

1.8.3 使用上の注意案及びその設定根拠

1.8.3 使用上の注意案及びその設定根拠

使用上の注意案及びその設定根拠を次頁以降に記載した。

1.8.3.1 パリエット®錠 10mg「使用上の注意（案）」

改 訂 前（現 行）	改 訂 後（下線部：変更箇所）																		
【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 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) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍については、長期の使用経験が十分でないので、維持療法には用いないことが望ましい。 (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。	【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 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) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍については、長期の使用経験が十分でないので、維持療法には用いないことが望ましい。 (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。 <u>(4) 本剤を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用いる際には、アモキシシリン及びクラリスロマイシン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。</u>																		
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）。 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ジゴキシン</td><td>ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。</td><td>胃内 pH が上昇することにより、ジゴキシンの吸収を促進する。</td></tr><tr><td>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</td><td>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。</td><td></td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。	胃内 pH が上昇することにより、ジゴキシンの吸収を促進する。	水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム含有の制酸剤	本剤単独投与に比べ制酸剤同時服用、制酸剤投与 1 時間後服用で平均血漿中濃度曲線下面積がそれぞれ 8%、6%低下したとの報告がある。		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）。 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ジゴキシン</td><td>ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。</td><td>胃内 pH が上昇することにより、ジゴキシンの吸収を促進する。</td></tr><tr><td>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</td><td>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。</td><td></td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。	胃内 pH が上昇することにより、ジゴキシンの吸収を促進する。	水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム含有の制酸剤	本剤単独投与に比べ制酸剤同時服用、制酸剤投与 1 時間後服用で平均血漿中濃度曲線下面積がそれぞれ 8%、6%低下したとの報告がある。	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																	
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。	胃内 pH が上昇することにより、ジゴキシンの吸収を促進する。																	
水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム含有の制酸剤	本剤単独投与に比べ制酸剤同時服用、制酸剤投与 1 時間後服用で平均血漿中濃度曲線下面積がそれぞれ 8%、6%低下したとの報告がある。																		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																	
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。	胃内 pH が上昇することにより、ジゴキシンの吸収を促進する。																	
水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム含有の制酸剤	本剤単独投与に比べ制酸剤同時服用、制酸剤投与 1 時間後服用で平均血漿中濃度曲線下面積がそれぞれ 8%、6%低下したとの報告がある。																		

設 定 根 拠
既承認のパリエット [®] 錠 10mg の現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。
既承認のパリエット [®] 錠 10mg の現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。
本剤をヘリコバクター・ピロリの除菌に用いる場合，併用するアモキシシリン及びクラリスロマイシンについても各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確認しておく必要があるため，その旨の記載を本項の（4）として追加した。
既承認のパリエット [®] 錠 10mg の現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。

改 訂 前 (現 行)	改 訂 後 (下線部：変更箇所)
4. 副作用 総症例 1,434 例中、55 例 (3.84%) の副作用が報告されている。また、113 例 (7.88%) の臨床検査値異常が報告されている。(逆流性食道炎の維持療法に関する用法・用量追加承認時) なお、以下の副作用において「頻度不明」は自発報告で認められたものである。	4. 副作用 <u>○ 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</u> 総症例 1,434 例中、55 例 (3.84%) の副作用が報告されている。また、113 例 (7.88%) の臨床検査値異常が報告されている。(逆流性食道炎の維持療法に関する用法・用量追加承認時) <u>○ 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</u> <u>国内で行われた試験では、508 例中、205 例 (40.35%) に副作用が認められている。(承認時)</u> なお、以下の副作用において「頻度不明」は自発報告で認められたものである。
(1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー様症状 ショック (頻度不明)、アナフィラキシー様症状 (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 (0.1～5%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) 中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑 中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) (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) 間質性腎炎 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。	(1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー様症状 ショック (頻度不明)、アナフィラキシー様症状 (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 (0.1～5%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) 中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑 中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) (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) 間質性腎炎 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。

設 定 根 拠

今回の承認事項一部変更承認申請に際して実施した国内臨床第Ⅲ相試験において、副作用が認められた症例が 508 例中 205 例（40.35%）であったため、その旨の記載を既承認の効能・効果と分けて追加した。

既承認のパリエット®錠 10mg の現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。なお、今回の承認事項一部変更承認申請に際して実施した国内臨床第Ⅲ相試験において、重篤な副作用は認められなかった。

改 訂 前 (現 行)	改 訂 後 (下線部：変更箇所)																																																																
(2) 重大な副作用（類薬） 類薬（オメプラゾール又はランソプラゾール）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) 低ナトリウム血症 低ナトリウム血症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 3) 横紋筋融解症 筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。	(2) 重大な副作用（類薬） 類薬（オメプラゾール又はランソプラゾール）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) 低ナトリウム血症 低ナトリウム血症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 3) 横紋筋融解症 筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 4) 血管浮腫、気管支痙攣 血管浮腫、気管支痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 5) 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 <table><tr><th></th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>過敏症^{注1)}</td><td>発疹、蕁麻疹、痒痒感</td><td></td><td></td></tr><tr><td>血液^{注2)}</td><td>赤血球減少、白血球減少、白血球増加、好酸球增多、好中球增多、リンパ球減少、貧血</td><td></td><td></td></tr><tr><td>肝臓^{注3)}</td><td>AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、γ-GTP、LDH、総ビリルビンの上昇</td><td></td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td>血圧上昇</td><td>動悸</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>便秘、下痢、腹部膨満感、嘔気、下腹部痛、苦味、口内炎、カンジダ症</td><td>胃もたれ、口渇、食欲不振</td><td></td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>頭痛、めまい、ふらつき</td><td>眠気、四肢脱力、知覚鈍麻、握力低下、口のもつれ</td><td>せん妄、昏睡、失見当識</td></tr><tr><td>その他</td><td>浮腫、総コレステロール・中性脂肪・BUNの上昇、蛋白尿</td><td>倦怠感、発熱</td><td>かすみ目、目のちらつき、しびれ感、CK（CPK）の上昇、関節痛、筋肉痛、脱毛症、高アンモニア血症</td></tr></table> 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) 投与中は定期的に血液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。 注3) 投与中は定期的に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。		0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	過敏症 ^{注1)}	発疹、蕁麻疹、痒痒感			血液 ^{注2)}	赤血球減少、白血球減少、白血球増加、好酸球增多、好中球增多、リンパ球減少、貧血			肝臓 ^{注3)}	AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、γ-GTP、LDH、総ビリルビンの上昇			循環器	血圧上昇	動悸		消化器	便秘、下痢、腹部膨満感、嘔気、下腹部痛、苦味、口内炎、カンジダ症	胃もたれ、口渇、食欲不振		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	せん妄、昏睡、失見当識	その他	浮腫、総コレステロール・中性脂肪・BUNの上昇、蛋白尿	倦怠感、発熱	かすみ目、目のちらつき、しびれ感、CK（CPK）の上昇、関節痛、筋肉痛、脱毛症、高アンモニア血症	(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 <table><tr><th></th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>過敏症^{注1)}</td><td>発疹、蕁麻疹、痒痒感</td><td></td><td></td></tr><tr><td>血液^{注2)}</td><td>赤血球減少、白血球減少、白血球増加、好酸球增多、好中球增多、リンパ球減少、貧血</td><td></td><td></td></tr><tr><td>肝臓^{注3)}</td><td>AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、γ-GTP、LDH、総ビリルビンの上昇</td><td></td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td>血圧上昇</td><td>動悸</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>便秘、下痢、腹部膨満感、嘔気、下腹部痛、苦味、口内炎、カンジダ症</td><td>胃もたれ、口渇、食欲不振</td><td></td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>頭痛、めまい、ふらつき</td><td>眠気、四肢脱力、知覚鈍麻、握力低下、口のもつれ</td><td>せん妄、昏睡、失見当識</td></tr><tr><td>その他</td><td>浮腫、総コレステロール・中性脂肪・BUNの上昇、蛋白尿</td><td>倦怠感、発熱</td><td>かすみ目、目のちらつき、しびれ感、CK（CPK）の上昇、関節痛、筋肉痛、脱毛症、高アンモニア血症</td></tr></table> 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) 投与中は定期的に血液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。 注3) 投与中は定期的に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。		0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	過敏症 ^{注1)}	発疹、蕁麻疹、痒痒感			血液 ^{注2)}	赤血球減少、白血球減少、白血球増加、好酸球增多、好中球增多、リンパ球減少、貧血			肝臓 ^{注3)}	AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、γ-GTP、LDH、総ビリルビンの上昇			循環器	血圧上昇	動悸		消化器	便秘、下痢、腹部膨満感、嘔気、下腹部痛、苦味、口内炎、カンジダ症	胃もたれ、口渇、食欲不振		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	せん妄、昏睡、失見当識	その他	浮腫、総コレステロール・中性脂肪・BUNの上昇、蛋白尿	倦怠感、発熱	かすみ目、目のちらつき、しびれ感、CK（CPK）の上昇、関節痛、筋肉痛、脱毛症、高アンモニア血症
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明																																																														
過敏症 ^{注1)}	発疹、蕁麻疹、痒痒感																																																																
血液 ^{注2)}	赤血球減少、白血球減少、白血球増加、好酸球增多、好中球增多、リンパ球減少、貧血																																																																
肝臓 ^{注3)}	AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、γ-GTP、LDH、総ビリルビンの上昇																																																																
循環器	血圧上昇	動悸																																																															
消化器	便秘、下痢、腹部膨満感、嘔気、下腹部痛、苦味、口内炎、カンジダ症	胃もたれ、口渇、食欲不振																																																															
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	せん妄、昏睡、失見当識																																																														
その他	浮腫、総コレステロール・中性脂肪・BUNの上昇、蛋白尿	倦怠感、発熱	かすみ目、目のちらつき、しびれ感、CK（CPK）の上昇、関節痛、筋肉痛、脱毛症、高アンモニア血症																																																														
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明																																																														
過敏症 ^{注1)}	発疹、蕁麻疹、痒痒感																																																																
血液 ^{注2)}	赤血球減少、白血球減少、白血球増加、好酸球增多、好中球增多、リンパ球減少、貧血																																																																
肝臓 ^{注3)}	AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、γ-GTP、LDH、総ビリルビンの上昇																																																																
循環器	血圧上昇	動悸																																																															
消化器	便秘、下痢、腹部膨満感、嘔気、下腹部痛、苦味、口内炎、カンジダ症	胃もたれ、口渇、食欲不振																																																															
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	せん妄、昏睡、失見当識																																																														
その他	浮腫、総コレステロール・中性脂肪・BUNの上昇、蛋白尿	倦怠感、発熱	かすみ目、目のちらつき、しびれ感、CK（CPK）の上昇、関節痛、筋肉痛、脱毛症、高アンモニア血症																																																														

設 定 根 拠

類薬（オメプラゾール）で認められている重大な副作用のうち、パリエット[®]錠 10mg の「重大な副作用」に記載されていない副作用として、血管浮腫、気管支痙攣、錯乱状態を追加した。

今回の承認事項一部変更承認申請に際して実施した国内臨床第Ⅲ相試験において認められた副作用（508 例中 205 例）を既承認の効能・効果と分けて追加した。以下に分類毎の詳細を記す。

過敏症 発疹（発疹 3 例，中毒性皮疹 3 例，湿疹 2 例，薬疹 1 例，皮脂欠乏性湿疹 1 例）が 10 例（1.97%），痒痒感（痒痒症 2 例，全身性痒痒症 1 例）が 3 例（0.59%），蕁麻疹が 1 例（0.20%）に認められた。また，既承認のパリエット[®]錠 10mg の現行の「使用上の注意」に準じて，「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。」との注を加えた。

血液 白血球減少（白血球数減少 4 例，白血球減少症 1 例）が 5 例（0.98%），白血球増加（白血球数増加）が 1 例（0.20%），血小板減少（血小板減少症）が 1 例（0.20%），好酸球増多（好酸球数増加）が 3 例（0.59%），リンパ球減少（リンパ球数減少）が 2 例（0.39%），リンパ球増多（リンパ球数増加）が 2 例（0.39%），好中球減少（好中球数減少）が 3 例（0.59%）に認められた。また，既承認のパリエット[®]錠 10mg の現行の「使用上の注意」に準じて，「投与中は定期的に血液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。」との注を加えた。

肝臓 AST（GOT）の上昇（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 3 例，肝機能異常 2 例，肝酵素上昇 1 例）が 6 例（1.18%），ALT（GPT）の上昇（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 3 例，肝機能異常 2 例，肝酵素上昇 1 例）が 6 例（1.18%）， γ -GTP の上昇（肝酵素上昇）が 1 例（0.20%），ALP の上昇（血中アルカリフォスファターゼ増加）が 3 例（0.59%），LDH の上昇（血中乳酸脱水素酵素増加）が 2 例（0.39%）に認められた。また，既承認のパリエット[®]錠 10mg の現行の「使用上の注意」に準じて，「投与中は定期的に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。」との注を加えた。

循環器 動悸が 1 例（0.20%），血圧上昇が 1 例（0.20%）に認められた。

消化器 下痢（下痢 89 例，水様便 3 例）が 92 例（18.11%），軟便が 52 例（10.24%），味覚異常が 25 例（4.92%），腹痛（腹痛 11 例，下腹部痛 1 例，直腸しぶり 1 例）が 13 例（2.56%），腹部膨満感（腹部膨満）が 9 例（1.77%），便秘が 6 例（1.18%），嘔気（悪心）が 5 例（0.98%），口渇（口渇 3 例，口内乾燥 1 例）が 4 例（0.79%），鼓腸放屁（鼓腸）が 4 例（0.79%），舌炎（舌炎 1 例，舌痛 1 例，舌障害 1 例）が 3 例（0.59%），口内炎が 2 例（0.39%），口唇炎（口唇炎 1 例，口唇のひび割れ 1 例）が 2 例（0.39%），胸やけ（消化不良）が 2 例（0.39%），腸炎が 1 例（0.20%），食道炎（逆流性食道炎）が 1 例（0.20%），胃部不快感（胃不快感）が 1 例（0.20%），

改 訂 前 (現 行)	改 訂 後 (下線部：変更箇所)																																
	○ <u>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</u> <table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th></tr><tr><td><u>過敏症</u>^{注1)}</td><td></td><td><u>発疹</u></td><td><u>痒痒感、蕁麻疹</u></td></tr><tr><td><u>血液</u>^{注2)}</td><td></td><td></td><td><u>白血球減少、</u> <u>白血球増加、</u> <u>血小板減少、</u> <u>好酸球增多、</u> <u>リンパ球減少、</u> <u>リンパ球增多、</u> <u>好中球減少</u></td></tr><tr><td><u>肝臓</u>^{注3)}</td><td></td><td><u>AST(GOT)、</u> <u>ALT(GPT)の</u> <u>上昇</u></td><td><u>γ-GTP、Al-P、LDH</u> <u>の上昇</u></td></tr><tr><td><u>循環器</u></td><td></td><td></td><td><u>動悸、血圧上昇</u></td></tr><tr><td><u>消化器</u></td><td><u>下痢</u> <u>(18.1%)、</u> <u>軟便</u> <u>(10.2%)</u></td><td><u>味覚異常、</u> <u>腹痛、</u> <u>腹部膨満感、</u> <u>便秘</u></td><td><u>嘔気、口渇、鼓腸放屁、</u> <u>舌炎、口内炎、口唇炎、</u> <u>胸やけ、腸炎、食道炎、</u> <u>胃部不快感、</u> <u>食欲不振、痔核</u></td></tr><tr><td><u>精神神経系</u></td><td></td><td></td><td><u>頭痛、めまい</u></td></tr><tr><td><u>その他</u></td><td></td><td></td><td><u>中性脂肪の上昇、</u> <u>舌のしびれ感、熱感、</u> <u>倦怠感、蛋白尿、</u> <u>手足のしびれ感、</u> <u>顔面浮腫、眼圧上昇、</u> <u>尿酸の上昇、</u> <u>尿糖異常、勃起増強</u></td></tr></table> 注1) <u>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。</u> 注2) <u>投与中は定期的に血液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。</u> 注3) <u>投与中は定期的に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。</u>		5%以上	1～5%未満	1%未満	<u>過敏症</u> ^{注1)}		<u>発疹</u>	<u>痒痒感、蕁麻疹</u>	<u>血液</u> ^{注2)}			<u>白血球減少、</u> <u>白血球増加、</u> <u>血小板減少、</u> <u>好酸球增多、</u> <u>リンパ球減少、</u> <u>リンパ球增多、</u> <u>好中球減少</u>	<u>肝臓</u> ^{注3)}		<u>AST(GOT)、</u> <u>ALT(GPT)の</u> <u>上昇</u>	<u>γ-GTP、Al-P、LDH</u> <u>の上昇</u>	<u>循環器</u>			<u>動悸、血圧上昇</u>	<u>消化器</u>	<u>下痢</u> <u>(18.1%)、</u> <u>軟便</u> <u>(10.2%)</u>	<u>味覚異常、</u> <u>腹痛、</u> <u>腹部膨満感、</u> <u>便秘</u>	<u>嘔気、口渇、鼓腸放屁、</u> <u>舌炎、口内炎、口唇炎、</u> <u>胸やけ、腸炎、食道炎、</u> <u>胃部不快感、</u> <u>食欲不振、痔核</u>	<u>精神神経系</u>			<u>頭痛、めまい</u>	<u>その他</u>			<u>中性脂肪の上昇、</u> <u>舌のしびれ感、熱感、</u> <u>倦怠感、蛋白尿、</u> <u>手足のしびれ感、</u> <u>顔面浮腫、眼圧上昇、</u> <u>尿酸の上昇、</u> <u>尿糖異常、勃起増強</u>
	5%以上	1～5%未満	1%未満																														
<u>過敏症</u> ^{注1)}		<u>発疹</u>	<u>痒痒感、蕁麻疹</u>																														
<u>血液</u> ^{注2)}			<u>白血球減少、</u> <u>白血球増加、</u> <u>血小板減少、</u> <u>好酸球增多、</u> <u>リンパ球減少、</u> <u>リンパ球增多、</u> <u>好中球減少</u>																														
<u>肝臓</u> ^{注3)}		<u>AST(GOT)、</u> <u>ALT(GPT)の</u> <u>上昇</u>	<u>γ-GTP、Al-P、LDH</u> <u>の上昇</u>																														
<u>循環器</u>			<u>動悸、血圧上昇</u>																														
<u>消化器</u>	<u>下痢</u> <u>(18.1%)、</u> <u>軟便</u> <u>(10.2%)</u>	<u>味覚異常、</u> <u>腹痛、</u> <u>腹部膨満感、</u> <u>便秘</u>	<u>嘔気、口渇、鼓腸放屁、</u> <u>舌炎、口内炎、口唇炎、</u> <u>胸やけ、腸炎、食道炎、</u> <u>胃部不快感、</u> <u>食欲不振、痔核</u>																														
<u>精神神経系</u>			<u>頭痛、めまい</u>																														
<u>その他</u>			<u>中性脂肪の上昇、</u> <u>舌のしびれ感、熱感、</u> <u>倦怠感、蛋白尿、</u> <u>手足のしびれ感、</u> <u>顔面浮腫、眼圧上昇、</u> <u>尿酸の上昇、</u> <u>尿糖異常、勃起増強</u>																														
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。	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。〕 (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。〕	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（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。〕																																

設 定 根 拠

食欲不振が 1 例（0.20%）、痔核が 1 例（0.20%）に認められた。

精神神経系 頭痛が 3 例（0.59%）、めまい（浮動性めまい）が 1 例（0.20%）に認められた。

その他 中性脂肪の上昇（血中トリグリセリド増加）が 5 例（0.98%）、舌のしびれ感（口の感覚鈍麻 2 例、口の錯感覚 1 例）が 3 例（0.59%）、熱感（熱感 2 例、ほてり 1 例）が 3 例（0.59%）、倦怠感が 3 例（0.59%）、蛋白尿（蛋白尿 1 例、尿異常 1 例、尿中蛋白陽性 1 例）が 3 例（0.59%）、手足のしびれ感（感覚減退）が 1 例（0.20%）、顔面浮腫が 1 例（0.20%）、眼圧上昇が 1 例（0.20%）、尿酸の上昇（高尿酸血症）が 1 例（0.20%）、尿糖異常（尿中ブドウ糖陽性）が 1 例（0.20%）、勃起増強が 1 例（0.20%）に認められた。

既承認のパリエット®錠 10mg の現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。なお、今回の承認事項一部変更承認申請に際して実施した国内臨床第Ⅲ相試験において、高齢者での副作用発現率は 33.82%（23 例/68 例）であった（非高齢者での副作用発現率は 41.36%：182 例/440 例）。高齢者での主な副作用は下痢、味覚異常等の消化器症状であった。

本剤とアモキシシリン、クラリスロマイシン併用によるラット 4 週間反復投与毒性試験で、雌において栄養状態の悪化に基づくと考えられる筋症や一般状態の変化が認められたことから、注意喚起を図るために本項の（1）に追記した。なお、今回の承認事項一部変更承認申請に際して実施した国内臨床第Ⅲ相試験において、妊婦、産婦、授乳婦への本剤の投与は行っていない。

改 訂 前 (現 行)	改 訂 後 (下線部：変更箇所)
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)。	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、嚙んだり、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)	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、嚙んだり、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の胃ポリープを認めたとの報告がある。 (4) 国内において、逆流性食道炎患者に対する長期の維持療法における安全性は確立されていない(国内において 6 ヶ月を超える使用経験はないが、海外においては 1 年を超える長期の使用経験がある)。	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の胃ポリープを認めたとの報告がある。 (4) 国内において、逆流性食道炎患者に対する長期の維持療法における安全性は確立されていない(国内において 6 ヶ月を超える使用経験はないが、海外においては 1 年を超える長期の使用経験がある)。 (5) <u>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、クラリスロマイシン等の抗生物質の服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼気試験の判定が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼気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。</u> (6) <u>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 (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。</u>

設 定 根 拠

既承認のパリエット[®]錠 10mg の現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。なお、今回の承認事項一部変更承認申請に際して実施した国内臨床第Ⅲ相試験において、小児への本剤の投与は行っていない。

既承認のパリエット[®]錠 10mg の現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。

本剤をアモキシシリン，クラリスロマイシンとともにヘリコバクター・ピロリの除菌に用いる場合，¹³C-尿素呼気試験による除菌判定において，プロトンポンプインヒビターやアモキシシリン，クラリスロマイシン等の抗生物質の服用中や投与終了直後では偽陰性になる可能性があるため，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旨の記載を本項の（5）として追加した。

また，類薬（ランソプラゾール）でアモキシシリン，クラリスロマイシンの併用投与においてラットで母動物での毒性の増強，胎児の発育抑制の増強が報告されていることから，その旨の記載を本項の（6）として追加した。

1.8.3.2 アモキシシリン（パセトシン[®]カプセル，同錠 250）「使用上の注意（案）」

改 訂 前（現 行）			改 訂 後（下線部：変更箇所）		
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1) 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者 2) 伝染性単核症のある患者〔発疹の発現頻度を高めるおそれがある。〕			【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1) 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者 2) 伝染性単核症のある患者〔発疹の発現頻度を高めるおそれがある。〕		
【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】 本剤の成分又はペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者			【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】 本剤の成分又はペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者		
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者 2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者 3) 高度の腎障害のある患者〔高い血中濃度が持続することがある。〕 4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 5) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者〔ビタミン K 欠乏症状があらわれることがある。〕			1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者 2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者 3) 高度の腎障害のある患者〔高い血中濃度が持続することがある。〕 4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 5) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者〔ビタミン K 欠乏症状があらわれることがある。〕		
2. 重要な基本的注意 1) ショックがあらわれることがあるので、十分な問診を行うこと。 2) 本剤を胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる際には、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター（ランソプラゾール又はオメプラゾール）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事項を必ず確認すること。			2. 重要な基本的注意 1) ショックがあらわれることがあるので、十分な問診を行うこと。 2) 本剤を胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる際には、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター（ランソプラゾール、 <u>オメプラゾール又はラベプラゾールナトリウム</u> ）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事項を必ず確認すること。		
3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）			3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用が増強されるおそれがある。ただし、本剤に関する症例報告はない。	腸内細菌によるビタミン K の産生を抑制することがある。	ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用が増強されるおそれがある。ただし、本剤に関する症例報告はない。	腸内細菌によるビタミン K の産生を抑制することがある。
経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。	腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。	経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。	腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。

設 定 根 拠
既承認のアモキシシリンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。
既承認のアモキシシリンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。
既承認のアモキシシリンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。
本剤をクラリスロマイシン，ラベプラゾールナトリウムと併用してヘリコバクター・ピロリの除菌に用いる場合，各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確認しておく必要があるため，2) の項の記載にラベプラゾールナトリウムを追加した。
既承認のアモキシシリンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。

改 訂 前 (現 行)	改 訂 後 (下線部：変更箇所)
4. 副作用 [ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症] カプセル、細粒による承認時及び1977年12月までの副作用頻度調査において、19,052例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は997例（発現率5.2%）で、1,245件であった。 主な副作用は胃腸障害898件（4.7%）、発疹等の皮膚症状281件（1.5%）、口内炎・舌炎等15件（0.08%）等であった。 [胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症] ● アモキシシリン、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合 承認時までに国内で行われた試験では430例中217例（50.5%）に、外国で行われた試験では548例中179例（32.7%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。 ● アモキシシリン、クラリスロマイシン及びオメプラゾール併用の場合 承認時までに国内で行われた試験では225例中138例（61.3%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。	4. 副作用 [ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症] カプセル、細粒による承認時及び1977年12月までの副作用頻度調査において、19,052例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は997例（発現率5.2%）で、1,245件であった。 主な副作用は胃腸障害898件（4.7%）、発疹等の皮膚症状281件（1.5%）、口内炎・舌炎等15件（0.08%）等であった。 [胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症] ● アモキシシリン、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合 承認時までに国内で行われた試験では430例中217例（50.5%）に、外国で行われた試験では548例中179例（32.7%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。 ● アモキシシリン、クラリスロマイシン及びオメプラゾール併用の場合 承認時までに国内で行われた試験では225例中138例（61.3%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。 ● アモキシシリン、クラリスロマイシン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合 <u>承認時までに国内で行われた試験では508例中205例（40.4%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。</u>
1) 重大な副作用 (1) ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、頭痛、関節痛、皮膚や粘膜の紅斑・水疱、皮膚の緊張感・灼熱感・疼痛等の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) 重篤な顆粒球減少があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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) 黄疸又はAST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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) 急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。	1) 重大な副作用 (1) ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、頭痛、関節痛、皮膚や粘膜の紅斑・水疱、皮膚の緊張感・灼熱感・疼痛等の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) 重篤な顆粒球減少があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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) 黄疸又はAST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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) 急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。

設 定 根 拠

今回の承認事項一部変更承認申請に際して実施した国内臨床第Ⅲ相試験において、副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた症例が 508 例中 205 例（40.4%）であったため、その旨の記載を既承認の効能・効果，用法・用量と分けて追加した。

既承認のアモキシシリンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。なお、今回の承認事項一部変更承認申請に際して実施した国内臨床第Ⅲ相試験において、重篤な副作用は認められなかった。

改訂前（現行）				改訂後（下線部：変更箇所）			
1) 重大な副作用（つづき）				1) 重大な副作用（つづき）			
(6) 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。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し、適切な処置を行うこと。				(6) 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。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し、適切な処置を行うこと。			
2) その他の副作用				2) その他の副作用			
[ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症]				[ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症]			
下記のような副作用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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。				下記のような副作用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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。			
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明		0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹	痒疹、発熱		過敏症	発疹	痒疹、発熱	
血液		好酸球増多		血液		好酸球増多	
消化器	食欲不振、下痢、悪心・嘔吐、腹痛、消化不良			消化器	食欲不振、下痢、悪心・嘔吐、腹痛、消化不良		
菌交代症		口内炎、カンジダ症		菌交代症		口内炎、カンジダ症	
ビタミン欠乏症			ビタミン K 欠乏症状（低プロトロンビン血症、出血傾向等）、 ビタミン B 欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等）	ビタミン欠乏症			ビタミン K 欠乏症状（低プロトロンビン血症、出血傾向等）、 ビタミン B 欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等）
その他		頭痛、めまい、耳鳴	梅毒患者の場合：ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応（発熱、全身倦怠感、頭痛等の発現、病変部の悪化）	その他		頭痛、めまい、耳鳴	梅毒患者の場合：ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応（発熱、全身倦怠感、頭痛等の発現、病変部の悪化）
[胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症]				[胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症]			
下記のような副作用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適切な処置を行うこと。 なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。				下記のような副作用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適切な処置を行うこと。 なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。			
	5%以上	1～5%未満	1%未満		5%以上	1～5%未満	1%未満
過敏症		発疹	痒疹	過敏症		発疹	痒疹
精神神経系			頭痛、しびれ感、めまい、眠気、不眠、うつ状態	精神神経系			頭痛、しびれ感、めまい、眠気、不眠、うつ状態
消化器	軟便（14.7%）、下痢（13.7%）、味覚異常	口内炎、腹痛、口渇、腹部膨満感	便秘、食道炎、悪心、舌炎、胃食道逆流、嘔吐、胸やけ、食欲不振	消化器	下痢（15.6%）、軟便（12.7%）、味覚異常	腹痛、腹部膨満感、口内炎、便秘	口渇、悪心、舌炎、食道炎、胃食道逆流、嘔吐、胸やけ、食欲不振、痔核
血液*		好酸球増多、好中球減少、貧血、白血球増多	血小板減少	血液*		好中球減少、好酸球増多	貧血、白血球増多、血小板減少
肝臓*		AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、γ-GTP、ALP、ビリルビンの上昇		肝臓*		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇、ALP 上昇	ビリルビン上昇
* 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。				* 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。			

設 定 根 拠

今回の承認事項一部変更承認申請に際して実施した国内臨床第Ⅲ相試験において認められた副作用（508 例中 205 例）を胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症の副作用に加え、記載を整備した。

改訂前（現行）	改訂後（下線部：変更箇所）																																		
2)その他の副作用 〔胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症〕（つづき） <table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>尿蛋白陽性、トリグリセライド上昇、総コレステロール上昇・低下、尿糖陽性、尿酸上昇</td><td>倦怠感、発熱、QT 延長、カンジダ症</td></tr></table> なお、クラリスロマイシン及びランソプラゾールとの併用の場合において、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。 <table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th></tr><tr><td>消化器</td><td>下痢（13.7%）、味覚異常（9.9%）</td><td>悪心、口内炎、舌炎</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>頭痛、めまい、臆モニリア症</td></tr></table>		5%以上	1～5%未満	1%未満	その他		尿蛋白陽性、トリグリセライド上昇、総コレステロール上昇・低下、尿糖陽性、尿酸上昇	倦怠感、発熱、QT 延長、カンジダ症		5%以上	1～5%未満	消化器	下痢（13.7%）、味覚異常（9.9%）	悪心、口内炎、舌炎	その他		頭痛、めまい、臆モニリア症	2)その他の副作用 〔胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症〕（つづき） <table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>尿蛋白陽性、トリグリセライド上昇、総コレステロール上昇・低下</td><td>尿糖陽性、<u>尿酸上昇</u>、倦怠感、<u>熱感</u>、発熱、QT 延長、カンジダ症、<u>浮腫</u>、<u>動悸</u>、<u>血圧上昇</u></td></tr></table> なお、クラリスロマイシン及びランソプラゾールとの併用の場合において、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。 <table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th></tr><tr><td>消化器</td><td>下痢（13.7%）、味覚異常（9.9%）</td><td>悪心、口内炎、舌炎</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>頭痛、めまい、臆モニリア症</td></tr></table>		5%以上	1～5%未満	1%未満	その他		尿蛋白陽性、トリグリセライド上昇、総コレステロール上昇・低下	尿糖陽性、 <u>尿酸上昇</u> 、倦怠感、 <u>熱感</u> 、発熱、QT 延長、カンジダ症、 <u>浮腫</u> 、 <u>動悸</u> 、 <u>血圧上昇</u>		5%以上	1～5%未満	消化器	下痢（13.7%）、味覚異常（9.9%）	悪心、口内炎、舌炎	その他		頭痛、めまい、臆モニリア症
	5%以上	1～5%未満	1%未満																																
その他		尿蛋白陽性、トリグリセライド上昇、総コレステロール上昇・低下、尿糖陽性、尿酸上昇	倦怠感、発熱、QT 延長、カンジダ症																																
	5%以上	1～5%未満																																	
消化器	下痢（13.7%）、味覚異常（9.9%）	悪心、口内炎、舌炎																																	
その他		頭痛、めまい、臆モニリア症																																	
	5%以上	1～5%未満	1%未満																																
その他		尿蛋白陽性、トリグリセライド上昇、総コレステロール上昇・低下	尿糖陽性、 <u>尿酸上昇</u> 、倦怠感、 <u>熱感</u> 、発熱、QT 延長、カンジダ症、 <u>浮腫</u> 、 <u>動悸</u> 、 <u>血圧上昇</u>																																
	5%以上	1～5%未満																																	
消化器	下痢（13.7%）、味覚異常（9.9%）	悪心、口内炎、舌炎																																	
その他		頭痛、めまい、臆モニリア症																																	
5. 高齢者への投与 高齢者には、次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 1) 高齢者では生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。 2) 高齢者ではビタミン K 欠乏による出血傾向があらわれることがある。	5. 高齢者への投与 高齢者には、次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 1) 高齢者では生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。 2) 高齢者ではビタミン K 欠乏による出血傾向があらわれることがある。																																		
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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、臍帯血、羊水へ移行することが報告されている。なお、動物試験（ラット）において、アモキシシリン（500mg/kg/日）、クラリスロマイシン（160mg/kg/日）及びランソプラゾール（50mg/kg/日）を併用投与すると、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) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせることが望ましい。〔母乳中へ移行することが報告されている。（「薬物動態」の項参照）〕	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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、臍帯血、羊水へ移行することが報告されている。なお、動物試験（ラット）において、アモキシシリン（500mg/kg/日）、クラリスロマイシン（160mg/kg/日）及びランソプラゾール（50mg/kg/日）を併用投与すると、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。また、ラットにアモキシシリン（400mg/kg/日以上）、クラリスロマイシン（50mg/kg/日以上）及びラベプラゾールナトリウム（25mg/kg/日）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) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせることが望ましい。〔母乳中へ移行することが報告されている。（「薬物動態」の項参照）〕																																		
7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児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 薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕	8. 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。〕																																		

設 定 根 拠

既承認のアモキシシリンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。なお、今回の承認事項一部変更承認申請に際して実施した国内臨床第Ⅲ相試験において、高齢者での副作用発現率は 33.82%（23 例/68 例）であった（非高齢者での副作用発現率は 41.36%：182 例/440 例）。高齢者での主な副作用は下痢，味覚異常等の消化器症状であった。

本剤とクラリスロマイシン，ラベプラゾールナトリウム併用によるラット 4 週間反復投与毒性試験で、雌において栄養状態の悪化に基づくと考えられる筋症や一般状態の変化が認められたことから、注意喚起を図るために本項の 1) に追記した。なお、今回の承認事項一部変更承認申請に際して実施した国内臨床第Ⅲ相試験において、妊婦，産婦，授乳婦への本剤の投与は行っていない。

既承認のアモキシシリンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。なお、今回の承認事項一部変更承認申請に際して実施した国内臨床第Ⅲ相試験において、小児への本剤の投与は行っていない。

既承認のアモキシシリンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。

改 訂 前 (現 行)	改 訂 後 (下線部：変更箇所)
9. その他の注意 1) ラットにアモキシシリン (2000mg/kg/日)、ランソプラゾール (15mg/kg/日以上) を 4 週間併用経口投与した試験、及びイヌにアモキシシリン (500mg/kg/日)、ランソプラゾール (100mg/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。 2) 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、クラリスロマイシン等の抗生物質の服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼気試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼気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 週間以降の時点で実施することが望ましい。	9. その他の注意 1) ラットにアモキシシリン (2000mg/kg/日)、ランソプラゾール (15mg/kg/日以上) を 4 週間併用経口投与した試験、及びイヌにアモキシシリン (500mg/kg/日)、ランソプラゾール (100mg/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。 2) 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、クラリスロマイシン等の抗生物質の服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼気試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼気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 週間以降の時点で実施することが望ましい。

設 定 根 拠
既承認のアモキシシリンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。

1.8.3.3 アモキシシリン（パセトシン[®]細粒）「使用上の注意（案）」

改 訂 前（現 行）	改 訂 後（下線部：変更箇所）																		
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1) 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者 2) 伝染性単核症のある患者〔発疹の発現頻度を高めるおそれがある。〕	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1) 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者 2) 伝染性単核症のある患者〔発疹の発現頻度を高めるおそれがある。〕																		
【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】 本剤の成分又はペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者	【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】 本剤の成分又はペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者																		
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者 2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者 3) 高度の腎障害のある患者〔高い血中濃度が持続することがある。〕 4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 5) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者〔ビタミン K 欠乏症状があらわれることがある。〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者 2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者 3) 高度の腎障害のある患者〔高い血中濃度が持続することがある。〕 4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 5) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者〔ビタミン K 欠乏症状があらわれることがある。〕																		
2. 重要な基本的注意 1) ショックがあらわれることがあるので、十分な問診を行うこと。 2) 本剤を胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる際には、クラリスロマイシン及びランソプラゾール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事項を必ず確認すること。	2. 重要な基本的注意 1) ショックがあらわれることがあるので、十分な問診を行うこと。 2) 本剤を胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる際には、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター（<u>ランソプラゾール又はラベプラゾールナトリウム</u>）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事項を必ず確認すること。																		
3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ワルファリンカリウム</td><td>ワルファリンカリウムの作用が増強されるおそれがある。ただし、本剤に関する症例報告はない。</td><td>腸内細菌によるビタミン K の産生を抑制することがある。</td></tr><tr><td>経口避妊薬</td><td>経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。</td><td>腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。</td></tr></table>	薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用が増強されるおそれがある。ただし、本剤に関する症例報告はない。	腸内細菌によるビタミン K の産生を抑制することがある。	経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。	腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ワルファリンカリウム</td><td>ワルファリンカリウムの作用が増強されるおそれがある。ただし、本剤に関する症例報告はない。</td><td>腸内細菌によるビタミン K の産生を抑制することがある。</td></tr><tr><td>経口避妊薬</td><td>経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。</td><td>腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。</td></tr></table>	薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用が増強されるおそれがある。ただし、本剤に関する症例報告はない。	腸内細菌によるビタミン K の産生を抑制することがある。	経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。	腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																	
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用が増強されるおそれがある。ただし、本剤に関する症例報告はない。	腸内細菌によるビタミン K の産生を抑制することがある。																	
経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。	腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。																	
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																	
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用が増強されるおそれがある。ただし、本剤に関する症例報告はない。	腸内細菌によるビタミン K の産生を抑制することがある。																	
経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。	腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。																	

設 定 根 拠
既承認のアモキシシリンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。
既承認のアモキシシリンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。
既承認のアモキシシリンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。
本剤をクラリスロマイシン，ラベプラゾールナトリウムと併用してヘリコバクター・ピロリの除菌に用いる場合，各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確認しておく必要があるため，2) の項の記載にラベプラゾールナトリウムを追加した。
既承認のアモキシシリンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。

改 訂 前 (現 行)	改 訂 後 (下線部：変更箇所)
4. 副作用 [ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症] カプセル、細粒による承認時及び1977年12月までの副作用頻度調査において、19,052例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は997例(発現率5.2%)で、1,245件であった。 主な副作用は胃腸障害898件(4.7%)、発疹等の皮膚症状281件(1.5%)、口内炎・舌炎等15件(0.08%)等であった。 [胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症] ● アモキシシリン、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合 承認時までに国内で行われた試験では430例中217例(50.5%)に、外国で行われた試験では548例中179例(32.7%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。	4. 副作用 [ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症] カプセル、細粒による承認時及び1977年12月までの副作用頻度調査において、19,052例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は997例(発現率5.2%)で、1,245件であった。 主な副作用は胃腸障害898件(4.7%)、発疹等の皮膚症状281件(1.5%)、口内炎・舌炎等15件(0.08%)等であった。 [胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症] ● アモキシシリン、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合 承認時までに国内で行われた試験では430例中217例(50.5%)に、外国で行われた試験では548例中179例(32.7%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。 ● <u>アモキシシリン、クラリスロマイシン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合</u> <u>承認時までに国内で行われた試験では508例中205例(40.4%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。</u>
1) 重大な副作用 (1) ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、頭痛、関節痛、皮膚や粘膜の紅斑・水疱、皮膚の緊張感・灼熱感・疼痛等の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) 重篤な顆粒球減少があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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) 黄疸又はAST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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) 急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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) 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。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し、適切な処置を行うこと。	1) 重大な副作用 (1) ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、頭痛、関節痛、皮膚や粘膜の紅斑・水疱、皮膚の緊張感・灼熱感・疼痛等の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) 重篤な顆粒球減少があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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) 黄疸又はAST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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) 急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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) 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。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し、適切な処置を行うこと。

設 定 根 拠

今回の承認事項一部変更承認申請に際して実施した国内臨床第Ⅲ相試験において、副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた症例が 508 例中 205 例（40.4%）であったため、その旨の記載を既承認の効能・効果，用法・用量と分けて追加した。

既承認のアモキシシリンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。なお、今回の承認事項一部変更承認申請に際して実施した国内臨床第Ⅲ相試験において、重篤な副作用は認められなかった。

改 訂 前 (現 行)				改 訂 後 (下線部：変更箇所)			
2) その他の副作用 [ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症] 下記のような副作用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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。				2) その他の副作用 [ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症] 下記のような副作用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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。			
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明		0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹	痒疹、発熱		過敏症	発疹	痒疹、発熱	
血 液		好酸球増多		血 液		好酸球増多	
消化器	食欲不振、下痢、 悪心・嘔吐、 腹痛、消化不良			消化器	食欲不振、下痢、 悪心・嘔吐、 腹痛、消化不良		
菌交代症		口内炎、 カンジダ症		菌交代症		口内炎、 カンジダ症	
ビタミン 欠乏症			ビタミン K 欠乏 症状 (低プロト ロンビン血症、 出血傾向等)、 ビタミン B 欠乏 症状 (舌炎、口 内炎、食欲不振、 神経炎等)	ビタミン 欠乏症			ビタミン K 欠乏 症状 (低プロト ロンビン血症、 出血傾向等)、 ビタミン B 欠乏 症状 (舌炎、口 内炎、食欲不振、 神経炎等)
その他		頭痛、 めまい、 耳鳴	梅毒患者の場合： ヤーリッシュ・ヘ ルクスハイマー反 応 (発熱、全身 倦怠感、頭痛等 の発現、病変部 の悪化)	その他		頭痛、 めまい、 耳鳴	梅毒患者の場合： ヤーリッシュ・ヘ ルクスハイマー反 応 (発熱、全身 倦怠感、頭痛等 の発現、病変部 の悪化)
[胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ ピロリ感染症] (アモキシシリン、クラリスロマイシン及びランソ プラゾール併用の場合) 下記のような副作用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適切な処置を行うこと。 なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。				[胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ ピロリ感染症] 下記のような副作用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適切な処置を行うこと。 なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。			
	5%以上	1～5%未満	1%未満		5%以上	1～5%未満	1%未満
過敏症		発疹	痒疹	過敏症		発疹	痒疹
精神神経系			頭痛、眠気、 めまい、不眠、 しびれ感、 うつ状態	精神神経系			頭痛、しびれ感、 眠気、めまい、 不眠、うつ状態
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	消化器	下痢 (14.0%)、 軟便 (11.8%)	味覚異常、 腹部膨満感、 腹痛、便秘	悪心、口内炎、 口渇、舌炎、 胸やけ、 胃食道逆流、 嘔吐、食欲不振
血 液*		好中球減少、 好酸球増多、 白血球増多、 貧血	血小板減少	血 液*		好中球減少、 好酸球増多、 貧血	白血球増多、 血小板減少
肝 臓*		AST (GOT)、 ALT (GPT)、 Al-P、LDH、 γ-GTP、 ビリルビンの 上昇		肝 臓*		AST (GOT) 上昇、 ALT (GPT) 上昇、 LDH 上昇、 γ-GTP 上 昇、Al-P 上 昇	ビリルビン上昇
* 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。				* 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。			

設 定 根 拠

今回の承認事項一部変更承認申請に際して実施した国内臨床第Ⅲ相試験において認められた副作用（508 例中 205 例）を胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症の副作用に加え，記載を整備した。

改訂前（現行）	改訂後（下線部：変更箇所）																																		
2) その他の副作用 〔胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症〕（つづき） <table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>トリグリセライド、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</td><td>倦怠感</td></tr></table> なお、クラリスロマイシン及びランソプラゾールとの併用の場合において、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。 <table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td></tr><tr><td>消化器</td><td>下痢（13.7%）、味覚異常（9.9%）</td><td>悪心、口内炎、舌炎</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>頭痛、めまい、臆モニア症</td></tr></table>		5%以上	1～5%未満	1%未満	その他		トリグリセライド、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		5%以上	1～5%未満	消化器	下痢（13.7%）、味覚異常（9.9%）	悪心、口内炎、舌炎	その他		頭痛、めまい、臆モニア症	2) その他の副作用 〔胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症〕（つづき） <table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>トリグリセライド上昇、尿蛋白陽性、総コレステロール上昇・低下、尿糖陽性</td><td>尿酸上昇、倦怠感、熱感、浮腫、動悸、<u>血圧上昇</u></td></tr></table> なお、クラリスロマイシン及びランソプラゾールとの併用の場合において、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。 <table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td></tr><tr><td>消化器</td><td>下痢（13.7%）、味覚異常（9.9%）</td><td>悪心、口内炎、舌炎</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>頭痛、めまい、臆モニア症</td></tr></table>		5%以上	1～5%未満	1%未満	その他		トリグリセライド上昇、尿蛋白陽性、総コレステロール上昇・低下、尿糖陽性	尿酸上昇、倦怠感、熱感、浮腫、動悸、 <u>血圧上昇</u>		5%以上	1～5%未満	消化器	下痢（13.7%）、味覚異常（9.9%）	悪心、口内炎、舌炎	その他		頭痛、めまい、臆モニア症
	5%以上	1～5%未満	1%未満																																
その他		トリグリセライド、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																																
	5%以上	1～5%未満																																	
消化器	下痢（13.7%）、味覚異常（9.9%）	悪心、口内炎、舌炎																																	
その他		頭痛、めまい、臆モニア症																																	
	5%以上	1～5%未満	1%未満																																
その他		トリグリセライド上昇、尿蛋白陽性、総コレステロール上昇・低下、尿糖陽性	尿酸上昇、倦怠感、熱感、浮腫、動悸、 <u>血圧上昇</u>																																
	5%以上	1～5%未満																																	
消化器	下痢（13.7%）、味覚異常（9.9%）	悪心、口内炎、舌炎																																	
その他		頭痛、めまい、臆モニア症																																	
5. 高齢者への投与 高齢者には、次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 1) 高齢者では生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。 2) 高齢者ではビタミン K 欠乏による出血傾向があらわれることがある。	5. 高齢者への投与 高齢者には、次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 1) 高齢者では生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。 2) 高齢者ではビタミン K 欠乏による出血傾向があらわれることがある。																																		
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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、臍帯血、羊水へ移行することが報告されている。なお、動物試験（ラット）において、アモキシシリン（500mg/kg/日）、クラリスロマイシン（160mg/kg/日）及びランソプラゾール（50mg/kg/日）を併用投与すると、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) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせることが望ましい。〔母乳中へ移行することが報告されている。（「薬物動態」の項参照）〕	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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、臍帯血、羊水へ移行することが報告されている。なお、動物試験（ラット）において、アモキシシリン（500mg/kg/日）、クラリスロマイシン（160mg/kg/日）及びランソプラゾール（50mg/kg/日）を併用投与すると、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。<u>また、ラットにアモキシシリン（400mg/kg/日以上）、クラリスロマイシン（50mg/kg/日以上）及びラベプラゾールナトリウム（25mg/kg/日）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。</u>〕 2) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせることが望ましい。〔母乳中へ移行することが報告されている。（「薬物動態」の項参照）〕																																		
7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。																																		

設 定 根 拠

既承認のアモキシシリンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。なお、今回の承認事項一部変更承認申請に際して実施した国内臨床第Ⅲ相試験において、高齢者での副作用発現率は33.82%（23例/68例）であった（非高齢者での副作用発現率は41.36%：182例/440例）。高齢者での主な副作用は下痢，味覚異常等の消化器症状であった。

本剤とクラリスロマイシン，ラベプラゾールナトリウム併用によるラット4週間反復投与毒性試験で、雌において栄養状態の悪化に基づくと考えられる筋症や一般状態の変化が認められたことから、注意喚起を図るために本項の1)に追記した。なお、今回の承認事項一部変更承認申請に際して実施した国内臨床第Ⅲ相試験において、妊婦，産婦，授乳婦への本剤の投与は行っていない。

既承認のアモキシシリンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。なお、今回の承認事項一部変更承認申請に際して実施した国内臨床第Ⅲ相試験において、小児への本剤の投与は行っていない。

改 訂 前 (現 行)	改 訂 後 (下線部：変更箇所)
8. その他の注意 1) ラットにアモキシシリン (2000mg/kg/日)、ランソプラゾール (15mg/kg/日以上) を 4 週間併用経口投与した試験、及びイヌにアモキシシリン (500mg/kg/日)、ランソプラゾール (100mg/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。 2) 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、クラリスロマイシン等の抗生物質の服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼気試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼気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 週間以降の時点で実施することが望ましい。	8. その他の注意 1) ラットにアモキシシリン (2000mg/kg/日)、ランソプラゾール (15mg/kg/日以上) を 4 週間併用経口投与した試験、及びイヌにアモキシシリン (500mg/kg/日)、ランソプラゾール (100mg/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。 2) 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、クラリスロマイシン等の抗生物質の服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼気試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼気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 週間以降の時点で実施することが望ましい。

設 定 根 拠
既承認のアモキシシリンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。

1.8.3.4 アモキシシリン（アモペニキシン®カプセル 250）「使用上の注意（案）」

改訂前（現行）	改訂後（下線部：変更箇所）																		
禁忌（次の患者には投与しないこと） 1. 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者 2. 伝染性単核症の患者〔発疹の発現頻度を高めるおそれがある。〕	禁忌（次の患者には投与しないこと） 1. 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者 2. 伝染性単核症の患者〔発疹の発現頻度を高めるおそれがある。〕																		
原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること） 本剤の成分又はペニシリン系抗生物質に対し、過敏症の既往歴のある患者	原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること） 本剤の成分又はペニシリン系抗生物質に対し、過敏症の既往歴のある患者																		
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) セフェム系抗生物質に対し、過敏症の既往歴のある患者 2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者 3) 高度の腎障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照） 4) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者〔ビタミン K 欠乏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。〕 5) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) セフェム系抗生物質に対し、過敏症の既往歴のある患者 2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者 3) 高度の腎障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照） 4) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者〔ビタミン K 欠乏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。〕 5) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）																		
2. 重要な基本的注意 1) ショックがあらわれるおそれがあるので、十分な問診を行うこと。 2) 本剤を胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる際には、クラリスロマイシン、ランソプラゾール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。	2. 重要な基本的注意 1) ショックがあらわれるおそれがあるので、十分な問診を行うこと。 2) 本剤を胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる際には、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター（ <u>ランソプラゾール又はラベプラゾールナトリウム</u> ）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 併用注意（併用に注意すること）	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）																		
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>クマリン系抗凝血剤・ワルファリン</td><td>ワルファリンの作用が増強されるおそれがある。ただし、本剤に関する症例報告はない。</td><td>本剤は、腸内細菌叢を変化させ、ビタミン K の産生を抑制すると考えられる。</td></tr><tr><td>経口避妊薬</td><td>経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。</td><td>本剤は、腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	クマリン系抗凝血剤・ワルファリン	ワルファリンの作用が増強されるおそれがある。ただし、本剤に関する症例報告はない。	本剤は、腸内細菌叢を変化させ、ビタミン K の産生を抑制すると考えられる。	経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。	本剤は、腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>クマリン系抗凝血剤・ワルファリン</td><td>ワルファリンの作用が増強されるおそれがある。ただし、本剤に関する症例報告はない。</td><td>本剤は、腸内細菌叢を変化させ、ビタミン K の産生を抑制すると考えられる。</td></tr><tr><td>経口避妊薬</td><td>経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。</td><td>本剤は、腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	クマリン系抗凝血剤・ワルファリン	ワルファリンの作用が増強されるおそれがある。ただし、本剤に関する症例報告はない。	本剤は、腸内細菌叢を変化させ、ビタミン K の産生を抑制すると考えられる。	経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。	本剤は、腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																	
クマリン系抗凝血剤・ワルファリン	ワルファリンの作用が増強されるおそれがある。ただし、本剤に関する症例報告はない。	本剤は、腸内細菌叢を変化させ、ビタミン K の産生を抑制すると考えられる。																	
経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。	本剤は、腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。																	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																	
クマリン系抗凝血剤・ワルファリン	ワルファリンの作用が増強されるおそれがある。ただし、本剤に関する症例報告はない。	本剤は、腸内細菌叢を変化させ、ビタミン K の産生を抑制すると考えられる。																	
経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。	本剤は、腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。																	

設 定 根 拠
既承認のアモキシシリンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。
既承認のアモキシシリンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。
既承認のアモキシシリンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。
本剤をクラリスロマイシン，ラベプラゾールナトリウムと併用してヘリコバクター・ピロリの除菌に用いる場合，各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確認しておく必要があるため，2) の項の記載にラベプラゾールナトリウムを追加した。
既承認のアモキシシリンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。

改 訂 前 (現 行)	改 訂 後 (下線部：変更箇所)
4. 副作用 本剤は、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。	4. 副作用 本剤は、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 ●アモキシシリン、クラリスロマイシン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合 <u>承認時まで国内で行われた試験では 508 例中 205 例 (40.4%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。</u>
1) 重大な副作用 (頻度不明) (1) ショック ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) アナフィラキシー様症状 (呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等) アナフィラキシー様症状 (呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等) 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。 (3) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、頭痛、関節痛、皮膚や粘膜の紅斑・水疱、皮膚の緊張感・灼熱感・疼痛等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) 顆粒球減少 顆粒球減少があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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) 肝障害 黄疸、AST (GOT) ・ALT (GPT) 上昇等があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (6) 急性腎不全等の重篤な腎障害 急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。 (7) 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。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し、適切な処置を行うこと。	1) 重大な副作用 (頻度不明) (1) ショック ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) アナフィラキシー様症状 (呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等) アナフィラキシー様症状 (呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等) 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。 (3) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、頭痛、関節痛、皮膚や粘膜の紅斑・水疱、皮膚の緊張感・灼熱感・疼痛等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) 顆粒球減少 顆粒球減少があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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) 肝障害 黄疸、AST (GOT) ・ALT (GPT) 上昇等があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (6) 急性腎不全等の重篤な腎障害 急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。 (7) 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。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し、適切な処置を行うこと。

設 定 根 拠

今回の承認事項一部変更承認申請に際して実施した国内臨床第Ⅲ相試験において、副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた症例が 508 例中 205 例（40.4%）であったため、その旨の記載を追加した。

既承認のアモキシシリンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。

改 訂 前 (現 行)	改 訂 後 (下線部：変更箇所)																																																																								
2) その他の副作用 (1) ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症の場合 <table border="1"> <tr> <th>種類\頻度</th><th>頻度不明</th></tr> <tr> <td>過 敏 症^(注1)</td><td>発熱、発疹、蕁麻疹</td></tr> <tr> <td>血 液</td><td>好酸球増多、貧血</td></tr> <tr> <td>肝 臓</td><td>AST (GOT)・ALT (GPT) 上昇</td></tr> <tr> <td>消 化 器</td><td>下痢、悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛</td></tr> <tr> <td>菌 交 代 症</td><td>口内炎、カンジダ症</td></tr> <tr> <td>ビ タ ミ ン 欠 乏 症</td><td>ビタミン K 欠乏症状 (低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミン B 群欠乏症状 (舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)</td></tr> <tr> <td>そ の 他</td><td>梅毒患者において、ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応 (発熱、全身倦怠感、頭痛等の発現、病変部の増悪) が起こることがある。</td></tr> </table> 注1) 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。 (2) 胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症の場合 <table border="1"> <tr> <th>種類\頻度</th><th>頻度不明</th></tr> <tr> <td>消 化 器</td><td>軟便、下痢、便秘、腹痛、腹部膨満感、悪心、嘔吐、胃食道逆流、食欲不振、胸やけ、口内炎、舌炎、口渇、味覚異常</td></tr> <tr> <td>肝 臓^(注2)</td><td>AST (GOT)・ALT (GPT)・Al-P・LDH・γ-GTP・ビリルビン上昇</td></tr> <tr> <td>血 液^(注2)</td><td>好中球減少、好酸球増多、白血球増多、貧血、血小板減少</td></tr> <tr> <td>過 敏 症^(注3)</td><td>発疹、そう痒</td></tr> <tr> <td>精神神経系</td><td>頭痛、眠気、めまい、不眠、しびれ感、うつ状態</td></tr> <tr> <td>そ の 他</td><td>トリグリセライド上昇、尿酸上昇、総コレステロール上昇・低下、尿蛋白陽性、尿糖陽性、倦怠感</td></tr> </table> 注2) 観察を十分に行い、このような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3) 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。 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) は次の通りである。 <table border="1"> <tr> <th></th><th>症 状</th></tr> <tr> <td>消 化 器</td><td>下痢、口内炎、舌炎、悪心、味覚異常</td></tr> <tr> <td>そ の 他</td><td>頭痛、めまい、膣モニリア症</td></tr> </table>	種類\頻度	頻度不明	過 敏 症 ^(注1)	発熱、発疹、蕁麻疹	血 液	好酸球増多、貧血	肝 臓	AST (GOT)・ALT (GPT) 上昇	消 化 器	下痢、悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛	菌 交 代 症	口内炎、カンジダ症	ビ タ ミ ン 欠 乏 症	ビタミン K 欠乏症状 (低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミン B 群欠乏症状 (舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)	そ の 他	梅毒患者において、ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応 (発熱、全身倦怠感、頭痛等の発現、病変部の増悪) が起こることがある。	種類\頻度	頻度不明	消 化 器	軟便、下痢、便秘、腹痛、腹部膨満感、悪心、嘔吐、胃食道逆流、食欲不振、胸やけ、口内炎、舌炎、口渇、味覚異常	肝 臓 ^(注2)	AST (GOT)・ALT (GPT)・Al-P・LDH・γ-GTP・ビリルビン上昇	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	過 敏 症 ^(注3)	発疹、そう痒	精神神経系	頭痛、眠気、めまい、不眠、しびれ感、うつ状態	そ の 他	トリグリセライド上昇、尿酸上昇、総コレステロール上昇・低下、尿蛋白陽性、尿糖陽性、倦怠感		症 状	消 化 器	下痢、口内炎、舌炎、悪心、味覚異常	そ の 他	頭痛、めまい、膣モニリア症	2) その他の副作用 (1) ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症の場合 <table border="1"> <tr> <th>種類\頻度</th><th>頻度不明</th></tr> <tr> <td>過 敏 症^(注1)</td><td>発熱、発疹、蕁麻疹</td></tr> <tr> <td>血 液</td><td>好酸球増多、貧血</td></tr> <tr> <td>肝 臓</td><td>AST (GOT)・ALT (GPT) 上昇</td></tr> <tr> <td>消 化 器</td><td>下痢、悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛</td></tr> <tr> <td>菌 交 代 症</td><td>口内炎、カンジダ症</td></tr> <tr> <td>ビ タ ミ ン 欠 乏 症</td><td>ビタミン K 欠乏症状 (低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミン B 群欠乏症状 (舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)</td></tr> <tr> <td>そ の 他</td><td>梅毒患者において、ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応 (発熱、全身倦怠感、頭痛等の発現、病変部の増悪) が起こることがある。</td></tr> </table> 注1) 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。 (2) 胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症の場合 <table border="1"> <tr> <th>種類\頻度</th><th>頻度不明</th></tr> <tr> <td>消 化 器</td><td>下痢、軟便、便秘、腹痛、腹部膨満感、悪心、嘔吐、胃食道逆流、食欲不振、胸やけ、口内炎、舌炎、口渇、味覚異常</td></tr> <tr> <td>肝 臓^(注2)</td><td>AST (GOT)・ALT (GPT)・Al-P・LDH・γ-GTP・ビリルビン上昇</td></tr> <tr> <td>血 液^(注2)</td><td>好中球減少、好酸球増多、白血球増多、貧血、血小板減少</td></tr> <tr> <td>過 敏 症^(注3)</td><td>発疹、そう痒</td></tr> <tr> <td>精神神経系</td><td>頭痛、眠気、めまい、不眠、しびれ感、うつ状態</td></tr> <tr> <td>そ の 他</td><td>トリグリセライド上昇、尿酸上昇、総コレステロール上昇・低下、尿蛋白陽性、尿糖陽性、倦怠感、熱感、浮腫、動悸、血圧上昇</td></tr> </table> 注2) 観察を十分に行い、このような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3) 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。 なお、<u>クラリスロマイシン及びランソプラゾールの併用の場合において、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) は次の通りである。</u> <table border="1"> <tr> <th></th><th>症 状</th></tr> <tr> <td>消 化 器</td><td>下痢、口内炎、舌炎、悪心、味覚異常</td></tr> <tr> <td>そ の 他</td><td>頭痛、めまい、膣モニリア症</td></tr> </table>	種類\頻度	頻度不明	過 敏 症 ^(注1)	発熱、発疹、蕁麻疹	血 液	好酸球増多、貧血	肝 臓	AST (GOT)・ALT (GPT) 上昇	消 化 器	下痢、悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛	菌 交 代 症	口内炎、カンジダ症	ビ タ ミ ン 欠 乏 症	ビタミン K 欠乏症状 (低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミン B 群欠乏症状 (舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)	そ の 他	梅毒患者において、ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応 (発熱、全身倦怠感、頭痛等の発現、病変部の増悪) が起こることがある。	種類\頻度	頻度不明	消 化 器	下痢、軟便、便秘、腹痛、腹部膨満感、悪心、嘔吐、胃食道逆流、食欲不振、胸やけ、口内炎、舌炎、口渇、味覚異常	肝 臓 ^(注2)	AST (GOT)・ALT (GPT)・Al-P・LDH・γ-GTP・ビリルビン上昇	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	過 敏 症 ^(注3)	発疹、そう痒	精神神経系	頭痛、眠気、めまい、不眠、しびれ感、うつ状態	そ の 他	トリグリセライド上昇、尿酸上昇、総コレステロール上昇・低下、尿蛋白陽性、尿糖陽性、倦怠感、熱感、浮腫、動悸、血圧上昇		症 状	消 化 器	下痢、口内炎、舌炎、悪心、味覚異常	そ の 他	頭痛、めまい、膣モニリア症
種類\頻度	頻度不明																																																																								
過 敏 症 ^(注1)	発熱、発疹、蕁麻疹																																																																								
血 液	好酸球増多、貧血																																																																								
肝 臓	AST (GOT)・ALT (GPT) 上昇																																																																								
消 化 器	下痢、悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛																																																																								
菌 交 代 症	口内炎、カンジダ症																																																																								
ビ タ ミ ン 欠 乏 症	ビタミン K 欠乏症状 (低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミン B 群欠乏症状 (舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)																																																																								
そ の 他	梅毒患者において、ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応 (発熱、全身倦怠感、頭痛等の発現、病変部の増悪) が起こることがある。																																																																								
種類\頻度	頻度不明																																																																								
消 化 器	軟便、下痢、便秘、腹痛、腹部膨満感、悪心、嘔吐、胃食道逆流、食欲不振、胸やけ、口内炎、舌炎、口渇、味覚異常																																																																								
肝 臓 ^(注2)	AST (GOT)・ALT (GPT)・Al-P・LDH・γ-GTP・ビリルビン上昇																																																																								
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																																																																								
過 敏 症 ^(注3)	発疹、そう痒																																																																								
精神神経系	頭痛、眠気、めまい、不眠、しびれ感、うつ状態																																																																								
そ の 他	トリグリセライド上昇、尿酸上昇、総コレステロール上昇・低下、尿蛋白陽性、尿糖陽性、倦怠感																																																																								
	症 状																																																																								
消 化 器	下痢、口内炎、舌炎、悪心、味覚異常																																																																								
そ の 他	頭痛、めまい、膣モニリア症																																																																								
種類\頻度	頻度不明																																																																								
過 敏 症 ^(注1)	発熱、発疹、蕁麻疹																																																																								
血 液	好酸球増多、貧血																																																																								
肝 臓	AST (GOT)・ALT (GPT) 上昇																																																																								
消 化 器	下痢、悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛																																																																								
菌 交 代 症	口内炎、カンジダ症																																																																								
ビ タ ミ ン 欠 乏 症	ビタミン K 欠乏症状 (低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミン B 群欠乏症状 (舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)																																																																								
そ の 他	梅毒患者において、ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応 (発熱、全身倦怠感、頭痛等の発現、病変部の増悪) が起こることがある。																																																																								
種類\頻度	頻度不明																																																																								
消 化 器	下痢、軟便、便秘、腹痛、腹部膨満感、悪心、嘔吐、胃食道逆流、食欲不振、胸やけ、口内炎、舌炎、口渇、味覚異常																																																																								
肝 臓 ^(注2)	AST (GOT)・ALT (GPT)・Al-P・LDH・γ-GTP・ビリルビン上昇																																																																								
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																																																																								
過 敏 症 ^(注3)	発疹、そう痒																																																																								
精神神経系	頭痛、眠気、めまい、不眠、しびれ感、うつ状態																																																																								
そ の 他	トリグリセライド上昇、尿酸上昇、総コレステロール上昇・低下、尿蛋白陽性、尿糖陽性、倦怠感、熱感、浮腫、動悸、血圧上昇																																																																								
	症 状																																																																								
消 化 器	下痢、口内炎、舌炎、悪心、味覚異常																																																																								
そ の 他	頭痛、めまい、膣モニリア症																																																																								
5. 高齢者への投与 次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。 1) 高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすい。 2) 高齢者ではビタミン K 欠乏による出血傾向があらわれることがある。	5. 高齢者への投与 次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。 1) 高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすい。 2) 高齢者ではビタミン K 欠乏による出血傾向があらわれることがある。																																																																								

設 定 根 拠

今回の承認事項一部変更承認申請に際して実施した国内臨床第Ⅲ相試験において認められた副作用（508 例中 205 例）を胃潰瘍・十二指腸におけるヘリコバクター・ピロリ感染症の副作用に加え、記載を整備した。

既承認のアモキシシリンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。

改 訂 前 (現 行)	改 訂 後 (下線部：変更箇所)
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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物試験（ラット）において、アモキシシリン（500mg/kg/日）、クラリスロマイシン（160mg/kg/日）及びランソプラゾール（50mg/kg/日）を併用投与すると、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。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕	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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物試験（ラット）において、アモキシシリン（500mg/kg/日）、クラリスロマイシン（160mg/kg/日）及びランソプラゾール（50mg/kg/日）を併用投与すると、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。<u>また、ラットにアモキシシリン（400mg/kg/日以上）、クラリスロマイシン（50mg/kg/日以上）及びラベプラゾールナトリウム（25mg/kg/日）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。</u>〕 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。〔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 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児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 薬剤交付時 PTP包装の薬剤は、PTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕	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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕
9. その他の注意 1) ラットにアモキシシリン（2,000mg/kg/日）、ランソプラゾール（15mg/kg/日以上）を4週間併用経口投与した試験、及びイヌにアモキシシリン（500mg/kg/日）、ランソプラゾール（100mg/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。 2) 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、クラリスロマイシン等の抗生物質の服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼気試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼気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。	9. その他の注意 1) ラットにアモキシシリン（2,000mg/kg/日）、ランソプラゾール（15mg/kg/日以上）を4週間併用経口投与した試験、及びイヌにアモキシシリン（500mg/kg/日）、ランソプラゾール（100mg/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。 2) 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、クラリスロマイシン等の抗生物質の服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼気試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼気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。

設 定 根 拠

本剤とクラリスロマイシン，ラベプラゾールナトリウム併用によるラット 4 週間反復投与毒性試験で，雌において栄養状態の悪化に基づくと考えられる筋症や一般状態の変化が認められたことから，注意喚起を図るために本項の 1) に追記した。

既承認のアモキシシリンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。

既承認のアモキシシリンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。

既承認のアモキシシリンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。

1.8.3.5 アモキシシリン（サワシリン[®]カプセル，同細粒，同錠 250）「使用上の注意（案）」

改 訂 前（現 行）			改 訂 後（下線部：変更箇所）		
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者 (2) 伝染性単核症の患者〔発疹の発現頻度を高めるおそれがある．〕			【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者 (2) 伝染性単核症の患者〔発疹の発現頻度を高めるおそれがある．〕		
【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが，特に必要とする場合には慎重に投与すること）】 本剤の成分又はペニシリン系抗生物質に対し，過敏症の既往歴のある患者			【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが，特に必要とする場合には慎重に投与すること）】 本剤の成分又はペニシリン系抗生物質に対し，過敏症の既往歴のある患者		
1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) セフェム系抗生物質に対し，過敏症の既往歴のある患者 (2) 本人又は両親，兄弟に気管支喘息，発疹，蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者 (3) 高度の腎障害のある患者（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉及び「薬物動態」の項参照） (4) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者，全身状態の悪い患者〔ビタミンK欠乏症状があらわれることがあるので，観察を十分に行うこと．〕 (5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）			1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) セフェム系抗生物質に対し，過敏症の既往歴のある患者 (2) 本人又は両親，兄弟に気管支喘息，発疹，蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者 (3) 高度の腎障害のある患者（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉及び「薬物動態」の項参照） (4) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者，全身状態の悪い患者〔ビタミンK欠乏症状があらわれることがあるので，観察を十分に行うこと．〕 (5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）		
2.重要な基本的注意 (1) ショックがあらわれるおそれがあるので，十分な問診を行うこと． (2) 本剤を胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる際には，クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター（ランソプラゾール又はオメプラゾール）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．			2.重要な基本的注意 (1) ショックがあらわれるおそれがあるので，十分な問診を行うこと． (2) 本剤を胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる際には，クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター（ランソプラゾール， <u>オメプラゾール又はラベプラゾールナトリウム</u> ）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 併用注意（併用に注意すること）			3.相互作用 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン カリウム	ワルファリンカリウムの作用が増強されるおそれがある。ただし，本剤に関する症例報告はない。	腸内細菌によるビタミンKの産生を抑制することがある。	ワルファリン カリウム	ワルファリンカリウムの作用が増強されるおそれがある。ただし，本剤に関する症例報告はない。	腸内細菌によるビタミンKの産生を抑制することがある。
経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。	腸内細菌叢を変化させ，経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられている。	経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。	腸内細菌叢を変化させ，経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられている。

設 定 根 拠
既承認のアモキシシリンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。
既承認のアモキシシリンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。
既承認のアモキシシリンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。
本剤をクラリスロマイシン，ラベプラゾールナトリウムと併用してヘリコバクター・ピロリの除菌に用いる場合，各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確認しておく必要があるため，2) の項の記載にラベプラゾールナトリウムを追加した。
既承認のアモキシシリンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。

改 訂 前 (現 行)	改 訂 後 (下線部：変更箇所)
4.副作用 〈ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症〉 総症例 29,373 例(カプセル, 細粒)中 1,888 例(6.4%)に、臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主なものは、下痢・軟便 595 例(2.0%)、食欲不振 513 例(1.7%)、発疹 472 例(1.6%)、悪心・嘔吐 367 例(1.2%)等の自己覚的副作用とトランスアミナーゼ上昇 14 例(0.05%)等の臨床検査値の異常変動であった。 (年次報告終了時：1977 年 12 月) 〈胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症〉 ● アモキシシリン、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合 承認時までに国内で行われた試験では 430 例中 217 例(50.5%)に、外国で行われた試験では 548 例中 179 例(32.7%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められている。 (効能・効果追加時：2000 年 9 月) ● アモキシシリン、クラリスロマイシン及びオメプラゾール併用の場合 承認時までに国内で行われた試験では 225 例中 138 例(61.3%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められている。 (用法・用量追加時：2002 年 4 月)	4.副作用 〈ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症〉 総症例 29,373 例(カプセル, 細粒)中 1,888 例(6.4%)に、臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主なものは、下痢・軟便 595 例(2.0%)、食欲不振 513 例(1.7%)、発疹 472 例(1.6%)、悪心・嘔吐 367 例(1.2%)等の自己覚的副作用とトランスアミナーゼ上昇 14 例(0.05%)等の臨床検査値の異常変動であった。 (年次報告終了時：1977 年 12 月) 〈胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症〉 ● アモキシシリン、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合 承認時までに国内で行われた試験では 430 例中 217 例(50.5%)に、外国で行われた試験では 548 例中 179 例(32.7%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められている。 (効能・効果追加時：2000 年 9 月) ● アモキシシリン、クラリスロマイシン及びオメプラゾール併用の場合 承認時までに国内で行われた試験では 225 例中 138 例(61.3%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められている。 (用法・用量追加時：2002 年 4 月) ● アモキシシリン、クラリスロマイシン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合 承認時までに国内で行われた試験では 508 例中 205 例(40.4%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められている。 (用法・用量追加時：●年●月)
(1)重大な副作用 1) ショック：ショック(0.1%未満)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) アナフィラキシー様症状：アナフィラキシー様症状(呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)(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。 3) 皮膚障害：皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群, 0.1%未満)、中毒性表皮壊死症(Lyell 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、発熱、頭痛、関節痛、皮膚や粘膜の紅斑・水疱、皮膚の緊張感・灼熱感・疼痛等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) 血液障害：顆粒球減少(0.1%未満)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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) 肝障害：黄疸(0.1%未満)、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇(各 0.1%未満)等があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。	(1)重大な副作用 1) ショック：ショック(0.1%未満)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) アナフィラキシー様症状：アナフィラキシー様症状(呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)(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。 3) 皮膚障害：皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群, 0.1%未満)、中毒性表皮壊死症(Lyell 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、発熱、頭痛、関節痛、皮膚や粘膜の紅斑・水疱、皮膚の緊張感・灼熱感・疼痛等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) 血液障害：顆粒球減少(0.1%未満)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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) 肝障害：黄疸(0.1%未満)、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇(各 0.1%未満)等があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。

設 定 根 拠

今回の承認事項一部変更承認申請に際して実施した国内臨床第Ⅲ相試験において、副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた症例が 508 例中 205 例（40.4%）であったため、その旨の記載を既承認の効能・効果，用法・用量と分けて追加した。

既承認のアモキシシリンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。なお、今回の承認事項一部変更承認申請に際して実施した国内臨床第Ⅲ相試験において、重篤な副作用は認められなかった。

改訂前（現行）	改訂後（下線部：変更箇所）																																																																																																		
(1)重大な副作用(つづき) 6)腎障害：急性腎不全等の重篤な腎障害（0.1%未満）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。 7)大腸炎：偽膜性大腸炎、出血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。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し、適切な処置を行うこと。	(1)重大な副作用(つづき) 6)腎障害：急性腎不全等の重篤な腎障害（0.1%未満）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。 7)大腸炎：偽膜性大腸炎、出血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。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し、適切な処置を行うこと。																																																																																																		
(2)その他の副作用 〈ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症の場合〉 <table><tr><td></td><td>0.1～5%未満</td><td>0.1%未満</td></tr><tr><td>過敏症^{※1}</td><td>発疹</td><td>発熱</td></tr><tr><td>血液</td><td>好酸球増多</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>下痢、悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛</td><td></td></tr><tr><td>菌交代症</td><td></td><td>口内炎、カンジダ症</td></tr><tr><td>ビタミン欠乏症</td><td></td><td>ビタミン K 欠乏症状（低プロトロンビン血症、出血傾向等）、ビタミン B 群欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等）</td></tr><tr><td>その他</td><td colspan="2">梅毒患者において、ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応（発熱、全身倦怠感、頭痛等の発現、病変部の増悪）が起こることがある。（頻度不明）</td></tr></table> 注)発現した場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 〈胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症の場合〉 <table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>消化器</td><td>軟便（14.7%）、下痢（13.7%）、味覚異常</td><td>口内炎、腹痛、口渇、腹部膨満感</td><td>便秘、食道炎、悪心、舌炎、胃食道逆流、嘔吐、胸やけ、食欲不振</td></tr><tr><td>肝臓^{※1}</td><td></td><td>AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇、AI-P 上昇、ビリルビン上昇</td><td></td></tr><tr><td>血液^{※1}</td><td></td><td>好酸球増多、好中球減少、貧血、白血球増多</td><td>血小板減少</td></tr><tr><td>過敏症^{※2}</td><td></td><td>発疹</td><td>そう痒</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td></td><td>頭痛、しびれ感、めまい、眠気、不眠、うつ状態</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>尿蛋白陽性、トリグリセライド上昇、総コレステロールの上昇・低下、尿糖陽性、尿酸上昇</td><td>倦怠感、発熱、QT延長、カンジダ症</td></tr></table> 注1) 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2) 発現した場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。		0.1～5%未満	0.1%未満	過敏症 ^{※1}	発疹	発熱	血液	好酸球増多		消化器	下痢、悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛		菌交代症		口内炎、カンジダ症	ビタミン欠乏症		ビタミン K 欠乏症状（低プロトロンビン血症、出血傾向等）、ビタミン B 群欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等）	その他	梅毒患者において、ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応（発熱、全身倦怠感、頭痛等の発現、病変部の増悪）が起こることがある。（頻度不明）			5%以上	1～5%未満	1%未満	消化器	軟便（14.7%）、下痢（13.7%）、味覚異常	口内炎、腹痛、口渇、腹部膨満感	便秘、食道炎、悪心、舌炎、胃食道逆流、嘔吐、胸やけ、食欲不振	肝臓 ^{※1}		AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇、AI-P 上昇、ビリルビン上昇		血液 ^{※1}		好酸球増多、好中球減少、貧血、白血球増多	血小板減少	過敏症 ^{※2}		発疹	そう痒	精神神経系			頭痛、しびれ感、めまい、眠気、不眠、うつ状態	その他		尿蛋白陽性、トリグリセライド上昇、総コレステロールの上昇・低下、尿糖陽性、尿酸上昇	倦怠感、発熱、QT延長、カンジダ症	(2)その他の副作用 〈ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症の場合〉 <table><tr><td></td><td>0.1～5%未満</td><td>0.1%未満</td></tr><tr><td>過敏症^{※1}</td><td>発疹</td><td>発熱</td></tr><tr><td>血液</td><td>好酸球増多</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>下痢、悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛</td><td></td></tr><tr><td>菌交代症</td><td></td><td>口内炎、カンジダ症</td></tr><tr><td>ビタミン欠乏症</td><td></td><td>ビタミン K 欠乏症状（低プロトロンビン血症、出血傾向等）、ビタミン B 群欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等）</td></tr><tr><td>その他</td><td colspan="2">梅毒患者において、ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応（発熱、全身倦怠感、頭痛等の発現、病変部の増悪）が起こることがある。（頻度不明）</td></tr></table> 注)発現した場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 〈胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症の場合〉 <table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>消化器</td><td>下痢（15.6%）、軟便（12.7%）、味覚異常</td><td>腹痛、腹部膨満感、口内炎、便秘</td><td>口渇、悪心、舌炎、食道炎、胃食道逆流、嘔吐、胸やけ、食欲不振、痔核</td></tr><tr><td>肝臓^{※1}</td><td></td><td>AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇、AI-P 上昇</td><td>ビリルビン上昇</td></tr><tr><td>血液^{※1}</td><td></td><td>好中球減少、好酸球増多</td><td>貧血、白血球増多、血小板減少</td></tr><tr><td>過敏症^{※2}</td><td></td><td>発疹</td><td>そう痒</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td></td><td>頭痛、しびれ感、めまい、眠気、不眠、うつ状態</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>尿蛋白陽性、トリグリセライド上昇、総コレステロールの上昇・低下</td><td>尿糖陽性、尿酸上昇、倦怠感、熱感、発熱、QT延長、カンジダ症、浮腫、動悸、血圧上昇</td></tr></table> 注1) 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2) 発現した場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。		0.1～5%未満	0.1%未満	過敏症 ^{※1}	発疹	発熱	血液	好酸球増多		消化器	下痢、悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛		菌交代症		口内炎、カンジダ症	ビタミン欠乏症		ビタミン K 欠乏症状（低プロトロンビン血症、出血傾向等）、ビタミン B 群欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等）	その他	梅毒患者において、ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応（発熱、全身倦怠感、頭痛等の発現、病変部の増悪）が起こることがある。（頻度不明）			5%以上	1～5%未満	1%未満	消化器	下痢（15.6%）、軟便（12.7%）、味覚異常	腹痛、腹部膨満感、口内炎、便秘	口渇、悪心、舌炎、食道炎、胃食道逆流、嘔吐、胸やけ、食欲不振、痔核	肝臓 ^{※1}		AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇、AI-P 上昇	ビリルビン上昇	血液 ^{※1}		好中球減少、好酸球増多	貧血、白血球増多、血小板減少	過敏症 ^{※2}		発疹	そう痒	精神神経系			頭痛、しびれ感、めまい、眠気、不眠、うつ状態	その他		尿蛋白陽性、トリグリセライド上昇、総コレステロールの上昇・低下	尿糖陽性、尿酸上昇、倦怠感、熱感、発熱、QT延長、カンジダ症、浮腫、動悸、血圧上昇
	0.1～5%未満	0.1%未満																																																																																																	
過敏症 ^{※1}	発疹	発熱																																																																																																	
血液	好酸球増多																																																																																																		
消化器	下痢、悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛																																																																																																		
菌交代症		口内炎、カンジダ症																																																																																																	
ビタミン欠乏症		ビタミン K 欠乏症状（低プロトロンビン血症、出血傾向等）、ビタミン B 群欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等）																																																																																																	
その他	梅毒患者において、ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応（発熱、全身倦怠感、頭痛等の発現、病変部の増悪）が起こることがある。（頻度不明）																																																																																																		
	5%以上	1～5%未満	1%未満																																																																																																
消化器	軟便（14.7%）、下痢（13.7%）、味覚異常	口内炎、腹痛、口渇、腹部膨満感	便秘、食道炎、悪心、舌炎、胃食道逆流、嘔吐、胸やけ、食欲不振																																																																																																
肝臓 ^{※1}		AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇、AI-P 上昇、ビリルビン上昇																																																																																																	
血液 ^{※1}		好酸球増多、好中球減少、貧血、白血球増多	血小板減少																																																																																																
過敏症 ^{※2}		発疹	そう痒																																																																																																
精神神経系			頭痛、しびれ感、めまい、眠気、不眠、うつ状態																																																																																																
その他		尿蛋白陽性、トリグリセライド上昇、総コレステロールの上昇・低下、尿糖陽性、尿酸上昇	倦怠感、発熱、QT延長、カンジダ症																																																																																																
	0.1～5%未満	0.1%未満																																																																																																	
過敏症 ^{※1}	発疹	発熱																																																																																																	
血液	好酸球増多																																																																																																		
消化器	下痢、悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛																																																																																																		
菌交代症		口内炎、カンジダ症																																																																																																	
ビタミン欠乏症		ビタミン K 欠乏症状（低プロトロンビン血症、出血傾向等）、ビタミン B 群欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等）																																																																																																	
その他	梅毒患者において、ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応（発熱、全身倦怠感、頭痛等の発現、病変部の増悪）が起こることがある。（頻度不明）																																																																																																		
	5%以上	1～5%未満	1%未満																																																																																																
消化器	下痢（15.6%）、軟便（12.7%）、味覚異常	腹痛、腹部膨満感、口内炎、便秘	口渇、悪心、舌炎、食道炎、胃食道逆流、嘔吐、胸やけ、食欲不振、痔核																																																																																																
肝臓 ^{※1}		AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇、AI-P 上昇	ビリルビン上昇																																																																																																
血液 ^{※1}		好中球減少、好酸球増多	貧血、白血球増多、血小板減少																																																																																																
過敏症 ^{※2}		発疹	そう痒																																																																																																
精神神経系			頭痛、しびれ感、めまい、眠気、不眠、うつ状態																																																																																																
その他		尿蛋白陽性、トリグリセライド上昇、総コレステロールの上昇・低下	尿糖陽性、尿酸上昇、倦怠感、熱感、発熱、QT延長、カンジダ症、浮腫、動悸、血圧上昇																																																																																																

設 定 根 拠

今回の承認事項一部変更承認申請に際して実施した国内臨床第Ⅲ相試験において認められた副作用（508 例中 205 例）を胃潰瘍・十二指腸におけるヘリコバクター・ピロリ感染症の副作用に加え、記載を整備した。

改訂前（現行）	改訂後（下線部：変更箇所）																		
(2)その他の副作用 〈胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症の場合〉（つづき） なお、クラリスロマイシン及びランソプラゾールとの併用の場合において、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。 <table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td></tr><tr><td>消化器</td><td>下痢（13.7%）、味覚異常（9.9%）</td><td>悪心、口内炎、舌炎</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>頭痛、めまい、膣モニリア症</td></tr></table>		5%以上	1～5%未満	消化器	下痢（13.7%）、味覚異常（9.9%）	悪心、口内炎、舌炎	その他		頭痛、めまい、膣モニリア症	(2)その他の副作用 〈胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症の場合〉（つづき） なお、クラリスロマイシン及びランソプラゾールとの併用の場合において、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。 <table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td></tr><tr><td>消化器</td><td>下痢（13.7%）、味覚異常（9.9%）</td><td>悪心、口内炎、舌炎</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>頭痛、めまい、膣モニリア症</td></tr></table>		5%以上	1～5%未満	消化器	下痢（13.7%）、味覚異常（9.9%）	悪心、口内炎、舌炎	その他		頭痛、めまい、膣モニリア症
	5%以上	1～5%未満																	
消化器	下痢（13.7%）、味覚異常（9.9%）	悪心、口内炎、舌炎																	
その他		頭痛、めまい、膣モニリア症																	
	5%以上	1～5%未満																	
消化器	下痢（13.7%）、味覚異常（9.9%）	悪心、口内炎、舌炎																	
その他		頭痛、めまい、膣モニリア症																	
5.高齢者への投与 高齢者には次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。 (1) 高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすい。 (2) 高齢者ではビタミン K 欠乏による出血傾向があらわれることがある。	5.高齢者への投与 高齢者には次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。 (1) 高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすい。 (2) 高齢者ではビタミン K 欠乏による出血傾向があらわれることがある。																		
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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物試験（ラット）において、アモキシシリン（500mg/kg/日）、クラリスロマイシン（160mg/kg/日）及びランソプラゾール（50mg/kg/日）を併用投与すると、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。〔母乳中へ移行することが報告されている。（「薬物動態」の項参照）〕	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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物試験（ラット）において、アモキシシリン（500mg/kg/日）、クラリスロマイシン（160mg/kg/日）及びランソプラゾール（50mg/kg/日）を併用投与すると、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。また、ラットにアモキシシリン（400mg/kg/日以上）、クラリスロマイシン（50mg/kg/日以上）及びラベプラゾールナトリウム（25mg/kg/日）を 4 週間併用投与した試験で、<u>雌で栄養状態の悪化が認められている。</u>〕 (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。〔母乳中へ移行することが報告されている。（「薬物動態」の項参照）〕																		
7.小児等への投与 〈ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症の場合〉 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）	7.小児等への投与 〈ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症の場合〉 低出生体重児、新生児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 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）	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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）																		

設 定 根 拠

既承認のアモキシシリンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。なお、今回の承認事項一部変更承認申請に際して実施した国内臨床第Ⅲ相試験において、高齢者での副作用発現率は 33.82%（23 例/68 例）であった（非高齢者での副作用発現率は 41.36%：182 例/440 例）。高齢者での主な副作用は下痢，味覚異常等の消化器症状であった。

本剤とクラリスロマイシン，ラベプラゾールナトリウム併用によるラット 4 週間反復投与毒性試験で、雌において栄養状態の悪化に基づくと考えられる筋症や一般状態の変化が認められたことから、注意喚起を図るために本項の（1）に追記した。なお、今回の承認事項一部変更承認申請に際して実施した国内臨床第Ⅲ相試験において、妊婦，産婦，授乳婦への本剤の投与は行っていない。

既承認のアモキシシリンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。なお、今回の承認事項一部変更承認申請に際して実施した国内臨床第Ⅲ相試験において、小児への本剤の投与は行っていない。

既承認のアモキシシリンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。

改 訂 前 (現 行)	改 訂 後 (下線部：変更箇所)
9.その他の注意 (1) ラットにアモキシシリン (2,000mg/kg/日), ランソプラゾール (15mg/kg/日以上) を 4 週間併用経口投与した試験, 及びイヌにアモキシシリン (500mg/kg/日), ランソプラゾール (100mg/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。 (2)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, クラリスロマイシン等の抗生物質の服用中や投与終了直後では, ¹³C-尿素呼気試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため, ¹³C-尿素呼気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。	9.その他の注意 (1) ラットにアモキシシリン (2,000mg/kg/日), ランソプラゾール (15mg/kg/日以上) を 4 週間併用経口投与した試験, 及びイヌにアモキシシリン (500mg/kg/日), ランソプラゾール (100mg/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。 (2)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, クラリスロマイシン等の抗生物質の服用中や投与終了直後では, ¹³C-尿素呼気試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため, ¹³C-尿素呼気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。

設 定 根 拠
既承認のアモキシシリンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。

1.8.3.6 クラリスロマイシン（クラリス錠[®]200, クラリシッド[®]錠 200mg）「使用上の注意（案）」

改 訂 前（現 行）	改 訂 後（下線部：変更箇所）																				
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 本剤に対して過敏症の既往歴のある患者 2. ピモジド、エルゴタミン含有製剤、シサブリドを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 本剤に対して過敏症の既往歴のある患者 2. ピモジド、エルゴタミン含有製剤、シサブリドを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕																				
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 他のマクロライド系薬剤に対して過敏症の既往歴のある患者 (2) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害を悪化させることがある（「副作用」の項参照）〕 (3) 腎機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある（「薬物動態」の項参照）、「相互作用」の項参照〕 (4) 心疾患のある患者〔QT 延長、心室性頻脈（Torsades de pointes を含む）をおこすことがある（「副作用」の項参照）〕 (5) 高齢者〔「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 他のマクロライド系薬剤に対して過敏症の既往歴のある患者 (2) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害を悪化させることがある（「副作用」の項参照）〕 (3) 腎機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある（「薬物動態」の項参照）、「相互作用」の項参照〕 (4) 心疾患のある患者〔QT 延長、心室性頻脈（Torsades de pointes を含む）をおこすことがある（「副作用」の項参照）〕 (5) 高齢者〔「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照〕																				
2. 重要な基本的注意 本剤を胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる際には、アモキシシリン及びプロトンポンプインヒビター（ランソプラゾール又はオメプラゾール）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。	2. 重要な基本的注意 本剤を胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる際には、アモキシシリン及びプロトンポンプインヒビター（ランソプラゾール、<u>オメプラゾール又はラベプラゾールナトリウム</u>）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 CYP3A4 で代謝される。 (1) 併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ピモジド 〔オーバーラップ〕</td><td>QT 延長、心室性不整脈（Torsades de pointes を含む）等の心血管系副作用が報告されている。</td><td rowspan="3">本剤は左記薬剤の主たる代謝酵素（肝チトクローム P - 450 3A4）を阻害することにより、それらの血中濃度を上昇させる。</td></tr><tr><td>エルゴタミン（酒石酸エルゴタミン、メシル酸ジヒドロエルゴタミン）含有製剤 〔カフェルゴット〕 〔ヘクト〕 〔クリアミン〕 〔ジヒデルゴット〕</td><td>エルゴタミンの血中濃度が上昇し、血管攣縮等の重篤な副作用を起こすおそれがある。</td></tr><tr><td>シサブリド （国内承認整理済）</td><td>QT 延長、心室性不整脈（Torsades de pointes を含む）等の心血管系副作用が報告されている。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ピモジド 〔オーバーラップ〕	QT 延長、心室性不整脈（Torsades de pointes を含む）等の心血管系副作用が報告されている。	本剤は左記薬剤の主たる代謝酵素（肝チトクローム P - 450 3A4）を阻害することにより、それらの血中濃度を上昇させる。	エルゴタミン（酒石酸エルゴタミン、メシル酸ジヒドロエルゴタミン）含有製剤 〔カフェルゴット〕 〔ヘクト〕 〔クリアミン〕 〔ジヒデルゴット〕	エルゴタミンの血中濃度が上昇し、血管攣縮等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	シサブリド （国内承認整理済）	QT 延長、心室性不整脈（Torsades de pointes を含む）等の心血管系副作用が報告されている。	3. 相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。 (1) 併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ピモジド 〔オーバーラップ〕</td><td>QT 延長、心室性不整脈（Torsades de pointes を含む）等の心血管系副作用が報告されている。</td><td rowspan="3">本剤は左記薬剤の主たる代謝酵素（肝チトクローム P - 450 3A4）を阻害することにより、それらの血中濃度を上昇させる。</td></tr><tr><td>エルゴタミン（酒石酸エルゴタミン、メシル酸ジヒドロエルゴタミン）含有製剤 〔カフェルゴット〕 〔ヘクト〕 〔クリアミン〕 〔ジヒデルゴット〕</td><td>エルゴタミンの血中濃度が上昇し、血管攣縮等の重篤な副作用を起こすおそれがある。</td></tr><tr><td>シサブリド （国内承認整理済）</td><td>QT 延長、心室性不整脈（Torsades de pointes を含む）等の心血管系副作用が報告されている。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ピモジド 〔オーバーラップ〕	QT 延長、心室性不整脈（Torsades de pointes を含む）等の心血管系副作用が報告されている。	本剤は左記薬剤の主たる代謝酵素（肝チトクローム P - 450 3A4）を阻害することにより、それらの血中濃度を上昇させる。	エルゴタミン（酒石酸エルゴタミン、メシル酸ジヒドロエルゴタミン）含有製剤 〔カフェルゴット〕 〔ヘクト〕 〔クリアミン〕 〔ジヒデルゴット〕	エルゴタミンの血中濃度が上昇し、血管攣縮等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	シサブリド （国内承認整理済）	QT 延長、心室性不整脈（Torsades de pointes を含む）等の心血管系副作用が報告されている。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
ピモジド 〔オーバーラップ〕	QT 延長、心室性不整脈（Torsades de pointes を含む）等の心血管系副作用が報告されている。	本剤は左記薬剤の主たる代謝酵素（肝チトクローム P - 450 3A4）を阻害することにより、それらの血中濃度を上昇させる。																			
エルゴタミン（酒石酸エルゴタミン、メシル酸ジヒドロエルゴタミン）含有製剤 〔カフェルゴット〕 〔ヘクト〕 〔クリアミン〕 〔ジヒデルゴット〕	エルゴタミンの血中濃度が上昇し、血管攣縮等の重篤な副作用を起こすおそれがある。																				
シサブリド （国内承認整理済）	QT 延長、心室性不整脈（Torsades de pointes を含む）等の心血管系副作用が報告されている。																				
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
ピモジド 〔オーバーラップ〕	QT 延長、心室性不整脈（Torsades de pointes を含む）等の心血管系副作用が報告されている。	本剤は左記薬剤の主たる代謝酵素（肝チトクローム P - 450 3A4）を阻害することにより、それらの血中濃度を上昇させる。																			
エルゴタミン（酒石酸エルゴタミン、メシル酸ジヒドロエルゴタミン）含有製剤 〔カフェルゴット〕 〔ヘクト〕 〔クリアミン〕 〔ジヒデルゴット〕	エルゴタミンの血中濃度が上昇し、血管攣縮等の重篤な副作用を起こすおそれがある。																				
シサブリド （国内承認整理済）	QT 延長、心室性不整脈（Torsades de pointes を含む）等の心血管系副作用が報告されている。																				

設 定 根 拠
既承認のクラリスロマイシンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。
既承認のクラリスロマイシンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。
本剤をアモキシシリン，ラベプラゾールナトリウムと併用してヘリコバクター・ピロリの除菌に用いる場合，各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確認しておく必要があるため，本項の記載にラベプラゾールナトリウムを追加した。
既承認のクラリスロマイシンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。

改 訂 前 (現 行)			改 訂 後 (下線部：変更箇所)		
(2) 併用注意 (併用に注意すること)			(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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン	ジゴキシンの作用増強による嘔気、嘔吐、不整脈等が報告されているので、ジゴキシンの血中濃度の推移、自覚症状、心電図等に注意し、異常が認められた場合には、ジゴキシンの減量もしくは両剤の投与を中止する。	本剤の腸内細菌叢への影響により、ジゴキシンの腸内細菌による不活化を抑制、もしくはP-糖蛋白質を介したジゴキシンの輸送を阻害することにより、ジゴキシンの血中濃度を上昇させる。	ジゴキシン	ジゴキシンの作用増強による嘔気、嘔吐、不整脈等が報告されているので、ジゴキシンの血中濃度の推移、自覚症状、心電図等に注意し、異常が認められた場合には、ジゴキシンの減量もしくは両剤の投与を中止する。	本剤の腸内細菌叢への影響により、ジゴキシンの腸内細菌による不活化を抑制、もしくはP-糖蛋白質を介したジゴキシンの輸送を阻害することにより、ジゴキシンの血中濃度を上昇させる。
テオフィリン アミノフィリン コリンテオフィリン	テオフィリンの血中濃度上昇に伴う中毒症状 (痙攣、横紋筋融解症等) が報告されているので、テオフィリンの血中濃度の推移等に注意し、異常が認められた場合には、テオフィリンの減量もしくは両剤の投与を中止する。	本剤はテオフィリンの代謝酵素 (肝チトクローム P-450) を阻害することにより、テオフィリンの血中濃度を上昇させる。	テオフィリン アミノフィリン コリンテオフィリン	テオフィリンの血中濃度上昇に伴う中毒症状 (痙攣、横紋筋融解症等) が報告されているので、テオフィリンの血中濃度の推移等に注意し、異常が認められた場合には、テオフィリンの減量もしくは両剤の投与を中止する。	本剤はテオフィリンの代謝酵素 (肝チトクローム P-450) を阻害することにより、テオフィリンの血中濃度を上昇させる。
次の薬剤では、それらの作用増強による下記副作用が報告されているので、可能なものでは血中濃度モニタリング (TDM) を行うなど、用量に注意して投与し、異常が認められた場合には、両剤の投与を中止する。		本剤は左記薬剤の主たる代謝酵素 (肝チトクローム P-450 3A) を阻害することにより、それらの血中濃度を上昇させる。	次の薬剤では、それらの作用増強による下記副作用が報告されているので、可能なものでは血中濃度モニタリング (TDM) を行うなど、用量に注意して投与し、異常が認められた場合には、両剤の投与を中止する。		本剤は左記薬剤の主たる代謝酵素 (肝チトクローム P-450 3A) を阻害することにより、それらの血中濃度を上昇させる。
ジソピラミド	QT 延長、低血糖等		ジソピラミド	QT 延長、低血糖等	
トリアゾラム	傾眠等		トリアゾラム	傾眠等	
カルバマゼピン	嗜眠、眩暈、眼振、運動失調等		カルバマゼピン	嗜眠、眩暈、眼振、運動失調等	
シクロスポリン	腎障害等		シクロスポリン	腎障害等	
タクロリムス水和物	クレアチニン上昇等		タクロリムス水和物	クレアチニン上昇等	
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン等	プロトロンビン時間延長等		クマリン系抗凝血剤 ワルファリン等	プロトロンビン時間延長等	
ミダゾラム	中枢神経系抑制作用の増強		ミダゾラム	中枢神経系抑制作用の増強	
カルシウム拮抗剤 ニフェジピン 塩酸ベラパミル等	血圧低下 (ふらつき、脱力感、嘔気)、頻脈、徐脈		カルシウム拮抗剤 ニフェジピン 塩酸ベラパミル等	血圧低下 (ふらつき、脱力感、嘔気)、頻脈、徐脈	
5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬 エレトリプタン等	左記薬剤の血中濃度上昇		5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬 エレトリプタン等	左記薬剤の血中濃度上昇	
リトナビル	本剤の血中濃度を上昇させることが報告されているので、必要に応じて本剤を減量する。	リトナビルは本剤の主たる代謝酵素 (肝チトクローム P-450 3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。	リトナビル	本剤の血中濃度を上昇させることが報告されているので、必要に応じて本剤を減量する。	リトナビルは本剤の主たる代謝酵素 (肝チトクローム P-450 3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。
イトラコナゾール	イトラコナゾールの血中濃度を上昇させることが報告されているので、異常が認められた場合には、両剤の投与を中止する。	本剤及びイトラコナゾールは肝チトクローム P-450 3A での薬物代謝を阻害するため、併用によりイトラコナゾールの代謝が阻害される可能性がある。	イトラコナゾール	イトラコナゾールの血中濃度を上昇させることが報告されているので、異常が認められた場合には、両剤の投与を中止する。	本剤及びイトラコナゾールは肝チトクローム P-450 3A での薬物代謝を阻害するため、併用によりイトラコナゾールの代謝が阻害される可能性がある。

設 定 根 拠

1.8 添付文書案

改 訂 前 (現 行)			改 訂 後 (下線部：変更箇所)		
(2) 併用注意 (併用に注意すること) (つづき)			(2) 併用注意 (併用に注意すること) (つづき)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン	本剤の血中濃度を低下させることが報告されているので、効果に減弱が認められた場合には、リファンピシンとの併用を中止する。	リファンピシンは本剤の主たる代謝酵素（肝チトクローム P-450 3A4）を誘導することにより、本剤の血中濃度を約 1/8 に低下させるとの報告がある。	リファンピシン	本剤の血中濃度を低下させることが報告されているので、効果に減弱が認められた場合には、リファンピシンとの併用を中止する。	リファンピシンは本剤の主たる代謝酵素（肝チトクローム P-450 3A4）を誘導することにより、本剤の血中濃度を約 1/8 に低下させるとの報告がある。
リファブチン (国内未承認)	リファブチンによるぶどう膜炎の発現を増加させると報告されているので、異常が認められた場合には直ちにリファブチンの併用を中止する。	本剤はリファブチンの主たる代謝酵素（肝チトクローム P-450）を阻害することにより、リファブチンの血中濃度を上昇させる。	リファブチン (国内未承認)	リファブチンによるぶどう膜炎の発現を増加させると報告されているので、異常が認められた場合には直ちにリファブチンの併用を中止する。	本剤はリファブチンの主たる代謝酵素（肝チトクローム P-450）を阻害することにより、リファブチンの血中濃度を上昇させる。
シンバスタチン アトルバスタチン ロバスタチン (国内未承認)	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し、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいので、筋肉痛、脱力感等の症状及びCK（CPK）上昇、血中・尿中ミオグロビン上昇等の検査値異常に十分注意し、異常が認められた場合には、両剤の投与を中止する。	本剤は肝チトクローム P-450 3A での薬物代謝を阻害するため、併用により、左記薬剤の代謝を阻害する可能性がある。腎機能障害のある患者には特に注意すること。	シンバスタチン アトルバスタチン ロバスタチン (国内未承認)	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し、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいので、筋肉痛、脱力感等の症状及びCK（CPK）上昇、血中・尿中ミオグロビン上昇等の検査値異常に十分注意し、異常が認められた場合には、両剤の投与を中止する。	本剤は肝チトクローム P-450 3A での薬物代謝を阻害するため、併用により、左記薬剤の代謝を阻害する可能性がある。腎機能障害のある患者には特に注意すること。
スルホニル尿素系血糖降下剤 グリベンクラミド等	本剤との併用により低血糖（意識障害に至ることがある）が報告されているので、異常が認められた場合には、両剤の投与を中止し、ブドウ糖の投与等の適切な処置を行うこと。	機序は明確ではないが、本剤との併用により、左記薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。	スルホニル尿素系血糖降下剤 グリベンクラミド等	本剤との併用により低血糖（意識障害に至ることがある）が報告されているので、異常が認められた場合には、両剤の投与を中止し、ブドウ糖の投与等の適切な処置を行うこと。	機序は明確ではないが、本剤との併用により、左記薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
コルヒチン	本剤との併用によりコルヒチン中毒症状（汎血球減少、肝機能障害、筋痛、腹痛、嘔吐、下痢、発熱等）が発現したとの報告がある。	本剤がコルヒチンの肝臓における代謝を阻害することにより、コルヒチンの血中濃度を上昇させる可能性がある。	コルヒチン	本剤との併用によりコルヒチン中毒症状（汎血球減少、肝機能障害、筋痛、腹痛、嘔吐、下痢、発熱等）が発現したとの報告がある。	本剤がコルヒチンの肝臓における代謝を阻害することにより、コルヒチンの血中濃度を上昇させる可能性がある。

設 定 根 拠

改訂前（現行）	改訂後（下線部：変更箇所）
4. 副作用 一般感染症 承認時:総症例 3,894 例(成人 2,885 例、小児 1,009 例) 中、副作用は成人 96 例 (3.33%)、小児 21 例 (2.08%) 合計 117 例 (3.00%) に認められた。副作用の種類は主に腹痛、下痢等の消化器症状で成人 84 件、小児 20 件、合計 104 件 (2.67%) であった。臨床検査値の変動は、ALT (GPT) 上昇 (成人 2.44%、小児 2.05%)、AST (GOT) 上昇 (成人 1.74%、小児 2.05%)、好酸球増多 (成人 1.52%、小児 3.68%) が主なものであった。 使用成績調査終了時: 総症例 22,964 例 (成人 16,897 例、小児 6,067 例) 中、副作用は成人 129 例(0.76%)、小児 54 例(0.89%) 合計 183 例(0.80%) に認められた。その主なものは発疹 41 件 (0.18%)、下痢 32 件 (0.14%) であった。また、主な臨床検査値の変動は、ALT (GPT) 上昇 70 件 (1.65%)、AST (GOT) 上昇 63 件 (1.48%)、好酸球増多 40 件 (1.06%) であった。 後天性免疫不全症候群 (エイズ) に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症 承認時: 日本国内における後天性免疫不全症候群 (エイズ) に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症を対象とした臨床試験では総症例 6 例中、副作用は 2 例 (33.3%) に認められ、副作用の種類は腹痛及び肝機能検査異常であった。 海外の臨床試験: 米国における後天性免疫不全症候群 (エイズ) に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症を対象とした臨床試験では総症例 496 例中、副作用は 181 例 (36.5%) に認められた。副作用の種類は主に嘔気 (19.6%)、嘔吐 (12.7%)、味覚倒錯 (8.7%)、腹痛 (7.3%)、下痢 (6.7%)、等 416 件であった。 胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症 (アモキシシリン及びランソプラゾールとの併用の場合) 承認時: 国内で行われた試験では 430 例中 217 例 (50.5%) に、外国で行われた試験では 548 例中 179 例 (32.7%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。 (アモキシシリン及びオメプラゾールとの併用の場合) 承認時: 国内で行われた試験では 225 例中 138 例 (61.3%) に副作用が認められている。	4. 副作用 一般感染症 承認時:総症例 3,894 例(成人 2,885 例、小児 1,009 例) 中、副作用は成人 96 例 (3.33%)、小児 21 例 (2.08%) 合計 117 例 (3.00%) に認められた。副作用の種類は主に腹痛、下痢等の消化器症状で成人 84 件、小児 20 件、合計 104 件 (2.67%) であった。臨床検査値の変動は、ALT (GPT) 上昇 (成人 2.44%、小児 2.05%)、AST (GOT) 上昇 (成人 1.74%、小児 2.05%)、好酸球増多 (成人 1.52%、小児 3.68%) が主なものであった。 使用成績調査終了時: 総症例 22,964 例 (成人 16,897 例、小児 6,067 例) 中、副作用は成人 129 例(0.76%)、小児 54 例(0.89%) 合計 183 例(0.80%) に認められた。その主なものは発疹 41 件 (0.18%)、下痢 32 件 (0.14%) であった。また、主な臨床検査値の変動は、ALT (GPT) 上昇 70 件 (1.65%)、AST (GOT) 上昇 63 件 (1.48%)、好酸球増多 40 件 (1.06%) であった。 後天性免疫不全症候群 (エイズ) に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症 承認時: 日本国内における後天性免疫不全症候群 (エイズ) に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症を対象とした臨床試験では総症例 6 例中、副作用は 2 例 (33.3%) に認められ、副作用の種類は腹痛及び肝機能検査異常であった。 海外の臨床試験: 米国における後天性免疫不全症候群 (エイズ) に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症を対象とした臨床試験では総症例 496 例中、副作用は 181 例 (36.5%) に認められた。副作用の種類は主に嘔気 (19.6%)、嘔吐 (12.7%)、味覚倒錯 (8.7%)、腹痛 (7.3%)、下痢 (6.7%)、等 416 件であった。 胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症 (アモキシシリン及びランソプラゾールとの併用の場合) 承認時: 国内で行われた試験では 430 例中 217 例 (50.5%) に、外国で行われた試験では 548 例中 179 例 (32.7%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。 (アモキシシリン及びオメプラゾールとの併用の場合) 承認時: 国内で行われた試験では 225 例中 138 例 (61.3%) に副作用が認められている。 <u>(アモキシシリン及びラベプラゾールナトリウムとの併用の場合)</u> 承認時: 国内で行われた試験では 508 例中 205 例 (40.4%) に副作用が認められている。

設 定 根 拠

今回の承認事項一部変更承認申請に際して実施した国内臨床第Ⅲ相試験において、副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた症例が 508 例中 205 例（40.4%）であったため、その旨の記載を既承認の効能・効果，用法・用量と分けて追加した。

改 訂 前 (現 行)	改 訂 後 (下線部：変更箇所)
(1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明)：ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、痙攣、発赤等)を起こすことがあるので、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) QT 延長、心室性頻脈 (Torsades de pointes を含む) (頻度不明)：QT 延長、心室性頻脈 (Torsades de pointes を含む) 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。なお、QT 延長等の心疾患のある患者には特に注意すること〔「慎重投与」の項参照〕。 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全(頻度不明)：劇症肝炎、AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、LDH、Al-P の上昇等を伴う肝機能障害、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) 血小板減少、汎血球減少、溶血性貧血、白血球減少、無顆粒球症(頻度不明)：血小板減少、汎血球減少、溶血性貧血、白血球減少、無顆粒球症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) (頻度不明)：皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) 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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 6) PIE 症候群・間質性肺炎(頻度不明)：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う PIE 症候群・間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、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) 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎(頻度不明)：偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の重篤な大腸炎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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8) 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、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、適切な処置を行うとともに、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。	(1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明)：ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、痙攣、発赤等)を起こすことがあるので、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) QT 延長、心室性頻脈 (Torsades de pointes を含む) (頻度不明)：QT 延長、心室性頻脈 (Torsades de pointes を含む) 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。なお、QT 延長等の心疾患のある患者には特に注意すること〔「慎重投与」の項参照〕。 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全(頻度不明)：劇症肝炎、AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、LDH、Al-P の上昇等を伴う肝機能障害、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) 血小板減少、汎血球減少、溶血性貧血、白血球減少、無顆粒球症(頻度不明)：血小板減少、汎血球減少、溶血性貧血、白血球減少、無顆粒球症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) (頻度不明)：皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) 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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 6) PIE 症候群・間質性肺炎(頻度不明)：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う PIE 症候群・間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、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) 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎(頻度不明)：偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の重篤な大腸炎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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8) 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、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、適切な処置を行うとともに、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

設 定 根 拠

既承認のクラリスロマイシンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。なお、今回の承認事項一部変更承認申請に際して実施した国内臨床第Ⅲ相試験において、重篤な副作用は認められなかった。

改 訂 前 (現 行)				改 訂 後 (下線部：変更箇所)			
9) 痙攣（頻度不明）：痙攣（強直間代性、ミオクロヌス、意識消失発作等）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。 10) アレルギー性紫斑病（頻度不明）：アレルギー性紫斑病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。 11) 急性腎不全（頻度不明）：急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、乏尿等の症状や血中クレアチニン値上昇等の腎機能低下所見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。				9) 痙攣（頻度不明）：痙攣（強直間代性、ミオクロヌス、意識消失発作等）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。 10) アレルギー性紫斑病（頻度不明）：アレルギー性紫斑病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。 11) 急性腎不全（頻度不明）：急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、乏尿等の症状や血中クレアチニン値上昇等の腎機能低下所見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 下記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。				(2) その他の副作用 下記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		0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹 ^{注)}		痒痒感	過敏症	発疹 ^{注)}		痒痒感
精神神経系		不眠	幻覚 ^{注)} 失見当識 ^{注)} 意識障害 ^{注)} せん妄 ^{注)} 躁病 ^{注)}	精神神経系		不眠	幻覚 ^{注)} 失見当識 ^{注)} 意識障害 ^{注)} せん妄 ^{注)} 躁病 ^{注)}
感覚器		味覚異常 (にがみ等)	耳鳴 ^{注)} 聴力低下 ^{注)} 嗅覚異常 ^{注)}	感覚器		味覚異常 (にがみ等)	耳鳴 ^{注)} 聴力低下 ^{注)} 嗅覚異常 ^{注)}
消化器	嘔気 嘔吐 胃部不快感 腹部膨満感 腹痛 下痢	食欲不振 軟便 口内炎 舌炎 舌変色	口腔内びらん ^{注)} 胸やけ 口渇 歯牙変色 ^{注)}	消化器	嘔気 嘔吐 胃部不快感 腹部膨満感 腹痛 下痢	食欲不振 軟便 口内炎 舌炎 舌変色	口腔内びらん ^{注)} 胸やけ 口渇 歯牙変色 ^{注)}
血液	好酸球増多			血液	好酸球増多		
中枢神経系		めまい	振戦 ^{注)} しびれ (感) ^{注)}	中枢神経系		めまい	振戦 ^{注)} しびれ (感) ^{注)}
肝臓	AST (GOT) 上昇 ALT (GPT) 上昇	γ-GTP 上昇 LDH 上昇 ALP 上昇		肝臓	AST (GOT) 上昇 ALT (GPT) 上昇	γ-GTP 上昇 LDH 上昇 ALP 上昇	
その他		倦怠感 頭痛	浮腫 カンジダ症 ^{注)} 動悸 ^{注)} 発熱	その他		倦怠感 頭痛	浮腫 カンジダ症 ^{注)} 動悸 ^{注)} 発熱
注) あらわれた場合には投与を中止すること。				注) あらわれた場合には投与を中止すること。			
(3) 米国における後天性免疫不全症候群（エイズ）に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症を対象とした臨床試験で認められた副作用				(3) 米国における後天性免疫不全症候群（エイズ）に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症を対象とした臨床試験で認められた副作用			
	5%以上	1～5%未満	0.1～1%未満		5%以上	1～5%未満	0.1～1%未満
神経系			めまい 不眠症 激越 神経過敏症 感覚異常 痙攣 妄想 幻覚 運動過多 躁病反応 偏執反応 末梢神経炎 精神病	神経系			めまい 不眠症 激越 神経過敏症 感覚異常 痙攣 妄想 幻覚 運動過多 躁病反応 偏執反応 末梢神経炎 精神病
感覚器	味覚倒錯	難聴 耳鳴	味覚喪失 結膜炎	感覚器	味覚倒錯	難聴 耳鳴	味覚喪失 結膜炎
消化器	嘔気 嘔吐 腹痛 下痢	鼓腸放屁 消化不良	便秘 食欲不振 おくび 口渇 舌炎 舌変色	消化器	嘔気 嘔吐 腹痛 下痢	鼓腸放屁 消化不良	便秘 食欲不振 おくび 口渇 舌炎 舌変色

設 定 根 拠
既承認のクラリスロマイシンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。
既承認のクラリスロマイシンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。

改 訂 前 (現 行)				改 訂 後 (下線部：変更箇所)			
(3) 米国における後天性免疫不全症候群 (エイズ) に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症を対象とした臨床試験で認められた副作用 (つづき)				(3) 米国における後天性免疫不全症候群 (エイズ) に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症を対象とした臨床試験で認められた副作用 (つづき)			
	5%以上	1～5%未満	0.1～1%未満		5%以上	1～5%未満	0.1～1%未満
呼吸器			しゃっくり	呼吸器			しゃっくり
泌尿器			膣モニリア症	泌尿器			膣モニリア症
皮膚		発疹	痒痒感 黄斑丘疹性皮疹 痤瘡 帯状疱疹 紫斑皮疹 発汗	皮膚		発疹	痒痒感 黄斑丘疹性皮疹 痤瘡 帯状疱疹 紫斑皮疹 発汗
肝臓		AST (GOT) 上昇 Al-P 上昇	ALT (GPT) 上昇 胆汁性黄疸 肝炎 ビリルビン上昇	肝臓		AST (GOT) 上昇 Al-P 上昇	ALT (GPT) 上昇 胆汁性黄疸 肝炎 ビリルビン上昇
腎臓			BUN 上昇 クレアチニン上昇	腎臓			BUN 上昇 クレアチニン上昇
膵臓			アミラーゼ上昇	膵臓			アミラーゼ上昇
筋・骨格			筋肉痛 関節痛	筋・骨格			筋肉痛 関節痛
全身症状		頭痛 無力症	モニリア症 疼痛 発熱 胸痛 さむけ 光線過敏性反応	全身症状		頭痛 無力症	モニリア症 疼痛 発熱 胸痛 さむけ 光線過敏性反応
その他			酵素上昇 高尿酸血症	その他			酵素上昇 高尿酸血症
(4) ヘリコバクター・ピロリ感染症に対する除菌療法で認められた副作用				(4) ヘリコバクター・ピロリ感染症に対する除菌療法で認められた副作用			
	5%以上	1～5%未満	1%未満		5%以上	1～5%未満	1%未満
過敏症 ^{注1)}		発疹	痒痒	過敏症 ^{注1)}		発疹	痒痒
精神神経系			頭痛 めまい しびれ感 眠気 不眠 うつ状態	精神神経系			頭痛 しびれ感 めまい 眠気 不眠 うつ状態
消化器	軟便 (14.7%) 下痢 (13.7%) 味覚異常	口内炎 腹痛 腹部膨満感 口渇	便秘 食道炎 悪心 舌炎 胃食道逆流 嘔吐 胸やけ 食欲不振	消化器	下痢 (15.6%) 軟便 (12.7%) 味覚異常	腹痛 腹部膨満感 口内炎 便秘	口渇 悪心 舌炎 食道炎 胃食道逆流 嘔吐 胸やけ 食欲不振 痔核
血液 ^{注2)}		好中球減少 好酸球増多 貧血 白血球増多	血小板減少	血液 ^{注2)}		好中球減少 好酸球増多	貧血 白血球増多 血小板減少
肝臓 ^{注2)}		AST (GOT) 上昇 ALT (GPT) 上昇 LDH 上昇 γ-GTP 上昇 Al-P 上昇 ビリルビン上昇		肝臓 ^{注2)}		AST (GOT) 上昇 ALT (GPT) 上昇 LDH 上昇 γ-GTP 上昇 Al-P 上昇	ビリルビン上 昇
その他		尿蛋白陽性 トリグリセライド 上昇 総コレステロール 上昇・減少 尿糖陽性 尿酸上昇	倦怠感 発熱 QT 延長 カンジダ症	その他		尿蛋白陽性 トリグリセライド 上昇 総コレステロール 上昇・減少	尿糖陽性 尿酸上昇 倦怠感 熱感 発熱 QT 延長 カンジダ症 浮腫 動悸 血圧上昇
注1) このような場合には投与を中止すること。				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。			
なお、アモキシシリン及びランソプラゾールとの併用の場合において、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。				なお、アモキシシリン及びランソプラゾールとの併用の場合において、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			5%以上	1～5%未満	
消化器	下痢 (13.7%) 味覚異常 (9.9%)	悪心 口内炎 舌炎		消化器	下痢 (13.7%) 味覚異常 (9.9%)	悪心 口内炎 舌炎	
その他		頭痛 めまい 膣モニリア症		その他		頭痛 めまい 膣モニリア症	

設 定 根 拠

今回の承認事項一部変更承認申請に際して実施した国内臨床第Ⅲ相試験において認められた副作用（508 例中 205 例）を加え，記載を整備した。

改 訂 前 (現 行)	改 訂 後 (下線部：変更箇所)
5. 高齢者への投与 一般に高齢者では、生理機能が低下しており、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、慎重に投与すること〔「薬物動態」の項参照〕。	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では、生理機能が低下しており、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、慎重に投与すること〔「薬物動態」の項参照〕。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 動物実験で、母動物に毒性があらわれる高用量において、胎児毒性（心血管系の異常、口蓋裂、発育遅延等）が報告されているので、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。 なお、国外における試験で次のような報告がある。SD系ラット（15～150mg/kg/日）及びCD-1系マウス（15～1,000mg/kg/日）において、それぞれ母動物に毒性があらわれる最高用量でラット胎児に心血管系異常並びにマウス胎児に口蓋裂が認められた。また、サル（35～70mg/kg/日）において、母動物に毒性があらわれる70mg/kg/日で9例中1例に低体重の胎児がみられたが、外表、内臓、骨格には異常は認められなかった。 また、ラットにクラリスロマイシン（160mg/kg/日）、ランソプラゾール（50mg/kg/日）及びアモキシシリン（500mg/kg/日）を併用投与した試験において、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) ヒト母乳中へ移行することが報告されているので、授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。 なお、動物実験（ラット）の乳汁中濃度は、血中濃度の約2.5倍で推移した。	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 動物実験で、母動物に毒性があらわれる高用量において、胎児毒性（心血管系の異常、口蓋裂、発育遅延等）が報告されているので、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。 なお、国外における試験で次のような報告がある。SD系ラット（15～150mg/kg/日）及びCD-1系マウス（15～1,000mg/kg/日）において、それぞれ母動物に毒性があらわれる最高用量でラット胎児に心血管系異常並びにマウス胎児に口蓋裂が認められた。また、サル（35～70mg/kg/日）において、母動物に毒性があらわれる70mg/kg/日で9例中1例に低体重の胎児がみられたが、外表、内臓、骨格には異常は認められなかった。 また、ラットにクラリスロマイシン（160mg/kg/日）、ランソプラゾール（50mg/kg/日）及びアモキシシリン（500mg/kg/日）を併用投与した試験において、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。 <u>さらに、ラットにクラリスロマイシン（50mg/kg/日以上）、ラベプラゾールナトリウム（25mg/kg/日）及びアモキシシリン（400mg/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。</u> (2) ヒト母乳中へ移行することが報告されているので、授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。 なお、動物実験（ラット）の乳汁中濃度は、血中濃度の約2.5倍で推移した。
7. 小児等への投与 低出生体重児および新生児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	7. 小児等への投与 低出生体重児および新生児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

設 定 根 拠

既承認のクラリスロマイシンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。なお、今回の承認事項一部変更承認申請に際して実施した国内臨床第Ⅲ相試験において、高齢者での副作用発現率は 33.82%（23 例/68 例）であった（非高齢者での副作用発現率は 41.36%：182 例/440 例）。高齢者での主な副作用は下痢，味覚異常等の消化器症状であった。

本剤とラベプラゾールナトリウム，アモキシシリン併用によるラット 4 週間反復投与毒性試験で、雌において栄養状態の悪化に基づくと考えられる筋症や一般状態の変化が認められたことから、注意喚起を図るために本項の（1）に追記した。なお、今回の承認事項一部変更承認申請に際して実施した国内臨床第Ⅲ相試験において、妊婦，産婦，授乳婦への本剤の投与は行っていない。

既承認のクラリスロマイシンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。なお、今回の承認事項一部変更承認申請に際して実施した国内臨床第Ⅲ相試験において、小児への本剤の投与は行っていない。

改 訂 前 (現 行)	改 訂 後 (下線部：変更箇所)
8. 適用上の注意 (1) レジオネラ肺炎の治療において単独で使うことが望ましいが、患者の症状に応じて併用が必要な場合には以下の報告を参考に併用する薬剤の特徴を考慮し選択すること。 1) 中等症以上の患者にリファンピシンと併用し有効との報告がある。 2) <i>in vitro</i> 抗菌力の検討において、本剤とレボフロキサシンまたはシプロフロキサシンとの併用効果(相乗ないし相加作用)が認められたとの報告がある。 (2) 投与時：健常人での薬物動態試験で天然ケイ酸アルミニウムと併用した場合、本剤の吸収が低下するとの報告がある。 (3) 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)	8. 適用上の注意 (1) レジオネラ肺炎の治療において単独で使うことが望ましいが、患者の症状に応じて併用が必要な場合には以下の報告を参考に併用する薬剤の特徴を考慮し選択すること。 1) 中等症以上の患者にリファンピシンと併用し有効との報告がある。 2) <i>in vitro</i> 抗菌力の検討において、本剤とレボフロキサシンまたはシプロフロキサシンとの併用効果(相乗ないし相加作用)が認められたとの報告がある。 (2) 投与時：健常人での薬物動態試験で天然ケイ酸アルミニウムと併用した場合、本剤の吸収が低下するとの報告がある。 (3) 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) ラットにアモキシシリン (2,000mg/kg/日) とランソプラゾール (15mg/kg/日以上) の4週間併用経口投与した試験、及びイヌにアモキシシリン (500mg/kg/日)、ランソプラゾール (100mg/kg/日)、クラリスロマイシン (25mg/kg/日) の4週間併用経口投与した試験で、アモキシシリン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。 (2) 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、クラリスロマイシン等の抗生物質の服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼気試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼気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。	9. その他の注意 (1) ラットにアモキシシリン (2,000mg/kg/日) とランソプラゾール (15mg/kg/日以上) の4週間併用経口投与した試験、及びイヌにアモキシシリン (500mg/kg/日)、ランソプラゾール (100mg/kg/日)、クラリスロマイシン (25mg/kg/日) の4週間併用経口投与した試験で、アモキシシリン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。 (2) 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、クラリスロマイシン等の抗生物質の服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼気試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼気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。

設 定 根 拠
既承認のクラリスロマイシンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。
既承認のクラリスロマイシンの現行の「使用上の注意」に準じた（変更箇所なし）。