 51, 3103 (2012)	PRT-0974
㉒Kinoshita, Y. et al.: Curr. Ther. Res., 63, 810 (2002)	Curr. Ther. Res., 63, 810 (2002)	PRT-0309
㉓藤田力也ら：薬理と治療, 30, 539 (2002)	薬理と治療, 30, 539 (2002)	PRT-0292
㉔Makino, I. et al.: Curr. Ther. Res., 67, 1 (2006)	Curr. Ther. Res., 67, 1 (2006)	PRT-0470
㉕今村正之ら：Ther. Res., 26, 1287 (2005)	Ther. Res., 26, 1287 (2005)	PRT-0452
㉖藤本一真：薬理と治療, 37, 829 (2009)	薬理と治療, 37, 829 (2009)	PRT-0729
㉗Mizokami, Y.: World J. Gastroenterol., 15, 5097 (2009)	World J. Gastroenterol., 15, 5097 (2009)	PRT-0723
㉘西元寺克禰ら：薬理と治療, 30, 675 (2002)	薬理と治療, 30, 675 (2002)	PRT-0802
㉙横山 泉ら：薬理と治療, 31, 93 (2003)	薬理と治療, 31, 93 (2003)	PRT-0311
㉚藤崎秀明ら：日本薬理学雑誌, 102, 389 (1993)	日本薬理学雑誌, 102, 389 (1993)	PRT-0035
㉛Morii, M. et al.: Biochem. Pharmacol., 39, 661 (1990)	Biochem. Pharmacol., 39, 661 (1990)	PRT-0136
㉜Fujisaki, H. et al.: Biochem. Pharmacol., 42, 321 (1991)	Biochem. Pharmacol., 42, 321 (1991)	PRT-0036
㉝Fujisaki, H. et al.: Drug Invest., 3, 328 (1991)	Drug Invest., 3, 328 (1991)	PRT-0039
㉞村上 学ら：G. I. Res., 1, 493 (1993)	G. I. Res., 1, 493 (1993)	PRT-0038
㉟河合 隆ら：G. I. Res., 1, 274 (1993)	G. I. Res., 1, 274 (1993)	PRT-0043
㊱村上 学ら：G. I. Res., 1, 497 (1993)	G. I. Res., 1, 497 (1993)	PRT-0128
㊲藤崎秀明ら：新薬と臨床, 52, 752 (2003)	新薬と臨床, 52, 752 (2003)	PRT-0329
㊳岩崎有良ら：薬理と治療, 27, 705 (1999)	薬理と治療, 27, 705 (1999)	PRT-0205
㊴井上正規ら：内科室函, 41, 143 (1994)	内科室函, 41, 143 (1994)	PRT-0107
㊵安田早苗ら：Bio Clinica, 15, 482 (2000)	Bio Clinica, 15, 482 (2000)	PRT-0217
㊶Yasuda, S. et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 32, 466 (1994)	Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 32, 466 (1994)	PRT-0081
㊷Setoyama, T. et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 43, 37 (2005)	Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 43, 37 (2005)	PRT-0468
㊸Yasuda, S. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 58, 143 (1995)	Clin. Pharmacol. Ther., 58, 143 (1995)	PRT-0154
㊹Ishizaki, T. et al.: Aliment. Pharmacol. Ther., 13(Supple. 3), 27 (1999)	Aliment. Pharmacol. Ther., 13(Supple. 3), 27 (1999)	PRT-0212

- ⑧Humphries, T. J., et al. : Am. J. Gastroenterol., 91, 1914 (1996) PRT-0173
- ⑨Horai, Y. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 15, 793 (2001) PET-0308
- ⑩Humphries, T. J. et al. : Am. J. Gastroenterol., 91, 1914 (1996) PET-0171
- ⑪Yasuda, S. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 37, 249 (1999) PET-0214
- ⑫大角 勇ら : G. I. Res., 1, 615 (1993) PRT-0014
- ⑬岡田文弘ら : G. I. Res., 1, 647 (1993) PRT-0015
- ⑭小野英樹ら : G. I. Res., 1, 655 (1993) PRT-0057
- ⑮本岡 寛ら : G. I. Res., 1, 501 (1993) PRT-0007
- ⑯渡辺武仁ら : G. I. Res., 1, 514 (1993) PRT-0008
- ⑰野口正義ら : G. I. Res., 1, 527 (1993) PRT-0009
- ⑱Danks A. et al. : G. I. Res., 1, 557 (1993) PRT-0011
- ⑲Danks A. et al. : G. I. Res., 1, 574 (1993) PRT-0012
- ⑳清水雅良ら : G. I. Res., 1, 601 (1993) PRT-0013
- ㉑清水雅良ら : G. I. Res., 1, 633 (1993) PRT-0016
- ㉒社内資料 : 日本人健康成人男性を対象としたE3810の臨床薬理試験 (2011) PRT-1342
- ㉓Kinoshita, Y. et al. : Am. J. Gastroenterol., 107, 522 (2012) PRT-0910
- ㉔Kinoshita, Y. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 33, 213 (2011) PRT-0868
- ㉕Iwakiri, R. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 40, 780 (2014) PRT-1326
- ㉖社内資料 : Effect of Rabeprazole Sodium on Aspirin induced Gastric Mucosal Lesion in Rats (2012) PRT-1343
- ㉗木下芳一ら : プロトンポンプインヒビター抵抗性逆流性食道炎を対象とした臨床第Ⅲ相試験 (未発表)

2. その他の参考文献
該当資料なし

1. 主な外国での発売状況

2017年9月現在、アメリカ、イギリス等で発売しており、主要国での承認状況は次頁のとおりである。
なお、本邦における効能・効果及び用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

(1) パリエット錠5mg、パリエット錠10mg

【効能・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

【用法・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20mg 1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、効果不十分の場合は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。

(2) バリエット錠20mg

【効能・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	
【用法・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6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	
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20mg 1日2回投与は重度の粘膜傷害を有する場合に限る。	

国名	アメリカ
会社名	Elisai
販売名	Aciphex
剤形・規格	1錠中にラベプラゾールナトリウム20mgを含有する腸溶錠
改訂年月	2016年10月
効能・効果の総称（日本での効能・効果とは異なる）	1 INDICATIONS AND USAGE 1.1 Healing of Erosive or Ulcerative GERD in Adults ACIPHEX delayed-release tablets are indicated for short-term (4 to 8 weeks) treatment in the healing and symptomatic relief of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease (GERD). For those patients who have not healed after 8 weeks of treatment, an additional 8-week course of ACIPHEX may be considered. 1.2 Maintenance of Healing of Erosive or Ulcerative GERD in Adults ACIPHEX delayed-release tablets are indicated for maintaining healing and reduction in relapse rates of heartburn symptoms in patients with erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease (GERD Maintenance). Controlled studies do not extend beyond 12 months. 1.3 Treatment of Symptomatic GERD in Adults ACIPHEX delayed-release tablets are indicated for the treatment of daytime and nighttime heartburn and other symptoms associated with GERD in adults for up to 4 weeks. 1.4 Healing of Duodenal Ulcers in Adults ACIPHEX delayed-release tablets are indicated for short-term (up to four weeks) treatment in the healing and symptomatic relief of duodenal ulcers. Most patients heal within four weeks. 1.5 <i>Helicobacter pylori</i> Eradication to Reduce the Risk of Duodenal Ulcer Recurrence in Adults

国名	アメリカ
効能・効果	ACIPHEX delayed-release tablets, in combination with amoxicillin and clarithromycin as a three drug regimen, are indicated for the treatment of patients with <i>H. pylori</i> infection and duodenal ulcer disease (active or history within the past 5 years) to eradicate <i>H. pylori</i>. Eradication of <i>H. pylori</i> has been shown to reduce the risk of duodenal ulcer recurrence. In patients who fail therapy, susceptibility testing should be done. If resistance to clarithromycin is demonstrated or susceptibility testing is not possible, alternative antimicrobial therapy should be instituted. 1.6 Treatment of Pathological Hypersecretory Conditions, Including Zollinger-Ellison Syndrome in Adults ACIPHEX delayed-release tablets are indicated for the long-term treatment of pathological hypersecretory conditions, including Zollinger-Ellison syndrome. 1.7 Treatment of Symptomatic GERD in Adolescent Patients 12 Years of Age and Older ACIPHEX delayed-release tablets are indicated for the treatment of symptomatic GERD in adolescents 12 years of age and above for up to 8 weeks.
用法・用量の総称（日本での用法・用量とは異なる）	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Dosage Regimen ACIPHEX Sprinkle is recommended for up to 12 weeks in pediatric patients 1 to 11 years of age and is dosed by body weight: - Less than 15 kg: 5 mg once daily with the option to increase to 10 mg once daily, if inadequate response. 15 kg or more: 10 mg once daily. 2.2 Administration Recommendations - Take the dose 30 minutes before a meal. - Do not swallow the capsule whole. - Open a capsule and sprinkle entire contents on a small amount of soft food (e.g., applesauce, fruit or vegetable based baby food, or yogurt) or empty contents into a small amount of liquid (e.g., infant formula, apple juice, or pediatric electrolyte solution). Food or liquid should be at or below room temperature. - Do not chew or crush the granules. - Take the entire dose within 15 minutes of preparation. - Do not store mixture for future use. - Take a missed dose as soon as possible. If it is almost time for the next dose, skip the missed dose and go back to the normal schedule. Do not take 2 doses at the same time.

Table 1: Recommended Dosage and Duration of ACIPHEX Delayed-Release Tablets in Adults and Adolescents 12 Years of Age and Older

Indication	Dosage of ACIPHEX delayed-release tablets	Treatment Duration
Adults		
Healing of Erosive or Ulcerative Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)	20 mg once daily	4 to 8 weeks*
Maintenance of Healing of Erosive or Ulcerative GERD	20 mg once daily	Controlled studies do not extend beyond 12 months
Symptomatic GERD in Adults	20 mg once daily	Up to 4 weeks**
Healing of Duodenal Ulcers	20 mg once daily after the morning meal	Up to 4 weeks***
<i>Helicobacter pylori</i> Eradication to Reduce the Risk of Duodenal Ulcer Recurrence	ACIPHEX 20 mg Amoxicillin 1000 mg Clarithromycin 500 mg Take all three medications twice daily with morning and evening meals; it is important that patients comply with the full 7-day regimen	7 days
Pathological Hypersecretory Conditions, Including Zollinger-Ellison Syndrome	Starting dose 60 mg once daily then adjust to patient needs; some patients require divided doses Dosages of 100 mg once daily and 60 mg twice daily have been administered	As long as clinically indicated Some patients with Zollinger-Ellison syndrome have been treated continuously for up to one year
Adolescents 12 Years of Age and Older		
Symptomatic GERD	20 mg once daily	Up to 8 weeks

* For those patients who have not healed after 8 weeks of treatment, an additional 8-week course of ACIPHEX may be considered.

** If symptoms do not resolve completely after 4 weeks, an additional course of treatment may be considered.

*** Most patients heal within 4 weeks; some patients may require additional therapy to achieve healing.

国名	イギリス
会社名	Eisai
販売名	Pariet
剤形・規格	1錠中にラベプラゾールナトリウム10mg、20mgを含有する腸溶錠
改訂年月	2017年3月
効能・効果の分類 (日本での効能・効果とは異なる)	Therapeutic indications PARIET tablets are indicated for the treatment of: - Active duodenal ulcer - Active benign gastric ulcer - Symptomatic erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease (GORD). - Gastro-Oesophageal Reflux Disease Long-term Management (GORD Maintenance) - Symptomatic treatment of moderate to very severe gastro-oesophageal reflux disease (symptomatic GORD) - Zollinger-Ellison Syndrome. - In combination with appropriate antibacterial therapeutic regimens for the eradication of <i>Helicobacter pylori</i> in patients with peptic ulcer disease.
用法・用量の分類 (日本での用法・用量とは異なる)	Posology and method of administration Adults/older people: Active Duodenal Ulcer and Active Benign Gastric Ulcer: The recommended oral dose for both active duodenal ulcer and active benign gastric ulcer is 20mg to be taken once daily in the morning. Most patients with active duodenal ulcer heal within four weeks. However a few patients may require an additional four weeks of therapy to achieve healing. Most patients with active benign gastric ulcer heal within six weeks. However again a few patients may require an additional six weeks of therapy to achieve healing. Erosive or Ulcerative Gastro-Oesophageal Reflux Disease (GORD): The recommended oral dose for this condition is 20mg to be taken once daily for four to eight weeks.

国名	イギリス
効能・効果の分類 (日本での効能・効果とは異なる)	Gastro-Oesophageal Reflux Disease Long-term Management (GORD Maintenance): For long-term management, a maintenance dose of PARIET 20mg or 10mg once daily can be used depending upon patient response. Symptomatic treatment of moderate to very severe gastro-oesophageal reflux disease (symptomatic GORD): 10mg once daily in patients without oesophagitis. If symptom control has not been achieved during four weeks, the patient should be further investigated. Once symptoms have resolved, subsequent symptom control can be achieved using an on-demand regimen taking 10mg once daily when needed. Zollinger-Ellison Syndrome: The recommended adult starting dose is 60mg once a day. The dose may be titrated upwards to 120mg/day based on individual patient needs. Single daily doses up to 100mg/day may be given. 120mg dose may require divided doses, 60mg twice daily. Treatment should continue for as long as clinically indicated. Eradication of <i>H. pylori</i> : Patients with <i>H. pylori</i> infection should be treated with eradication therapy. The following combination given for 7 days is recommended. PARIET 20mg twice daily + clarithromycin 500mg twice daily and amoxicillin 1g twice daily. For indications requiring once daily treatment PARIET tablets should be taken in the morning, before eating; and although neither the time of day nor food intake was shown to have any effect on rabeprazole sodium activity, this regimen will facilitate treatment compliance. Patients should be cautioned that the PARIET tablets should not be chewed or crushed, but should be swallowed whole. Renal and hepatic impairment: No dosage adjustment is necessary for patients with renal or hepatic impairment. Children: PARIET is not recommended for use in children, as there is no experience of its use in this group.

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等に関する海外情報

国内における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、英国の添付文書記載内容とは異なる。

パリエット錠5mg、パリエット錠10mg

【使用上の注意】「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。〔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、雄で栄養状態の悪化が認められている。）〕
- (2) 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。〕

パリエット錠20mg

【使用上の注意】「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。〔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。〕
- (2) 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。〕

米国の添付文書、英国の添付文書における記載を下表に示した。

出典	記載内容
米国の添付文書 Aciphex (2016年10月)	Pregnancy Risk Summary There are no available human data on ACIPHEX use in pregnant women to inform the drug associated risk. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations are unknown. However, the background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2 to 4% and of miscarriage is 15 to 20% of clinically recognized pregnancies. No evidence of adverse developmental effects were seen in animal reproduction studies with rabeprazole administered during organogenesis at 13 and 8 times the human area under the plasma concentration-time curve (AUC) at the recommended dose for GERD, in rats and rabbits, respectively (see Data). Changes in bone morphology were observed in offspring of rats treated with oral doses of a different PPI through most of pregnancy and lactation. When maternal administration was continued to gestation only, there were no effects on bone physal morphology in the offspring at any age (see Data). Data Animal Data Embryo-fetal developmental studies have been performed in rats during organogenesis at intravenous doses of rabeprazole up to 50 mg/kg/day (plasma AUC of 11.8 µg·hr/mL, about 13 times the human exposure at the recommended oral dose for GERD) and rabbits at intravenous doses up to 30 mg/kg/day (plasma AUC of 7.3 µg·hr/mL, about 8 times the human exposure at the recommended oral dose for GERD) and have revealed no evidence of harm to the fetus due to rabeprazole. Administration of rabeprazole to rats in late gestation and during lactation at an oral dose of 400 mg/kg/day (about 195 times the human oral dose based on mg/m²) resulted in decreases in body weight gain of the pups. A pre- and postnatal developmental toxicity study in rats with additional endpoints to evaluate bone development was performed with a different PPI at about 3.4 to 57 times an oral human dose on a body surface area basis. Decreased femur length, width and thickness of cortical bone, decreased thickness of the tibial growth plate, and minimal to mild bone marrow hypocellularity were noted at doses of this PPI equal to or greater than 3.4 times an oral human dose on a body surface area basis. Physal dysplasia in the femur was also observed in offspring after in utero and lactational exposure to the PPI at doses equal to or greater than 33.6 times an oral human dose on a body surface area basis. Effects on maternal bone were observed in pregnant and lactating rats in a pre- and postnatal toxicity study when the PPI was administered at oral doses of 3.4 to 57 times an oral human dose on a body surface area basis. When rats were dosed from gestational day 7 through weaning on postnatal day 21, a statistically significant decrease in maternal femur weight of up to 14% (as compared to placebo treatment) was observed at doses equal to or greater than 33.6 times an oral human dose on a body surface area basis. Lactation Risk Summary Lactation studies have not been conducted to assess the presence of rabeprazole in human milk, the effects of rabeprazole on the breastfed infant, or the effects of rabeprazole on milk production. Rabeprazole is present in rat milk. The development and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ACIPHEX and any potential adverse effects on the breastfed infant from ACIPHEX or from the underlying maternal condition. Pregnancy Risk Summary There are no available human data on ACIPHEX use in pregnant women to inform the drug associated risk. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations are unknown. However, the background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2-4% and of miscarriage is 15-20% of clinically
米国の添付文書 Aciphex Sprinkle (2017年7月)	Pregnancy Risk Summary There are no data on the safety of rabeprazole in human pregnancy. Reproduction studies performed in rats and rabbits have revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to rabeprazole sodium, although low foeto-placental transfer occurs in rats.

出典	記載内容
	recognized pregnancies. No evidence of adverse developmental effects were seen in animal reproduction studies with rabeprazole administered during organogenesis at 13 and 8 times the human area under the plasma concentration-time curve (AUC) at the recommended dose for GERD, in rats and rabbits, respectively (see Data). Changes in bone morphology were observed in offspring of rats treated with oral doses of a different PPI through most of pregnancy and lactation. When maternal administration was continued to gestation only, there were no effects on bone physal morphology in the offspring at any age (see Data). Data Animal Data Embryo-fetal developmental studies have been performed in rats at intravenous doses of rabeprazole during organogenesis up to 50 mg/kg/day (plasma AUC of 11.8 µg·hr/mL, about 13 times the adult human exposure at the recommended oral dose for GERD) and rabbits at intravenous doses up to 30 mg/kg/day (plasma AUC of 7.3 µg·hr/mL, about 8 times the adult human exposure at the recommended oral dose for GERD: 20 mg of rabeprazole delayed-release tablets per day) and have revealed no evidence of harm to the fetus due to rabeprazole. Administration of rabeprazole to rats in late gestation and during lactation at an oral dose of 400 mg/kg/day (about 195 times the adult human oral dose based on mg/m²) resulted in decreases in body weight gain of the pups. A pre- and postnatal developmental toxicity study in rats with additional endpoints to evaluate bone development was performed with a different PPI at about 3.4 to 57 times an oral human dose on a body surface area basis. Decreased femur length, width and thickness of cortical bone, decreased thickness of the tibial growth plate, and minimal to mild bone marrow hypocellularity were noted at doses of this PPI equal to or greater than 3.4 times an oral human dose on a body surface area basis. Physal dysplasia in the femur was also observed in offspring after in utero and lactational exposure to the PPI at doses equal to or greater than 33.6 times an oral human dose on a body surface area basis. Effects on maternal bone were observed in pregnant and lactating rats in a pre- and postnatal toxicity study when the PPI was administered at oral doses of 3.4 to 57 times an oral human dose on a body surface area basis. When rats were dosed from gestational day 7 through weaning on postnatal day 21, a statistically significant decrease in maternal femur weight of up to 14% (as compared to placebo treatment) was observed at doses equal to or greater than 33.6 times an oral human dose on a body surface area basis. A follow-up developmental toxicity study in rats with further time points to evaluate pup bone development from postnatal day 2 to adulthood was performed with a different PPI at oral doses of 280 mg/kg/day (about 68 times an oral human dose on a body surface area basis) where drug administration was from either gestational day 7 or gestational day 16 until parturition. When maternal administration was confined to gestation only, there were no effects on bone physal morphology in the offspring at any age. Lactation Risk Summary Lactation studies have not been conducted to assess the presence of rabeprazole in human milk, the effects of rabeprazole on the breastfed infant, or the effects of rabeprazole on milk production. Rabeprazole is present in rat milk. The development and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ACIPHEX Sprinkle and any potential adverse effects on the breastfed infant from ACIPHEX Sprinkle or from the underlying maternal condition. Pregnancy There are no data on the safety of rabeprazole in human pregnancy. Reproduction studies performed in rats and rabbits have revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to rabeprazole sodium, although low foeto-placental transfer occurs in rats.
英国の添付文書 (2017年3月)	

出典	記載内容
	PARIET is contraindicated during pregnancy. Breast-feeding It is not known whether rabeprazole sodium is excreted in human breast milk. No studies in breast-feeding women have been performed. Rabeprazole sodium is however excreted in rat mammary secretions. Therefore PARIET should not be used during breast-feeding.

(2) 小児等に関する海外情報

国内における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、英国の添付文書記載内容とは異なる。

バリエット錠5mg、バリエット錠10mg、バリエット錠20mg
【使用上の注意】「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）。

米国の添付文書、英国の添付文書における記載を下表に示した。

出典	記載内容
米国の添付文書 Aciphex (2016年10月)	Pediatric Use The safety and effectiveness of ACIPHEX delayed-release tablets have been established in pediatric patients for adolescent patients 12 years of age and older for the treatment of symptomatic GERD. Use of ACIPHEX delayed-release tablets in this age group is supported by adequate and well controlled studies in adults and a multicenter, randomized, open-label, parallel-group study in 111 adolescent patients 12 to 16 years of age. Patients had a clinical diagnosis of symptomatic GERD, or suspected or endoscopically proven GERD and were randomized to either 10 mg or 20 mg once daily for up to 8 weeks for the evaluation of safety and efficacy. The adverse reaction profile in adolescent patients was similar to that of adults. The related reported adverse reactions that occurred in ≥2% of patients were headache (6%) and nausea (2%). There were no adverse reactions reported in these studies that were not previously observed in adults. The safety and effectiveness of ACIPHEX delayed-release tablets have not been established in pediatric patients for: • Healing of Erosive or Ulcerative GERD • Maintenance of Healing of Erosive or Ulcerative GERD • Treatment of Symptomatic GERD • Healing of Duodenal Ulcers • <i>Helicobacter pylori</i> Eradication to Reduce the Risk of Duodenal Ulcer Recurrence • Treatment of Pathological Hypersecretory Conditions, Including Zollinger-Ellison Syndrome ACIPHEX delayed-release 20 mg tablets are not recommended for use in pediatric patients less than 12 years of age because the tablet strength exceeds the recommended dose for these patients. For pediatric patients 1 year to less than 12 years of age consider another rabeprazole formulation. The safety and effectiveness of a different dosage form and dosage strength of rabeprazole has been established in pediatric patients 1 to 11 years for the treatment of GERD. Juvenile Animal Data Studies in juvenile and young adult rats and dogs were performed. In juvenile animal studies rabeprazole sodium was administered orally to rats for up to 5 weeks and to dogs for up to 13 weeks, each commencing on Day 7 post-partum and followed by a 13-week recovery period. Rats were dosed at 5, 25, or 150 mg/kg/day and dogs were dosed at 3, 10, or 30 mg/kg/day. The data from these studies were comparable to those reported for young adult animals. Pharmacologically mediated changes, including increased serum gastrin levels and stomach changes, were observed at all dose levels in both rats and dogs. These observations were reversible over the 13-week recovery periods. Although body weights and/or crown-rump lengths were minimally decreased during dosing, no effects on the development parameters were noted in either juvenile rats or dogs. When juvenile animals were treated for 28 days with a different PPI at doses equal to or greater than 34 times the daily oral human dose on a body surface area basis, overall growth was affected and treatment-related decreases in body weight (approximately 14%) and body weight gain, and decreases in femur weight and femur length were observed.
米国の添付文書 Aciphex Sprinkle (2017年7月)	Pediatric Use GERD in Pediatric Patients 1 to 11 Years of Age The use of ACIPHEX Sprinkle for treatment of GERD in pediatric patients 1 to 11 years of age is supported by a randomized, multicenter, double-blind clinical trial which evaluated two dose levels of ACIPHEX Sprinkle in 127 pediatric patients with endoscopic and histologic evidence of GERD prior to study treatment. Dosing was determined by body weight: Patients weighing 6.0 to 14.9 kg received either 5 or 10 mg of ACIPHEX Sprinkle daily and those weighing 15.0 kg or more received 10 or 20 mg of ACIPHEX Sprinkle daily. After 12 weeks of rabeprazole treatment, 81% of patients demonstrated esophageal mucosal healing on endoscopic assessment. In patients who had esophageal mucosal healing at 12

出典	記載内容
	weeks and elected to continue for 24 more weeks of rabeprazole, 90% retained esophageal mucosal healing at 36 weeks. No prespecified formal hypothesis testing for evaluation of efficacy was conducted. The absence of a placebo group does not allow assessment of sustained efficacy through 36 weeks. There were no adverse reactions reported in this study that were not previously observed in adolescents or adults. Symptomatic GERD in Infants 1 to 11 Months of Age The use of ACIPHEX Sprinkle is not recommended because studies conducted do not demonstrate efficacy for the treatment of GERD in pediatric patients younger than 1 year of age. In a randomized, multicenter, placebo-controlled withdrawal trial, infants 1 to 11 months of age with a clinical diagnosis of symptomatic GERD, or suspected or endoscopically proven GERD, were treated up to 8 weeks in two treatment periods. In the first treatment period (open-label), 344 infants received 10 mg of ACIPHEX Sprinkle for up to 3 weeks. Infants with clinical response were then eligible to enter the second treatment period, which was double-blind and randomized. Two hundred sixty-eight infants were randomized to receive either placebo or 5 mg or 10 mg ACIPHEX Sprinkle. This study did not demonstrate efficacy based on assessment of frequency of regurgitation and weight-for-age Z-score. Adverse reactions that occurred in ≥5% of patients in any treatment group and with a higher rate than placebo included pyrexia (7%) and increased serum gastrin levels (5%). There were no adverse reactions reported in this study that were not previously observed in adolescents and adults. Neonates <1 Month and Preterm Infants <44 Weeks Corrected Gestational Age The use of ACIPHEX Sprinkle is not recommended for the treatment of GERD based on the risk of prolonged acid suppression and lack of demonstrated safety and effectiveness in neonates. Based on population pharmacokinetic analysis, the median (range) for the apparent clearance (CL_{AP}) was 1.05 L/h (0.0543 to 3.44 L/h) in neonates and 4.46 L/h (0.822 to 12.4 L/h) in patients 1 to 11 months of age following once daily administration of oral ACIPHEX Sprinkle. Juvenile Animal Data Studies in juvenile and young adult rats and dogs were performed. In juvenile animal studies rabeprazole sodium was administered orally to rats for up to 6 weeks and to dogs for up to 13 weeks, each commencing on Day 7 post-partum and followed by a 13-week recovery period. Rats were dosed at 6, 25, or 150 mg/kg/day and dogs were dosed at 3, 10, or 30 mg/kg/day. The data from these studies were comparable to those reported for young adult animals. Pharmacologically mediated changes, including increased serum gastrin levels and stomach changes, were observed at all dose levels in both rats and dogs. These observations were reversible over the 13-week recovery periods. Although body weights and/or crown-rump lengths were minimally decreased during dosing, no effects on the development parameters were noted in either juvenile rats or dogs. When juvenile animals were treated for 28 days with a different PPI at doses equal to or greater than 34 times the daily oral human dose on a body surface area basis, overall growth was affected and treatment-related decreases in body weight (approximately 14%) and body weight gain, and decreases in femur weight and femur length were observed.
英国の添付文書 (2017年3月)	PARLET is not recommended for use in children, as there is no experience of its use in this group.

その他の関連資料

該当資料なし

〈別表〉

該当資料なし

※ 下記の参考資料については、出版元の情報をご確認ください。

参考資料 2 「胃食道逆流症（GERD）診療ガイドライン」

参考資料 3 「胃食道逆流症（GERD）診療ガイドライン 2015 改訂第 2 版」

参考資料 4 「消化性潰瘍診療ガイドライン」

参考資料 5 「機能性消化管疾患診療ガイドライン 2014－機能性ディスペプシア（FD）」

PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER



**Acid Reflux 10mg Gastro-Resistant Tablets
(Omeprazole)**

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

This medicine is available without prescription. However, you still need to take Acid Reflux Tablets carefully to get the best results from it.

Always take this medicine exactly as described in this leaflet or as your doctor or pharmacist has told you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- Ask your pharmacist if you need more information or advice.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. (See section 4.)
- You must talk to a doctor if you do not feel better or if you feel worse after 14 days.
- If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effect not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.

What is in this leaflet:

1. What Acid Reflux Tablets are and what are they used for
2. What you need to know before you take Acid Reflux Tablets
3. How to take Acid Reflux Tablets
4. Possible side effects
5. How to store Acid Reflux Tablets
6. Contents of the pack and further information

1. WHAT ACID REFLUX TABLETS ARE AND WHAT ARE THEY USED FOR

Acid Reflux gastro-resistant tablets contain the active substance Omeprazole. It belongs to a group of medicines called 'proton pump inhibitors'. They work by reducing the amount of acid that your stomach produces.

Acid Reflux Tablets are used in adults for the short-term treatment of reflux symptoms (for example, heartburn, acid regurgitation).

Reflux is the backflow of acid from the stomach into the gullet "foodpipe", which may become inflamed and painful. This may cause you symptoms such as a painful burning sensation in the chest rising up to the throat (heartburn) and a sour taste in the mouth (acid regurgitation).

It might be necessary to take the tablets for 2-3 consecutive days to achieve improvement of symptoms.

2. WHAT YOU NEED TO KNOW BEFORE YOU TAKE ACID REFLUX TABLETS

Do not take Acid Reflux Tablets

- If you are allergic (hypersensitive) to Omeprazole or any of the other ingredients of Acid Reflux Tablets.
- If you are allergic to medicines containing other proton pump inhibitors (e.g. pantoprazole, lansoprazole, rabeprazole, esomeprazole).

- If you are taking a medicine containing nelfinavir (used for HIV infection).

Do not take Acid Reflux Tablets if any of the above applies to you. If you are not sure, talk to your doctor or pharmacist before taking Acid Reflux Tablets.

Warning and precautions

Tell your doctor before taking this medicine, if:

- You are due to have a specific blood test (Chromogranin A)

Do not take Acid Reflux Tablets for more than 14 days without consulting a doctor. If you do not experience relief, or if you experience a worsening of symptoms, consult your doctor.

Acid Reflux Tablets may hide the symptoms of other diseases. Therefore, if any of the following happen to you before you start taking Acid Reflux Tablets or while you are taking it, talk to your doctor straight away:

- You lose a lot of weight for no reason and have problems swallowing.
- You get stomach pain or indigestion.
- You begin to vomit food or blood.
- You pass black stools (blood-stained faeces).
- You experience severe or persistent diarrhoea, as omeprazole has been associated with a small increase in infectious diarrhoea.
- You have had previous gastric ulcer or gastrointestinal surgery.
- You are on continuous symptomatic treatment of indigestion or heartburn for 4 or more weeks.
- You continuously suffer from indigestion or heartburn for 4 or more weeks.
- You have jaundice or severe liver disease.
- You are aged over 55 years with new or recently changed symptoms.
- You have ever had a skin reaction after treatment with a medicine similar to Acid Reflux Tablets that reduces stomach acid.

If you get a rash on your skin, especially in areas exposed to the sun tell your doctor as soon as you can, as you may need to stop your treatment with Acid Reflux Tablets.

Remember to also mention any other ill-effects like pain in your joints.

Patients should not take Acid Reflux Tablets as a preventative medication.

Other medicines and Acid Reflux Tablets

Please tell your doctor or pharmacist if you are taking or have recently taken any other medicines, including medicines obtained without a prescription. This is because Acid Reflux Tablets can affect the way some medicines work and some medicines can have an effect on Acid Reflux Tablets.

Do not take Acid Reflux Tablets if you are taking a medicine containing **nelfinavir** (used to treat HIV infection).

You should specifically tell your doctor or pharmacist if you are taking clopidogrel (used to prevent blood clots (thrombi)).

Tell your doctor or pharmacist if you are taking any of the following medicines:

- Ketoconazole, itraconazole, posaconazole or voriconazole (used to treat infections caused by a fungus)
- Digoxin (used to treat heart problems)
- Diazepam (used to treat anxiety, relax muscles or in epilepsy)
- Phenytoin (used in epilepsy). If you are taking phenytoin, your doctor will need to monitor you when you start or stop taking Acid Reflux Tablets
- Medicines that are used to thin your blood, such as warfarin or other vitamin K blockers. Your doctor may need to monitor you when you start or stop taking Acid Reflux Tablets
- Rifampicin (used to treat tuberculosis)

- Atazanavir (used to treat HIV infection)
- Tacrolimus (in cases of organ transplantation)
- St John's wort (*Hypericum perforatum*) (used to treat mild depression)
- Cilostazol (used to treat intermittent claudication)
- Saquinavir (used to treat HIV infection)
- Erlotinib (used to treat cancer)
- Methotrexate (a chemotherapy medicine used in high doses to treat cancer) - if you are taking a high dose of methotrexate, your doctor may temporarily stop this treatment

Taking Acid Reflux Tablets with food and drink

You can take your tablets with food or on an empty stomach.

Pregnancy, breast-feeding and fertility

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

Omeprazole is excreted in breast milk but is not likely to influence the child when therapeutic doses are used. Your doctor will decide whether you can take Acid Reflux Tablets if you are breastfeeding.

Driving and using machines

Acid Reflux Tablets is not likely to affect your ability to drive or use any tools or machines. Side effects such as dizziness and visual disturbances may occur (see section 4). If affected, you should not drive or operate machinery.

Acid Reflux Tablets contain lactose

If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicinal product.

3. HOW TO TAKE ACID REFLUX TABLETS

Always take Acid Reflux Tablets exactly as described in this leaflet. You should check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

The recommended dose is one 20 mg tablet or two 10 mg tablets once a day for 14 days. Contact your doctor if you are not free from symptoms after this period.

It might be necessary to take the tablets for 2-3 consecutive days to achieve improvement of symptoms.

Taking this medicine

- It is recommended that you take your tablets in the morning.
- You can take your tablets with food or on an empty stomach.
- Swallow your tablets whole with half a glass of water. Do not chew or crush the tablets. This is because the tablets are coated with an enteric coating which stops the medicine from being broken down by the acid in your stomach. The tablets release the active ingredient in the intestine, where it is absorbed by your body to give an effect.

If you take more Acid Reflux Tablets than you should

If you take more Acid Reflux Tablets than recommended, talk to your doctor or pharmacist straight away.

If you forget to take Acid Reflux Tablets

If you forget to take a dose, take it as soon as you remember it. However, if it is almost time for your next dose, skip the missed dose. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, Acid Reflux Tablets can cause side effects, although not everybody gets them.

If you notice any of the following rare but serious side effects, stop taking Acid Reflux Tablets and contact a doctor immediately:

- Sudden wheezing, swelling of your lips, tongue and throat or body, rash, fainting or difficulties in swallowing (severe allergic reaction).
- Reddening of the skin with blisters or peeling. There may also be severe blisters and bleeding in the lips, eyes, mouth, nose and genitals. This could be 'Stevens-Johnson syndrome' or 'toxic epidermal necrolysis'.
- Yellow skin, dark urine and tiredness which can be symptoms of liver problems.

Other side effects include:

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people)

- Headache.
- Effects on your stomach or gut: diarrhoea, stomach pain, constipation, wind (flatulence).
- Feeling sick (nausea) or being sick (vomiting).

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people)

- Swelling of the feet and ankles.
- Disturbed sleep (insomnia).
- Dizziness, tingling feelings such as "pins and needles", feeling sleepy.
- Spinning feeling (vertigo).
- Changes in blood tests that check how the liver is working.
- Skin rash, lumpy rash (hives) and itchy skin.
- Generally feeling unwell and lacking energy.

Rare side effects (may affect up to 1 in 1,000 people)

- Blood problems such as a reduced number of white cells or platelets. This can cause weakness, bruising or make infections more likely.
- Allergic reactions, sometimes very severe, including swelling of the lips, tongue and throat, fever, wheezing.
- Low levels of sodium in the blood. This may cause weakness, being sick (vomiting) and cramps.
- Feeling agitated, confused or depressed.
- Taste changes.
- Eyesight problems such as blurred vision.
- Suddenly feeling wheezy or short of breath (bronchospasm).
- Dry mouth.
- An inflammation of the inside of the mouth.
- An infection called "thrush" which can affect the gut and is caused by a fungus.
- Liver problems, including jaundice which can cause yellow skin, dark urine, and tiredness.
- Hair loss (alopecia).
- Skin rash on exposure to sunshine.
- Joint pains (arthralgia) or muscle pains (myalgia).
- Severe kidney problems (interstitial nephritis).
- Increased sweating.
- Inflammation in the gut (leading to diarrhoea)

Very rare side effects (may affect up to 1 in 10,000 people)

- Changes in blood count including agranulocytosis (lack of white blood cells).
- Aggression.
- Seeing, feeling or hearing things that are not there (hallucinations).
- Severe liver problems leading to liver failure and inflammation of the brain.
- Sudden onset of a severe rash or blistering or peeling skin. This may be associated with a high fever and joint pains (Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis).
- Muscle weakness.
- Enlarged breasts in men.
- Hypomagnesaemia (low level of magnesium in the blood).

Not Known (Frequency cannot be estimated from the available data)

- Rash, possibly with pain in the joints.

Acid Reflux Tablets may in very rare cases affect the white blood cells leading to immune deficiency. If you have an infection with symptoms such as fever with a **severely** reduced general condition or fever with symptoms of a local infection such as pain in the neck, throat or mouth or difficulties in urinating, you must consult your doctor as soon as possible so that a lack of white blood cells (agranulocytosis) can be ruled out by a blood test. It is important for you to give information about your medicine at this time.

Do not be concerned by this list of possible side effects. You may not get any of them. If any of the side effects get serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the Yellow Card Scheme at: www.mhra.gov.uk/yellowcard. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. HOW TO STORE ACID REFLUX TABLETS

- Keep out of the reach and sight of children.
- Do not use Acid Reflux Tablets after the expiry date which is stated on the pack after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.
- Do not store above 30°C.
- Store this blister in the original package in order to protect from moisture.
- Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.

6. CONTENTS OF THE PACK AND OTHER INFORMATION

What Acid Reflux Tablets contains

The active substance is Omeprazole. Acid Reflux Tablets contain 10 mg of Omeprazole. The other ingredients are: lactose monohydrate, sodium starch glycolate, sodium stearate, sodium stearyl fumarate, hypromellose acetate succinate, talc, triethyl citrate, monoethanolamine, sodium laurilsulfate, brownish pink colour (containing propylene glycol, titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172), hypromellose and yellow iron oxide (E172)) and carnauba wax.

What Acid Reflux Tablets looks like and contents of the pack

Acid Reflux Omeprazole 10 mg gastro-resistant tablets are brownish pink film coated capsule-shaped tablets.

The pack contains 14 or 28 tablets.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer:

Dexcel®-Pharma Ltd., 7 Sopwith Way, Drayton Fields, Daventry, Northamptonshire, NN11 8PB, UK.

Distributed by:

The Boots Company PLC, Nottingham, NG2 3AA

This Leaflet was last revised in September 2016



Acid Reflux 10 mg 腸溶錠
(オメプラゾール)

本添付文書には重要な情報が記載されていることから、本剤の服用前に全体を熟読すること。
本剤は処方箋なしで販売されている。但し、最良の効果を発揮するには Acid Reflux 錠の服用に注意する必要がある。

本添付文書の記載通り、かかりつけの医師または薬剤師の指示に従って、本剤を服用すること。

- ・ 本添付文書は保管すること。再度読むことが必要となる場合がある。
- ・ 更に詳しい情報やアドバイスが必要な場合、薬剤師に尋ねること。
- ・ 副作用が発現した場合、かかりつけの医師または薬剤師に相談すること。本添付文書に記載のない副作用の場合も含む（セクション4を参照）。
- ・ 服用開始後 14 日で改善が認められない場合、または気分が悪くなった場合は医師に相談すること。
- ・ また、副作用が悪化した場合、または本添付文書に記載のない副作用が生じた場合、かかりつけの医師または薬剤師に伝えること。

この添付文書に記載されていること

1. Acid Reflux 錠の効果及び適応
2. Acid Reflux 錠を服用する前に知っておくべき事項
3. Acid Reflux 錠の服用方法
4. 予想される副作用
5. Acid Reflux 錠の保管方法
6. 本包装の内容物及びその他の情報

1. Acid Reflux 錠の効果及び適応

Acid Reflux 腸溶錠は有効成分オメプラゾールを含有する錠剤である。本剤はプロトンポンプ阻害薬と呼ばれる医薬品に属する薬剤である。プロトンポンプ阻害剤は胃酸分泌量の低減により作用する薬剤である。Acid Reflux 錠は、成人における逆流性症状（例：胸やけ、胃酸逆流症状）に対して短期間の治療に用いられる。逆流は胃から食道（「食管」）へ胃酸が戻ることで、炎症や痛みを生じることがある。これにより、胸部から喉にわたる痛みのある灼熱感（胸やけ）や口腔内の酸味（胃酸逆流症状）などの症状が生じることがある。

症状の改善を得るためには、本錠剤を 2～3 日間続けて服用する必要がある場合がある。

2. Acid Reflux 錠を服用する前に知っておくべき事項

次の場合、Acid Reflux 錠を服用しないこと。

- ・ オメプラゾールまたは Acid Reflux 錠のその他の成分に対するアレルギー反応（過敏症）があ

る。

- ・ 他のプロトンポンプ阻害剤（例：パントプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、エソメプラゾール）を含有する薬剤にアレルギーがある場合。
- ・ ネルフィナビル（HIV 感染症治療薬）を含有する薬剤を服用している場合。

上記に該当する場合は、Acid Reflux 錠を服用しないこと。不明な場合は、Acid Reflux 錠の服用前にかかりつけの医師または薬剤師に相談すること。

警告及び注意

次の場合は、本剤の使用前にかかりつけの医師に伝えること。

- ・ 特殊な血液検査（クロモグラニン A）を予定している

Acid Reflux 錠を、医師に相談せずに 14 日間を超えて服用しないこと。症状が緩和されない場合、または症状が悪化する場合、医師に相談すること。

Acid Reflux 錠は、他の疾患の症状を隠してしまうことがある。そのため、Acid Reflux 錠の服用開始前にまたは服用中に次が生じる場合は、かかりつけの医師に直ちに相談すること。

- ・ 原因不明の体重減及び嚥下困難
- ・ 腹痛または消化不良
- ・ 食物の嘔吐または吐血
- ・ 黒便（血液の混じった便）
- ・ 重度または持続性の下痢（オメプラゾールにより感染症による下痢の発現率がわずかに上昇する）
- ・ 胃潰瘍の既往または胃腸の手術歴がある
- ・ 消化不良または胸やけの対症療法を 4 週間以上継続している
- ・ 消化不良または胸やけが 4 週間以上持続している
- ・ 黄疸または重度の肝疾患がある
- ・ 55 歳以上で新たにまたは最近症状の変化が見られた場合
- ・ Acid Reflux 剤のように胃酸を抑える薬剤での治療後に皮膚反応が現れたことがある

皮疹（特に日光に曝露する箇所）が生じた場合、Acid Reflux 錠による治療の中止が必要となる可能性があることからなるべく早くかかりつけの医師に伝えること。

関節痛などその他の不調についても必ず伝えること。

Acid Reflux 錠を予防薬として服用しないこと。

その他の薬剤及び Acid Reflux 錠

処方箋不要の薬剤など服用している場合、または服用した場合、かかりつけの医師または薬剤師に伝えること。これは Acid Reflux 錠が他の薬剤の作用に影響を及ぼしたり、他の薬剤が Acid Reflux 錠に影響を与えたりすることがあるためである。

ネルフィナビル（HIV 感染症治療薬）を含有する薬剤を服用している場合、Acid Reflux 錠を服用しないこと。

クロピドグレル（血液中の血塊（血栓）予防に用いる）を服用している場合は、かかりつけの医師または薬剤師に具体的に伝えること。

次の薬剤を服用している場合は、かかりつけの医師または薬剤師に伝えること。

- ケトコナゾール、イトラコナゾール、ボサコナゾールまたはボリコナゾール（真菌感染症の治療に用いる）
- ジゴキシシン（心臓障害の治療に用いる薬剤）
- ジアゼパム（不安、筋弛緩またはてんかんの治療に用いる）
- フェニトイン（てんかんの治療に用いる）。フェニトインを服用している場合、かかりつけの医師により Acid Reflux 錠の服用開始と中止を観察する必要がある。
- ワーファリンまたはその他ビタミン K 拮抗剤など血液を薄めるのに用いる薬剤。かかりつけの医師により Acid Reflux 錠の服用開始と中止の観察を必要とすることがある。
- リファンピシン（結核の治療に用いる）
- アタザナビル（HIV 感染症の治療に用いる）
- タクロリムス（臓器移植の場合）
- 西洋オトギリソウ（Hypericum perforatum）（軽度のうつ状態の治療に用いる）
- シロスタゾール（間欠性跛行の治療に用いる）
- サキナビル（HIV 感染症の治療に用いる）
- エルロチニブ（癌の治療に用いる）
- メトトレキサート（癌の治療に高用量で用いられる化学療法剤）－高用量のメトトレキサートを服用している場合、かかりつけの医師が一時治療を中止することがある

Acid Reflux 錠を食事及び飲料と服用する場合

本剤は食事と共に、または空腹時に服用可能である。

妊娠、授乳及び妊娠の可能性

妊娠中、授乳中、妊娠の可能性がある、または出産を予定している場合、本剤服用前にかかりつけの医師または薬剤師にアドバイスを求めること。オメプラゾールは乳汁中に分泌されるが、治療の用量では子供に対する影響はないと考えられる。授乳中の場合は、かかりつけの医師が Acid Reflux 錠の使用について判断する。

自動車の運転または機械を使用する場合

Acid Reflux 錠は、自動車の運転または機器や機械を使用する能力に影響しないと考えられる。浮動性めまいや視覚障害などの副作用が生じることがある（セクション 4 参照）。影響が生じる場合、自動車の運転または機械を使用しないこと。

Acid Reflux 錠はラクトースを含有する。

かかりつけの医師に、糖不耐症であると告げられている場合は、本剤の服用前にかかりつけの医師に連絡すること。

3. Acid Reflux 錠の服用方法

必ず本添付文書の記載通りに Acid Reflux 錠を服用すること。不明な点については、かかりつけの医師または薬剤師に確認すること。

推奨用量は 20 mg 錠 1 錠または 10 mg 錠 2 錠を 1 日 1 回 14 日間服用する。この服用期間後に症状が解消しない場合はかかりつけの医師に連絡すること。

症状の改善を得るためには、本錠剤を 2～3 日間続けて服用する必要がある場合がある。

本剤の服用方法

- ・ 本剤は、朝に服用することを推奨する。
- ・ 本剤は食事と共に、または空腹時に服用が可能である。
- ・ 本剤をコップ半分の水とともにそのまま飲み込むこと。錠剤を噛んだり砕いたりしないこと。本剤は薬剤が胃酸により崩壊しないよう腸溶性コーティング加工されているためである。本剤の有効成分が腸管で放出・体内吸収され効果を発揮する。

Acid Reflux 錠を過量に摂取した場合

推奨用量を超えて Acid Reflux 錠を服用した場合、直ちにかかりつけの医師または薬剤師に相談すること。

Acid Reflux 錠の服用を忘れた場合

本剤の服用を忘れた場合、思い出した時点で直ちに服用すること。但し、ほぼ次の服用時間になってしまった場合、飲み忘れた分を飛ばすこと。忘れた分を補うため 2 錠服用しないこと。

4. 予想される副作用

すべての薬剤と同様に、Acid Reflux 錠で副作用が生じる場合があるが、すべての使用者に生じるわけではない。

稀ではあるが次の重篤な副作用が生じた場合、Acid Reflux 錠服用を中止し、直ちに医師に連絡を取る。

- ・ 突然の喘鳴、口唇、舌及び喉または体の腫脹、発疹、失神または嚥下困難（重度のアレルギー反応）。
- ・ 水泡または皮膚剥脱を伴う皮膚の発赤。口唇、眼、口腔、鼻部及び性器に重度の水泡及び出血が認められることがある。これは「Stevens-Johnson 症候群」または「中毒性表皮壊死症」の可能性もある。
- ・ 肝障害の症状の可能性のある黄色皮膚、暗色尿及び疲労感。

その他の副作用を以下に記載する。

頻度の高い副作用（10 人に 1 人で影響が生じることがある）

- ・ 頭痛。
- ・ 胃または腸管への影響：下痢、腹痛、便秘、鼓腸（膨満感）。
- ・ 吐き気がする（悪心）または嘔吐（吐瀉）。

頻度の低い副作用（100 人に 1 人で影響が生じることがある）

- ・ 手、足または踵の腫脹。
- ・ 睡眠障害（不眠症）。
- ・ 浮動性めまい、「チクチクする感じ」などの刺痛感、眠気。
- ・ 目が回る感じ（回転性めまい）。
- ・ 肝機能を評価する血液検査値に変化。
- ・ 皮疹、塊状の湿疹（蕁麻疹）及びそうよう性皮疹
- ・ 全身性の不調及び脱力感

稀な副作用（1,000 人に 1 人で影響が生じることがある）

- ・ 白血球数または血小板の減少など血液障害。これにより脱力感、挫傷を生じることや、感染症に罹患しやすくなる。
- ・ 口唇、舌及び喉の腫脹、発熱、喘鳴など時折極めて重度のアレルギー反応を生じる。
- ・ 血液中のナトリウム濃度の低下。これにより脱力感、嘔吐（吐瀉）やけいれんが生じることがある。
- ・ 興奮、混乱、落ち込み。
- ・ 味覚が変化する。
- ・ 霧視などの視覚障害。
- ・ 突然ゼーゼー息をしたり息が切れる（気管支痙攣）。
- ・ 口渇。
- ・ 口腔内の炎症。
- ・ 「カンジダ症」と呼ばれる感染症は腸管に影響が生じ真菌が原因となる。
- ・ 黄色皮膚、暗色尿、および疲労感を生じる黄疸などの肝障害。
- ・ 抜け毛（脱毛症）。
- ・ 日光による皮疹。
- ・ 関節の痛み（関節痛）または筋肉の痛み（筋肉痛）。
- ・ 重度の腎障害（間質性腎炎）。
- ・ 発汗増加。
- ・ 腸管の炎症（下痢を生じる）。

非常に稀な副作用（10,000 人に 1 人で影響が生じることがある）

- ・ 無顆粒球症（白血球の損失）など血球数の変化。
- ・ 攻撃性。
- ・ 存在しないものが見えたり、感じたり聞こえる（幻覚／幻聴）。
- ・ 肝不全及び脳炎に至る重度の肝障害。
- ・ 重度の発疹または水泡もしくは皮膚剥離の急性発症。これは高熱及び関節痛（多形性紅斑、Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症）と関連している場合がある。
- ・ 筋力低下。
- ・ 男性での乳房腫大。

- ・ 低マグネシウム血症（血液中のマグネシウム濃度の低い状態）。

頻度不明（得られているデータでは推定不可能）

- ・ 発疹、関節痛が生じる可能性がある。

Acid Reflux 錠により、非常に稀ではあるが、白血球に影響を及ぼし免疫不全に至ることがある。重度の全身状態低下を伴う発熱などの症状を生じる感染症、または頸、喉もしくは口腔の痛み、または排尿困難など局所部位の感染症の症状に伴う発熱が生じた場合、かかりつけの医師になるべく早く相談し、血液検査で白血球の損失（無顆粒球症）を除外することが可能となる。服用している薬剤の情報を伝えることが大切となる。

副作用の一覧を見て懸念する必要はない。いずれの副作用も発現しないこともある。また、副作用が悪化する場合、または本添付文書に記載のない副作用が生じた場合、かかりつけの医師または薬剤師に伝えること。

報告された副作用

副作用が発現した場合、かかりつけの医師、薬剤師または看護師に相談すること。本添付文書に記載のない副作用の場合も含む。また副作用は英国イエローカードスキームに直接報告することも可能である：www.mhra.gov.uk/yellowcard。副作用を報告することで、本剤の安全性に関する情報提供に役立つ。

5. Acid Reflux 錠の保管方法

- ・ 小児の手の届かない見えない場所に保管すること。
- ・ 包装の EXP の後に記載した使用期限を過ぎた Acid Reflux 錠は服用しないこと。使用期限は、期限月の最終日を示す。
- ・ 30°C を超える場所で保管しないこと。
- ・ 湿気から保護するために本ブリスター包装は購入時の包装にて保管すること。
- ・ 薬剤は家庭用の下水から廃棄しないこと。不要となった薬剤の廃棄方法は、かかりつけの薬剤師に相談すること。このような対策が、環境保全に役立つ。

6. 本包装の内容物及びその他の情報

Acid Reflux 錠の成分

有効成分はオメプラゾールである。Acid Reflux 錠はオメプラゾール 10 mg を含有する。その他の成分は次の通りである。乳糖一水和物、グリコール酸ナトリウム澱粉、ステアリン酸ナトリウム、ステアリルフマル酸ナトリウム、酢酸コハク酸ヒプロメロース、タルク、クエン酸トリエチル、モノエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、茶色がかった淡紅色の着色料（プロピレングリコール、二酸化チタン（E171）、赤色酸化鉄（E172）、ヒプロメロース及び黄酸化鉄（E172））及びカルナウバロウ。

Acid Reflux 錠の外観及び本包装の内容物

Acid Reflux オメプラゾール 10 mg 腸溶錠は茶色がかった淡紅色のフィルムコーティング加工のカプセル型錠剤である。

包装には 14 錠または 28 錠が封入されている。

製造販売業者:

Dexcel®-Pharma Ltd., 7 Sopwith Way, Drayton Fields, Daventry, Northamptonshire,
NN11 8PB, UK.

販売元:

The Boots Company PLC, Nottingham, NG2 3AA

本添付文書の最新版は 2016 年 9 月に改定された。

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR
Omeprazole Pfizer 10 mg gélules gastro-résistantes
Omeprazole Pfizer 20 mg gélules gastro-résistantes
Omeprazole Pfizer 40 mg gélules gastro-résistantes
 oméprazole

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce qu'Omeprazole Pfizer et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Omeprazole Pfizer
3. Comment prendre Omeprazole Pfizer
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Omeprazole Pfizer
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QU'OMEPRAZOLE PFIZER ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Omeprazole Pfizer contient la substance active, l'oméprazole. Omeprazole Pfizer appartient à un groupe de médicaments appelés « inhibiteurs de la pompe à protons ». Ils agissent en réduisant la quantité d'acide produite par votre estomac.

Omeprazole Pfizer est utilisé pour traiter les affections suivantes :

Chez l'adulte :

- Le « reflux gastro-œsophagien » (RGO). Dans cette affection, l'acide de l'estomac remonte dans l'œsophage (le tube qui relie votre gorge à votre estomac), ce qui entraîne des douleurs, une inflammation et des sensations de brûlure.
- Les ulcères touchant la partie supérieure de l'intestin (ulcère duodénal) ou l'estomac (ulcère gastrique).
- Les ulcères qui sont infectés par une bactérie appelée « *Helicobacter pylori* ». Si vous avez cette affection, votre médecin vous prescrira peut-être également des antibiotiques pour traiter l'infection et permettre à l'ulcère de guérir.
- Les ulcères causés par des médicaments appelés « AINS » (anti-inflammatoires non stéroïdiens). Omeprazole Pfizer peut également être utilisé pour empêcher la formation d'un ulcère si vous prenez des AINS.
- La présence d'une trop grande quantité d'acide dans l'estomac due à une tumeur du pancréas (syndrome de Zollinger-Ellison).

Chez l'enfant :

Enfants de plus d'un an et de ≥ 10 kg

Le « reflux gastro-œsophagien » (RGO). Dans cette affection, l'acide de l'estomac remonte dans l'œsophage (le tube qui relie votre gorge à votre estomac), ce qui entraîne des douleurs, une inflammation et des sensations de brûlure. Chez l'enfant, les symptômes de l'affection peuvent comprendre la remontée du contenu de l'estomac dans la bouche (régurgitation), des vomissements et une faible prise de poids.

Enfants et adolescents de plus de 4 ans

Les ulcères qui sont infectés par une bactérie appelée « *Helicobacter pylori* ». Si votre enfant souffre de cette affection, votre médecin lui prescrira peut-être également des antibiotiques pour traiter l'infection et permettre à l'ulcère de guérir.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE PRENDRE OMEPRAZOLE PFIZER

Ne prenez jamais Omeprazole Pfizer

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'oméprazole ou à l'un des autres composants contenus dans Omeprazole Pfizer.
- si vous êtes allergique à des médicaments contenant d'autres inhibiteurs de la pompe à protons (p. ex. pantoprazole, lansoprazole, rabéprazole, ésomeprazole).
- si vous prenez un médicament contenant du nelfinavir (utilisé dans l'infection à VIH).

En cas de doute, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Omeprazole Pfizer.

Faites attention avec Omeprazole Pfizer

Omeprazole Pfizer peut masquer les symptômes d'autres maladies. Par conséquent, si vous présentez l'un des problèmes suivants avant que vous preniez Omeprazole Pfizer ou pendant que vous le prenez, prévenez immédiatement votre médecin :

- Vous perdez beaucoup de poids sans raison et avez des difficultés à avaler.
- Vous avez des douleurs d'estomac ou des problèmes d'indigestion.
- Vous commencez à vomir de la nourriture ou du sang.
- Vos selles sont noires (teintées de sang).
- Vous présentez une diarrhée sévère ou persistante, car l'oméprazole a été associé à une légère augmentation des cas de diarrhée infectieuse.
- Vous avez des problèmes hépatiques sévères.

Si vous prenez Omeprazole Pfizer sur une longue période (plus d'un an), votre médecin vous soumettra probablement à des contrôles réguliers. Vous devez signaler tout symptôme ou fait nouveau ou exceptionnel chaque fois que vous verrez votre médecin.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. En effet, Omeprazole Pfizer peut influencer la façon dont certains médicaments agissent et certains médicaments peuvent influencer l'action d'Omeprazole Pfizer.

Ne prenez jamais Omeprazole Pfizer si vous prenez un médicament contenant du **nelfinavir** (utilisé dans l'infection à VIH).

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- Kétoconazole, itraconazole ou voriconazole (traitement des infections causées par un champignon)
- Digoxine (traitement de problèmes cardiaques)
- Diazépam (utilisé pour traiter l'anxiété, décontracter les muscles ou en cas d'épilepsie)
- Phénytoïne (traitement de l'épilepsie). Si vous prenez de la phénytoïne, votre médecin devra vous surveiller quand vous commencerez et arrêterez de prendre Omeprazole Pfizer.
- Médicaments utilisés pour fluidifier le sang comme la warfarine ou d'autres antagonistes de la vitamine K. Votre médecin devra peut-être vous surveiller quand vous commencerez et arrêterez de prendre Omeprazole Pfizer.
- Rifampicine (traitement de la tuberculose)
- Atazanavir (traitement de l'infection à VIH)
- Tacrolimus (en cas de greffe d'organe)
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*) (traitement de la dépression légère)
- Cilostazol (traitement de la claudication intermittente)
- Saquinavir (traitement de l'infection à VIH)
- Clopidogrel (prévention de la formation de caillots sanguins (thrombus))

Si votre médecin vous a prescrit un traitement antibiotique par amoxicilline et clarithromycine, en plus d'Omeprazole Pfizer, pour traiter des ulcères causés par une infection à *Helicobacter pylori*, il est très important que vous lui disiez si vous prenez tout autre médicament.

Aliments et boissons

Les gélules peuvent être prises avec des aliments ou à jeun.

Grossesse et allaitement

Avant de prendre Omeprazole Pfizer, informez votre médecin si vous êtes enceinte ou essayez de l'être. Votre médecin décidera si vous pouvez prendre Omeprazole Pfizer pendant cette période.

Votre médecin décidera si vous pouvez prendre Omeprazole Pfizer tout en allaitant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable qu'Omeprazole Pfizer influence votre capacité à conduire ou à utiliser des outils ou des machines. Des effets indésirables tels qu'un étourdissement ou des troubles visuels peuvent survenir (voir rubrique 4). Si vous êtes concerné, ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines.

Informations importantes concernant certains composants d'Omeprazole Pfizer

Omeprazole Pfizer capsules contiennent du lactose. Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE OMEPRAZOLE PFIZER

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Votre médecin vous dira combien de gélules vous devez prendre et pendant combien de temps. Cela dépendra de votre état et de votre âge.

Les doses habituelles sont indiquées ci-dessous.

Adultes :

Pour traiter les symptômes du RGO comme les **sensations de brûlure et les régurgitations acides** :

- Si votre médecin a établi que votre œsophage est légèrement endommagé, la dose habituelle est de 20 mg une fois par jour pendant 4 à 8 semaines. Votre médecin vous conseillera peut-être de prendre une dose de 40 mg pendant 8 semaines supplémentaires si votre œsophage n'a pas encore guéri.
- Après la guérison de l'œsophage, la dose habituelle est de 10 mg une fois par jour.
- Si votre œsophage n'a pas été endommagé, la dose habituelle est de 10 mg une fois par jour.

Pour traiter les **ulcères de la partie supérieure de l'intestin** (ulcères duodénaux) :

- La dose habituelle est de 20 mg une fois par jour pendant 2 semaines. Votre médecin vous conseillera peut-être de prendre la même dose pendant 2 semaines supplémentaires si votre ulcère n'a pas encore guéri.
- Si l'ulcère ne guérit pas complètement, la dose peut être augmentée à 40 mg une fois par jour pendant 4 semaines.

Pour traiter les **ulcères de l'estomac** (ulcères gastriques) :

- La dose habituelle est de 20 mg une fois par jour pendant 4 semaines. Votre médecin vous conseillera peut-être de prendre la même dose pendant 4 semaines supplémentaires si votre ulcère n'a pas encore guéri.
- Si l'ulcère ne guérit pas complètement, la dose peut être augmentée à 40 mg une fois par jour pendant 8 semaines.

Pour **prévenir de nouveaux ulcères duodénaux et gastriques** :

- La dose habituelle est de 10 ou 20 mg une fois par jour. Il se peut que votre médecin l'augmente à 40 mg une fois par jour.

Pour traiter les **ulcères duodénaux et gastriques causés par les AINS** (anti-inflammatoires non stéroïdiens):

- La dose habituelle est de 20 mg une fois par jour pendant 4 à 8 semaines.

Pour **prévenir les ulcères duodénaux et gastriques** si vous prenez des AINS :

- La dose habituelle est de 20 mg une fois par jour.

Pour traiter et prévenir les **ulcères causés par une infection à *Helicobacter pylori*** :

- La dose habituelle est de 20 mg d'Omeprazole Pfizer deux fois par jour pendant une semaine.
- Votre médecin vous dira aussi de prendre deux antibiotiques parmi l'amoxicilline, la clarithromycine et le métronidazole.

Pour traiter la présence d'une trop grande quantité d'acide dans l'estomac causée par une **tumeur du pancréas (syndrome de Zollinger-Ellison)** :

- La dose habituelle est de 60 mg par jour.
- Votre médecin adaptera la dose en fonction de vos besoins et décidera combien de temps vous devez prendre ce médicament.

Enfants :

Traitement des symptômes du RGO comme les **sensations de brûlure et les régurgitations acides** :

- Les enfants de plus d'un an et dont le poids corporel est supérieur à 10 kg peuvent prendre Omeprazole Pfizer. La dose à utiliser chez l'enfant dépend de son poids et le médecin déterminera la dose adéquate.

Pour traiter les **ulcères causés par une infection à *Helicobacter pylori*** et les empêcher de revenir :

- Les enfants de plus de 4 ans peuvent prendre Omeprazole Pfizer. La dose à utiliser chez l'enfant dépend de son poids et le médecin déterminera la dose adéquate.
- Votre médecin prescrira également deux antibiotiques appelés amoxicilline et clarithromycine à votre enfant.

Comment prendre ce médicament

- Il est recommandé de prendre vos gélules le matin.
- Les gélules peuvent être prises avec des aliments ou à jeun.
- Avalez les gélules telles quelles, avec un demi-verre d'eau. Ne pas croquer ni mâcher les gélules. En effet, les gélules contiennent des granules enrobés, qui empêchent le médicament d'être dégradé par l'acide de l'estomac. Il est important de ne pas endommager ces granules.

Que faire si vous ou votre enfant éprouvez des difficultés à avaler les gélules

- Si vous ou votre enfant éprouvez des difficultés à avaler les gélules :
 - Ouvrez la gélule et avalez directement son contenu avec un demi-verre d'eau ou versez son contenu dans un verre d'eau plate (non pétillante), de jus de fruits acide (p. ex. pomme, orange ou ananas) ou de compote de pomme.
 - Mélangez toujours la préparation juste avant de la boire (la préparation ne sera pas homogène). Buvez ensuite la préparation immédiatement ou dans les 30 minutes qui suivent.
 - Pour être sûr que vous avez avalé tout le médicament, rincez bien le verre avec un demi-verre d'eau et buvez-le. Les éléments solides contiennent le médicament – ne pas les croquer ni mâcher.

Si vous avez pris plus d'Omeprazole Pfizer que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé ou pris trop d'Omeprazole Pfizer que votre médecin vous a prescrit, prenez immédiatement contact avec votre médecin, votre pharmacien, ou le centre Antipoison (070/245.245).

Si vous oubliez de prendre Omeprazole Pfizer

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous y pensez. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, sautez celle que vous avez oubliée. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, Omeprazole Pfizer peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous remarquez l'un des effets indésirables rares mais graves suivants, arrêtez de prendre Omeprazole Pfizer et contactez immédiatement un médecin :

- Respiration sifflante soudaine, gonflement des lèvres, de la langue et de la gorge ou de l'ensemble du corps, éruption cutanée, évanouissement ou difficultés à avaler (réactions allergiques graves).
- Rougeur de la peau s'accompagnant de vésicules ou d'un décollement de la peau. Des vésicules sévères et des saignements peuvent également apparaître au niveau des lèvres, des yeux, de la bouche, du nez et des organes génitaux. Il pourrait s'agir du « syndrome de Stevens-Johnson » ou du « syndrome de Lyell ».
- Peau jaune, urines foncées et fatigue, qui peuvent être des symptômes de problèmes hépatiques.

Les effets indésirables peuvent survenir suivant certaines fréquences, définies ci-dessous :

Très fréquent :	touche plus de 1 utilisateur sur 10
Fréquent :	touche entre 1 et 10 utilisateurs sur 100
Peu fréquent :	touche entre 1 et 10 utilisateurs sur 1 000
Rare :	touche entre 1 et 10 utilisateurs sur 10 000
Très rare :	touche moins de 1 utilisateur sur 10 000
Fréquence indéterminée :	la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Les autres effets indésirables sont :

Effets indésirables fréquents

- Mal de tête.
- Effets sur votre estomac ou intestin : diarrhée, douleur à l'estomac, constipation, gaz (flatulences).
- Nausées ou vomissements.

Effets indésirables peu fréquents

- Gonflement des pieds et des chevilles.
- Troubles du sommeil (insomnie).
- Étourdissement, picotements et fourmillements, envie de dormir.
- Tête qui tourne (vertige).
- Modifications des analyses sanguines qui contrôlent le fonctionnement du foie.
- Éruption cutanée, éruption papuleuse (urticaire) et démangeaisons.
- Sensation de malaise général et manque d'énergie.

Effets indésirables rares

- Problèmes sanguins, p. ex. réduction du nombre de globules blancs ou de plaquettes. Ils peuvent provoquer une faiblesse, des bleus (ecchymoses) ou favoriser les infections.
- Réactions allergiques, parfois très graves, y compris un gonflement des lèvres, de la langue et de la gorge, une fièvre, une respiration sifflante.
- Faible taux de sodium dans le sang, qui peut provoquer une faiblesse, des vomissements et des crampes.
- Agitation, confusion ou humeur dépressive.
- Altération du goût.
- Problèmes oculaires tels que vision trouble.
- Respiration sifflante soudaine ou essoufflement (bronchospasme).
- Bouche sèche.

- Inflammation de l'intérieur de la bouche.
- Infection appelée « muguet », qui peut affecter l'intestin et est causée par un champignon.
- Problèmes hépatiques, y compris la jaunisse, qui peut donner une peau jaune, des urines foncées et une fatigue.
- Chute de cheveux (alopécie).
- Éruption cutanée en cas d'exposition au soleil.
- Douleurs articulaires (arthralgie) ou musculaires (myalgie).
- Problèmes rénaux graves (néphrite interstitielle).
- Augmentation de la transpiration

Effets indésirables très rares

- Modifications du nombre de cellules sanguines, dont agranulocytose (absence de globules blancs).
- Aggressivité.
- Perception par la vue, le toucher ou l'ouïe de choses qui n'existent pas (hallucinations).
- Problèmes hépatiques graves entraînant une insuffisance hépatique et une inflammation du cerveau.
- Apparition soudaine d'une éruption cutanée sévère, de vésicules ou d'un décollement de la peau. Ces symptômes peuvent être associés à une forte fièvre et à des douleurs articulaires (érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell).
- Faiblesse musculaire.
- Augmentation du volume des seins chez l'homme.
- Faible taux de magnésium dans le sang.

Dans de très rares cas, Omeprazole Pfizer peut affecter les globules blancs et entraîner un déficit immunitaire. Si vous présentez une infection caractérisée par des symptômes tels qu'une fièvre s'accompagnant d'une dégradation **sévère** de votre état général, ou une fièvre accompagnée de symptômes d'une infection locale tels qu'une douleur au niveau du cou, de la gorge ou de la bouche, ou des difficultés à uriner, consultez votre médecin au plus vite afin de pouvoir exclure une absence de globules blancs (agranulocytose) à l'aide d'une analyse sanguine. Il est alors important que vous signaliez que vous prenez ce médicament.

Ne vous inquiétez pas de cette liste d'effets indésirables éventuels. Vous n'en présenterez peut-être aucun. Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER OMEPRAZOLE PFIZER

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Omeprazole Pfizer après la date de péremption mentionnée sur la plaquette thermoformée, la boîte et l'étiquette du flacon après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient Omeprazole Pfizer

La substance active est l'oméprazole. Chaque gélule gastro-résistante contient 10 mg ou 20 mg ou 40 mg d'oméprazole.

Les autres composants sont :

Contenu des gélules : lactose monohydraté, laurylsulphate de sodium, cellulose microcristalline (E460), hydroxypropylcellulose (E463), mannitol (E421), hydrogenophosphate disodique dihydraté (E339), hypromellose (E464), triéthylcitrate (E1505), talc (E553b), acide méthacrylique: copolymère d'acrylate d'éthyle (1:1) monostéarate de glycérol 40-55, polysorbate 80 (E433), dioxyde de titane (E171)

Gélules : oxyde de fer rouge (E172), dioxyde de titane (E171), gélatine, laurylsulphate de sodium

Encre d'impression : shellac (E904), propylène glycol (E1520), oxyde de fer noir (E172), hydroxyde de potassium (E525)

Qu'est-ce que Omeprazole Pfizer et contenu de l'emballage extérieur

Gélule gastro-résistante.

Omeprazole Pfizer 10 mg :

Gélules en gélatine rose/rose, taille '3', imprimées en encre noire de 'E' sur la tête rose et de '65' sur le corps rose, remplies de granulés blancs à blanc cassé, couvertes d'un pelliculage gastro-résistant.

Omeprazole Pfizer 20 mg :

Gélules en gélatine brun rougeâtre/rose, taille '1', imprimées en encre noire de 'E' sur la tête brun rougeâtre et de '67' sur le corps rose, remplies de granulés blancs à blanc cassé, couvertes d'un pelliculage gastro-résistant.

Omeprazole Pfizer 40 mg :

Gélules en gélatine brun rougeâtre/brun rougeâtre, taille '0', imprimées en encre noire de 'E' sur la tête brun rougeâtre et de '69' sur le corps brun rougeâtre, remplies de granulés blancs à blanc cassé, couvertes d'un pelliculage gastro-résistant.

Omeprazole Pfizer gélules sont disponibles en plaquettes thermoformées

PVC/Polyamide/Aluminium/PVC/Papier/Polyester/Aluminium et en flacons HDPE.

Plaquettes thermoformées PVC/Polyamide/Aluminium/PVC/Papier/Polyester/Aluminium:

Omeprazole Pfizer 10 mg: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 et 500 gélules

Omeprazole Pfizer 20 mg: 1, 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 250, 500 et 1000 gélules

Omeprazole Pfizer 40 mg: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 et 500 gélules

Flacon HDPE avec un désiccant gel silice dans un opercule en polypropylène:

Omeprazole Pfizer 10 mg, 20 mg & 40 mg: 14, 28, 50 et 500 gélules

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricants

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Pfizer SA, Boulevard de la Plaine, 1050 Bruxelles

Fabricants

~~Pfizer Service Company BVBA, Hoge Wei 10, 1930, Zaventem, Belgique~~

Pfizer PGM, Zone industrielle, 29, route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, France

~~Pfizer Italia s.r.l., Località Marino del Tronto, 63100 Ascoli Piceno, Italie~~

Numéros de l'autorisation de mise sur le marché

10 mg (plaquette thermoformée): BE399366

10 mg (flacon): BE399375

20 mg (plaquette thermoformée): BE399384

20 mg (flacon): BE399393

40 mg (plaquette thermoformée): BE399402

40 mg (flacon): BE399411

Mode de délivrance

Médicament soumis à prescription médicale.

Ce médicament est autorisé dans les États membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Autriche	Omeprazol Pfizer 10 mg/ 20 mg/ 40 mg magensaftresistente kapseln
Belgique	Omeprazole Pfizer 10 mg/ 20 mg/ 40 mg Gélules gastro-résistantes

Allemagne	Omeprazol Pfizer 10 mg/ 20 mg/ 40 mg magensaftresistente kapseln
Danemark	Omeprazol "Pfizer" 10 mg/20 mg/ 40 mg enterokapsler
Estonie	Omeprazole Pfizer 10 mg/ 20 mg/ 40 mg
Grèce	Omeprazole Pfizer 10 mg/ 20 mg/ 40 mg γαστροανθεκτικό καψάκιο, σκληρό
Espagne	Omeprazol Pharmacia 10 mg/ 20 mg/ 40 mg Capsulas duras gastro-resistentes
Finlande	Omeprazol Pfizer
Hongrie	Omeprazol Pfizer 10 mg/ 20 mg/ 40 mg gyomornedv-ellenálló kapszula
Irlande	Omeprazole Pfizer 10 mg/ 20 mg /40 mg gastro-resistant capsules
Italie	Omeprazolo Pfizer
Lituanie	Omeprazole Pfizer 10 mg/ 20 mg/ 40 mg skrandyje neiri kapsule
Luxembourg	Omeprazole Pfizer 10 mg/ 20 mg/ 40 mg Gélules gastro-resistentes
Lettonie	Omeprazole Pfizer 10 mg/ 20 mg/ 40 mg zarnās skīstosas kapsulas
Malte	Omeprazole Pfizer 10 mg/ 20 mg/ 40 mg Gastro-resistant capsules
Pays-Bas	Omeprazol Pfizer 10 mg/ 20 mg/ 40 mg maagsapresistente capsules
Norvège	Omeprazol Pfizer
Portugal	Omeprazol Parke-Davis
Roumanie	Omeprazol Pfizer 10 mg/ 20mg/ 40mg capsule gastrerezistente
Suède	Omeprazol Pfizer
Royaume-Uni	Omeprazole Pfizer 10 mg/ 20 mg / 40 mg gastro-resistant capsules

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est 09/2011

11F06

説明書：使用者向け情報

ファイザー株式会社オメプラゾール腸溶性カプセル10mg
ファイザー株式会社オメプラゾール腸溶性カプセル20mg
ファイザー株式会社オメプラゾール腸溶性カプセル40mg
オメプラゾール

本医薬品を服用する前に、本説明書を注意深く読むこと。

- 本説明書は、後で読み返す必要が出てくる可能性があるので、保管をお願いする。
- 他に質問がある場合は、医師または薬剤師に尋ねる。
- 本医薬品は、患者様個人に対して処方されたものである。他の人には譲渡しないこと。症状が同じ場合であっても、他の人には本医薬品が有害となることがある。
- いずれかの副作用がひどくなったり、本説明書に記載のない副作用が生じたりした場合は、医師または薬剤師に伝える。

本説明書には下記事項が記載されている。

1. ファイザー株式会社オメプラゾールについてと使用される症例
2. ファイザー株式会社オメプラゾールを服用する前に知っておくべき情報
3. ファイザー株式会社オメプラゾールの服用方法
4. 場合によって生じる可能性のある副作用について
5. ファイザー株式会社オメプラゾールの保管方法
6. 補足情報

1. ファイザー株式会社オメプラゾールについてと使用される症例

ファイザー株式会社オメプラゾールには、オメプラゾールという有効成分が含まれている。ファイザー株式会社オメプラゾールは、「プロトンポンプ阻害薬」という医薬品分類に属している。このプロトンポンプ阻害薬は、胃酸の分泌量を減らすことにより作用する。

ファイザー株式会社オメプラゾールは、下記の疾患を治療するために使用される。

成人の場合：

- ・「胃食道逆流症」（GERD）。この疾患の場合、胃酸は食道（喉と胃をつなぐ管）に逆流し、痛みや炎症、胸焼けを生じさせる。
- ・腸の上部（十二指腸潰瘍）あるいは胃（胃潰瘍）に生じた潰瘍。
- ・「ヘリコバクター・ピロリ」という細菌への感染により生じた潰瘍。この疾患がある場合、医師はおそらく、感染を治療し、潰瘍を治すために、抗生物質も処方するだろう。
- ・「NSAIDs」（非ステロイド性抗炎症薬）という医薬品により生じた潰瘍。NSAIDsを使用中の場合、潰瘍形成を予防するために、ファイザー株式会社オメプラゾールも使用されることがある。
- ・膵臓腫瘍による胃酸分泌過多（ゾリンジャー＝エリソン症候群）。

小児の場合：

1才以上で体重が10kg以上の小児

「胃食道逆流症」(GERD)。この疾患の場合、胃酸は食道(喉と胃をつなぐ管)に逆流し、痛みや炎症、胸焼けを生じさせる。小児の場合、この疾患の症状には、胃内容物の口内への逆戻り(逆流)、嘔吐、若干の体重増加が含まれる。

4才以上の小児と若者

「ヘリコバクター・ピロリ」という細菌への感染により生じた潰瘍。あなたのお子様がこの疾患に罹患している場合、医師はおそらく、感染を治療し、潰瘍を治すために、抗生物質も処方するだろう。

2. ファイザー株式会社オメプラゾールを服用する前に知っておくべき情報

下記に当てはまる場合は、ファイザー株式会社オメプラゾールを絶対に服用しないこと。

- ・ オメプラゾールあるいはファイザー株式会社オメプラゾールに含まれるその他の成分に対するアレルギー(過敏症)がある場合。
- ・ 他のプロトンポンプ阻害薬(例: パントプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、エソメプラゾール)を含む医薬品に対するアレルギーがある場合。
- ・ ネルフィナビル(HIV感染症に使用される)を含む医薬品を服用している場合。

疑いがある場合は、ファイザー株式会社オメプラゾールを服用する前に、医師あるいは薬剤師に相談すること。

ファイザー株式会社オメプラゾールに関する注意

ファイザー株式会社オメプラゾールは、他の病気の症状も抑えることがある。そのため、ファイザー株式会社オメプラゾールを服用する前あるいは服用中に、下記のいずれかの問題が生じた場合は、直ちに医師に知らせる。

- ・ 理由なく体重が大幅に減少し、物が飲み込みづらい。
- ・ 胃痛あるいは消化不良の問題がある。
- ・ 食べ物あるいは血を吐き始めた。
- ・ 大便の色が黒い(血が混じっている)。
- ・ 重篤あるいは持続的な下痢の症状がある。オメプラゾールは、感染性の下痢症状を増加させることがある。
- ・ 重篤な肝疾患がある。

長期(1年以上)にわたり、ファイザー株式会社オメプラゾールを服用している場合は、医師はおそらく、定期観察を行うだろう。患者様は診察を受けるたびに、あらゆる症状や新しい出来事、または普段とは異なることについて、医師に知らせなければならない。

他の医薬品の服用

処方箋なしに入手した医薬品を含み、他の医薬品を使用中あるいは最近使用した場合は、医師あるいは薬剤師にそのことを伝えること。実際、ファイザー株式会社オメプラゾールは、一部の医薬品の作用機序に影響を及ぼす可能性があり、一部の医薬品は、ファイザー株式会社オメプラゾールの作用に影響を及ぼす可能性がある。

ネルフィナビル（HIV感染症に使用される）を含む医薬品を服用している場合は、ファイザー株式会社オメプラゾールを絶対に服用しないこと。

下記のいずれかの医薬品を服用している場合は、医師あるいは薬剤師に知らせる。

- ・ ケトコナゾール、イトラコナゾールあるいはボリコナゾール（真菌感染症の治療）
- ・ ジゴキシシン（心疾患の治療）
- ・ ジアゼパン（不安の治療、筋肉の弛緩、あるいはてんかんの症状に対して使用される）
- ・ フェニトイン（てんかんの治療）。フェニトインを服用している場合は、医師は、ファイザー株式会社オメプラゾールの服用を開始および終了する時に、患者様を注意深く観察しなければならない。
- ・ ワーファリンあるいは他のビタミンK拮抗薬のように、血液をさらさらにするために使用される医薬品。医師は、ファイザー株式会社オメプラゾールの服用を開始および終了する時に、患者様を注意深く観察しなければならない可能性がある。
- ・ リファンピシン（結核の治療）
- ・ アタザナビル（HIV感染症の治療）
- ・ タクロリムス（臓器移植の場合）
- ・ セイヨウオトギリ（*Hypericum perforatum*）（軽度のうつ病の治療）
- ・ シロスタゾール（間欠性跛行の治療）
- ・ サキナビル（HIV感染症の治療）
- ・ クロピドグレル（血塊（血栓）の形成予防）

医師が、ヘリコバクター・ピロリ菌感染による潰瘍を治療するために、ファイザー株式会社オメプラゾールに加えて、アモキシシリンおよびクラリスロマイシンの抗生物質による治療を処方した場合で、患者様が他の医薬品を服用している場合は、そのように医師に伝えることが非常に重要である。

飲食物

カプセルは、食べ物と一緒に、あるいは空腹時に服用することができる。

妊娠および授乳

妊娠している場合や、妊娠を試みている場合は、ファイザー株式会社オメプラゾールを服用する前に、そのことを医師に伝えること。その期間中に、ファイザー株式会社オメプラゾールを服用できるかどうかは、医師が決定するだろう。

授乳中に、ファイザー株式会社オメプラゾールを服用できるかどうかは、医師が決定するだろう。

乗り物の運転および機械の使用

ファイザー株式会社オメプラゾールが、運転の能力あるいは道具や機械を使用する能力に影響を及ぼすことはおそくない。めまいや視覚障害のような副作用は生じるおそれがある（項目4を参照）。そのような副作用が生じた場合は、乗り物の運転や機械の使用はしないこと。

ファイザー株式会社オメプラゾールの一部の成分に関する重要な情報

ファイザー株式会社オメプラゾールカプセルには、ラクトースが含まれている。医師から、一部の糖類への不耐性があると伝えられている場合は、本医薬品を服用する前に医師に連絡すること。

3. ファイザー株式会社オメプラゾールの服用方法

医師に定められた薬用量を常にと守ること。疑いがある場合は、医師あるいは薬剤師に相談する。

医師により、服用すべきカプセル数および服用期間が伝えられるだろう。それは患者様の健康状態と年齢により異なる。

通常の服用量は下記に記載されている。

成人：

胸焼けおよび胃酸逆流といったGERD症状を治療する場合：

- 医師により、食道が少々傷ついているという診断が下された場合、通常の服用量は、1日1回20mgを4週間から8週間である。服用後も食道が治癒していない場合は、医師から、40mgの用量をさらに8週間服用するように勧められる可能性がある。
- 食道が治癒した後の通常の服用量は、1日1回10mgである。
- 食道が傷ついていなかった場合、通常の服用量は、1日1回10mgである。

腸の上部の潰瘍（十二指腸潰瘍）を治療する場合：

- 通常の服用量は、1日1回20mgを2週間である。服用後も潰瘍が治癒していない場合は、医師から、同じ用量をさらに2週間服用するように勧められる可能性がある。
- 潰瘍が完治しない場合は、服用量は、1日1回40mgを4週間へと増量される可能性がある。

胃の潰瘍（胃潰瘍）を治療する場合：

- 通常の服用量は、1日1回20mgを4週間である。服用後も潰瘍が治癒していない場合は、医師から、同じ用量をさらに4週間服用するように勧められる可能性がある。
- 潰瘍が完治しない場合は、服用量は、1日1回40mgを8週間へと増量される可能性がある。

新たな十二指腸潰瘍および胃潰瘍を予防する場合：

- 通常の服用量は、1日1回10mgあるいは20mgである。医師により、1日1回40mgへと増量される可能性がある。

NSAIDs（非ステロイド性抗炎症薬）により生じた十二指腸潰瘍および胃潰瘍を治療する場合：

- 通常の服用量は、1日1回20mgを4週間から8週間である。

NSAIDsを服用中に十二指腸潰瘍および胃潰瘍を予防する場合：

- 通常の服用量は、1日1回20mgである。

ヘリコバクター・ピロリ菌への感染により生じた潰瘍を治療し、予防する場合：

- ファイザー株式会社オメプラゾールの通常の服用量は、1日2回20mgを1週間である。
- 医師により、アモキシシリン、クラリスロマイシン、メトロニダゾールのうち2つの抗生物質も服用するように言われるだろう。

脾臓腫瘍により生じた胃酸分泌過多（ゾリンジャー＝エリソン症候群）を治療する場合：

- ・ 通常の服用量は、1日60mgである。
- ・ 医師は必要に応じて、本医薬品の服用量を調整し、服用期間を決定するだろう。

小児：

胸焼けおよび胃酸逆流といったGERD症状を治療する場合：

- ・ 1才以上で体重が10kg以上の小児は、ファイザー株式会社オメプラゾールを服用できる。小児の服用量は体重により異なるため、医師が適切な服用量を決定するだろう。

ヘリコバクター・ピロリ菌への感染により生じた潰瘍を治療し、再発を予防する場合：

- ・ 4才以上の小児は、ファイザー株式会社オメプラゾールを服用できる。小児の服用量は体重により異なるため、医師が適切な服用量を決定するだろう。
- ・ 医師は子供に、アモキシシリンとクラリスロマイシンという2つの抗生物質も処方するだろう。

本医薬品の服用方法

- ・ カプセルは朝に服用することをお勧めする。
- ・ カプセルは食べ物と一緒に、あるいは空腹時に服用することができる。
- ・ コップ半分の水と一緒にカプセルをそのまま飲むこと。カプセルはかまないこと。実際、カプセルにはコーティングされた顆粒剤が入っており、薬剤の効能が胃酸により弱まらないようにしてある。この顆粒剤を傷つけないことが重要である。

カプセルの飲み込みが難しい場合

- ・ 患者様やお子様がカプセルを飲み込めない場合：
 - － カプセルを開け、コップ半分の水と一緒に、カプセルの中身を直接飲み込む。あるいは、カプセルの中身を（炭酸ガスを含まない）真水あるいは酸味のある果汁（例：リンゴ、オレンジあるいはパイナップル）あるいはリンゴのコンポートの中に入れて服用する。
 - － 常に、飲む直前には混合液をかき混ぜる（混合液は均一にはならない）。かき混ぜた直後、あるいは30分以内に混合液を飲むこと。
 - － 薬剤を全て確実に服用するために、コップ半分の水でコップ内を十分にすすぎ、その水を飲む。固形物には薬剤が含まれているので、その固形物をかまないこと。

ファイザー株式会社オメプラゾールを適切な用量を超えて服用した場合

ファイザー株式会社オメプラゾールを、医師により処方された用量を超えて使用あるいは服用した場合は、直ちに医師、薬剤師、あるいは薬物中毒治療センター（070 245 245）に連絡する。

ファイザー株式会社オメプラゾールを服用し忘れた場合

1回分を服用し忘れた場合は、思い出した時に服用する。しかし、次の服用時間が迫っている場合は、忘れた分は飲まない。服用し忘れた用量を補うために、2倍の用量を服用しないこと。

4. 場合によっては生じる可能性のある副作用について

他のあらゆる医薬品同様、ファイザー株式会社オメプラゾールは副作用を起こす可能性があるが、必ずしもすべての方々に起こるわけではない。

下記のいずれかの稀で重篤な副作用が生じた場合は、ファイザー株式会社オメプラゾールの服用を中止し、直ちに医師に連絡する。

- ・ 突発的にヒューヒューと音を立てる呼吸、唇、舌、喉あるいは体全体の腫れ、皮膚の発疹、失神あるいは嚥下困難（重篤なアレルギー反応）。
- ・ 皮膚の小疱疹あるいは剥離を伴う皮膚の赤み。重篤な小疱疹および出血が、唇、目、口、鼻、性器にも生じるおそれがある。これは「スティーブンス・ジョンソン症候群」あるいは「ライエル症候群」である可能性がある。
- ・ 黄疸、色濃い尿、疲労感、肝疾患の症状である可能性がある。

副作用は下記に定める通り、一定の頻度で生じる可能性がある。

非常に頻繁：	使用者10人中、1人以上に生じる
頻繁：	使用者100人中、1人から10人に生じる
あまり頻繁ではない：	使用者1,000人中、1人から10人に生じる
稀：	使用者10,000人中、1人から10人に生じる
非常に稀：	使用者10,000人中、1人未満に生じる
頻度は不明：	頻度を、入手可能なデータに基づき見積もることができない

その他の副作用は下記の通りである。

頻繁に生じる副作用

- ・ 頭痛。
- ・ 胃あるいは腸への副作用：下痢、胃痛、便秘、腸内ガス（鼓腸）。
- ・ 吐き気あるいは嘔吐。

あまり頻繁には生じない副作用

- ・ くるぶしから下の腫れ。
- ・ 睡眠障害（不眠症）。
- ・ めまい、ちくちく（ひりひり）感、むずむず感、眠気。
- ・ 目が回る（めまい）。
- ・ 肝機能検査時の血液分析結果の変化。
- ・ 皮膚の発疹、凹凸のある発疹（じんましん）およびかゆみ。
- ・ 全体的な不調感と活力不足。

稀に生じる副作用

- ・ 血液疾患。例：白血球あるいは血小板数の減少。これらの疾患により、衰弱、青あざ（斑状出血）が生じたり、感染症にかかりやすくなったりするおそれがある。
- ・ 唇、舌、喉の腫れ、発熱、ヒューヒューと音を立てる呼吸を含む、非常に重篤になる場合のあるアレルギー反応。
- ・ 血中ナトリウム濃度の低下。これにより、衰弱、吐き気、けいれんが生じるおそれがある。
- ・ 興奮、精神錯乱あるいはうつ状態。
- ・ 味覚の低下。
- ・ 視覚障害のような眼疾患。
- ・ 突然生じるヒューヒューと音を立てる呼吸あるいは息切れ（気管支けいれん）。
- ・ 口の乾き。

- ・ 口内の炎症。
- ・ 「鰐口瘡」という感染症。腸に影響を及ぼすおそれがあり、真菌により生じる。
- ・ 黄疸を含む肝疾患。皮膚の色が黄色くなり、尿の色が濃くなり、疲労感が生じるおそれがある。
- ・ 髪が抜ける（脱毛症）。
- ・ 太陽光にさらされた場合に生じる皮膚の発疹。
- ・ 関節あるいは筋肉の痛み（関節痛、筋肉痛）。
- ・ 重篤な腎疾患（間質性腎炎）。
- ・ 発汗量の増加。

非常に稀に生じる副作用

- ・ 無顆粒球症（白血球の欠如）を含む血液細胞数の変化。
- ・ 攻撃性。
- ・ 存在しないものを見たり、触ったり、聞いたりすること（幻覚）。
- ・ 肝不全および脳炎を生じさせる重篤な肝疾患。
- ・ 突然生じる重篤な皮膚の発疹、突然生じる皮膚の小疱疹あるいは剥離。これらの症状は、高熱および関節痛（多形性紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群、ライエル症候群）を伴う可能性がある。
- ・ 筋力の低下。
- ・ 男性の場合、胸の増大。
- ・ 血中マグネシウム濃度の低下。

非常に稀な事例において、ファイザー株式会社オメブラゾールは、白血球に悪影響を与え、免疫欠陥を引き起こすおそれがある。全般的な健康状態の重大な悪化を伴う発熱などの症状、あるいは首、喉、口の痛み、あるいは排尿困難のような局所感染の症状を伴う発熱などの症状がある感染症にかかっている場合は、血液分析により、白血球の欠如（無顆粒球症）を検討の対象から外せるように、できるだけ早く医師に相談する。その際、本医薬品を服用していることを伝えることが重要である。

場合によっては生じるおそれのある上記の副作用リストについては、心配しないこと。実際にはどの副作用も生じない可能性がある。上記に記載されたいずれかの副作用が重篤であると感じた場合、あるいは、本説明書には記載されていない副作用が生じた場合は、医師あるいは薬剤師に連絡する。

5. ファイザー株式会社オメブラゾールの保管方法

子供の手の届かない、見えない場所に保管する。

ブリスターシート、箱、容器ラベル上のEXPの後に記載された有効期限後には、ファイザー株式会社オメブラゾールを使用しない。有効期限は記載されている月の最終日である。

30℃を超えない温度で保管する。

医薬品を下水に捨てたり、家庭ゴミと一緒に捨てたりしてはならない。未使用の医薬品の処分方法については薬剤師に尋ねる。このようにして、環境を守ることができる。

6. 補足情報

ファイザー株式会社オメプラゾールの含有物

有効成分はオメプラゾールである。各腸溶性カプセルには10mg、20mgあるいは40mgのオメプラゾールが含まれている。

その他の成分は次の通りである。

カプセルの含有物：ラクトース水和物、ラウリル硫酸ナトリウム、微結晶性セルロース (E460)、ヒドロキシプロピルセルロース (E463)、マンニトール (E421)、リン酸水素二ナトリウム二水和物 (E339)、ヒプロメロース (E464)、クエン酸トリエチル (E1505)、タルク (E553b)、メタクリル酸：アクリル酸エチル共重合体 (1:1) グリセロールモノステアレート40-55、ポリソルベート80 (E433)、酸化チタン (E171)

カプセル：赤酸化鉄 (E172)、酸化チタン (E171)、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム

印字インク：シェラック (E904)、プロピレングリコール (E1520)、黒酸化鉄 (E172)、水酸化カリウム (E525)

ファイザー株式会社オメプラゾールについてと外装の中身

腸溶性カプセル

ファイザー株式会社オメプラゾール10mg：

ピンク/ピンク、サイズ「3」のゼラチンカプセル。黒インクでピンクのキャップに「E」、ピンクのボディに「65」と印字されている。腸溶性フィルムでコーティングされたこのカプセルには、白またはオフホワイトの顆粒剤が充填されている。

ファイザー株式会社オメプラゾール20mg：

赤褐色/ピンク、サイズ「1」のゼラチンカプセル。黒インクで赤褐色のキャップに「E」、ピンクのボディに「67」と印字されている。腸溶性フィルムでコーティングされたこのカプセルには、白またはオフホワイトの顆粒剤が充填されている。

ファイザー株式会社オメプラゾール40mg：

赤褐色/赤褐色、サイズ「0」のゼラチンカプセル。黒インクで赤褐色のキャップに「E」、赤褐色のボディに「69」と印字されている。腸溶性フィルムでコーティングされたこのカプセルには、白またはオフホワイトの顆粒剤が充填されている。

ファイザー株式会社オメプラゾールカプセルは、PVC/ポリアミド/アルミニウム/PVC/紙/ポリエステル/アルミニウム製ブリスターシート入りと高密度ポリエチレン容器入りがある。

PVC/ポリアミド/アルミニウム/PVC/紙/ポリエステル/アルミニウム製ブリスターシート入り：

ファイザー株式会社オメプラゾール10mg：カプセル7個、14個、15個、28個、30個、50個、56個、60個、98個、100個、500個入り

ファイザー株式会社オメプラゾール20mg：カプセル1個、7個、14個、15個、28個、30個、50個、56個、60個、90個、98個、100個、250個、500個、1000個入り

ファイザー株式会社オメプラゾール40mg：カプセル7個、14個、15個、28個、30個、50個、56個、60個、98個、100個、500個入り

ポリプロピレン製キャップ内シリカゲル乾燥剤入り高密度ポリエチレン容器入り：
 ファイザー株式会社オメプラゾール10mg、20mg、40mg：カプセル14個、28個、50個、500個入り

上記の一部の種類は販売されていないことがある。

販売許可所有者と製薬会社

販売許可所有者

ファイザー株式会社, Boulevard de la Plaine, 1050 Bruxelles

製薬会社

Pfizer Service Company BVBA, Hoge Wei 10, 1930, Zaventem, Belgique

ファイザーPGM, Zone industrielle, 29, route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, France

Pfizer Italia s.r.l., Localita Marino del Tronto, 63100 Ascoli Piceno, Italie

販売許可番号

10mg (ブリスターシート入り) : BE399366

10mg (容器入り) : BE399375

20mg (ブリスターシート入り) : BE399384

20mg (容器入り) : BE399393

40mg (ブリスターシート入り) : BE399402

40mg (容器入り) : BE399411

引き渡し方法

医師の処方箋を要する医薬品

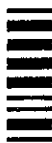
本医薬品は欧州経済領域参加国内において、下記の名称で許可されている。

オーストリア	Omeprazol Pfizer 10 mg/ 20 mg/ 40 mg magensaftresistente kapseln
ベルギー	Omeprazole Pfizer 10 mg/ 20 mg/ 40 mg Gélules gastro-résistantes
ドイツ	Omeprazol Pfizer 10 mg/ 20 mg/ 40 mg magensaftresistente kapseln
デンマーク	Omeprazol "Pfizer" 10 mg/20 mg/ 40 mg enterokapsler
エストニア	Omeprazole Pfizer 10 mg/ 20 mg/ 40 mg
ギリシャ	Omeprazole Pfizer 10 mg/ 20 mg/ 40 mg γαστροανθεκτικό καψάκιο, σκληρό
スペイン	Omeprazol Pharmacia 10 mg/ 20 mg/ 40 mg Capsulas duras gastro-resistentes
フィンランド	Omeprazol Pfizer
ハンガリー	Omeprazol Pfizer 10 mg/ 20 mg/ 40 mg gyomornedv-ellenálló kapszulla
アイルランド	Omeprazole Pfizer 10 mg/ 20 mg /40 mg gastro-resistant capsules
イタリア	Omeprazolo Pfizer
リトアニア	Omeprazole Pfizer 10 mg/ 20 mg/ 40 mg skrandyje neiri kapsule
ルクセンブルク	Omeprazole Pfizer 10 mg/ 20 mg/ 40 mg Gélules gastro-resistentes
ラトビア	Omeprazole Pfizer 10 mg/ 20 mg/ 40 mg zarnās skīstosas kapsulas
マルタ	Omeprazole Pfizer 10 mg/ 20 mg/ 40 mg Gastro-resistant capsules
オランダ	Omeprazol Pfizer 10 mg/ 20 mg/ 40 mg maagsapresistente capsules

ノルウェー	Omeprazol Pfizer
ポルトガル	Omeprazol Parke-Davis
ルーマニア	Omeprazol Pfizer 10 mg/ 20mg/ 40mg capsule gastrosistente
スウェーデン	Omeprazol Pfizer
イギリス	Omeprazole Pfizer 10 mg/ 20 mg / 40 mg gastro-resistant capsules

本説明書の最終承認日は2011年9月である。

11F06



- Haarausfall (Alopecia),
- Hautausschlag durch Sonneneinstrahlung,
- Gelenkschmerzen (Arthralgie) oder Muskelschmerzen (Myalgie),
- Entzündliche Nierenerkrankung (interstitielle Nephritis),
- Vermehrtes Schwitzen,
- Entzündliche Erkrankung des Dickdarms (Mikroskopische Colitis),

Sehr seltene Nebenwirkungen:

- Veränderungen des Blutbilds einschließlich Agranulozytose (Fehlen weißer Blutkörperchen),
- Aggressivität,
- Sehen, Fühlen und Hören von Dingen, die nicht vorhanden sind (Halluzinationen),
- Laberversagen, krankhafte Veränderung des Gehirns bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung,
- Plötzliches Auftreten von schwerem Hautausschlag oder Blasenbildung oder Abblösen der Haut. Dies kann mit hohem Fieber und Gelenkschmerzen verbunden sein (Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse),
- Muskelschwäche,
- Vergrößerung der Brust bei Männern,
- Hypomagnesiämie.

In sehr seltenen Fällen kann **Antra** die Anzahl der weißen Blutkörperchen beeinflussen, was zu einer Immunschwäche führt. Wenn Sie eine Infektion mit Krankheitsanzeichen wie Fieber mit einem stark herabgesetztem Allgemeinzustand oder Fieber mit Krankheitsanzeichen einer lokalen Infektion z.B. Schmerzen im Nacken, Rachen oder Mund oder Schwierigkeiten beim Harnlassen haben, müssen Sie Ihren Arzt so schnell wie möglich aufsuchen, so dass ein Fehlen der weißen Blutkörperchen (Agranulozytose) durch eine Blutuntersuchung ausgeschlossen werden kann. Es ist wichtig für Sie, dass Sie über Ihr derzeitiges Arzneimittel informieren.

Selen Sie aufgrund der hier aufgeführten Nebenwirkungen nicht beunruhigt. Sie werden möglicherweise keine von Ihnen bekommen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. WIE IST ANTRA AUFZUBEWAHREN?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Durchdrückpackung und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 25°C lagern.

Die Blisterpackung in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was **Antra** enthält
Der Wirkstoff ist: Omeprazol-Hemimagnesium.

Jede magensaftresistente Tablette enthält 20 mg Omeprazol (als Omeprazol-Hemimagnesium).

Die sonstigen Bestandteile sind:

Glycerolmonostearat 40-55, Hydroglose, Hypromellose, Eisen(III)-oxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.), mikrokristalline Cellulose, Harparaffin, Macrogol 6000, Polyborat 80, Croscopolon, Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.), Zucker-Stärke-Pellets (Sucrose und Maisstärke), Talkum, Titandioxid, Triethylcitrat.

Wie **Antra** aussieht und Inhalt der Packung

Antra ist in Durchdrückpackungen mit 14 magensaftresistenten Tabletten erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bayer Vital GmbH

51368 Leverkusen

Deutschland

Telefon:

(0214) 301

Telefax:

(0214) 30 57 209

E-Mail-Adresse: bayer-vital@bayerhealthcare.com

Hersteller

Corden Pharma GmbH

Otto-Hahn-Strasse

88723 Pfaffenhofen

Deutschland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im August 2014

Bayer



Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach Anweisung Ihres Arztes oder Apothekers ein.
- Haben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Fragen Sie Ihren Apotheker, wenn Sie weitere Informationen oder einen Rat benötigen.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- Wenn sich Ihre Beschwerden verschlimmern oder nach 14 Tagen keine Besserung eintritt, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist **Antra** und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von **Antra** beachten?
3. Wie ist **Antra** einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist **Antra** aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. WAS IST ANTRA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Antra enthält den Wirkstoff Omeprazol. Er gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die „Protonenpumpenhemmer“ genannt werden. Diese wirken, indem sie die Säuremenge, die Ihr Magen produziert, verringern.

Antra wird angewendet

bei Erwachsenen zur kurzzeitigen Behandlung von Refluxbeschwerden (z.B. Sodbrennen, Säurerückfluss).
Reflux ist der Rückfluss von Säure aus dem Magen in die Speiseröhre, die sich

Gebrauchsinformation: Information für den Anwender



20 mg, magensaftresistente Tabletten
Wirkstoff: Omeprazol (als Hemimagnesium)

entzündet und Schmerzen verursachen kann. Dadurch kann es bei Ihnen zu Krankheitsanzeichen wie einem bis zum Rachen aufsteigenden brennenden Schmerz in der Brust (Sodbrennen) und einem sauren Geschmack im Mund (Säurerückfluss) kommen.

Es kann notwendig sein, die Tabletten an 2 - 3 aufeinander folgenden Tagen einzunehmen, um eine Besserung der Beschwerden zu erreichen.

2. WAS SOLLTEN SIE VOR DER EINNAHME VON ANTRA BEACHTEN?

Antra darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Omeprazol oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn Sie allergisch gegenüber Arzneimitteln sind, die andere Protonenpumpenhemmer enthalten (z.B. Pantoprazol, Lansoprazol, Rabeprazol, Esomeprazol).
- wenn Sie ein Arzneimittel einnehmen, das Neldinavir enthält (zur Behandlung einer HIV-Infektion).

Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Einnahme von **Antra** mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Nehmen Sie **Antra** nicht länger als 14 Tage ein, ohne Ihren Arzt zu befragen. Wenn Ihre Beschwerden nicht nachlassen, oder wenn sich Ihre Beschwerden verschlimmern, suchen Sie Ihren Arzt auf.

Antra kann die Anzeichen anderer Erkrankungen verdecken. Sprechen Sie daher umgehend mit Ihrem Arzt, wenn eine der folgenden Angaben vor oder während der Einnahme von **Antra** auf Sie zutrifft:

- Sie verlieren aus keinem ersichtlichen Grund viel Gewicht und haben Probleme mit dem Schlucken,
- Sie bekommen Bauchschmerzen oder Verdauungsstörungen,
- Sie erleiden Nahrung oder Blut,
- Sie scheiden schwarzen Stuhl aus (Blut im Kot),

Antra



- Sie leiden an schwerem oder andauerndem Durchfall, da Omeprazol mit einer geringen Erhöhung von ansteckendem Durchfall in Verbindung gebracht wird,
- Sie hatten früher ein Magengeschwür oder eine Operation im Magen-Darm-Bereich,
- Sie erhalten über 4 oder mehr Wochen eine durchgängige, symptomatische Behandlung von Verdauungsstörungen oder Sodbrennen,
- Sie leiden seit 4 oder mehr Wochen ständig unter Verdauungsstörungen oder Sodbrennen,
- Sie haben eine Gelbsucht oder eine schwere Lebererkrankung,
- Sie sind über 55 Jahre alt, und es treten neue oder kürzlich veränderte Beschwerden auf.

Patienten sollten Omeprazol nicht zur Vorbeugung nehmen.

Einnahme von Antra zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Dies ist wichtig, weil Antra die Wirkung einiger Arzneimittel beeinflussen kann und weil einige Arzneimittel Einfluss auf die Wirkung von Antra haben können.

Nehmen Sie Antra nicht ein, wenn Sie ein Arzneimittel anwenden, das Nelfinavir enthält (zur Behandlung einer HIV-Infektion).

Sie sollten Ihrem Arzt oder Apotheker insbesondere mitteilen, wenn Sie Clopidogrel einnehmen (angewendet, um Blutgerinnseln vorzubeugen (Blutprophylaxe)).

Bitte teilen Sie Ihrem Arzt oder Apotheker mit, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Ketorolac, Ibuprofen oder Voltaren (angewendet zur Behandlung von Infektionen, die durch einen Pilz hervorgerufen werden),
- Digoxin (angewendet zur Behandlung von Herzproblemen),
- Diazepam (angewendet zur Behandlung von Angstgefühlen, zur Entspannung von Muskeln oder bei Epilepsie),
- Phenyltoin (angewendet bei Epilepsie). Wenn Sie Phenyltoin einnehmen, muss Ihr Arzt Sie überwachen, wenn Sie die Einnahme von Antra beginnen oder beenden,
- Arzneimittel, die zur Blutverdünnung angewendet werden, wie z.B. Warfarin oder andere Vitamin K-Blocker. Ihr Arzt muss Sie möglicherweise überwachen, wenn Sie die Einnahme von Antra beginnen oder beenden,
- Rifampicin (angewendet zur Behandlung von Tuberkulose),
- Abacavir (angewendet zur Behandlung einer HIV-Infektion),
- Tacrolimus (angewendet im Falle von Organtransplantationen),
- Johanniskraut (Hypericum perforatum) (angewendet zur Behandlung von

leichten Depressionen),

- Clostrazol (angewendet zur Behandlung der sogenannten Schalenrückenkrankheit (Clostridium Intermittens)),
- Squalenivir (angewendet zur Behandlung einer HIV-Infektion),
- Eritidin (angewendet zur Behandlung von Kreislauferkrankungen),
- Melitoxat (angewendet zur Behandlung von Rheuma und bestimmten Hauterkrankungen).

Einnahme von Antra zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie können Ihre Tabletten mit dem Essen oder auf nüchternen Magen einnehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, bevor Sie Antra einnehmen, wenn Sie schwanger sind oder versuchen schwanger zu werden. Ihr Arzt entscheidet, ob Sie Antra während dieser Zeit einnehmen können.

Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie Antra einnehmen können wenn Sie stillen.

Verkehrsfähigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Antra Ihre Fähigkeit Auto zu fahren oder Werkzeuge oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigt. Nebenwirkungen wie Schwindel und Sehstörungen können auftreten (siehe Abschnitt 4). Sie sollten nicht Auto fahren oder Maschinen bedienen, wenn Sie beeinträchtigt sind.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Antra

Dieses Arzneimittel enthält Saccharose (Zucker). Bitte nehmen Sie Antra daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. WIE IST ANTRA EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt oder Apotheker getroffenen Absprache ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die übliche Dosis ist eine 20 mg Tablette einmal täglich über 14 Tage.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie nach diesem Zeitraum nicht beschwerdefrei sind. Es kann notwendig sein, die Tabletten an 2 bis 3 aufeinander folgenden Tagen einzunehmen.

Art der Anwendung

- Es wird empfohlen, dass Sie Ihre Tabletten morgens einnehmen.
- Sie können Ihre Tabletten mit dem Essen oder auf nüchternen Magen einnehmen.
- Schlucken Sie Ihre Tabletten im Ganzen mit einem halben Glas Wasser. Zerkauen oder zerdrücken Sie die Tabletten nicht, da sie überzogene Pellets enthalten, die verhindern, dass das Arzneimittel im Magen durch die Säure

zersetzt wird. Es ist wichtig, dass die Pellets nicht beschädigt werden. Diese Mikropellets enthalten den Wirkstoff Omeprazol und sind magensaftresistent. Die Pellets geben den Wirkstoff im Darm frei, wo er von Ihrem Körper aufgenommen wird um seine Wirkung zu entfalten.

Was ist zu tun, wenn Sie Schwierigkeiten beim Schlucken der Tabletten haben

- Wenn Sie Schwierigkeiten beim Schlucken der Tabletten haben:
 - Zerkauen Sie die Tablette und fügen diese in einem kleinen Glas Wasser (ohne Kohlensäure), säurehaltigem Fruchtsaft (z.B. Apfel, Orange, Ananas) oder Apfelsaft auf,
 - Rühren Sie die Mischung immer unmittelbar vor dem Trinken um (die Mischung wird nicht klar). Trinken Sie die Flüssigkeit dann sofort oder innerhalb von 30 Minuten.
 - Um sicherzustellen, dass Sie das Arzneimittel vollständig aufgenommen haben, spülen Sie das Glas sorgfältig mit einem halben Glas Wasser aus und trinken Sie es.
 - Verwenden Sie keine Milch oder kohlensäurehaltiges Wasser. Die festen Teilchen enthalten das Arzneimittel – sie dürfen nicht zerkratzen oder zerdrückt werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Antra eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge Antra eingenommen haben als empfohlen, sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Einnahme von Antra vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese, sobald Sie daran denken. Sollte es jedoch fast Zeit für Ihre nächste Dosis sein, lassen Sie die vergessene Dosis aus. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, um die vergessene Dosis auszugleichen.

4. VIELLE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Antra Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie eine der folgenden seltenen, aber schweren Nebenwirkungen bemerken, beenden Sie die Einnahme von Antra und wenden Sie sich umgehend an einen Arzt

- Plötzlich auftretende pfeifende Atmung, Schwellung der Lippen, der Zunge und des Halses oder des Körpers, Hautausschlag, Ödem (Schwellung) oder Schwellen (schwere allergische Reaktion),
- Rötung der Haut mit Blasenbildung oder Abblösen der Haut. Es können auch schwerwiegende Blasenbildung und Blasen an den Lippen, den Augen, dem Mund, der Nase und den Geschlechtsstellen auftreten. Dies könnten Symptome des „Stevens-Johnson-Syndrom“ oder einer „toxischen epidermalen Nekrolyse“ sein.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	mehr als 1 Behälter von 10
Häufig:	1 bis 10 Behälter von 100
G gelegentlich:	1 bis 10 Behälter von 1.000
Selten:	1 bis 10 Behälter von 10.000
Sehr selten:	weniger als 1 Behälter von 10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Weitere Nebenwirkungen sind:

Häufige Nebenwirkungen:

- Kopfschmerzen,
- Auswirkungen auf Ihren Magen oder Darm: Durchfall, Bauchschmerzen, Verspottung, Blähungen (Flatulenz),
- Übelkeit oder Erbrechen.

G gelegentliche Nebenwirkungen:

- Wassereinlagerung im Bereich der Füße und Knöchel,
- Schwindel, Kribbeln wie „Ameslaufen“, Schläfrigkeit,
- Drehschwindel (Vertigo),
- Veränderte Ergüsse von Bluttests, anhand derer überprüft wird, wie die Leber arbeitet, Hautausschlag, quaddelartiger Ausschlag (Nesselsucht) und juckende Haut,
- Generelles Unwohlsein.

Seltene Nebenwirkungen:

- Blutprobleme, wie z.B. Verminderung der Anzahl weißer Blutkörperchen oder Blutplättchen. Dies kann Schwäche, blaue Flecke verursachen oder das Auftreten von Infektionen wahrscheinlicher machen,
- Allergische Reaktionen, manchmal sehr schwerwiegende (anaphylaktische Reaktionen/ Schock), einschließlich Schwellung der Lippen, Zunge und des Rachens, Fieber, pfeifende Atmung,
- Niedrige Natriumkonzentration im Blut (kann zu Schwäche, Übelkeit (Erbrechen) und Krämpfen führen),
- Gefühl der Aufregung, Verwirrtheit, Miedergeschlagenheit,
- Geschmacksveränderungen,
- Verschwommenes Sehen,
- Plötzliches Gefühl, pfeifend zu atmen oder kurzatmig zu sein (Bronchialkrampf),
- Trockener Mund,
- Entzündung der Mundschleimhaut,
- Soor (Infektion durch einen Hefepilz, die den Darm befallen kann),
- Entzündung der Leber mit oder ohne Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut),

Antra®



PDF1 ページ目、右側

Antra®

オメプラゾール 20mg

添付文書：使用者に対する情報



20mg、腸溶性錠剤

作用物質：オメプラゾール（ヘミマグネシウムとして）

この薬剤の服用を開始する前に、添付文書をすべて注意深く読むこと。添付文書には重要な情報が記載されている。

この薬剤を服用する際は、この添付文書の内容またはかかりつけの医師と薬剤師の指示に必ず従う。

- 添付文書を保管する。後でもう一度読む必要があるかもしれない。
- 詳しい情報が必要な場合は、かかりつけの薬剤師に尋ねる。
- 副作用に気付いたときは、かかりつけの医師または薬剤師に相談する。このことは、この添付文書で挙げられていない副作用についても当てはまる。セクション 4 を参照のこと。
- 症状が悪化した場合または 14 日経っても回復の兆しが現れない場合、かかりつけの医師に相談する。

この添付文書の内容は以下のとおりである。

1. Antra とはどのような薬剤でその用途は何か？
2. Antra を服用する前に注意すべきことは？
3. Antra の服用方法は？
4. 考えられる副作用は？
5. Antra の保管方法は？
6. 包装の中身と詳細情報

1. Antra とはどのような薬剤でその用途は何か？

Antra は作用物質オメプラゾールを含有している。Antra は、「プロトンポンプ阻害薬」と呼

ばれる薬物群に属している。この薬物群は、胃酸の分泌を減らすことによって効果を発揮する。

Antra の用途は以下のとおりである。

成人の逆流障害（胸やけ、胃酸の逆流など）の短期治療。

逆流とは、炎症と痛みを引き起こすことがある酸が胃から食道に逆流することである。これによって、喉まで上がる激しい胸痛（胸やけ）や口の中の酸っぱさ（胃酸の逆流）といった病気の兆候が現れることがある。

症状を軽減するために、2〜3 日続けて錠剤を服用しなければならないことがある。

2. Antra を服用する前に注意すべきことは？

以下の場合には Antra を服用しないこと。

- オメプラゾール、またはセクション 6 で挙げられているこの薬剤の他の成分に対してアレルギーがある。
- 他のプロトンポンプ阻害薬（パントプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、エソメプラゾールなど）を含有する薬剤に対してアレルギーがある。
- ネルフィナビル を含有する薬剤を服用している（HIV 感染の治療のため）。

分からないことがあれば、かかりつけの医師または薬剤師に問い合わせる。

警告および使用上の注意

かかりつけの医師に相談することなく、Antra を 14 日以上服用しない。

症状が緩和しない場合または症状が悪化した場合、かかりつけの医師の診断を受ける。

Antra が他の病気の兆候を隠してしまうことがある。そのため、Antra の服用前または服用中に以下の兆候のいずれかが生じた場合、かかりつけの医師の直ちにその旨を伝える。

- はっきりした理由もないのに体重がかなり減ったり、嚥下に問題がある。
- 腹痛または消化不良になる。
- 食べ物または血を吐く。
- 黒い便が出る（血が混じった排泄物）。

PDF2 ページ目、左側

- 激しい下痢や長引く下痢に苦しんでいる（オメプラゾールが感染性下痢のわずかな増

加と関係があると考えられるため)。

- 以前、胃潰瘍に罹ったり胃腸管の手術を受けたことがある。
- 4週間以上、消化不良または胸やけの継続的な対症療法を受けている。
- 4週間以上前から消化不良または胸やけの症状が続いている。
- 黄疸または重い肝疾患を抱えている。
- 年齢が55歳以上で、再びまたは最近さまざまな不調が現れる。

オメプラゾールを予防のために服用しないこと。

他の薬剤と Antra の同時服用

他の薬剤を服用/使用している場合、他の薬剤を最近服用/使用した場合、または他の薬剤を服用/使用する予定がある場合、たとえそれが処方箋が不要な薬剤であっても、かかりつけの医師または薬剤師にその旨を伝える。このことが重要なのは、Antra が数種類の薬剤の作用に影響を及ぼすことがあり、数種類の薬剤が Antra の作用に影響を及ぼすことがあるからである。

ネルフィナビルを含有する薬剤を使用している（HIV 感染の治療のため）場合、Antra を服用しない。

クロピドグレル（血栓を予防するために使われる）を服用している場合は特に、かかりつけの医師または薬剤師にその旨を伝える。

以下の薬剤のいずれかを服用している場合、かかりつけの医師または薬剤師にその旨を伝える。

- ケトコナゾール、イトラコナゾール、またはボリコナゾール（菌類によって引き起こされる感染症の治療に使用される）
- ジゴキシン（心臓障害の治療に使用）
- ジアゼパム(不安感の治療のため、筋肉の緊張緩和のため、またはてんかん発作の際に使用)
- フェニトイン（てんかん発作の際に使用）。お客様がフェニトインを服用している場合、Antra の服用を開始/終了するときに、かかりつけの医師がお客様を診断する必要がある。
- 血液希釈のために使用される薬剤（ワルファリンまたはその他のビタミン K 拮抗薬）。Antra の服用を開始/終了するときに、かかりつけの医師がなるべくお客様を診断する必要がある。
- リファンピシン（結核の治療に使用）
- アタザナビル（HIV 感染の治療に使用）

- タクロリムス（臓器移植の際に使用）
- セイヨウオトギリソウ（軽度の鬱病の治療に使用）
- シロスタゾール（間欠性跛行の治療に使用）
- サキナビル（HIV 感染の治療に使用）
- エルロチニブ（がんの治療に使用）
- メトトレキサート（リウマチと特定の皮膚病の治療に使用）

飲食物と Antra の同時服用

食物と一緒に、または空腹時に錠剤を服用することができる。

妊娠期と授乳期

妊娠しているか妊娠を試みている場合、Antra を服用する前に、かかりつけの医師または薬剤師にその旨を伝える。かかりつけの医師が、この時期に Antra を服用できるかどうかを判断する。

かかりつけの医師が、授乳期に Antra を服用できるかどうかを判断する。

運転適性と機械操作能力

Antra が、車を運転したり道具や機械を操作する能力を損なうことはあり得ない。めまいと視力障害などの副作用が生じることがある（セクション 4 を参照）。能力が損なわれた場合、車を運転したり機械を操作することは避ける。

Antra の他の成分に関する重要情報

この薬剤はスクロース（糖）を含有している。

特定の糖不耐症があると分かっている場合、かかりつけの医師または薬剤師と相談した上で Antra を服用する。

3. Antra の服用方法は？

この薬剤を服用する際は、この添付文書の内容またはかかりつけの医師/薬剤師の指示に必ず従う。分からないことがあれば、かかりつけの医師または薬剤師に問い合わせる。

通常は 20mg 錠剤を 1 錠、14 日間毎日 1 回服用する。この期間を過ぎても症状が治まらない場合、かかりつけの医師にその旨を伝える。

この錠剤を 2、3 日間続けて服用しなければならないことがある。

用法

- 錠剤を朝服用することをお勧めする。

- 食物と一緒に、または空腹時に錠剤を服用することができる。
- コップ半分の水と一緒に錠剤をそのまま飲み込むこと。錠剤をかみ砕いたりつぶしたりしないこと。薬剤が胃内で酸によって分解されることを妨げる、コーティングされたペレットが含まれているからである。このペレットが破壊されないことが重要である。この微小ペレットは作用物質オメプラゾールを含有しており、腸溶コーティングされているため、胃を通過しているときに分解されることがない。このペレットは作用物質を腸内で放出する。腸内で、効果を発揮するために作用物質が体に吸収される。

PDF2 ページ目、右側

錠剤を飲み込むのが困難な場合の対処

錠剤を飲み込むのが困難な場合：

- 錠剤を割って、スプーン 1 杯の水（炭酸を含まない）、酸性の果汁（リンゴ、オレンジ、パイナップルなど）、またはアップルソースに溶かす。
- この混合液体を、飲む直前にかき混ぜる（混合液体が透明でなくなる）。この液体をすぐ飲むか、30 分以内に飲むこと。
- 薬剤を完全に摂取するために、コップに半分の水を入れてすすぎ、それを飲むこと。
- 牛乳や炭酸水は使用しない。固形物（festen Teilchen）に薬剤が含まれている。かみ砕いたり押しつぶしたりしない。

Antra の過量服用

Antra を過量服用した場合、かかりつけの医師または薬剤師に直ちにその旨を伝える。

Antra の服用を忘れた場合

Antra の服用を忘れた場合、思い出したらすぐに服用する。ただし、思い出した時点が次の服用時に近い場合は、忘れていた服用は省略する。忘れていた服用を補うために 2 回分の錠剤を服用することは避ける。

4. 考えられる副作用は？

すべての薬品と同様に Antra にも副作用がある（ただし、必ず現れるというわけではない）。以下のような稀有でありながらも重大な副作用のいずれかに気付いた場合、Antra の服用を中止し、かかりつけの医師に直ちに相談する。

- 突然現れる喘鳴、唇/舌/首/体の腫れ、発疹、失神、または嚥下困難（重度のアレルギー反応）
- 腫脹を伴う皮膚の発赤または皮膚の剥離。唇/眼/口/鼻/性器に深刻な腫脹と出血が生じることがある。これは、「スティーブンス・ジョンソン症候群」または「中毒性表皮壊

死症」の症状である可能性がある。

副作用の頻度データの基準カテゴリは以下のとおりである。

かなり頻繁	患者 10 人のうち 1 人以上
頻繁	患者 100 人のうち 1～10 人
時々	患者 1,000 人のうち 1～10 人
稀有	患者 1 万人のうち 1～10 人
非常に稀有	患者 1 万人のうち 1 人以下
未知	入手可能なデータに基づく頻度の評価ができない

その他の副作用：

頻繁な副作用：

- 頭痛
- 胃腸に対する影響：下痢、腹痛、便秘、鼓腸
- 吐き気または嘔吐

時々の副作用：

- 足とくるぶしにおける水分貯留
- 不眠
- めまい、チクチクする感じ（「アリが皮膚をはっているような感じ」など）、眠気
- 回転めまい
- 肝機能を調べる基準となる血液検査結果の変化、発疹、じんましん、および皮膚のかゆみ
- 全体的な体調不良

稀有な副作用：

- 血液の問題（白血球または血小板の数の減少など）。これは衰弱や青あざを引き起こしたり、感染発生率を高めることがある。
- 非常に深刻なことがあるアレルギー反応（アナフィラキシー反応/ショック）（唇/舌/喉の腫れ、発熱、喘鳴を含む）
- 血中ナトリウム濃度の低下（衰弱、吐き気（嘔吐）、および痙攣を引き起こすことがある）
- 興奮感、精神錯乱、落胆
- 味覚変化

- 視力低下
- 突然感じる喘鳴や息切れ（気管支痙攣）
- 口内乾燥
- 口内炎
- カンジダ症（腸に起こることがある、酵母菌による感染症）
- 黄疸（皮膚の黄変）を伴う/伴わない肝炎

PDF1 ページ目、左側

- 脱毛症
- 日光による発疹
- 関節痛または筋肉痛
- 間質性腎炎
- 過度の発汗
- 顕微鏡的大腸炎

非常に稀な副作用：

- 無顆粒球症などの血液像の変化
- 攻撃性
- 存在していないものを見る/感じる/聞く（幻覚）
- 肝不全、既存の肝疾患による患者の脳の病変
- 激しい発疹/腫脹の突然の発症または皮膚の剥離。これは高熱と関節痛を伴うことがある（多形性紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症）。
- 筋力低下
- 男性の乳房の肥大
- 低マグネシウム血症

非常にまれではあるが、Antra が白血球の数に影響を及ぼすことがある。この場合、免疫不全が生じる。全身状態の激しい悪化を含む熱や、局所性感染の病気の兆候（首筋/喉/口の痛みや排尿困難など）を含む熱などの、病気の兆候を伴う感染症に罹っている場合、かかりつけの医師の診断をできるだけ早く受けなければならない。そうすれば、血液検査によって無顆粒球症を防止することができる。現在使用している薬剤について情報を伝えることが重要である。

副作用を列挙しているが、心配しないこと。これらの副作用に襲われることはまずないだろう。

副作用の報告

副作用に気付いたときは、かかりつけの医師または薬剤師に相談すること。このことは、この添付文書で挙げられていない副作用についても当てはまる。副作用をドイツ連邦医薬剤医療機器研究所の医薬剤安全性監視委員会（Abt. Pharmakovigilanz（住所：Kurt-Georg-Kiesinger Allee, D-53175 Bonn、ウェブサイト：www.bfarm.de））に直接通知することもできる。副作用を報告することで、この薬剤の安全性に関する利用可能な情報を増やすのに貢献することができる。

5. Antra の保管方法は？

この薬剤は、子供の手の届かない所に保管する。

ブリスターパックと外側包装で指定されている有効期限を過ぎると、この薬剤を使用することはできない。この有効期限は、指定されている月の最終日に該当する。

25°Cを超える所に保管しない。

中身を湿気から保護するために、ブリスターパックを元の外側包装に入れて保管する。

薬剤を下水や家庭ごみで廃棄しない。不要になったときに薬剤を廃棄する方法について薬剤師に問い合わせる。そうすることで、環境保護に貢献することになる。

6. 詳細情報

Antra の組成

作用物質はオメプラゾール-ヘミマグネシウムである。

すべての腸溶性錠剤に 20mg のオメプラゾール(オメプラゾール-ヘミマグネシウムとして)が含まれている。

その他の成分は、

グリセロールモノステアレート 40-55、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、酸化鉄 (III)、ステアリン酸マグネシウム (欧州薬局方)、メタクリル酸-アクリル酸エチル-共重合体 (1:1) (欧州薬局方)、微結晶性セルロース、固形パラフィン、マクロゴール 6000、ポリソルベート 80、クロスポビドン、フマル酸ステアリルナトリウム (欧州薬局方)、糖-でんぷん-ペレット (蔗糖とトウモロコシでんぷん)、タルカム、二酸化チタン、クエン酸トリエチル

Antra の外観と包装の中身

Antra は、14 錠の腸溶性錠剤を含むブリスターパックで入手できる。

製薬会社

Bayer Vital BmbH

51368 Leverkusen

Deutschland

電話 : (0214) 301

ファックス : (0214) 30 57 209

E メールアドレス : bayer-vital@bayerhealthcare.com

製造業者

Corden Pharma GmbH

Otto-Hahn-Straße

68723 Plankstadt

Deutschland

この添付文書は 2014 年 8 月に最後に改訂された。

Bayer

Prilosec OTC™

Omeprazole magnesium delayed-release tablet 20.6 mg (equivalent to 20 mg omeprazole) Acid reducer

Please read all of this package insert before taking Prilosec OTC™. Save this to read, as you need.

How Prilosec OTC Works For Your Frequent Heartburn

Prilosec OTC works differently from other OTC heartburn products, such as antacids and other acid reducers. Prilosec OTC stops acid production at the source – the **acid pump** that produces stomach acid. Prilosec OTC is to be used once a day (every 24 hours), every day for 14 days.

What to Expect When Using Prilosec OTC

Prilosec OTC is a different type of medicine from antacids and other acid reducers. Prilosec OTC may take 1 to 4 days for full effect, although some people get complete relief of symptoms within 24 hours. Make sure you take the entire 14 days of dosing to treat your frequent heartburn.

Safety Record

For years, doctors have prescribed Prilosec to treat acid-related conditions in millions of people safely.

Who Should Take Prilosec OTC

This product is for adults (18 years and older) with **frequent heartburn**—

when you have heartburn 2 or more days a week.

- Prilosec OTC is **not** intended for those who have heartburn infrequently, one episode of heartburn a week or less, or for those who want immediate relief of heartburn.

How to Take Prilosec OTC

14-DAY Course of Treatment

- Swallow 1 tablet with a glass of water before eating in the morning.
 - Take every day for 14 days.
 - Do not take more than 1 tablet a day.
 - Do not chew or crush the tablets.
 - Do not crush tablets in food.
 - Do not use for more than 14 days unless directed by your doctor.
- It is important not to chew or crush these tablets, or crush the tablets in food. This decreases how well Prilosec OTC works.

When to Take Prilosec OTC Again

You may repeat a 14-day course of therapy every 4 months.

When to Talk to Your Doctor

Do not take for more than 14 days or more often than every 4 months unless directed by a doctor.

Warnings and When to Ask Your Doctor

Allergy alert: Do not use if you are allergic to omeprazole

Do not use if you have

- trouble or pain swallowing food
- vomiting with blood
- bloody or black stools

These may be signs of a serious condition. See your doctor.

Ask a doctor before use if you have

- had heartburn over 3 months. This may be a sign of a more serious condition.
- heartburn with **lightheadedness, sweating or dizziness**

- chest pain or shoulder pain with shortness of breath; sweating; pain spreading to arms, neck or shoulders; or lightheadedness

frequent chest pain

- frequent wheezing, particularly with heartburn
- unexplained weight loss
- nausea or vomiting
- stomach pain

Ask a doctor or pharmacist before use if you are taking

- warfarin (blood-thinning medicine)
- prescription antifungal or anti-yeast medicines
- diazepam (anxiety medicine)
- digoxin (heart medicine)

Stop use and ask a doctor if

- your heartburn continues or worsens
- you need to take this product for more than 14 days
- you need to take more than 1 course of treatment every 4 months

If pregnant or breast-feeding,

ask a health professional before use.

Keep out of reach of children.

In case of overdose, get medical help or contact a Poison Control Center right away.

Tips for Managing Heartburn

- Do not lie flat or bend over soon after eating.
- Do not eat late at night or just before bedtime.
- Certain foods or drinks are more likely to cause heartburn, such as rich, spicy, fatty and fried foods, chocolate, caffeine, alcohol and even some fruits and vegetables.
- Eat slowly and do not eat big meals.
- If you are overweight, lose weight.
- If you smoke, quit smoking.
- Raise the head of your bed.
- Wear loose-fitting clothing around your stomach.

How is Prilosec OTC Sold

Prilosec OTC is available in 14 tablet, 28 tablet and 42 tablet sizes. These sizes contain one, two, and three 14-day courses of treatment, respectively. Do not use for more than 14 days in a row unless directed by your doctor. For the 28 count (two 14-day courses) and the 42 count (three 14-day courses), you may repeat a 14-day course every 4 months.

For Questions or Comments About Prilosec OTC

Call 1-800-289-9181

H28-11 オメプラゾール
米田 泰何文書

42431108

Prilosec OTC™

オメプラゾールマグネシウム徐放剤 20.6 mg (オメプラゾール 20 mg 相当)

胃酸分泌抑制剤

Prilosec OTC™ の服用前に

本添付文書を一読すること。

再度読む必要があるため保管すること。

Prilosec OTC の頻繁な胸やけに対する作用

Prilosec OTC は、制酸剤や他の胃酸分泌抑制剤など他の胸やけ治療用一般薬と作用が異なる薬剤である。Prilosec OTC は胃酸の産生のもととなる胃酸を産生する胃酸ポンプを制止する。Prilosec OTC を 1 日 1 回 (24 時間ごとに) 毎日 14 日間服用すること。

Prilosec OTC の服用で期待されること

Prilosec OTC は制酸剤及び他の胃酸分泌抑制剤と異なる種類の薬剤である。人によっては 24 時間以内に完全に症状緩和が得られる場合があるが、Prilosec OTC が効果を発揮するのに 1~4 日かかる。頻度の高い胸やけの治療に対する服用期間 14 日間すべて服用すること。

安全性記録

長年にわたり、胃酸関連の病状の安全な治療に数百万人に対して医師により Prilosec が処方されている。

Prilosec OTC の適応患者

本品は頻繁に胸やけを生じる成人 (18 歳以上) に用いられる。

週 2 日以上胸やけが生じる場合。

Prilosec OTC は胸やけの発症が週 1 回以下の低頻度の胸やけ、又は胸やけの速やかな緩和が求められる場合を適応としていない。

Prilosec OTC の用法

14 日間服用

朝食前にグラス 1 杯の水とともに 1 錠を飲み込む。

14 日間毎日服用する。

1 日 1 錠を超えて服用しないこと。

錠剤を噛んだり砕いたりしないこと。

錠剤を砕いて食事に混ぜないこと。

別途医師による指示がない限り、14 日を超えて服用しないこと。

錠剤を噛んだり砕いたりせず、また砕いて食事に混ぜないことが重要である。これにより Prilosec OTC の作用が減少することになる。

Prilosec OTC を再度服用する場合、4 ヶ月間隔で 14 日間反復して服用する場合がある。

かかりつけの医師と相談する時期

別途医師による指示がない限り、14 日を超えて、又は4 ヶ月を超えて服用しないこと。

注意及び医師に問い合わせるタイミング

アレルギーの注意：オメプラゾールにアレルギーがある場合は本剤を使用しないこと。

また次の場合は本剤を使用しないこと。

- ・ 嚥下困難又は嚥下時の痛み
- ・ 吐血
- ・ 血便又は黒便

これらの症状は重症な病状の兆候の場合がある。医師の診察を受けること。

次の場合、服用前に医師に相談すること。

- ・ 3 ヶ月以上の胸やけの病歴
病状がより重症な兆候の場合がある。
- ・ 頭のふらつき、発汗又はめまいを伴う胸やけ
- ・ 息切れを伴う胸痛、肩痛、発汗、腕、首、肩にかかる痛み、頭のふらつき
- ・ 頻繁な胸痛
- ・ 特に胸やけとともに生じる頻繁な喘鳴
- ・ 原因不明の体重減
- ・ 悪心又は嘔吐
- ・ 腹痛

次を服用中の場合、医師又は薬剤師に相談すること。

- ・ ワーファリン（抗凝血剤）
- ・ 抗真菌又は抗酵母菌処方剤
- ・ ジアゼパム（抗不安剤）
- ・ ジゴキシシン（強心剤）

次の場合、服用を中止し医師に相談すること。

- ・ 胸やけが持続する又は悪化する
- ・ 14 日を超えて本剤を服用する必要がある場合
- ・ 4 ヶ月ごとに本剤の治療1 コースを超えて服用する必要がある場合

妊娠中又は授乳中の場合は、服用前に医療従事者に相談すること。

小児の手の届かない場所に保管すること。

過量服用の場合、直ちに治療を受けるか、中毒情報センターに連絡する。

胸やけを管理するヒント

- ・ 食後横になるか前かがみにならないこと。
- ・ 深夜又は就寝前に食事を摂らないこと。
- ・ 濃厚な食事、スパイスの効いた食事、脂肪の多い食事、揚げ物、チョコレート、カフェイン、アルコール、またある特定の果物や野菜など、特定の食物や飲料は胸やけを生じる可能性が高い。

- ゆっくり食事をするようにし、大量に食べないこと。
- 体重過多の場合は、体重を減らすこと。
- 喫煙している場合は、禁煙すること。
- 就寝時は頭部を高くして寝ること。
- 腹部周辺がゆったりした服を着ること。

販売方法

Prilosec OTC は 14 錠、28 錠、及び 42 錠の包装単位で提供されている。これらの包装単位は、それぞれ 14 日間のコースの 1 回分、2 回分、及び 3 回分を含んでいる。別途医師による指示がない限り、14 日を超えて連続して服用しないこと。28 錠（14 日間コース 2 回分）及び 42 錠（14 日間コース 3 回分）については、14 日間のコースを 4 ヶ月間隔で繰り返し服用すること。

Prilosec OTC に関する質問及びコメント

電話番号：1-800-289-9181



PARIET 10[®] Tablets

PRODUCT INFORMATION

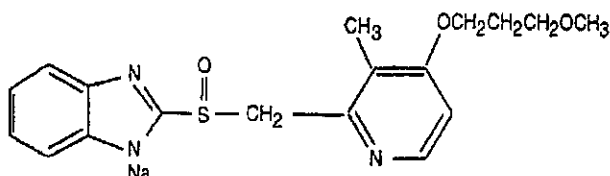
NAME OF THE DRUG

Rabeprazole sodium

DESCRIPTION

Rabeprazole sodium is a substituted benzimidazole and belongs to the class of proton pump inhibitors. Its solubility in water is pH dependent, being very soluble in water at pH 9 to 11, and only slightly soluble in water at pH 8. It is very soluble in methanol, freely soluble in dichloromethane and practically insoluble in hexane.

The chemical name for rabeprazole sodium is (±) 2-[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]-methylsulphonyl]-1H-benzimidazole sodium. Rabeprazole has one chiral centre and is a racemate of two enantiomers. It has the following structural formula:



C₁₈H₂₀N₃NaO₃S

MW: 381.43

CAS-117976-89-3 (rabeprazole)

CAS-117976-90-6 (rabeprazole sodium)

PARIET 10 is available as enteric coated tablets containing 10 mg rabeprazole sodium (equivalent to 9.42 mg rabeprazole).

PARIET 10 tablets contain the inactive ingredients mannitol, magnesium oxide, hydroxypropylcellulose, magnesium stearate, ethylcellulose, hypromellose phthalate, diacetylated monoglycerides, purified talc, titanium dioxide and carnauba wax, iron oxide red CI 77491 and Edible Ink Gray F6.

PHARMACOLOGY

Rabeprazole sodium suppresses gastric acid secretion by the specific inhibition of the H⁺/K⁺-ATPase enzyme (proton pump) at the secretory surface of the gastric parietal cell thereby blocking the final step of acid production. This effect is dose-related and leads to inhibition of both basal and stimulated acid secretion irrespective of the stimulus. Animal studies indicate that after administration, rabeprazole sodium rapidly disappears from both the plasma and gastric mucosa.

Pharmacodynamics

Anti-Secretory Activity: Oral administration of a 20 mg dose of PARIET provides rapid and effective reduction of gastric acid secretion. The onset of the anti-secretory effect occurs within one hour with the maximum effect occurring within two to four hours. Inhibition of basal and food-stimulated acid secretion 23 hours after the first dose of rabeprazole sodium is 69% and 82% respectively, and the duration of inhibition lasts up to 48 hours. The duration of pharmacodynamic action is much longer than the pharmacokinetic half-life (approximately one hour) would predict. This effect is probably due to the prolonged binding of rabeprazole sodium to the parietal H^+/K^+ -ATPase enzyme. The inhibitory effect of rabeprazole sodium on acid secretion increases slightly with repeated once daily dosing, achieving steady state inhibition after three days. When the drug is discontinued, secretory activity normalises over 2 to 3 days.

Serum Gastrin Effects: In clinical studies, patients were treated once daily with 10 or 20 mg rabeprazole sodium for up to 12 months duration. Serum gastrin levels increased during the first 2 to 8 weeks reflecting the inhibitory effects on acid secretion. Gastrin values returned to pre-treatment levels, usually within 1 to 2 weeks after discontinuation of therapy. In a maintenance study, which was subsequently extended up to 5 years duration, serum gastrin levels were only modestly raised in most patients.

Enterochromaffin-Like (ECL) Cell Effects: Increased serum gastrin secondary to antisecretory agents stimulates proliferation of gastric ECL cells which, over time, may result in ECL cell hyperplasia in rats and mice and gastric carcinoids in rats, especially females (see **Carcinogenicity, Mutagenicity and Impairment of Fertility**).

In over 400 patients treated with PARIET (10 or 20 mg/day) for up to one year, the incidence of ECL cell hyperplasia increased with time and dose, which is consistent with the pharmacological action of the proton pump inhibitor. No patient developed the adenomatoid, dysplastic or neoplastic changes of ECL cells in the gastric mucosa. No patient developed the carcinoid tumours observed in rats.

Pharmacokinetics

Absorption: PARIET 10 tablets are enteric coated to allow rabeprazole sodium, which is acid labile, to pass through the stomach intact. Absorption is rapid, with peak plasma levels of rabeprazole sodium occurring approximately 3.5 hours after a 20 mg dose. Peak plasma concentrations (C_{max}) of rabeprazole sodium and AUC are linear over the dose range of 10 mg to 40 mg.

Absolute bioavailability of an oral 20 mg dose (compared to intravenous administration) is about 52%, largely due to pre-systemic metabolism. Additionally, the bioavailability does not appear to increase with repeat administration. In healthy subjects, the plasma half-life is approximately one hour (range 0.7 to 1.5 hours) and the total body clearance is estimated to be 283 ± 98 mL/min.

Distribution: Rabeprazole sodium is approximately 97% bound to human plasma proteins. After intravenous administration the volume of distribution is 0.34 L/kg.

Metabolism: Rabeprazole sodium is metabolised through the cytochrome P450 (CYP450) hepatic drug metabolism system (see **Interactions with Other Drugs**). In humans, the thioether (M1) and carboxylic acid (M6) are the main plasma metabolites with the sulphone (M2), desmethyl thioether (M4) and mercapturic acid conjugate (M5) minor metabolites observed at lower levels. Only the desmethyl metabolite (M3) has a small amount of anti-secretory activity, but its presence in plasma is minimal.

Elimination and Excretion: Following a single 20 mg ^{14}C -labelled oral dose of rabeprazole sodium, no unchanged drug was excreted in the urine. Approximately 90% of the dose was eliminated in urine mainly as the two metabolites: a mercapturic acid conjugate (M5) and a carboxylic acid (M6), plus two unknown metabolites also found in the species used in the toxicology studies. The remainder of the dose was recovered in faeces. Total recovery was 99.8%. This suggests low biliary excretion of the metabolites; with bio-transformation and urinary excretion of water soluble metabolites as the primary route of elimination.

Renal Disease: In patients with stable, end-stage, renal failure requiring maintenance haemodialysis (creatinine clearance ≤ 5 mL/min/1.73 m²), the pharmacokinetics of rabeprazole sodium was very similar to that in healthy volunteers.

Hepatic Disease: In a single dose study of 10 patients with chronic mild to moderate compensated cirrhosis of the liver who were administered a 20 mg dose of rabeprazole, AUC₀₋₂₄ was approximately doubled, the elimination half-life was 2- to 3-fold higher, and total body clearance was decreased to less than half compared to values in healthy men.

In a multiple dose study of 12 patients with mild to moderate hepatic impairment administered 20 mg rabeprazole once daily for eight days, AUC_{0-∞} and C_{MAX} values increased approximately 30% compared to values in healthy age- and gender-matched subjects. These increases were not statistically significant.

No information exists on rabeprazole disposition in patients with severe hepatic impairment. Please refer to the **DOSAGE AND ADMINISTRATION** section for information on dosage adjustments in patients with hepatic impairment.

Geriatrics: Elimination of rabeprazole sodium was decreased in the elderly. Following 7 days of daily dosing with 20 mg of rabeprazole sodium, the AUC approximately doubled and the C_{max} increased by 60% as compared to young healthy volunteers. However, there was no evidence of rabeprazole sodium accumulation.

Clinical trials

Symptomatic Gastro-Oesophageal Reflux Disease (GORD): On-demand treatment was assessed in a European multicentre, double-blind placebo-controlled randomised withdrawal study (n=418) in endoscopically negative patients.

Following an acute open-label phase, patients were randomised to receive rabeprazole 10 mg or placebo taken once daily, when required, over a six month period. Efficacy of rabeprazole 10 mg on-demand, in patients with complete heartburn relief at baseline was primarily evaluated by the unwillingness to continue the trial because of inadequate heartburn control. Overall, the proportion of patients discontinuing due to inadequate heartburn control was significantly higher for placebo (20%) compared to rabeprazole (6%) (p<0.00001).

Patients were instructed to take study drug until they had experienced a full 24 hours free of heartburn, most patients in the rabeprazole group had maximum episode duration of 4 days or less. In addition, antacid use was about 2-fold higher in the placebo group than in the rabeprazole group (p=0.0011). Treatment failure was associated with an increased antacid consumption.

The efficacy of rabeprazole 10 mg or 20 mg daily versus placebo was assessed in a randomised, double blind, parallel group study (n=199) over a four week interval in subjects with moderately severe gastro-oesophageal reflux disease and grade 0 or 1 oesophagitis at endoscopy. The primary efficacy variable was defined as the time in days for subjects to achieve their first 24 hour interval without heartburn. Results showed that the average times were 6.541 +/- 0.923 days for rabeprazole 10 mg, 10 +/- 1.258 days for rabeprazole 20 mg and 16.347 +/- 1.105 days for placebo. There was no significant difference between the rabeprazole groups.

INDICATIONS

PARIET 10 is indicated for:

- Symptomatic relief of heartburn and other symptoms of gastro-oesophageal reflux disease

CONTRAINDICATIONS

PARIET 10 is contraindicated in patients with known hypersensitivity to rabeprazole sodium, proton pump inhibitors, or any ingredient of this product.

PRECAUTIONS

Symptomatic response to therapy with PARIET 10 does not preclude the presence of gastric malignancy, therefore the possibility of malignancy should be excluded prior to commencing treatment with PARIET 10.

Patients on PARIET 10 should be further reviewed and/or investigated if symptoms persist or recur within 2 weeks of completing the course.

Patients should be referred to their doctor for review if:

- they have unintentional weight loss, anaemia, gastrointestinal bleeding, dysphagia, persistent vomiting or vomiting with blood, malaena, gastric ulcer is suspected or present or gastrointestinal surgery, as treatment with pantoprazole may alleviate symptoms and delay diagnosis. In these cases, malignancy should be excluded.
- they have had to take other medication for indigestion or heartburn continuously for four or more weeks in order to control their symptoms.
- they are being treated for symptomatic GORD and require PARIET 10 for more than 14 days.
- they have any other significant medical condition.

***Acute Interstitial Nephritis**

Acute interstitial nephritis has been observed in patients taking proton-pump inhibitors (PPIs) including rabeprazole sodium. Acute interstitial nephritis may occur at any point during PPI therapy and is generally attributed to an idiopathic hypersensitivity reaction. Discontinue rabeprazole sodium if acute interstitial nephritis develops.

***Cyanocobalamin (vitamin B-12) Deficiency**

Daily treatment with acid-suppressing medicines over a long period of time (e.g. longer than 3 years) may lead to malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B-12) caused by hypo- or achlorhydria.

Use in Patients with Hepatic Impairment.

No dosage adjustment is necessary for patients with hepatic impairment. While no evidence of significant drug related safety problems was observed in patients with hepatic impairment, it is advised to exercise caution when treatment with PARIET 10 is first initiated in patients with severe hepatic dysfunction (see **DOSAGE & ADMINISTRATION**).

Patients should be referred to their doctor for review if they have severe hepatic impairment (eg. cirrhosis).

Hypomagnesemia

Hypomagnesemia, symptomatic and asymptomatic, has been reported rarely in patients treated with PPIs. Serious adverse events include tetany, arrhythmias, and seizures. In most patients, treatment of hypomagnesemia required magnesium replacement and discontinuation of the PPI.

For patients expected to be on prolonged treatment or who take PPIs with medications such as digoxin or drugs that may cause hypomagnesemia (e.g. diuretics), health care professionals may consider monitoring magnesium levels prior to initiation of PPI treatment and then periodically while treatment continues (see **ADVERSE REACTIONS**).

Fractures

Observational studies suggest that proton pump inhibitor (PPI) therapy may be associated with an increased risk for osteoporosis-related fractures of the hip, wrist, or spine. The risk of fracture was increased in patients who received high-dose, and long-term PPI therapy (a year or longer).

Concomitant use of Rabeprazole with Methotrexate

Literature suggests that concomitant use of PPIs with methotrexate (primarily at high dose; see methotrexate prescribing information) may elevate and prolong serum levels of methotrexate and/or its metabolite, possibly leading to methotrexate toxicities. In such high-doses methotrexate administration, a temporary withdrawal of the PPI may be considered in some patients.

Clostridium difficile

Treatment with proton pump inhibitors may possibly increase the risk of gastrointestinal infections such as *Clostridium difficile*.

Carcinogenicity, Mutagenicity and Impairment of Fertility

Note: In the following section, the relative exposure levels in animals have been calculated using a human dose of 20mg/day.

In an 88/104 week carcinogenicity study in CD-1 mice, rabeprazole at oral doses up to 100 mg/kg/day did not produce any increased tumour occurrence. The highest tested dose produced a systemic exposure to rabeprazole (AUC) of 1.40 µg.hr/mL which is 1.6 times the human exposure at 20 mg/day.

In a 104-week carcinogenicity study in SD rats, males were treated with oral doses of 5, 15, 30 and 60mg/kg/day and females with 5, 15, 30, 60 and 120 mg/kg/day. Rabeprazole produced gastric enterochromaffin-like (ECL) cell hyperplasia in male and female rats and ECL cell carcinoid tumours in female rats at all doses. The lowest dose (5 mg/kg/day) produced a systemic exposure to rabeprazole (AUC) of about 0.1 µg.hr/mL which is about 0.1 times the human exposure at 20 mg/day. In male rats, no treatment-related tumours were observed at doses up to 60 mg/kg/day producing a rabeprazole plasma exposure (AUC) of about 0.2 µg.hr/mL (0.2 times the human exposure at 20 mg/day).

Rabeprazole was positive in assays for gene mutations (the AMES test, forward gene mutation tests in Chinese hamster ovary cells (CHO/HGPRT) and mouse lymphoma cells (L5178Y/TK+/-)). Its demethylated-metabolite was also positive in the AMES test. Rabeprazole was negative in assays for chromosomal damage (the *in vitro* Chinese hamster lung cell chromosome aberration test, the *in vivo* mouse micronucleus test), and *in vitro* and *ex vivo* rat hepatocyte unscheduled DNA synthesis (UDS) tests.

Rabeprazole at intravenous doses up to 30 mg/kg/day (plasma AUC of 8.8 µg.hr/mL, about 10 times the human exposure at 20 mg/day) was found to have no effect on fertility and reproductive performance of male and female rats.

Use in Pregnancy

Category B1.

Teratology studies have been performed in rats at intravenous doses up to 50 mg/kg/day (plasma AUC of 11.8 µg.hr/mL, about 13 or 6.5 times the human exposure at 20 mg/day and 40mg/day respectively), and rabbits at intravenous doses up to 30 mg/kg/day (plasma AUC of 7.3 µg.hr/mL, about 8 or 4 times the human exposure at 20 mg/day and 40mg/day respectively) and have revealed no evidence of impaired fertility or harm to the foetus due to rabeprazole. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women and post-marketing experience is very limited. Rabeprazole sodium should be used in pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the foetus.

Use in Lactation

Following intravenous administration of ¹⁴C-labelled rabeprazole to lactating rats, radioactivity in milk reached levels that were about 2- to 7-fold higher than levels in the blood. Administration of rabeprazole to rats in gestation and during lactation at doses of 400 mg/kg/day (about 195- or 85-times a 20mg or 40mg human dose based on mg/m²) resulted in decreases in body weight gain of the pups.

It is not known whether rabeprazole sodium is excreted in human breast milk and there are no studies in lactating women. Since many drugs are excreted in milk and because of the potential for adverse reactions to nursing infants from rabeprazole sodium, a decision should be made to discontinue nursing or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES

Effect of rabeprazole sodium on other drugs - demonstrated interactions

In vitro studies with human liver microsomes indicated that rabeprazole sodium is metabolised by isoenzymes of CYP450 (CYP2C19 and CYP3A4).

Clopidogrel: Clopidogrel is metabolised to its active metabolite by CYP2C19. Inhibition of CYP2C19 by rabeprazole would be expected to result in reduced drug levels of the active metabolite of clopidogrel and a reduction in its antiplatelet activity and therefore its clinical efficacy. Concomitant use of rabeprazole with clopidogrel should be discouraged.

Cyclosporin: *In vitro* incubations employing human liver microsomes indicated that rabeprazole inhibited cyclosporin metabolism with an IC_{50} of 62 micromolar, a concentration that is over 50 times higher than the C_{max} in healthy volunteers following 14 days dosing with 20 mg rabeprazole. Although *in vitro* studies may not always be predictive of an *in vivo* status these findings indicate that no interaction is expected between rabeprazole and cyclosporin.

Methotrexate: case reports, published population pharmacokinetic studies, and retrospective analyses suggest that concomitant administration of PPIs and methotrexate (primarily at high dose; see methotrexate prescribing information) may elevate and prolong serum levels of methotrexate and/or its metabolite hydroxymethotrexate. However, no formal drug interaction studies of methotrexate with PPIs have been conducted.

Digoxin: A 22% increase in trough digoxin levels was observed in normal subjects given both drugs concomitantly.

Ketoconazole: A 33% decrease in ketoconazole levels was observed in normal subjects given both drugs concomitantly.

Atazanavir. Co-administration of atazanavir with other proton pump inhibitors resulted in a substantial reduction in atazanavir exposure. The absorption of atazanavir is pH dependent. Therefore, PARIET 10 should not be co-administered with atazanavir.

***Mycophenolate mofetil:** co-administration of proton-pump inhibitors with mycophenolate mofetil in healthy and transplant patients has been reported to reduce the exposure to the active metabolite, mycophenolic acid. This is possibly due to a decrease in mycophenolate mofetil solubility at an increased gastric pH. The clinical relevance of reduced mycophenolic acid exposure on organ rejection has not been established in transplant patients receiving proton-pump inhibitors and mycophenolate mofetil. Use rabeprazole sodium with caution in transplant patients receiving mycophenolate mofetil.

Patients may need to be monitored when these drugs are taken together with PARIET 10.

Effect of rabeprazole sodium on other drugs - theoretical interactions

Rabeprazole sodium produces sustained inhibition of gastric acid secretion. An interaction with compounds whose absorption depends on gastric pH may occur due to the magnitude of acid suppression seen with rabeprazole sodium.

Effect of rabeprazole sodium on other drugs - potential interactions that have been excluded

Studies in healthy subjects have shown that rabeprazole sodium does not have clinically significant interactions with other drugs metabolised by the CYP450 system. These studies included the drugs warfarin and theophylline (as single oral doses), phenytoin (as a single intravenous dose with supplemental oral dosing), diazepam (as a single intravenous dose) and amoxycillin (as single and multiple oral doses).

Taking PARIET 10 with antacids produces no clinically relevant changes in plasma rabeprazole sodium concentrations.

Plasma concentrations of rabeprazole and the active metabolite of clarithromycin are increased by 24% and 50% respectively during concomitant administration. This is considered to be a useful interaction during *H. pylori* eradication.

ADVERSE REACTIONS

Rabeprazole was generally well tolerated during clinical trials. The observed side effects have generally been mild or moderate and transient in nature. In the majority of cases, the incidence of the adverse events in the rabeprazole treatment group was equal to or less than that observed in the placebo control treatment group.

Only headaches, diarrhoea, abdominal pain, asthenia, flatulence, rash and dry mouth have been associated with the use of rabeprazole.

The adverse events, which may or may not be causally related to rabeprazole, reported in clinical trials are listed below in descending order of frequency.

Common ($\geq 1\%$ and $< 10\%$)

<i>Nervous System:</i>	headache, dizziness.
<i>Gastrointestinal:</i>	diarrhoea, nausea, abdominal pain, flatulence, vomiting, constipation.
<i>Respiratory:</i>	rhinitis, pharyngitis, cough.
<i>Musculoskeletal:</i>	non-specific pain, back pain, myalgia.
<i>Skin:</i>	rash.
<i>Other:</i>	asthenia, flu-like syndrome, infection, insomnia, chest pain.

Uncommon ($\geq 0.1\%$ and $< 1\%$)

<i>Gastrointestinal:</i>	dyspepsia, eructation, dry mouth.
<i>Respiratory:</i>	sinusitis, bronchitis.
<i>Musculoskeletal:</i>	arthralgia, leg cramps.
<i>Urinary:</i>	urinary tract infection.

Other: fever, nervousness, somnolence, chills, peripheral oedema.

Rare ($\geq 0.01\%$ and $< 0.1\%$)

<i>Gastrointestinal:</i>	anorexia, gastritis, weight gain, stomatitis.
<i>Skin:</i>	pruritis, sweating.
<i>Special Senses:</i>	vision or taste disturbances.
<i>Haematologic:</i>	leucocytosis.
<i>Other:</i>	depression.

Post-Marketing Experience

Erythema and rarely bullous reactions, urticarial skin eruptions and acute systemic allergic reactions, for example facial swelling, hypotension and dyspnoea have been reported in patients treated with rabeprazole. These usually resolved after discontinuation of therapy.

Erythema multiforme, interstitial nephritis, gynaecomastia, myalgia and potential allergic reactions including anaphylactic reactions have been reported rarely. Blood dyscrasia including thrombocytopenia, neutropenia, leukopenia, pancytopenia, agranulocytosis and bicytopenia have been reported rarely. Hypomagnesaemia has also been reported rarely.

There have also been reports of increased hepatic enzymes and serious hepatic dysfunction such as hepatitis and jaundice. Rare reports of hepatic encephalopathy have been received in patients with underlying cirrhosis.

There have been very rare reports of toxic epidermal necrolysis (TEN) and Stevens-Johnson syndrome.

There have been post-marketing reports of bone fractures (see **PRECAUTIONS**).

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Adults 18 years of age and over:

The recommended dose is one tablet per day to be taken at the same time each day (to facilitate treatment compliance) for at least 7 days and up to 14 days. If symptom control has not been achieved after two weeks of continuous treatment with PARIET 10, patients should be referred to their doctor. PARIET 10 tablets should not be chewed or crushed, but should be swallowed whole. PARIET 10 tablets were taken with or without food in the pivotal clinical trials.

Use in Children under 18 years of age

PARIET 10 is not recommended for use in children as there is no experience of its use in this group.

Use in Elderly Patients

No dosage adjustment is necessary in elderly patients.

Use in Patients with Hepatic or Renal Impairment

No dosage adjustment is necessary for patients with renal impairment. Patients with mild to moderate hepatic impairment experience higher exposure to rabeprazole sodium at a given dose than do healthy patients. Caution should be exercised in patients with severe hepatic impairment (see **PRECAUTIONS**).

OVERDOSAGE

Experience to date with deliberate or accidental overdose is limited. The maximum established exposure has not exceeded 60 mg twice daily, or 160 mg once daily. Effects are generally minimal, representative of the known adverse event profile, and reversible without further medical intervention. No specific antidote is known. Rabeprazole sodium is extensively protein bound and is therefore not readily dialysable. As in any case of overdose, treatment should be symptomatic and general supportive measures should be used.

PRESENTATION AND STORAGE CONDITIONS

PARIET 10 tablets are pink, biconvex tablets, marked with "ε 241" in black ink on one side. Supplied in blister packs of 7 and 14 tablets.

Storage Conditions

PARIET 10 tablets should be stored below 25°C. Do not refrigerate or freeze.

Tablets are presented in an aluminium/aluminium blister.

NAME AND ADDRESS OF THE SPONSOR

Janssen-Cilag Pty Ltd.
1-5 Khartoum Rd
Macquarie Park NSW 2113
Australia

POISON SCHEDULE OF THE MEDICINE

Schedule 3 – Pharmacist Only Medicine.

DATE OF FIRST INCLUSION IN THE ARTG

01 April 2010

DATE OF MOST RECENT AMENDMENT

9 April 2015

® PARIET is a trademark of Eisai Ltd.

*Please note change(s) presented as **italicised text* in Product Information.

PARIET10[®]錠剤

製品情報

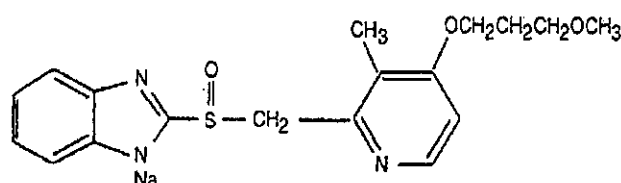
医薬名

ラベプラゾールナトリウム

説明

ラベプラゾールナトリウムは置換ベンズイミダゾールであり、プロトンポンプ阻害薬に属する。水への溶解度はpHに依存し、pH9～11では非常に溶けやすく、pH8ではわずかに溶ける。本品はメタノールに極めて溶けやすく、ジクロロメタンに溶けやすく、ヘキサンにほとんど溶けない。

ラベプラゾールナトリウムの化学名は(±)、2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-yl]-methylsulphonyl]-1H-ベンズイミダゾールナトリウムである。ラベプラゾールはキラル中心を1つ持つ、2つのエナンチオマーのラセミ体である。以下の構造式を有する。



C18H20N3NaO3S

MW: 381.43

CAS-117976-89-3(ラベプラゾール)

CAS-117976-90-6(ラベプラゾールナトリウム)

PARIET10錠はラベプラゾールナトリウム10mg(ラベプラゾール9.42mgに相当)を含有している腸溶錠として利用される。

PARIET10錠は非活性成分マンニトール、酸化マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸Mg、エチルセルロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、ジアセチル化モノグリセリド、精製滑石、二酸化チタンおよびカルナウバロウ、弁柄CI77491および灰色食用インクF6を含有する。

薬理

ラベプラゾールナトリウムは、胃壁細胞の表面で酸生産の最終ステップを止めるというH⁺/K⁺-ATPase酵素(プロトンポンプ)の特異な阻害作用により胃酸分泌を抑制する。この効果は用量依存性があるが、刺激に関係なく酸分泌阻害する。動物試験により、投与後、ラベプラゾールナトリウムが急速に血漿及び胃粘膜の両方から消失することが示されている。

薬力学的

抗分泌効果: PARIET錠20mgの経口投与により胃酸分泌が急速に効果的に減少する。抗分泌作用は1時間以内に最大効果に到達し、2から4時間の得られる。ラベプラゾールナトリウム初回投与後23時間の基本の酸分泌阻害率、食物刺激を受けた場合の酸分泌阻害率はそれぞれ、69%と82%であり、阻害作用時間は48時間持続する。薬力学的作用時間は、薬物動態半減期(約1時間)による予測よりもずっと長い。この効果は恐らく、ラベプラゾールナトリウムが H^+/K^+ -ATPase酵素壁に長期的に結合することによるものである。ラベプラゾールナトリウムの酸分泌阻害効果は一日一回投与を繰り返すことでわずかに増加し、3日繰り返すと、定常的に阻害される。投与を中止すると、2-3日で分泌作用が元に戻る。

血清ガストリン効果: 臨床試験において、患者は一日一回、12ヶ月までラベプラゾールナトリウム10または20mg処方された。血清ガストリン値は胃酸分泌を抑制している最初の2~8週の間、上昇した。ガストリン値は通常、治療中止後1-2週間で、治療前レベルに戻る。5年まで期間を延長した維持試験では、血清ガストリン値は大半の患者において適度に上昇した。

腸クロム親和性様(ECL)細胞効果: 分泌抑制の二次的作用として増加した血清ガストリンは胃ECL細胞増殖を刺激し、時間とともにラットとマウスにおいてECL細胞を肥大化させる恐れ、特にメスのラットにおいては胃カルチノイドを発生させる恐れがある。(発がん性、変異原性、および受胎能の障害参照)

1年までPARIET錠(1日あたり10または20mg)で治療した患者400名以上において、ECL細胞肥大化発生率は期間および投与量により増加した、これはプロトンポンプ阻害薬の薬理作用と一致している。胃粘膜におけるECL細胞の腺腫様、異形成または腫瘍性変化のあった患者はいなかった。ラットにおいても、腫瘍性の腫瘍の発現は認められなかった。

薬物動態

吸収: PARIET錠は腸溶性であるため、酸に不安定なラベプラゾールナトリウムが胃を正常に通過することができる。吸収は早く、20mg錠投与後約3.5時間でラベプラゾールナトリウム血漿濃度はピークとなる。ラベプラゾールナトリウムおよびAUCの血漿中ピーク濃度(C_{max})は、10mg~40mgの用量の範囲において比例する。

20mgを経口投与(静脈内投与との比較)した場合の絶対的バイオアベイラビリティは約52%であり、主にプレシステミック代謝に起因する。さらに、この薬物のバイオアベイラビリティは反復投与で増加することはない。健康者では、血漿中半減期が約1時間(0.7~1.5時間の範囲)であり、全身クリアランスは $283 \pm 98 \text{ mL/min}$ であると推定される。

分布: ラベプラゾールナトリウムは、ヒト血漿蛋白に約97%結合している。静脈内投与後、分布容積は、 0.34 L/kg である。

代謝: ラベプラゾールナトリウムはシトクロムP450(CYP450)肝臓薬物代謝系(他の薬物との相互作用参照)によって代謝される。ヒトにおいては、チオエーテル(M1)およびカルボン酸(M6)が主な血漿代謝物であり、ポリエーテルサルホン(M2)、デスメチル系チオエーテル(M4)およびメルカプツール酸抱合体(M5)はより少ないレベルで認められる。デスメチル系の代謝産物(M3)のみ、抗分泌作用を少し有するが血漿における存在はごく微量である。

消失および排泄: ラベプラゾールナトリウム20mgを単独で ^{14}C -標識経口投与したところ、未変化体の薬物は尿に一切排泄されなかった。用量の内約90%は主に2つの代謝物:メルカプツール酸抱合体(M5)とカルボン酸(M6)、と他に毒性試験に用いられる二つの知られていない代謝物として尿中に排泄された。服用物の残りは、糞便から回収された。回収率は、99.8%であった。これは消失の主な経路として、水溶性代謝の生体変換及び尿中排泄と共に、代謝物の胆汁中排泄が示唆された。

腎疾患:血液透析(クレアチニンクレアランス $\leq 5\text{ml/min/1.73m}^2$ 以下)を必要としている安定している末期の腎不全患者において、ラベプラゾールナトリウムの薬物動態は健常者と類似していた。

肝疾患:軽度から中等度の代償性肝硬変患者10人にラベプラゾール20mgを投与した単回投与試験では、健常者の数値と比較して、 AUC_{0-24} はおおよそ倍になり、排泄半減期は2-3倍高く、全身クリアランスは半分以下まで減少した。

軽度から中等度の肝障害患者12人にラベプラゾール20mgを8日間、1日1回投与した複数回投与試験では、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ および C_{max} 値は年齢、性別指定された健常者と比較しておよそ30%増加した。これらの増加は、統計的に有意なものではなかった。

重篤な肝障害を持つ患者におけるラベプラゾールの性質についての情報はない。肝障害を伴う患者への用量調整についての情報は用法・用量を参照してください。

高齢者:高齢者では、ラベプラゾールナトリウムの排泄が減少した。ラベプラゾールナトリウム20mgを7日間連日投与したところ、若年健康被験者と比較してAUCはおおよそ倍になり、 C_{max} は60%増加した。しかしながら、ラベプラゾールナトリウム蓄積反応性は立証されていない。

臨床試験

症候性胃食道逆流症(GORD):頓用治療は欧州の複数の施設において、内視鏡で陰性とされた患者への無作為プラセボ対照二重盲検比較試験($n=418$)で評価された。

続いて重大な非盲検試験では、6ヶ月に渡り必要な時に、患者は、1日1回、ラベプラゾール10mgまたはプラセボを無作為に投与された。ラベプラゾール10mg頓服の有効性は、ベースライン時に全く胸やけのなかった患者においては、胸やけを完全には抑えることができないという理由で試験を続けたいと主に評価された。全体として、胸やけを完全に抑えることができないことが原因で中止した患者の割合はラベプラゾール(6%)と比較してプラセボ(20%) ($p<0.00001$)と有意に高かった。

患者は完全に胸やけのない状態を24時間体感するまで試験薬を飲むよう指示されており、ラベプラゾール群のほとんどの患者は最大で4日またはそれ以下であった。加えて、制酸剤の使用はラベプラゾール群と比較してプラセボ群の方が約2倍高かった($p=0.0011$)。治療の失敗は、制酸剤の使用量増加と関連した。

プラセボに対しラベプラゾール10mgまたは20mg連日投与の有効性は、中等度の胃食道逆流症、内視鏡でグレード0から1の食道炎を持つ被験者において4週間隔以上に渡る無作為二重盲検並行試験($n=199$)で評価された。有効性の主要評価項目は、被験者が最初に24時間胸やけを感じなくなるのに掛かった時間として定義された。平均時間はラベプラゾール10mgで 6.541 ± 0.923 日、ラベプラゾール20mgで 10 ± 1.258 日、プラセボで 16.347 ± 1.105 日という結果であった。ラベプラゾール群間には有意差はなかった。

適応症

PARIET10錠の効果および適応は下記の通り:

- ・ 胸やけおよび胃食道逆流症による他の症状の緩和

禁忌

PARIET10錠は、ラベプラゾールナトリウム、プロトンポンプ阻害薬またはこの製品(PARIET10錠)のその他の成分に過敏症のある既往患者に禁忌である。

注意事項

PARIET10錠を用いた治療に対する症状反応は胃の悪性腫瘍の存在を排除できない、したがって、PARIET10錠を用いた治療を開始する前に、悪性腫瘍の可能性を排除するべきである。

PARIET10錠を2週間投与し続けても症状が継続、または再発する場合は、更なる見直しおよび調査をすべきである。

以下の場合、医師に相談すべきである：

- ・ パントプラゾールを用いた治療が症状を緩和し、診断が遅れることがあるため、意図しない体重減少、貧血、消化管出血、嚥下障害、持続性のある嘔吐、吐血、melaena(下血)がある場合、胃潰瘍が疑われたり、あったり、消化管の手術をしたことがある場合。これらの場合には、悪性腫瘍を除外すべきである。
- ・ 消化不良や胸やけの症状を抑えるために4週間以上他の薬を服用しなければならない場合。
- ・ GORD症状を治療しており、14日間以上PARIET10錠が必要である場合。
- ・ その他重大な症状がある場合。

* 急性間質性腎炎

急性間質性腎炎は、ラベプラゾールナトリウムを含むプロトンポンプ阻害薬(PPI)を服用している患者で観察された。急性間質性腎炎はPPI治療の間、いつでも起こる可能性があり、一般的には特発性過敏反応に起因する。急性間質性腎炎が発現した場合、ラベプラゾールナトリウムの服用を中止すること。

* シアノコバラミン(ビタミンB₁₂)欠乏

長期間に渡り(例:3年以上)胃酸を抑える薬を服用することで、低酸症または無酸症によるシアノコバラミン(ビタミンB₁₂)の吸収不良を起こす可能性がある。

肝機能障害患者への使用

肝機能障害のある患者への投与量調節は必要ない。肝機能障害患者において安全問題に関連した重大な薬物は見られなかったが、重度の肝機能患者にPARIET10錠を用いた治療が最初に開始される時には、注意を払うことを勧める。(用法・用量参照)

重篤な肝機能障害(例:肝硬変)患者の場合には、医師に相談すること。

低マグネシウム血症

低マグネシウム血症、症候性および無症候性は、PPIで治療をする患者において稀に報告される。重篤な有害事象には、痙攣、不整脈、発作がある。大部分の患者で、低マグネシウム血症の治療にはマグネシウムの補充およびPPIの中止が必要であった。

長期投与又はジゴキシンや低マグネシウム血症を発症させる可能性がある薬(例:利尿薬)と一緒にPPIを服用する患者には、医療提供者はPPI治療の開始前にマグネシウム値を測定し、治療が継続する間、周期的にモニターすることが望ましい。(副作用参照)

骨折

プロトンポンプ阻害薬(PPI)治療が、腰、手首または脊椎の骨粗鬆症に起因する骨折のリスクを増加する可能性があるとの観察研究は示唆している。高用量投与および長期PPI治療(一年以上)を受けた患者で骨折のリスクが増加した。

メトトレキサートとのラベプラゾール併用

メトトレキサート(主に高用量:メトトレキサート処方情報参照)とPPIの併用使用がメトトレキサートおよび/またはその代謝物の血中濃度を上昇および持続させ、メトトレキサートの毒性を引き起こす可能性がある」と文献は示している。メトトレキサート高用量投与では、一部の患者においてはPPIの一時的な中止が考慮される。

クロストリジウム・ディフィシル

プロトンポンプ阻害薬による治療は、クロストリジウム・ディフィシルのような胃腸感染症のリスクを高める可能性がある。

発がん性、変異原性、および受胎能の障害

注意:次項では、動物の相対暴露レベルは1日あたり20mgのヒト用量を用いて計算された。

CD-1マウスでの88/104週癌原性試験では、100mg/kg/dayまでのラベプラゾール経口投与では腫瘍発現率の増加は見られなかった。最も高い用量の試験では、1日あたり20mgのヒト暴露の1.6倍である $1.40 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ のラベプラゾール(AUC)全身暴露があった。

SDラットにおける104週癌原性試験では、雄には5,15,30及び60mg/kg/day、雌には5,15,30,60及び120mg/kg/dayを経口投与した。ラベプラゾールは雄、雌ラットにおいて胃腸クロム親和性様(ECL)細胞の過形成、雌ラットの全用量においてECL細胞カルチノイド腫瘍を発現させた。最も低い用量(5mg/kg/day)では、1日あたり20mgのヒト暴露0.1倍である約 $0.1 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ のラベプラゾール(AUC)全身暴露があった。雄ラットでは、約 $0.2 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ (1日あたり20mgのヒト暴露の0.2倍)のラベプラゾール血漿暴露(AUC)を生み出す60mg/kg/dayまでの用量で投与に起因する腫瘍は観察されなかった。

ラベプラゾールは遺伝子変異の測定(AMES検査、CHO細胞(CHO/HGPRT) およびマウスリンパ腫細胞(L5178Y/TK+/-)での前屈遺伝子変異検査)において陽性となった。脱メチル体もAMES検査において陽性であった。ラベプラゾールは染色体損傷の測定(*in vitro*でのチャイニーズハムスター肺細胞の染色体異常試験、*in vivo*でのマウスを用いた小核試験)、*in vitro*および*ex vivo*におけるラット肝細胞不定期DNA合成試験(UDS)検査において陰性であった。

ラベプラゾール30mg/kg/dayまでの静脈投与($8.8 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ の血漿AUC、1日あたり20mgのヒト暴露の約10倍)では、雄、雌ラットの受精及び生殖能力への影響は見られなかった。

妊娠期間中の使用

カテゴリーB1。

奇形学試験では、ラットに50mg/kg/dayまでの静脈投与($11.8 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ の血漿AUC、1日あたり20mgと40mgヒト暴露のそれぞれ約13倍と6.5倍)、ウサギに30mg/kg/dayまでの静脈投与($7.3 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ の血漿AUC、1日あたり20mgと40mgヒト暴露のそれぞれ約8倍と4倍)が行われたが、ラベプラゾールに起因する生殖障害や胎児に対する危険性は明らかにならなかった。妊婦における適切で十分な対照試験はなく、市販後調査は非常に限られている。潜在的な利益が胎児に及ぼす潜在的リスクを勝る場合に限り、ラベプラゾールナトリウムは妊娠に使用されるべきである。

授乳時の使用

^{14}C -標識化したラベプラゾールを授乳中のラットに静脈内投与したところ、乳汁中放射能は血中レベルの約2-7倍に達した。妊娠、授乳中のラットにラベプラゾールを400mg/kg/day(mg/m²に基づくヒトへの投与量20mgまたは40mgのそれぞれ約195倍、85倍)投与した結果、出生児の体重増加が減少した。

授乳婦における研究がなく、母乳にラベプラゾールが排泄されるかどうかは分からない。多くの薬物が母乳に排泄されることやラベプラゾールナトリウムの乳児への副作用が潜在的に懸念されるため、母親に対する薬物の重要性を考慮しつつ、授乳を中止するか服用を中止するかの決定がなされるべきである。

他の薬物との相互作用

他の薬物に対するラベプラゾールナトリウムの効果—報告された相互作用

ヒト肝ミクロソームでの *in vitro* 試験により、ラベプラゾールナトリウムが CYP450 (CYP2C19 および CYP3A4) のアイソザイムによって代謝されることがわかった。

クロピドグレル: クロピドグレルは CYP2C19 によって活性代謝物に代謝。ラベプラゾールによる CYP2C19 抑制はクロピドグレルの活性代謝物の薬物濃度の減少、抗血小板活性の減少、つまりその臨床効果という結果になることが期待される。クロピドグレルとラベプラゾールの併用は推奨されない。

シクロスポリン: ヒト肝ミクロソームでの *in vitro* 試験反応では、ラベプラゾールが 62 マイクロモルの IC₅₀ でシクロスポリンの代謝を抑制し、20mg ラベプラゾールを継続して 14 日間投与した健康な被験者における C_{max} よりも 50 倍以上高い濃度であったことを示した。 *in vitro* 試験が *in vivo* における状態を常に予測する訳ではないが、これらの発見によりラベプラゾールとシクロスポリンの間の相互作用は予測されないことを示す。

メトトレキサート: 公表された集団薬物動態研究の症例報告、レトロスペクティブ分析は PPI とメトトレキサート (主に高用量投与; メトトレキサート処方情報参照) の併用投与が、メトトレキサートおよび/または代謝物ヒドロキシメトトレキサートの血中濃度を上昇させ、持続させる可能性を示した。しかしながら、PPI を伴ったメトトレキサートの正式な薬剤相互作用試験は実施されていない。

ジゴキシン: 両薬物を併用投与した健康被験者において、ジゴキシンのトラフ値が 22% 増加した。

ケトコナゾール: 両薬物を併用投与した健康被験者において、ケトコナゾール値 33% 減少した。

アタザナビル: 他のプロトンポンプ阻害薬とアタザナビルの併用投与は、アタザナビル暴露における大幅な減少に起因した。アタザナビルの吸収は、pH に左右される。それゆえ、PARIET 10錠はアタザナビルと併用投与されるべきではない。

***ミコフェノール酸モフェチル:** 健康な移植患者に対するミコフェノール酸モフェチルとプロトンポンプ阻害薬の併用投与は活性代謝物への暴露、ミコフェノール酸を減少させることが報告された。これは恐らく、胃内 pH の増加でミコフェノール酸モフェチルの溶解度が減少したことによるものである。器官臓器拒絶に対するミコフェノール酸暴露が減少した臨床関連性は、プロトンポンプ阻害薬およびミコフェノール酸モフェチルを受けている移植患者においては立証されていない。ミコフェノール酸モフェチルを投与している移植患者にラベプラゾールナトリウムを使用する場合には注意が必要である。

これらの薬剤を PARIET 10錠と共に使用する患者は、経過観察される必要がある。

他の薬物に対するラベプラゾールナトリウムの効果—理論的相互作用

ラベプラゾールナトリウムは胃酸分泌の持続的抑制をもたらす。胃内 pH に吸収が左右される化合物との相互作用により、ラベプラゾールナトリウムに見られる酸抑制が増大する可能性がある。

他の薬物に対するラベプラゾールナトリウムの効果—除外された潜在的な相互作用

健康な被験者を対象にした試験では、ラベプラゾールナトリウムと CYP450 系によって代謝された他の薬物に臨床的に有意な相互作用は見られなかった。これらの報告には、ワルファリンおよびテオフィリン (単回経口投与)、フェニトイン (単回静脈内投与と補足経口投与)、ジアゼパム (単回静脈内投与) およびアモキシシリン (単回および複数回経口投与) が含まれている。

制酸薬と併用して PARIET 10錠を服用しても、血漿内ラベプラゾールナトリウム濃度の変化に臨床的関連性は見られない。

ラベプラゾールの血漿中濃度およびクラリスロマイシンの活性代謝物は併用投与の間、それぞれ24%、50%増加した。これはヘリコバクター・ピロリ除菌の間の有益な相互作用であると考えられる。

副作用

ラベプラゾールは臨床試験の間全般的に良好な耐用性を示した。報告された副作用は、一般的に軽度または中等度であり一過性であった。大部分の例において、ラベプラゾール治療群における有害事象の発生率は、プラセボ対照治療群で観察されるものと同等またはそれ以下であった。

頭痛、下痢、腹痛、無力症、鼓腸、発疹および口渇のみラベプラゾールの服用に関連があった。

ラベプラゾールとの因果関係についてははっきりしないが、臨床試験で報告された有害事象について以下頻度が高い順に掲載する。

頻度の高い症状(1%以上10%未満)

神経:頭痛, 眩暈

消化管:下痢, 吐き気, 腹痛, 鼓腸, 嘔吐, 便秘

呼吸器:鼻炎, 咽頭炎, 咳

筋骨格:非特異的疼痛、腰痛、筋肉痛

皮膚:発疹

その他:無力症、インフルエンザ様症候群、感染、不眠、胸痛

頻度の低い症状(0.1%以上1%未満)

消化管:消化不良, 暖気, 口渇

呼吸器:副鼻腔炎, 気管支炎

筋骨格:関節痛 脚痙攣

泌尿器:尿路感染。

その他:熱病、緊張、眠気、悪寒、末梢性浮腫

稀な症状(0.01%以上0.1%未満)

消化管:食欲不振, 胃炎, 体重増加, 口内炎

皮膚:そう痒症、発汗

特殊感覚:視覚または味覚障害

血液:白血球増加

その他:うつ病

市販後実績

紅斑まれに水泡性反応、蕁麻疹様皮膚発疹、急性全身性アレルギー反応、例えば顔面腫脹、低血圧、呼吸困難がラベプラゾールで治療している患者で報告されている。これらは通常治療を中止することで行く。

アナフィラキシー反応を含む多形性紅斑、間質性腎炎、女性化乳房、筋肉痛、アレルギー反応可能性はほとんど報告されていない。血小板減少、好中球減少、白血球減少、汎血球減少、顆粒球減少、二系統血球減少を含む血液疾患もほとんど報告されていない。低マグネシウム血症もほとんど報告されていない。

肝酵素の増加、肝炎や黄疸などの重篤な肝機能障害の報告もある。肝硬変を基礎疾患に持つ患者において、肝性脳症が稀に報告された。

中毒性表皮壊死症(TEN)およびスティーブンス・ジョンソン症候群が稀に報告された。

骨折について市販後報告があった。(注意事項参照)

用法・用量

成人18歳以上:

少なくとも7日から14日に渡り、1日1錠を同じ時間に服用することが推奨される。(治療コンプライアンスに準拠)2週間継続してPARIET10錠を服用しても症状に改善が見られない場合は、医師に相談すべきである。PARIET10錠を噛んだり潰したりせず、丸ごと飲み込むこと。PARIET10錠は重要な臨床試験では食べ物の摂取に関係なく服用された。

18歳未満の小児への投与

この群での使用経験がないため、PARIET10錠は小児用への使用は推奨されていない。

高齢患者への投与

高齢患者には投与量の調節は必要ない。

肝機能または腎機能障害のある患者への投与

腎機能障害の患者には投与量の調節は必要ない。軽度から中等度の肝機能障害のある患者は、健常者と比べて与えられた投与量に対して、より高いラベプラゾールナトリウムへの暴露が見られた。重度肝障害患者においては注意が必要である。(注意事項参照)

過量投与

故意または偶発的な過量投与の発生はこれまでのところ限られている。既定の最大暴露は60mgを1日2回、または160mgを1日1回を超えない。既知有害事象によくあるとおり、影響は一般的であり、更なる医療行為がなければ可逆性である。特定の解毒剤は知られていない。ラベプラゾールナトリウムは広範に渡りタンパク質結合しており容易には分解されない。いかなる過量投与の場合でも、治療は症候性であるべきで、一般的な対処療法を取るべきである。

外観および保管方法

PARIET10錠はピンク色の両凸タブレットであり、片面に黒インクで「E 241」と印字されている。

7錠および14錠のブリスター包装入り。

保管方法

PARIET10錠は25°C以下で保管すること。冷蔵、冷凍しないこと。

錠剤は、アルミニウム/アルミニウムブリスターに封入されている。

試験依頼者名及び所在地

Janssen-Cilag Pty Ltd.
1-5 Khartoum Rd, Macquarie Park NSW 2113, Australia

薬の取り扱いについて

スケジュール3: 薬剤師のみ

初回登録日付

2010年4月1日

最新変更日付

2015年4月9日

® PARIETは、Eisai Ltdの商標である。

*製品情報において変更点は*斜体で記載しています。