

4) 診断名別（胃潰瘍、十二指腸潰瘍）

有害事象の発現率は、胃潰瘍の患者で 48.0% (144/300), 十二指腸潰瘍の患者で 40.9% (85/208) であった。副作用の発現率は胃潰瘍の患者で 44.0% (132/300), 十二指腸潰瘍の患者で 35.1% (73/208) であった。

胃潰瘍、十二指腸潰瘍別の有害事象発現率には、明らかな違いは認められなかった（表 2.7.4-44）。

表 2.7.4-44 診断名別 有害事象（国内第Ⅲ相試験の除菌療法：治験中断前の症例を含む）

診断名別	胃潰瘍		十二指腸潰瘍	
	因果関係	有害事象	副作用	有害事象
評価対象例数	300		208	
発現件数	217	194	134	108
発現例数(%)	144 (48.0)	132 (44.0)	85 (40.9)	73 (35.1)

(資料 5.3.5.1-1 より抜粋し改変)

5) 診断名別（胃潰瘍、十二指腸潰瘍別：open ulcer, 潰瘍瘢痕）

有害事象の発現率は、胃潰瘍/open ulcer の患者で 44.0% (48/109), 胃潰瘍/潰瘍瘢痕の患者で 50.3% (96/191), 十二指腸潰瘍/open ulcer の患者で 32.9% (25/76), 十二指腸潰瘍/潰瘍瘢痕の患者で 45.5% (60/132) であった。副作用の発現率は、胃潰瘍/open ulcer の患者で 40.4% (44/109), 胃潰瘍/潰瘍瘢痕の患者で 46.1% (88/191), 十二指腸潰瘍/open ulcer の患者で 27.6% (21/76), 十二指腸潰瘍/潰瘍瘢痕の患者で 39.4% (52/132) であった（表 2.7.4-45）。診断名別の有害事象発現率では、胃潰瘍/open ulcer の患者の方が十二指腸潰瘍/open ulcer の患者と比べて、有害事象及び副作用ともに発現率が高かった。

潰瘍治療期の胃潰瘍、十二指腸潰瘍別の有害事象発現率について、治験中断前の患者を含む集団を表 2.7.4-46 に示した。胃潰瘍、十二指腸潰瘍いずれの患者についても、除菌療法と共に続く潰瘍治療の有害事象発現率に大きな差は認められなかった（表 2.7.4-45 及び表 2.7.4-46）。

表 2.7.4-45 診断名別 有害事象（国内第Ⅲ相試験の除菌療法：治験中断前の症例を含む）

診断名別	胃潰瘍				十二指腸潰瘍			
	open ulcer/潰瘍瘢痕		open ulcer	潰瘍瘢痕	open ulcer		潰瘍瘢痕	副作用
因果関係	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
評価対象例数	109		191		76		132	
発現件数	76	64	141	130	38	28	96	80
発現例数(%)	48 (44.0)	44 (40.4)	96 (50.3)	88 (46.1)	25 (32.9)	21 (27.6)	60 (45.5)	52 (39.4)

(資料 5.3.5.1-1 より抜粋し改変)

表 2.7.4-46 診断名別 有害事象（国内第Ⅲ相試験の潰瘍治療：治験中断前の症例を含む）

診断名別	胃潰瘍		十二指腸潰瘍	
	因果関係	有害事象	副作用	有害事象
評価対象例数	109		76	
発現件数	111	24	66	5
発現例数(%)	56 (51.4)	19 (17.4)	36 (47.4)	5 (6.6)

(資料 5.3.5.1-1 より抜粋し改変)

6) CYP2C19 遺伝子型別 (homo EM, hetero EM, PM)

有害事象の発現率は、homo EM の患者で 44.0% (74/168), hetero EM の患者で 44.3% (112/253), PM の患者で 49.4% (43/87) であった。副作用の発現率は homo EM の患者で 38.7% (65/168), hetero EM の患者で 39.9% (101/253), PM の患者で 44.8% (39/87) であった。homo EM, hetero EM, PM の患者の有害事象発現率には明らかな違いは認められなかった（表 2.7.4-47）。

表 2.7.4-47 遺伝子多型別 有害事象 (国内第III相試験の除菌療法：治験中断前の症例を含む)

遺伝子多型別	homo EM		hetero EM		PM	
因果関係	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
評価対象例数	168		253		87	
発現件数	132	111	165	145	54	46
発現例数(%)	74 (44.0)	65 (38.7)	112 (44.3)	101 (39.9)	43 (49.4)	39 (44.8)

(資料 5.3.5.1-1 より抜粋し改変)

7) 合併症

有害事象の発現率は、合併症ありの患者で 47.0% (163/347), 合併症なしの患者で 41.0% (66/161) であった。副作用の発現率は合併症ありの患者で 41.5% (144/347), 合併症なしの患者で 37.9% (61/161) であった。

合併症の有無別の有害事象には、明らかな違いは認められなかった（表 2.7.4-48）。

表 2.7.4-48 合併症の有無別 有害事象 (国内第III相試験の除菌療法：治験中断前の症例を含む)

合併症	なし		あり	
因果関係	有害事象	副作用	有害事象	副作用
評価対象例数	161		347	
発現件数	88	81	263	221
発現例数(%)	66 (41.0)	61 (37.9)	163 (47.0)	144 (41.5)

(資料 5.3.5.1-1 より抜粋し改変)

(2) 使用成績調査からの「特別な背景を有する患者への投与に関する」情報

特別な背景を有する患者（小児・高齢者・妊娠婦・腎機能障害を有する患者・肝機能障害を有する患者）について使用成績調査の結果を以下に記載する。（MedDRA/J Ver. 6.0）

1) 小児（14 歳以下）

使用成績調査安全性集計対象症例のうち 0.08% (4/4795)（最小年齢 12 歳）が小児であった。いずれも副作用の発現は認められなかった。

2) 高齢者（65 歳以上）

使用成績調査安全性集計対象症例のうち 31.78% (1524/4795)（最高年齢 99 歳）が高齢者であった。副作用は 30 例 41 件認められ、そのうち主な副作用は臨床検査 20 件、胃腸障害 8 件であった。副作用発現率は 1.97% (30/1524) であり、成人（15～64 歳）での副作用発現率は 2.02% (66/3267) と明らかな違いはみられなかった。なお、高齢者については、すでに使用上の注意に「慎重投与」と記載しており注意喚起を行った。

3) 妊産婦

使用成績調査及び副作用・感染症自発報告において、妊娠婦に対する投与例はなかった。

4) 腎機能障害を有する患者

使用成績調査安全性集計対象症例のうち 1.25% (60/4795) が腎障害患者であり、副作用は 2 例 5 件認められた。副作用の内訳は臨床検査 3 件（赤血球数減少、ヘモグロビン減少、血中尿素增加）、肝胆道系障害 1 件（肝機能異常 NOS）、血液およびリンパ系障害 1 件（白血球減少症 NOS）であり、腎障害を有していない患者でみられた副作用と大きく異なることはなかった。副作用発現率は 3.33% (2/60) であり、腎機能障害を有していない患者での副作用発現率 1.99% (94/4735) と比べて高い値を示したものとの統計学的に有意差は認められなかった。

5) 肝機能障害を有する患者

使用成績調査安全性集計対象症例のうち 5.65% (271/4795) が肝機能障害患者であり、副作用は 8 例 10 件認められた。主な副作用は臨床検査 4 件（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査値異常）、胃腸障害 3 件（下痢 NOS、便秘、腹部膨満）であった。副作用発現率は 2.95% (8/271) であり、肝機能障害を有していない患者での副作用発現率 1.95% (88/4524) と比べて高い値を示したものとの有意差は認められなかった。肝障害を有する患者での特別調査安全性集計対象例 108 例において、11 例 21 件の副作用が認められた。その内訳は、臨床検査 4 例 9 件 (γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 3 件、血中アルカリホスファターゼ増加 3 件、血中コレステロール増加 1 件、血中トリグリセリド増加 1 件、血中ビリルビン増加 1 件)、胃腸障害 4 例 5 件（軟便 2 件、下痢 NOS 1 件、上腹部痛 1 件、便秘 1 件）、神経系障害 1 例 3 件（肝性脳症 1 件、振戦 1 件、構音障害 1 件）、精神障害 1 例 2 件（失見当識 1 件、睡眠障害 NOS 1 件）、血液およびリンパ系障害 1 例 1 件（好酸球増加症）、皮膚および皮下組織障害 1 例 1 件（紫斑 NOS）であった。

なお、肝機能障害患者に対してはすでに使用上の注意に「慎重投与」と記載しており注意喚起を行った。

AMPC 及び CAM については、AMPC：資料 5.3.6.3、5.3.6.4、5.3.6.7、5.3.6.8、CAM：資料 5.3.6.5、5.3.6.6 に「特別な背景を有する患者への投与に関する」情報を添付した。

2.7.4.5.2 外因性要因（併用薬、喫煙、飲酒）

本剤の安全性に及ぼす外因性要因の影響を検討するため、国内第Ⅲ相試験における併用薬の有無、喫煙習慣の有無、飲酒習慣の有無別有害事象発現率についてそれぞれ検討した。

(1) 併用薬

有害事象の発現率は、併用薬なしの患者で43.5%（67/154）、併用薬ありの患者で45.8%（162/354）であった。副作用の発現率は併用薬なしの患者で40.9%（63/154）、併用薬ありで40.1%（142/354）であった。

併用薬の有無別では、有害事象の発現率に明らかな違いは認められなかった（表 2.7.4-49）。

表 2.7.4-49 併用薬の有無別 有害事象（国内第Ⅲ相試験の除菌療法：治験中断前の症例を含む）

併用薬	なし		あり	
	因果関係	有害事象	副作用	有害事象
評価対象例数	154		354	
発現件数	97	90	254	212
発現例数(%)	67 (43.5)	63 (40.9)	162 (45.8)	142 (40.1)

（資料 5.3.5.1-1 より抜粋し改変）

(2) 喫煙習慣

有害事象の発現率は、喫煙習慣なしの患者で44.0%（88/200）、喫煙習慣ありの患者で45.8%（141/308）であった。副作用の発現率は喫煙習慣なしの患者で39.5%（79/200）、喫煙習慣ありの患者で40.9%（126/308）であった。

喫煙習慣ありと喫煙習慣なしの患者で、有害事象の発現率に明らかな違いは認められなかった（表 2.7.4-50）。

表 2.7.4-50 喫煙習慣の有無別 有害事象（国内第Ⅲ相試験の除菌療法：治験中断前の症例を含む）

喫煙習慣	なし		あり	
	因果関係	有害事象	副作用	有害事象
評価対象例数	200		308	
発現件数	138	114	213	188
発現例数(%)	88 (44.0)	79 (39.5)	141 (45.8)	126 (40.9)

（資料 5.3.5.1-1 より抜粋し改変）

(3) 飲酒習慣

有害事象の発現率は、「飲まない」の患者で47.5%（86/181）、「時々飲む」の患者で47.6%（59/124）、「毎日飲む」の患者で41.4%（84/203）であった。副作用の発現率は、「飲まない」の患者で42.5%（77/181）、「時々飲む」の患者で43.5%（54/124）、「毎日飲む」の患者で36.5%（74/203）であった。

飲酒習慣の違いによって有害事象の発現率をみた場合、「飲まない」群、「時々飲む」群、「毎日飲む」群の有害事象発現率に明らかな違いは認められなかった（表 2.7.4-51）。

表 2.7.4-51 飲酒習慣の有無別 有害事象（国内第Ⅲ相試験の除菌療法：治験中断前の症例を含む）

飲酒習慣	飲まない		時々飲む		毎日飲む	
	因果関係	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象
評価対象例数	181		124		203	
発現件数	138	117	92	85	121	100
発現例数(%)	86 (47.5)	77 (42.5)	59 (47.6)	54 (43.5)	84 (41.4)	74 (36.5)

（資料 5.3.5.1-1 より抜粋し改変）

2.7.4.5.3 薬物相互作用

(1) RPZ

市販後調査において、明らかな相互作用の報告はなかった。表 2.7.4-52 に市販後調査において、相互作用の考えられた国内症例を示した。

担当医師のコメントの記載から、相互作用の可能性が考えられた症例は国内 15 例、海外 17 例であった（PSUR の相互作用の項参照）。しかし、これらの報告からは、相互作用を生じる可能性のある薬効分類、あるいは有害事象の種類に関して一貫性は認められなかった。

表 2.7.4-52 相互作用の可能性が考えられた国内症例

番号	副作用名	併用薬名
RS000048-J	肝障害NOS	クラリスロマイシン、トロキシピド
RS000074-J	徐脈NOS	ハロペリドール、ビペリデン、レボメプロマジン
RS000082-J	顆粒球減少症	フルオロウラシル、シスプラチニ
RS000104-J	ジスキネジー	塩酸メキシレチン、ピペラシリンナトリウム
RS000125-J	口内炎	ニフェジピン、テプレノン、フェノフィブロート、ジクロフェナクナトリウム、プラバスタチンナトリウム
RS000143-J	トロンボテスト値異常	ワルファリンカリウム
RS000178-J	浮動性めまい	テプレノン、ナイスター、ケイラー S、ストマチジン、酸化マグネシウム、キャベジン U、ジアゼパム
RS000193-J	アスペチギン酸アミノransフェラーゼ 増加 アラニン・アミノransフェラーゼ 増加	ブレドニゾロン、リマプロストアルファデクス、(塩酸サルボグレラート)、ジゴキシン、L-カルボシスティイン、セラペプターゼ、ニコチン酸トコフェロール
RS000209-J	高カリウム血症	酒石酸メトプロロール
RS000226-J	発疹	ロキシスロマイシン、メトロニダゾール
RS000238-J	末梢性浮腫	塩酸チクロビジン、レバミピド、スルピリド、ドンペリドン、ブシラミン、ニコチン酸トコフェロール、水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム、ビフィズス菌、耐性乳酸菌、フロセミド、スピロノラクトン、硝酸イソソルビド
RS000438-J	頭痛、浮動性めまい	シサブリド
RS002831-J	間質性肺疾患	ブシラミン
RS003762-J	末梢性浮腫	塩酸エピナステチン
RS003826-J*	低プロトロンビン血症、出血性ショック	ワルファリンカリウム

* 今回の調査単位期間後に完了報告した症例

なお、市販されているパリエット錠の添付文書（2004年9月改訂）には、使用上の注意「3. 相互作用」の項及び薬物動態「4. 相互作用」の項に以下の記載がある。

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

(2) AMPC

市販されてるパセトシンカプセル、同細粒、同錠 250 の添付文書（2004年10月改訂）において、使用上の注意「3. 相互作用」の項に以下の記載がある。

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
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。

また、市販されているサワシリンカプセル、同細粒、同錠 250 の添付文書（2005 年 4 月改訂）において、使用上の注意「3. 相互作用」の項に以下の記載がある。

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
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。

(3) CAM

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

添付文書（2004 年 9 月改訂）の使用上の注意「3. 薬物動態」の項において、併用禁忌とその理由、併用注意とその理由を以下の通り、記載している。

1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド 〔オーラップ〕	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、メシリ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。	
シサプリド （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。	

2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン	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。
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。	ジソピラミド トリアゾラム カルバマゼピン シクロスボリン タクロリムス水和物 クマリン系抗凝血剤 ワルファリン等 ミダゾラム カルシウム拮抗剤 ニフェジピン 塩酸ベラパミル等 5-HT _{IB/ID} 受容体作動薬 エレトリプタン等	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。 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。

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
リトナビル	本剤の血中濃度を上昇させることができるので、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できるので、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。
リファンピシン	本剤の血中濃度を低下させることができるので、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。
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。
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。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

(1) RPZ

国内第III相試験では、妊娠及び授乳中の女性を安全性上除外すべき患者と規定したため、妊娠及び授乳時における安全性の成績は得られていない。なお、市販されているパリエット錠の添付文書（2004年9月改訂）には、使用上の注意「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に以下の記載がある。

使用上の注意

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。〕

(2) AMPC

市販されているパセトシンカプセル、同細粒、同錠 250 の添付文書（2004年10月改訂）において、使用上の注意「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に以下の記載がある。

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、アモキシシリソ（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）〕

また、市販されているサワシリソカプセル、同細粒、同錠250の添付文書（2005年4月改訂）において、使用上の注意「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に以下の記載がある。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦等：妊娠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、アモキシシリソ（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）〕

(3) CAM

一般感染症における使用成績調査及び特別調査において、本剤投与時の安全性検討対象となった妊婦は401例、出生児は372例であった。妊娠中における本剤による副作用発現例は4例認められたが、軽度な嘔気2例、軽度な下痢1例、中等度の発疹1例であり、妊婦に特有なものではなく、本剤投与中止及び継続のまま処置薬投与にて軽快した。また、出生児における異常所見として、「形態学的異常所見あり」が3例（胎児仮死、不全口唇裂、心房中隔欠損症が各1例）認められたが、いずれも本剤との関連はない報告されている。

また、海外において、ヒトの母乳中へ移行することが認められている。

添付文書（2004年9月改訂）の使用上の注意「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において、以下の通り、併用禁忌とその理由、併用注意とその理由を記載している。

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）及びアモキシシリソ（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。

2.7.4.5.5 過量投与**(1) RPZ**

国内ではRPZを治療のために最高40mg/日まで投与された症例が2例あった（投与理由：1例は胃潰瘍、1例は吐血のため）。海外ではZollinger-Ellison syndromeの患者に最高180mg/日までの投与を行い、いずれも忍容性が確認されているが、それを超える投与の経験はない。

(2) AMPC

過量投与は検討されていない。

(3) CAM

過量投与により、腹痛、嘔吐、恶心、下痢等の消化器症状が認められること、薬剤をすぐに除去し支持療法を行うことにより治癒すること、血液透析や腹膜透析によるクラリスロマイシン血漿中濃度への影響は十分に期待できないことが、米国PDRにおいて記載されている。

2.7.4.5.6 薬物乱用**(1) RPZ**

非臨床試験において、特異的な中枢作用は認められていないことから、本剤には薬物依存性はないものと考えられる。

(2) AMPC

薬物乱用は検討されていない。

(3) CAM

クラリスロマイシン及び代謝物の非臨床試験において、依存性を示唆するような中枢作用は認められていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

(1) RPZ

離脱症状及び反跳現象は検討されていない。

(2) AMPC

離脱症状及び反跳現象は検討されていない。

(3) CAM

離脱症状及び反跳現象は検討されていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

(1) RPZ

動物での反復投与毒性試験において、本薬の中枢作用を疑う所見は認められていない。一般薬理試験において、中枢神経系に関する作用は認められていない。また、動物（ラット）で脳への移行がほとんど認められていない。

(2) AMPC

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害は検討されていない。

(3) CAM

クラリスロマイシン及び代謝物の毒性試験及び一般薬理試験において、重篤な中枢作用は認められていない。また、副作用としては、一般感染症に対する承認時及び使用成績調査にて、中枢・末梢神経系障害（めまい）が 0.04% (10/26358)，精神障害（不眠、眠気）が 0.01% (2/26858) に認められているが、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害への影響は少ないと考えられる。

なお、英国の添付文書において、運転及び機械操作に対する影響は認められていないと記載されている。

2.7.4.6 市販後データ

2.7.4.6.1 RPZ のデータ

2.7.4.6.1.1 国内再審査申請時のデータ

1997 年 10 月 14 日～2003 年 10 月 13 日までの 6 年間に使用成績調査を実施した。安全性集計対象症例は 4795 例であった。再審査期間中（1997 年 10 月 14 日～2003 年 10 月 13 日）の出荷数量から推定したパリエット錠の使用患者数は約 3 百万人（総出荷数量 10mg 錠：■■■錠，20mg 錠：■■■錠，使用成績調査での平均総投与量 590.63mg）であり使用成績調査による抽出率は約 0.17% ■■■であった。

なお、RPZ の再審査申請資料（20■年■月申請）を資料 5.3.6.1 に添付する。

再審査期間中に実施した使用成績調査、特別調査、市販後臨床試験の症例構成を表 2.7.4-53 及び表 2.7.4-54 に示した。

表 2.7.4-53 市販後調査の症例構成 (1)

	調査票 収集	安全性集計 対象症例数
		4795 例
使用成績調査	5269 例	
小児に対する調査		実施せず
高齢者に対する調査	124 例	102 例
妊娠婦に対する調査		実施せず
腎機能障害を有する患者に 対する調査		実施せず
肝機能障害を有する患者に 対する調査	114 例	108 例
長期使用に関する調査		実施せず
その他の特別調査 (逆流性食道炎患者)	61 例	53 例
その他の特別調査 (Zollinger-Ellison症候群患者)	10 例	10 例

表 2.7.4-54 市販後調査の症例構成（2）

	調査票 収集	安全性集計 対象症例数
市 販 後 臨 床 試 験	バリエット錠 10 mg の初回投与及び 7 回反復投与の胃酸分泌に与える影響の検討(PT001R)	8 例
	胃潰瘍患者におけるバリエット錠 10 mg 投与による S₂ 期移行率の検討(PT002R)	96 例
	胃・十二指腸潰瘍患者対象の自覚症状消失に及ぼすバリエット錠 10 mg/日、20 mg/日 の影響の検討(PT003R)	212 例
	バリエット錠 10 mg, 20 mg 単回投与後の胃酸分泌抑制作用に与える CYP2C19 genotype の影響の検討(PT004R)	18 例

(1) 使用成績調査

本調査の安全性集計対象症例において認められた副作用発現率は 2.00% (96/4795) であり、承認時迄の副作用発現率 1.77% (22/1244) と同程度であった。主な副作用は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中尿素增加等の「臨床検査」26 例 (0.54%) 43 件、下痢 NOS、便秘、腹部膨満等の「胃腸障害」24 例 (0.50%) 26 件、白血球減少症 NOS、白血球増加症等の「血液およびリンパ系障害」18 例 (0.38%) 18 件、肝機能異常 NOS 等の「肝胆道系障害」12 例 (0.25%) 12 件であった。なお、安全性集計対象から除外した 474 例中、1 例 1 件に副作用（急性肝炎）が認められた。

使用成績調査および後述の特別調査、市販後臨床試験、副作用・感染症自発報告で収集した有害事象・副作用は、MedDRA/J Ver6.0 の PT を用いて集計した。

使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧を表 2.7.4-55～表 2.7.4-57 に示した。

2.7 臨床概要

別紙様式2

表 2.7.4-55 使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（1）

時期	承認時迄の 状況	使用成績調査								合計
		平成9.10.14 ～ 平成10.4.13	平成10.4.14 ～ 平成10.10.13	平成10.10.14 ～ 平成11.4.13	平成11.4.14 ～ 平成11.10.13	平成11.10.14 ～ 平成12.10.13	平成12.10.14 ～ 平成13.10.13	平成13.10.14 ～ 平成15.10.13	使用成績調査の 累計	
調査施設数	130院	0院	69院	327院	127院	469院	16院	調査終了	833院 ^{A)}	941院 ^{B)}
調査症例数	1244例	0例	275例	1578例	506例	2366例	70例		4795例	6039例
副作用等の発現症例数	22例	0例	4例	37例	9例	44例	2例		96例	118例
副作用等の発現件数	31件	0件	5件	53件	12件	50件	2件		122件	153件
副作用等の発現症例率	1.77%	—	1.45%	2.34%	1.78%	1.86%	2.86%		2.00%	1.95%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)									
血液およびリンパ系障害		1例 (0.36)	8例 (0.51)	2例 (0.40)	7例 (0.30)				18例 (0.38)	18例 (0.30)
血小板減少症	—	—	—	—	2件 (0.08)	—	—		2件 (0.04)	2件 (0.03)
*好塩基球増加症	—	—	—	—	1件 (0.20)	—	—		1件 (0.02)	1件 (0.02)
好酸球増加症	—	—	—	1件 (0.06)	—	1件 (0.04)	—		2件 (0.04)	2件 (0.03)
白血球減少症NOS	—	—	—	3件 ^{a)} (0.19)	1件 (0.20)	3件 (0.13)	—		7件 (0.15)	7件 (0.12)
白血球増加症	—	—	1件 (0.36)	3件 (0.19)	—	1件 (0.04)	—		5件 (0.10)	5件 (0.08)
貧血NOS	—	—	—	1件 (0.06)	—	—	—		1件 (0.02)	1件 (0.02)
精神障害		1例 (0.36)							1例 (0.02)	1例 (0.02)
*易刺激性	—	—	1件 (0.36)	—	—	—	—		1件 (0.02)	1件 (0.02)
神経系障害	4例 (0.32)		2例 (0.13)	2例 (0.40)	4例 (0.17)				8例 (0.17)	12例 (0.20)
感觉減退	1件 ¹⁾ (0.08)	—	—	—	—	—	—		—	1件 (0.02)
傾眠	1件 (0.08)	—	—	1件 ^{b)} (0.06)	—	—	—		1件 (0.02)	2件 (0.03)
会話障害	—	—	—	—	—	1件 (0.04)	—		1件 (0.02)	1件 (0.02)
ジスキネジー	1件 ¹⁾ (0.08)	—	—	—	—	—	—		—	1件 (0.02)
頭痛	2件 ²⁾³⁾ (0.16)	—	—	2件 ^{b)} (0.13)	2件 ^{a)} (0.40)	3件 (0.13)	—		7件 (0.15)	9件 (0.15)
浮動性めまい	2件 ¹⁾²⁾ (0.16)	—	—	—	—	—	—		—	2件 (0.03)
心臓障害	1例 (0.08)				1例 (0.04)				1例 (0.02)	2例 (0.03)
動悸	1件 (0.08)	—	—	—	1件 (0.04)	—	—		1件 (0.02)	2件 (0.03)

A)使用成績調査で調査施設のべ175院が重複

B)承認時迄と使用成績調査で調査施設22院が重複

*使用上の注意から予測できない副作用

1)～6)、a)～j)、α)～β)、イ)～ホ)はそれぞれ同一症例での発現である

2.7 臨床概要

別紙様式2

表 2.7.4-56 使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（2）

時期	承認時迄の状況	使用成績調査								合計
		平成9.10.14～ 平成10.4.13	平成10.4.14～ 平成10.10.13	平成10.10.14～ 平成11.4.13	平成11.4.14～ 平成11.10.13	平成11.10.14～ 平成12.10.13	平成12.10.14～ 平成13.10.13	平成13.10.14～ 平成15.10.13	使用成績調査の累計	
副作用等の種類		副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)								
胃腸障害	9例 (0.72)		1例 (0.36)	14例 (0.89)	1例 (0.20)	8例 (0.34)			24例 (0.50)	33例 (0.55)
悪心	1件 (0.08)	—	—	1件 (0.06)	—	2件 (0.08)	—	—	3件 (0.06)	4件 (0.07)
下腹部痛	1件 (0.08)	—	—	—	—	—	—	—	—	1件 (0.02)
下痢NOS	2件 ³⁾ (0.16)	—	1件 (0.36)	4件 (0.25)	—	3件 (0.13)	—	—	8件 (0.17)	10件 (0.17)
*鼓腸	—	—	—	1件 ^{c)} (0.06)	—	—	—	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)
消化器不調	1件 ⁴⁾ (0.08)	—	—	—	—	1件 (0.04)	—	—	1件 (0.02)	2件 (0.03)
上腹部痛	—	—	—	—	—	1件 (0.04)	—	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)
*腸雜音異常	—	—	—	1件 ^{c)} (0.06)	—	—	—	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)
軟便	—	—	—	—	—	1件 (0.04)	—	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)
腹部膨満	2件 ⁴⁾ (0.16)	—	—	3件 ^{c)} (0.19)	—	—	—	—	3件 (0.06)	5件 (0.08)
便秘	3件 (0.24)	—	—	4件 ^{d)} (0.25)	—	—	—	—	4件 (0.08)	7件 (0.12)
レッティング	—	—	—	2件 (0.13)	1件 ^{a)} (0.20)	—	—	—	3件 (0.06)	3件 (0.05)
肝胆道系障害					2例 ^{v)} (0.40)	10例 (0.42)			12例 (0.25)	12例 (0.20)
肝機能異常NOS	—	—	—	—	2件 (0.40)	9件 (0.38)	—	—	11件 (0.23)	11件 (0.18)
肝細胞障害	—	—	—	—	—	1件 (0.04)	—	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)
皮膚および皮下組織障害	7例 (0.56)			3例 (0.19)	1例 (0.20)	2例 (0.08)	1例 (1.43)		7例 (0.15)	14例 (0.23)
アレルギー性皮膚炎	—	—	—	—	—	1件 (0.04)	—	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)
紅斑	—	—	—	—	—	1件 ^{f)} (0.04)	—	—	1件 (0.02)	1件 (0.02)
湿疹	2件 ²⁾ (0.16)	—	—	—	—	—	—	—	—	2件 (0.03)
蕁麻疹NOS	2件 (0.16)	—	—	—	—	—	1件 (1.43)	—	1件 (0.02)	3件 (0.05)
そう痒症	1件 (0.08)	—	—	1件 ^{e)} (0.06)	—	1件 ^{f)} (0.04)	—	—	2件 (0.04)	3件 (0.05)
発疹	1件 (0.08)	—	—	3件 ^{e,f)} (0.19)	—	—	—	—	3件 (0.06)	4件 (0.07)
薬剤性皮膚炎	1件 ⁵⁾ (0.08)	—	—	—	1件 (0.20)	—	—	—	1件 (0.02)	2件 (0.03)
筋骨格系および結合組織障害	1例 (0.08)									1例 (0.02)
筋筋力NOS	1件 ¹⁾ (0.08)	—	—	—	—	—	—	—	—	1件 (0.02)

*使用上の注意から予測できない副作用

1)～6)、a)～j)、α)～β)、イ)～ホ)はそれぞれ同一症例での発現である

γ)安全性集計対象より除外した症例(完全除外症例)で急性肝炎1例1件の報告あり

2.7 臨床概要

別紙様式2

表 2.7.4-57 使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（3）

時期	承認時迄の 状況	使用成績調査							合計
		平成9.10.14 ～ 平成10.4.13	平成10.4.14 ～ 平成10.10.13	平成10.10.14 ～ 平成11.4.13	平成11.4.14 ～ 平成11.10.13	平成11.10.14 ～ 平成12.10.13	平成12.10.14 ～ 平成13.10.13	平成13.10.14 ～ 平成15.10.13	
副作用等の種類									
全身障害および投与局所様態	5例 (0.40)	—	—	2例 (0.06)	—	1例 (0.04)	—	—	3例 (0.06) 8例 (0.13)
異常感	—	—	—	—	—	1件 (0.04)	—	—	1件 (0.02) 1件 (0.02)
倦怠感	1件 (0.08)	—	—	—	—	—	—	—	— 1件 (0.02)
発熱	—	—	—	1件 (0.06)	—	—	—	—	1件 (0.02) 1件 (0.02)
浮腫NOS	2件 (0.16)	—	—	—	—	—	—	—	2件 (0.03)
末梢性浮腫	1件 ⁵⁾ (0.08)	—	—	1件 ⁹⁾ (0.06)	—	—	—	—	1件 (0.02) 2件 (0.03)
無力症	1件 ¹⁰⁾ (0.08)	—	—	—	—	—	—	—	1件 (0.02)
臨床検査	—	—	—	1例 (0.36)	11例 (0.70)	2例 (0.40)	11例 (0.46)	1例 (1.43)	26例 (0.54) 26例 (0.43)
アバラン酸アミトナフテゼー増加	—	—	1件 ⁶⁾ (0.36)	4件 ^{8),9)} (0.25)	1件 ⁸⁾ (0.20)	4件 ^{7),9)} (0.17)	—	—	10件 (0.21) 10件 (0.17)
アセン・アハラシスフテゼー増加	—	—	1件 ⁶⁾ (0.36)	6件 ^{8),9)} (0.38)	1件 ⁸⁾ (0.20)	3件 ^{7),9)} (0.13)	—	—	11件 (0.23) 11件 (0.18)
肝機能検査値異常	—	—	—	—	—	—	1件 (1.43)	—	1件 (0.02) 1件 (0.02)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	—	—	—	1件 ⁴⁾ (0.06)	—	2件 ⁷⁾ (0.08)	—	—	3件 (0.06) 3件 (0.05)
血中アルカリ fosfataze 増加	—	—	—	3件 ⁹⁾ (0.19)	—	1件 (0.04)	—	—	4件 (0.08) 4件 (0.07)
*血中ケチコ増加	—	—	—	1件 ⁹⁾ (0.06)	—	1件 ⁷⁾ (0.04)	—	—	2件 (0.04) 2件 (0.03)
血中トリグリセリド増加	—	—	—	—	—	1件 (0.04)	—	—	1件 (0.02) 1件 (0.02)
血中乳酸脱水素酵素増加	—	—	—	—	—	1件 (0.04)	—	—	1件 (0.02) 1件 (0.02)
血中尿素増加	—	—	—	3件 ^{3),9)} (0.19)	2件 ⁸⁾ (0.40)	1件 ⁷⁾ (0.04)	—	—	6件 (0.13) 6件 (0.10)
血中ビリルビン増加	—	—	—	—	—	1件 (0.04)	—	—	1件 (0.02) 1件 (0.02)
赤血球数減少	—	—	—	1件 ³⁾ (0.06)	—	1件 (0.04)	—	—	2件 (0.04) 2件 (0.03)
ヘモグロビン減少	—	—	—	1件 ³⁾ (0.06)	—	—	—	—	1件 (0.02) 1件 (0.02)

*使用上の注意から予測できない副作用

1) ~6), a) ~j), α) ~β), i) ~o) はそれぞれ同一症例での発現である

(2) 特別調査

特別調査の副作用発現状況を表 2.7.4-58 に示した。

1) 逆流性食道炎患者

安全性集計対象症例 53 例において認められた副作用は 2 例 2 件であり、副作用発現率は 3.77% (2/53) であった。副作用 2 件の内訳は、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ增加 1 件、血中アルカリfosファターゼ增加 1 件であった。

2) 肝機能障害を有する患者

安全性集計対象症例 108 例において認められた副作用は 11 例 21 件であり、副作用発現率は 10.19% (11/108) であった。副作用の内訳は、臨床検査 4 例 9 件 (γ -グルタミルトランスフェラーゼ增加 3 件、血中アルカリfosファターゼ增加 3 件、血中コレステロール增加 1 件、血中トリグリセリド增加 1 件、血中ビリルビン增加 1 件)、胃腸障害 4 例 5 件 (軟便 2 件、下痢 NOS 1 件、上腹部痛 1 件、便秘 1 件)、神経系障害 1 例 3 件 (肝性脳症 1 件、振戦 1 件、構音障害 1 件)、精神障害 1 例 2 件 (失見当識 1 件、睡眠障害 NOS 1 件)、血液およびリンパ系障害 1 例 1 件 (好酸球增加症)、皮膚および皮下組織障害 1 例 1 件 (紫斑 NOS) であった。安全性集計対象から除外した症例 6 例中 1 例 1 件に副作用 (貧血 NOS) が認められた。

本調査の副作用発現率 10.19% は、使用成績調査での副作用発現率 2.00% に比べ高かった。この理由としては、本調査の安全性集計対象症例 108 例中 70 例 (64.81%) が重篤な合併症と考えられる肝硬変 (肝細胞癌合併症例を含む) を有していたことが考えられる。また、未知・重篤な副作用が 1 例 4 件 (睡眠障害 NOS・肝性脳症・振戦・構音障害) 認められた。

3) 高齢者

安全性集計対象症例 102 例において認められた副作用は 5 例 7 件であり、副作用発現率は 4.90% (5/102) であった。副作用の内訳は、臨床検査 3 例 5 件 (血中乳酸脱水素酵素增加 2 件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ增加 1 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ增加 1 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ增加 1 件)、血液およびリンパ系障害 1 例 1 件 (白血球減少症 NOS)、皮膚および皮下組織障害 1 例 1 件 (皮疹) であった。

なお、安全性集計対象から除外した症例 22 例中 1 例 2 件に副作用 (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ增加 1 件、血中乳酸脱水素酵素增加 1 件) が認められた。

4) Zollinger-Ellison 症候群患者

安全性集計対象症例 10 例において副作用は認められなかった。

表 2.7.4-58 特別調査の副作用発現状況

	承認時迄の 状況	逆流性食道炎	高齢者	肝障害
調査施設数	130院	20院	21院	15院
調査症例数	1244例	53例	102例	108例
副作用等の発現症例数	22例	2例	5例	11例
副作用等の発現件数	31件	2件	7件	21件
副作用等の発現症例率	1.77%	3.77%	4.90%	10.19%
副作用等の種類		副作用の種類別発現症例(件数) 率(%)		
血液およびリンパ系障害		1例 (0.98)	1例 (0.93)	
好酸球増加症	—	—	—	1件 (0.93)
白血球減少症NOS	—	—	1件 (0.98)	—
精神障害				1例 (0.93)
失見当識	—	—	—	1件 ^{b)} (0.93)
*睡眠障害NOS	—	—	—	1件 ^{b)} (0.93)
神経系障害	4例 (0.32)			1例 (0.93)
感覚減退	1件 ¹⁾ (0.08)	—	—	—
*肝性脳症	—	—	—	1件 ^{b)} (0.93)
傾眠	1件 (0.08)	—	—	—
ジスキネジー	1件 ¹⁾ (0.08)	—	—	—
*振戦	—	—	—	1件 ^{b)} (0.93)
頭痛	2件 ²⁾³⁾ (0.16)	—	—	—
*構音障害	—	—	—	1件 ^{b)} (0.93)
浮動性めまい	2件 ¹⁾²⁾ (0.16)	—	—	—
心臓障害	1例 (0.08)			
動悸	1件 (0.08)	—	—	—
胃腸障害	9例 (0.72)			4例 (3.70)
悪心	1件 (0.08)	—	—	—
下腹部痛	1件 (0.08)	—	—	—
下痢NOS	2件 ³⁾ (0.16)	—	—	1件 (0.93)
消化器不調	1件 ⁴⁾ (0.08)	—	—	—
上腹部痛	—	—	—	1件 (0.93)
軟便	—	—	—	2件 ^{c)} (1.85)
腹部膨満	2件 ⁴⁾ (0.16)	—	—	—
便秘	3件 (0.24)	—	—	1件 ^{c)} (0.93)
皮膚および皮下組織障害	7例 (0.56)	1例 (0.98)	1例 (0.93)	
湿疹	2件 ²⁾ (0.16)	—	—	—
蕁麻疹NOS	2件 (0.16)	—	—	—
そう痒症	1件 (0.08)	—	—	—
皮疹	—	—	1件 (0.98)	—
発疹	1件 (0.08)	—	—	—
薬剤性皮膚炎	1件 ⁵⁾ (0.08)	—	—	—
*紫斑NOS	—	—	—	1件 (0.93)
筋骨格系および結合組織障害	1例 (0.08)			
筋脱力NOS	1件 ¹⁾ (0.08)	—	—	—
全身障害および投与局所様態	5例 (0.40)			
倦怠感	1件 (0.08)	—	—	—
浮腫NOS	2件 (0.16)	—	—	—
末梢性浮腫	1件 ⁵⁾ (0.08)	—	—	—
無力症	1件 ¹⁾ (0.08)	—	—	—
臨床検査	2例 (3.77)	3例 (2.94)	4例 (3.70)	
アス・ラクシン酸アミノトランスフェラーゼ増加	—	1件 ^{a)} (0.98)	—	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	—	1件 ^{a)} (0.98)	—	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	—	1件 (1.89)	1件 (0.98)	3件 ^{d)e)f)} (2.78)
血中アルカリフオファターゼ増加	—	1件 (1.89)	—	3件 ^{d)e)f)} (2.78)
血中コレステロール増加	—	—	—	1件 ^{e)} (0.93)
血中トリグリセリド増加	—	—	—	1件 ^{e)} (0.93)
血中乳酸脱水素酵素増加	—	—	2件 ^{a)} (1.96)	—
血中ビリルビン増加	—	—	—	1件 (0.93)

*使用上の注意から予測できない副作用

1)～5)、a)～e)は、それぞれ同一症例での発現である

(3) 市販後臨床試験

市販後臨床試験での副作用発現状況を表 2.7.4-59 に示した。

- 1) 「パリエット錠 10 mg の初回投与及び 7 回反復投与の胃酸分泌に与える影響の検討 (PT001R)」
本試験の安全性集計対象症例 8 例において副作用は認められなかった。
- 2) 「胃潰瘍患者におけるパリエット錠 10 mg 投与による S₂期移行率の検討 (PT002R)」
本試験の安全性集計対象症例 92 例において認められた副作用は 7 例 10 件であり、副作用発現率は 7.61% (7/92) であった。主な副作用は、臨床検査 3 例 3 件であった。
- 3) 「胃・十二指腸潰瘍患者対象の自覚症状消失に及ぼすパリエット錠 10 mg/日、20 mg/日の影響の検討 (PT003R)」
本試験の安全性集計対象症例 199 例において認められた副作用は 33 例 51 件であり、副作用発現率は 16.58% (33/199) であった。主な副作用は、胃腸障害 19 例 24 件、臨床検査 9 例 12 件であった。安全性集計対象から除外された 13 例中 1 例 1 件に副作用 (肝障害 NOS) が認められた。
本試験の副作用発現率 16.58% は、使用成績調査での副作用発現率 2.00% に比べ高かった。
- 4) 「パリエット錠 10 mg, 20 mg 単回投与後の胃酸分泌抑制作作用に与える CYP2C19 genotype の影響の検討 (PT004R)」
本試験の安全性集計対象症例 18 例において副作用は認められなかった。

表 2.7.4-59 中の試験ナンバーは以下のとおりである。

- ・ PT002R 試験：胃潰瘍患者におけるパリエット錠 10mg 投与による S₂期移行率の検討
- ・ PT003R 試験：胃・十二指腸潰瘍患者対象の自覚症状消失に及ぼすパリエット錠 10mg/日、20mg/日の影響の検討

表 2.7.4-59 市販後臨床試験における副作用発現状況一覧表

	承認時迄の状況	PT002R	PT003R
調査施設数	130 院	43 院	40 院
調査症例数	1244 例	92 例	199 例
副作用等の発現症例数	22 例	7 例	33 例
副作用等の発現件数	31 件	10 件	51 件
副作用等の発現症例率	1.77%	7.61%	16.58%
副作用等の種類		副作用の種類別発現症例(件数)率(%)	
血液およびリンパ系障害		1 例 (1.09)	7 例 (3.52)
血小板減少症	—	—	2 件 ^{j)} (1.01)
好酸球増加症	—	1 件 (1.09)	1 件 (0.50)
白血球減少症 NOS	—	—	2 件 ^{j)} (1.01)
白血球増加症	—	—	1 件 (0.50)
リンパ球増加症	—	—	1 件 (0.50)
神経系障害	4 例 (0.32)	1 例 (1.09)	3 例 (1.51)
感覚減退	1 件 ⁱ⁾ (0.08)	—	—
傾眠	1 件 (0.08)	—	—
ジスキネジー	1 件 ⁱ⁾ (0.08)	—	—
頭痛	2 件 ^{j,k)} (0.16)	—	2 件 ^{j,k)} (1.01)
浮動性めまい	2 件 ^{i,j)} (0.16)	1 件 ^{a)} (1.09)	1 件 ^{j)} (0.50)
眼障害			1 例 (0.50)
眼瞼そよ痒症	—	—	1 件 ^{j)} (0.50)
心臓障害	1 例 (0.08)		
動悸	1 件 (0.08)	—	—
呼吸器、胸部および縦隔障害			1 例 (0.50)
* くしゃみ	—	—	1 件 ^{j)} (0.50)
胃腸障害	9 例 (0.72)	1 例 (1.09)	19 例 (9.55)
胃ポリープ	—	1 件 ^{b)} (1.09)	—
嘔気	1 件 (0.08)	—	1 件 (0.50)
悪心	—	—	5 件 ^{j,k,l)} (2.51)
下腹部痛	1 件 (0.08)	—	—
下痢 NOS	2 件 ^{j)} (0.16)	—	5 件 ^{j,k,l)} (2.51)
口腔内不快感	—	—	1 件 ^{j)} (0.50)
* 鼓腸	—	—	1 件 ^{j)} (0.50)
消化器不調	1 件 ⁴⁾ (0.08)	—	—
上腹部痛	—	—	1 件 ^{j)} (0.50)
腹部膨満	2 件 ⁴⁾ (0.16)	—	4 件 ^{j,k,l)} (2.01)
便秘	3 件 (0.24)	—	6 件 ^{j,k,l)} (3.02)
肝胆道系障害		1 例 (1.09)	
肝機能異常 NOS	—	1 件 (1.09)	—
皮膚および皮下組織障害	7 例 (0.56)	1 例 (1.09)	1 例 (1.01)
湿疹	2 件 ^{j)} (0.16)	—	1 件 ^{j)} (0.50)
蕁麻疹 NOS	2 件 (0.16)	—	—
そよ痒症	1 件 (0.08)	—	1 件 ^{j)} (1.01)
発疹	1 件 (0.08)	—	—
* 皮下出血	—	1 件 ^{b)} (1.09)	—
薬剤性皮膚炎	1 件 ⁵⁾ (0.08)	—	—
筋骨格系および結合組織障害	1 例 (0.08)	1 例 (1.09)	
筋脱力 NOS	1 件 ⁱ⁾ (0.08)	—	—
* 背部痛	—	1 件 ^{b)} (1.09)	—
全身障害および投与局所様態	5 例 (0.40)	1 例 (1.09)	1 例 (0.50)
限局性浮腫	—	—	1 件 ^{j)} (0.50)
倦怠感	1 件 (0.08)	—	—
脱力	—	1 件 ^{a)} (1.09)	—
浮腫 NOS	2 件 (0.16)	—	—
末梢性浮腫	1 件 ⁵⁾ (0.08)	—	—
無力症	1 件 ⁱ⁾ (0.08)	—	—

表 2.7.4-59 市販後臨床試験における副作用発現状況一覧表（つづき）

副作用等の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)			
臨床検査		3 例 (3.26)	9 例 (4.52)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	—	1 件 (1.09)	2 件 ^{a) b)} (1.01)	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	—	—	3 件 ^{a) b)} (1.51)	
肝機能検査値異常	—	—	—	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	—	—	1 件 ^{c)} (0.50)	
血中アルカリ fospha フターゼ増加	—	—	3 件 ^{a) b)} (1.51)	
血中コレステロール増加	—	—	1 件 ^{c)} (0.50)	
血中トリグリセリド増加	—	1 件 (1.09)	1 件 ^{c)} (0.50)	
血中乳酸脱水素酵素増加	—	1 件 (1.09)	—	
血中ビリルビン増加	—	—	1 件 (0.50)	

* 使用上の注意から予測できない副作用

1) ~ 5), a) ~ b), ア) ~ セ) は、それぞれ同一症例での発現である

(4) 副作用・感染症自発報告（文献、学会情報を含む）

自発報告による副作用発現状況を付表 2.7.4-17 に示した。

副作用・感染症自発報告は 672 例 816 件であり、重篤 269 件、中等度 261 件、軽微 286 件であった。器官大分類別で件数の多い報告は「皮膚および皮下組織障害」180 件、「血液およびリンパ系障害」124 件、「肝胆道系障害」117 件であった。また、未知の副作用として件数の多い報告は脱毛症 8 件、溶血性貧血 5 件であった。

(5) 重篤な副作用

使用成績調査及び特別調査、市販後臨床試験における重篤な有害事象の累計は 96 例 124 件であり、有害事象発現率は 1.79% (96/5359) であった。主な有害事象は胃癌 NOS 23 件 (0.43%)、血中尿素增加 6 件 (0.11%) であった。また、重篤な有害事象のうち、本剤との因果関係が否定されなかつたもの（副作用）は 6 例 10 件であった。

使用上の注意から予測できない主な有害事象は胃癌 NOS 23 件 (0.43%)、肝の悪性新生物 NOS 3 件 (0.06%)、脳梗塞 3 件 (0.06%)、ショック 3 件 (0.06%) であったが、いずれも本剤との因果関係が否定されている。

発現件数の多い重篤な有害事象は胃癌 NOS と血中尿素增加であった。胃癌 NOS は、いずれの症例も本剤との因果関係は否定されており、また、血中尿素增加は既知の副作用である。

(6) 未知の副作用（表 2.7.4-60）

現行の使用上の注意から予測できない副作用は 156 件であった。内訳は使用成績調査で 6 件（好塩基球増加症 1 件：軽微、鼓腸 1 件：軽微、腸雜音異常 1 件：軽微、血中クレアチニン増加 2 件：軽微 1 件・中等度 1 件、易刺激性 1 件：軽微）、特別調査で 5 件（睡眠障害 NOS 1 件：重篤、肝性脳症 1 件：重篤、振戦 1 件：重篤、構音障害 1 件：重篤、紫斑 NOS 1 件：軽微）、市販後臨床試験で 4 件（くしゃみ 1 件：軽微、鼓腸 1 件：軽微、皮下出血 1 件：軽微、背部痛 1 件：軽微）、自発報告（文献・学会情報を含む）で 141 件であった。

これらの副作用を器官大分類別及び副作用の種類別に集計した結果、件数が多い副作用として、脱毛症 8 件、溶血性貧血 NOS 5 件が認められた。

表 2.7.4-60 使用上の注意から予測できない副作用（件数）

器官別大分類	基本語	重篤	中等度	軽微	総計
感染症および寄生虫症	敗血症 NOS	2 ^{注1)}	0	0	2
	無菌性髄膜炎	1	0	0	1
感染症および寄生虫症 計		3	0	0	3
血液およびリンパ系障害	好塩基球增加症	0	0	1	1
	再生不良性貧血	1	0	0	1
	赤血球無形成	1	0	0	1
	播種性血管内凝固	1	0	0	1
	溶血性貧血 NOS	5 ^{注2)}	0	0	5
血液およびリンパ系障害 計		8	0	1	9
代謝および栄養障害	高アンモニア血症	2	0	0	2
	高カリウム血症	2	0	0	2
	高血糖 NOS	1	0	0	1
	高尿酸血症	0	1	0	1
	低ナトリウム血症	1	0	0	1
	糖尿病性ケトアシドーシス	1	0	0	1
代謝および栄養障害 計		7	1	0	8
精神障害	うつ病	1	0	0	1
	易刺激性	0	0	1	1
	悪夢	0	0	1	1
	情動障害 NOS	0	0	1	1
	睡眠時遊行症	0	1	0	1
	睡眠障害 NOS	1	0	0	1
	不眠症	0	0	1	1
精神障害 計		2	1	4	7
神経系障害	意識消失	1	0	0	1
	肝性脳症	4	0	0	4
	嗅覚錯認	1	0	0	1
	構音障害	1	0	0	1
	視野欠損 NOS	1	0	0	1
	振戦	2	1	1	4
	痴呆 NOS	0	1	0	1
	パーキンソン病 NOS	1	0	0	1
	片麻痺	1	0	0	1
	味覚異常	1	0	2	3
神経系障害 計		13	2	3	18
眼障害	硝子体浮遊物	0	0	1	1
	網膜出血	0	0	1	1
眼障害 計		0	0	2	2
耳および迷路障害	耳痛	0	0	1	1
	耳鳴	0	0	1	1
耳および迷路障害 計		0	0	2	2
心臓障害	完全房室ブロック	1	0	0	1
	徐脈 NOS	1	0	0	1
	心室性頻脈	1	0	0	1
心臓障害 計		3	0	0	3
血管障害	血管炎 NOS	0	1	0	1
	潮紅	0	0	3	3
血管障害 計		0	1	3	4

注1) 同一事象が1例中に2件発現した2例については、1件としてカウントした。

注2) 同一事象が1例中に2件発現した1例については、1件としてカウントした。

表 2.7.4-60 使用上の注意から予測できない副作用（件数）（つづき）

器官別大分類	基本語	重篤	中等度	軽微	総計
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽喉頭疼痛	1	1	0	2
	過換気	0	0	1	1
	嗄声	0	1	0	1
	喀血	0	0	1	1
	胸水	2	0	0	2
	くしゃみ	0	0	1	1
	呼吸困難	1	0	2	3
	呼吸窮迫	0	1	0	1
	鼻出血	0	0	2	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害 計		4	3	7	14
胃腸障害	胃穿孔	1	0	0	1
	胃の細胞過形成	0	1	0	1
	口唇乾燥	0	1	0	1
	鼓腸	0	0	2	2
	歯肉出血	0	0	1	1
	出血性腸炎	3	0	0	3
	上腹部痛 ^{注1)}	1	0	0	1
	舌炎	0	0	1	1
	舌腫脹	0	0	1	1
	舌苔	0	0	2	2
	舌痛	0	1	0	1
	舌変色 NOS	0	0	1	1
	腸雜音異常	0	0	1	1
	腹水	2	0	0	2
	メレナ	1	0	0	1
胃腸障害 計		8	3	9	20
	肝不全	1	0	0	1
	劇症肝炎	3	0	0	3
肝胆道系障害 計		4	0	0	4
皮膚および皮下組織障害	円形脱毛症	0	0	1	1
	乾皮症	0	0	1	1
	光線過敏性反応 NOS	0	1	0	1
	紫斑 NOS	0	0	2	2
	スティーブンス・ジョンソン症候群	1	0	0	1
	脱毛症	0	3	5 ^{注2)}	8
	剥脱性皮膚炎 NOS	1	0	1	2
	皮下出血	0	1	2	3
	皮膚潰瘍	0	1	0	1
	皮膚乾燥	0	0	1	1
	皮膚落屑 NOS	0	0	1	1
	冷汗	0	0	1	1
皮膚および皮下組織障害 計		2	6	15	23
筋骨格系および結合組織障害	横紋筋融解	2	0	0	2
	関節炎 NOS	0	1	0	1
	関節痛	1	0	1	2
	筋骨格硬直	0	0	1	1
	筋痛	1	0	0	1
	四肢痛	0	0	2	2
	背部痛	0	0	2	2
筋骨格系および結合組織障害 計		4	1	6	11

注 1) 「上腹部痛」は事象名としては「既知」であるが、本症例は心窓部痛とともに中毒疹を発現しており、その経過から「未知・重篤」と判定し、厚生労働省に報告した。

注 2) 同一事象が 1 例中に 2 件発現した 1 例については、1 件としてカウントした。

表 2.7.4-60 使用上の注意から予測できない副作用（件数）(つづき)

器官別大分類	基本語	重篤	中等度	軽微	総計
腎および尿路障害	急性腎不全	2	0	0	2
	血尿	1	0	0	1
	腎機能障害 NOS	1	0	0	1
	尿失禁	0	0	1	1
	尿閉	1	0	1	2
	頻尿	0	0	1	1
腎および尿路障害 計		5	0	3	8
生殖系および乳房障害	女性化乳房	0	2	0	2
	乳汁漏出症	0	0	1	1
	乳房肥大	0	0	2	2
	不規則月経	0	0	1	1
生殖系および乳房障害 計		0	2	4	6
先天性、家族性および遺伝性障害	色盲 NOS	1	0	1	2
先天性、家族性および遺伝性障害 計		1	0	1	2
全身障害および投与局所様態	熱感	0	0	4	4
全身障害および投与局所様態 計		0	0	4	4
臨床検査	凝固時間 NOS 短縮	0	0	1	1
	血中アミラーゼ増加	1	0	1	2
	血中クレアチニン増加	0	1	1	2
	心電図 QT 延長	1	0	0	1
	尿中ブドウ糖陽性	0	0	1	1
	リンパ球形態 NOS 異常	0	1	0	1
臨床検査 計		2	2	4	8
合計		66	22	68	156

2.7.4.6.1.2 国内再審査申請後のデータ

国内再審査申請後に収集した市販後データを以下に示す（調査期間：第2回新医療用医薬品に関する安全性定期報告 2003年10月14日～2004年4月13日，及び第3回新医療用医薬品に関する安全性定期報告 2003年4月14日～2004年10月13日）。

なお、RPZの新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（20■年■月提出）を資料5.3.6.2に添付する。

(1) 特別調査

1) 逆流性食道炎の予後因子に関する調査

逆流性食道炎の予後因子（患者背景因子、生活習慣等）を有効性、安全性の観点から明らかにすることを目的に、2003年10月から3年間で総症例数1000例を対象に中央登録方式にて調査を実施中である。2004年10月13日時点で本調査に登録された症例は1538例であり、重篤な有害事象の報告はない。

2) NSAIDs潰瘍に対する調査

NSAIDs継続投与下でのNSAIDs起因性潰瘍患者に対する有効性、安全性を検討することを目的に、2004年8月より1年半で総症例数100例を対象に中央登録方式で調査を実施中である。2004年10月13日時点で本調査に登録された症例は0例である。

(2) 市販後臨床試験

逆流性食道炎の維持療法における長期投与（2年間投与）時の安全性及び有効性を検討することを目的に、2004年4月より3年半で再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎患者150例を対象としたオープン試験を実施中である。2004年10月13日時点で本試験に登録された症例は126例であり、重篤な有害事象の報告はない。

(3) 厚生労働省に報告した副作用症例

1) 未知・中等度以上の副作用

厚生労働省に報告した未知・中等度以上の副作用は21例22件であった。

器官別大分類ごとの発現件数は、皮膚および皮下組織障害3件、腎および尿路障害3件、神経系障害3件、血液およびリンパ系障害2件、代謝および栄養障害2件、呼吸器、胸郭および縦隔障害2件、胃腸障害2件、精神障害1件、心臓障害1件、血管障害1件、肝胆道系障害1件、筋骨格系および結合組織障害1件であった。

2) 既知・重篤な副作用

厚生労働省に報告した既知・重篤な副作用は46例50件であった。

器官別大分類ごとの発現件数は、血液およびリンパ系障害19件、皮膚および皮下組織障害11件、肝胆道系障害11件、臨床検査3件、呼吸器、胸郭および縦隔障害2件、胃腸障害2件、筋骨格系および結合組織障害1件、腎および尿路障害1件であった。

2.7.4.6.1.3 PSUR (Periodic Safety Update Report) 第 10 報

PSUR 第 10 報（対象期間：20■年■月■日～20■年■月■日）の概要は以下のとおりである。本 PSUR において、今までに得られていなかった新しい安全性情報の報告はなかった。PSUR 第 10 報を資料 5.3.6.2 に添付する。

(1) 情報収集期間

現在までの PSUR の情報収集期間について表 2.7.4-61 に示した。

表 2.7.4-61 PSUR 情報収集期間一覧

報告回数	情報収集期間	報告日
1	6 カ月	19■.■.■-19■.■.■
2	6 カ月	19■.■.■-19■.■.■
3	6 カ月	19■.■.■-19■.■.■
4	6 カ月	19■.■.■-19■.■.■
5	6 カ月	19■.■.■-20■.■.■
6	6 カ月	20■.■.■-20■.■.■
7	1 年間	20■.■.■-20■.■.■
8	5 年間分集積報告	19■.■.■-20■.■.■
9	1 年間	20■.■.■-20■.■.■
10	1 年間	20■.■.■-20■.■.■

(2) 販売量/曝露量

表 2.7.4-62 に世界での販売量を示した。

表 2.7.4-62 パリエット錠 推定販売量

期間	推定出荷数(錠) (工場からの出荷数に基づく)	
	10mg 錠	20mg 錠
October 2003		
November 2003		
December 2003		
January 2004		
February 2004		
March 2004		
April 2004		
May 2004		
June 2004		
July 2004		
August 2004		
September 2004		
Total for period		
Total to Date		

PSUR 第 10 報の収集期間における曝露量について表 2.7.4-63 に示した。

表 2.7.4-63 PSUR 10 報期間中の曝露量

情報源	推定曝露量
20■年■月■日までの臨床試験	■ patients
市販後調査他	■ patients
20■年■月までの販売量	■ million tablets

1 錠=1 patient-day

(3) 有害事象報告数

2003年10月14日～2004年10月13日の期間で、臨床試験からの報告が2例と自発報告が503例、当局報告が39例、文献報告が2例あった。

重篤で未知の自発報告62報、重篤かつ既知の有害事象と判断された事象は36報（自発報告）、未知で非重篤の自発報告が233報あった。

(4) 特別な集団に対する使用経験**1) 過量投与**

2.7.4.5.5 過量投与の項に記載した。

2) 薬物乱用

薬物の乱用についての報告はなかった。

3) 妊婦及び授乳婦への投与

2003年10月14日～2004年10月13日の期間に妊婦に投与した報告が58報あった。

追跡調査が可能であった症例の中で、1例は顎顔面口蓋裂のある男児の出産、他1例は2箇所に先天性両側鼠径ヘルニアと診断された男児の出産の報告であった。正常分娩は18例の報告があった。

妊娠例についての報告は非常に少なく、情報も限られているので、CCSI（現在はCampany Core Data Sheet）の改訂の必要ないと判断した。

4) 小児への投与

小児への投与は16例の報告があった。重篤な有害事象の報告はなかったが、小児への投与については、情報が限られているので、何らかの結論を導くことはできなかった。

5) 高齢者

臨床試験及び自発報告から現在までに、特に注意喚起の必要な情報はなかった。

本PSURの情報収集期間に、エーザイ株式会社は、世界で36億錠以上の使用経験に基づく安全性情報を蓄積した。自発報告から類推すると、安全性情報の全体及び器官分類別の有害事象の数は増加していなかった。有害事象についての添付文書を改訂するような安全性の傾向、性質、発現時期などの情報はなかった。さらに、未知の有害事象について検討したが、CCSIの改訂が必要となるような報告はないと判断した。

2.7.4.6.2 AMPCのデータ**2.7.4.6.2.1 副作用頻度調査報告時のデータ**

パセトシンカプセル、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、19052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、1245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。

承認時及び承認時以降1977年12月末までの調査における副作用発現状況を表2.7.4-64に示した。なお、AMPCの新開発医薬品の副作用の頻度のまとめ（昭和■年■月■日）を資料5.3.6.3に添付する。

表 2.7.4-64 副作用発現状況

時 期 対 象		承認時迄の調査		承認時以降の調査 (52年12月末日迄)		計	
調 査 施 設 数 ①	59			986			1045
調 査 症 例 数 ②	1335			17717			19052
副 作 用 発 現 症 例 数 ③	111			886			997
副 作 用 発 現 件 数 ④	130			1115			1245
副 作 用 発 現 症 例 率 (③ / ② × 1 0 0)	8.32%			5.0%			5.23%
副 作 用 の 発 現 件 数							
副 作 用 の 種 類		承認時迄の調査		承認時以降の調査 (52年12月末日迄)		合 計	
皮膚 器 官 障 害 付 属	発 痒	38 例	2.85 %	238 例	1.34 %	276 例	1.45 %
	瘙 痒	1	0.008	4	0.02	5	0.03
	発 汗	-	-	-	-	-	-
	脱 毛	-	-	-	-	-	-
胃 腸 系 障 害	下 痢・軟便	28	2.10	199	1.12	227	1.19
	悪 心・嘔 吐・嘔 気	14	1.04	201	1.13	215	1.13
	食 欲 不 振	9	0.67	246	1.39	255	1.34
	腹 痛	10	0.75	83	0.47	93	0.49
	消 化 不 良	3	0.23	76	0.43	79	0.41
	鼓 腸 放屁	1	0.08	-	-	1	0.01
	便 秘*	-	-	1	0.01	1	0.01
	胃 腸 障 害	11	0.82	14	0.08	25	0.13
	口 内 炎	1	0.08	6	0.03	7	0.04
	口 角 炎*	1	0.08	-	-	1	0.01
	口 喝	-	-	-	-	-	-
	口 唇 乾 燥	-	-	-	-	-	-
	舌 炎	1	0.08	4	0.02	5	0.03
	舌 苦	-	-	-	-	-	-
	黒 舌 症*	-	-	2	0.01	2	0.01
そ の 他 の 障 害	食 道 炎*	-	-	1	0.01	1	0.01
	血 便	-	-	1	0.01	1	0.01
	し び れ 感	- 例	- %	- 例	- %	- 例	- %
	舌 の し び れ 感	1	0.08	1	0.01	2	0.01
	口唇のしびれ感	1	0.08	1	0.01	2	0.01
	め ま い	1	0.08	2	0.01	3	0.02
	頭 痛*	-	-	5	0.03	5	0.03
	不 快	-	-	-	-	-	-
	発 熱	-	-	3	0.02	3	0.02
	顔 面 浮 腫*	-	-	2	0.01	2	0.01
	動 悸	-	-	-	-	-	-
	全 身 発 赤	-	-	-	-	-	-
	顔 面 発 赤	-	-	-	-	-	-
	硬 口 蓋 発 赤*	-	-	2	0.01	2	0.01
	トランシスアミーゼ上昇	5	0.38	5	0.03	10	0.05
	好 酸 球 増 多	1	0.08	9	0.05	10	0.05
	好 中 球 減 少	-	-	2	0.01	2	0.01
	A 1 - P 上 昇*	-	-	1	0.01	1	0.01
	口 中 苦 味 感	2	0.15	1	0.01	3	0.02
	口 囲 の 肿 脹	1	0.08	1	0.01	2	0.01
	睡 気	-	-	-	-	-	-
	耳 鳴	-	-	2	0.01	2	0.01
	頻 尿	-	-	-	-	-	-
	カ ン ジ タ 症	-	-	1	0.01	1	0.01
	脱 力 感*	-	-	1	0.01	1	0.01

表 2.7.4-64 副作用発現状況（つづき）

副作用の種類		副 作 用 の 発 現 件 数			
		承認時迄の調査	承認時以降の調査 (52年12月末日迄)	合計	
小計	発 痒	39	2.92	242	1.37
	胃 腸 障 害	79	5.92	834	4.71
	そ の 他 の 障 害	12	0.90	39	0.22
計		130	9.74	1115	6.29
				1245	6.53

また、サワシリンカプセル、細粒による承認時及び1977年12月31日までの副作用頻度調査において、29373例中、副作用（臨床検査値異常を含む）の発現例は1888例（発現率6.4%）であり、発現件数は2196件であった。

主な副作用は下痢・軟便595件（2.0%）、食欲不振513件（1.7%）、発疹472件（1.6%）等であった。

承認時及び承認時以降1977年12月31日までの調査における副作用発現状況を表2.7.4-65に示した。なお、サワシリンカプセル、細粒の新開発医薬品の副作用頻度のまとめ（提出：昭和■年■月■日）を資料5.3.6.7に添付する。

表 2.7.4-65 副作用発現状況

対 象	時 期	承認時迄の調査	承認時以降の調査 (昭和 52 年 12 月 31 日迄)	計
		承認時迄の調査	承認時以降の調査 (52 年 12 月 31 日迄)	
調 査 施 設 数	62	1248	1310	
	1553	27820	29373	
副 作 用 発 現 症 例 数	134	1754	1888	
	161	2035	2196	
副 作 用 発 現 症 例 率	8.63%	6.30%	6.43%	
		副 作 用 発 現 件 数 (%)		
副作用の種類		承認時迄の調査	承認時以降の調査 (52 年 12 月 31 日迄)	計
皮 膚 器 官 付 属 障 害	発 痒	43 (2.8)	429 (1.5)	472 (1.6)
	そ う 痒 *	2 (0.1)	5 (0.02)	7 (0.02)
胃 腸 系 障 害	下 痢 ・ 軟 便	33 (2.1)	562 (2.0)	595 (2.0)
	血 便	0 (0.0)	3 (0.01)	3 (0.01)
	便 秘 *	0 (0.0)	8 (0.03)	8 (0.03)
	悪 心 ・ 嘔 吐 ・ 嘔 気	18 (1.2)	349 (1.3)	367 (1.2)
	食 欲 不 振	11 (0.7)	502 (1.8)	513 (1.7)
	消 化 不 良 *	4 (0.3)	16 (0.06)	20 (0.07)
	腹 痛 *	17 (1.1)	65 (0.23)	82 (0.28)
	鼓 腸 放 屁 *	1 (0.06)	11 (0.04)	12 (0.04)
	胃 腸 障 害	11 (0.7)	0 (0.0)	11 (0.04)
	口 内 炎	1 (0.06)	23 (0.08)	24 (0.08)
	口 角 炎 *	1 (0.06)	6 (0.02)	7 (0.02)
	口 渴 *	0 (0.0)	3 (0.01)	3 (0.01)
	口 唇 乾 燥 *	0 (0.0)	2 (0.01)	2 (0.01)
	舌 の あ れ *	1 (0.06)	4 (0.01)	5 (0.02)
	舌 苦 *	0 (0.0)	2 (0.01)	2 (0.01)

表 2.7.4-65 副作用発現状況（つづき）

副作用の種類	副 作 用 発 現 件 数 (%)		
	承認時迄の調査	承認時以降の調査 (52年12月31日迄)	計
その他の障害	しびれ感*	3 (0.2)	0 (0.0)
	めまい	1 (0.06)	4 (0.01)
	頭痛	0 (0.0)	2 (0.01)
	倦怠*	0 (0.0)	3 (0.01)
	発熱	0 (0.0)	3 (0.01)
	熱感*	0 (0.0)	2 (0.01)
	浮腫*	1 (0.06)	2 (0.01)
	顔面浮腫*	0 (0.0)	7 (0.03)
	胸部不快感*	0 (0.0)	1 (0.01)
	動悸*	0 (0.0)	1 (0.01)
	トランスキーニー上昇	9 (0.6)	5 (0.02)
	アルカリ fosfatas ターゼ上昇*	0 (0.0)	1 (0.01)
	好酸球增多	1 (0.06)	1 (0.01)
	好中球減少	0 (0.0)	2 (0.01)
	口中苦味感*	2 (0.1)	1 (0.01)
	口囲の腫脹*	1 (0.06)	0 (0.0)
	口内不快感	0 (0.0)	2 (0.01)
	耳鳴	0 (0.0)	3 (0.01)
	頻尿*	0 (0.0)	1 (0.01)
	カンジダ症	0 (0.0)	3 (0.01)
	カンジダ症悪化	0 (0.0)	1 (0.01)

2.7.4.6.2.2 副作用頻度調査報告後のデータ

パセトシンの副作用頻度調査報告後に収集した市販後データを以下に示す（調査期間：1978年1月～2004年12月）。なお、ヘリコバクター・ピロリ除菌3剤併用療法（ランソプラゾール併用の場合（LAC療法）並びにオメプラゾール併用の場合（OAC療法））に関する新医療用医薬品に関する安全性定期報告書を資料5.3.6.4に添付する。

また、副作用頻度調査報告後に収集したサワシリンに関する市販後データ（調査期間：2000年9月～2004年9月）として、ヘリコバクター・ピロリ除菌3剤併用療法（ランソプラゾール併用の場合並びにオメプラゾール併用の場合）の新医療用医薬品に関する安全性定期報告書のデータを以下に示す。なお、当該定期報告書の調査期間終了（2004年9月6日）以降に2例（ほてり、咽喉頭疼痛、顔面浮腫、発疹を発現した症例及びショック、メレナを発現した症例）の取り下げ報告を行ったため、その症例は今回の集計から除いた。当該安全性定期報告書を資料5.3.6.8に添付する。

（1）厚生労働省に報告した副作用症例

1) 未知・中等度以上の副作用

①パセトシン

厚生労働省に報告した未知・中等度以上の副作用は25例31件であった。

器官別大分類ごとの発現件数は、感染症および寄生虫症 1 件、血液およびリンパ系障害 4 件、神経系障害 1 件、眼障害 1 件、耳および迷路障害 1 件、血管障害 1 件、呼吸器、胸郭および縦隔障害 3 件、胃腸障害 4 件、皮膚および皮下組織障害 9 件、筋骨格系および結合組織障害 2 件、腎および尿路障害 1 件、全身障害および投与局所様態 2 件、臨床検査 1 件であった。

② サワシン

厚生労働省に報告した未知・中等度以上の副作用は 43 例 58 件であった。

器官別大分類ごとの発現件数は、感染症および寄生虫症 3 件、良性、悪性および詳細不明の新生物（囊胞およびポリープを含む）1 件、血液およびリンパ系障害 9 件、代謝および栄養障害 4 件、神経系障害 2 件、眼障害 1 件、心臓障害 1 件、血管障害 1 件、呼吸器、胸郭および縦隔障害 7 件、胃腸障害 16 件、肝胆道系障害 1 件、皮膚および皮下組織障害 2 件、筋骨格系および結合組織障害 3 件、腎および尿路障害 1 件、全身障害および投与局所様態 5 件、臨床検査 1 件であった。なお、当該症例のうち、死亡例は 2 例であった（後掲の「3) 死亡例」の項参照）。

2) 既知・重篤な副作用

① パセトシン

厚生労働省に報告した既知・重篤な副作用は 129 例 160 件であった。

器官別大分類ごとの発現件数は、感染症および寄生虫症 4 件、血液およびリンパ系障害 8 件、免疫系障害 6 件、代謝栄養障害 1 件、神経系障害 1 件、心臓障害 1 件、呼吸器、胸郭および縦隔障害 2 件、胃腸障害 39 件、肝胆道系障害 19 件、皮膚および皮下組織障害 66 件、腎および尿路障害 3 件、全身障害および投与局所様態 8 件、臨床検査 2 件であった。

② サワシン

厚生労働省に報告した既知・重篤な副作用は 102 例 132 件であった。

器官別大分類ごとの発現件数は、感染症および寄生虫症 4 件、免疫系障害 4 件、代謝および栄養障害 1 件、眼障害 1 件、血管障害 1 件、呼吸器、胸郭および縦隔障害 2 件、胃腸障害 26 件、肝胆道系障害 14 件、皮膚および皮下組織障害 64 件、腎および尿路障害 6 件、全身障害および投与局所様態 9 件であった。なお、当該症例には死亡例はなかった。

3) 死亡例

① パセトシン

死亡例は 3 例あり、血液およびリンパ系障害 1 例、免疫系障害 1 例、腎および尿路障害 1 例であった。

② サワシン

死亡例は 2 例あり、感染症および寄生虫症 1 件、血液およびリンパ系障害 2 件、代謝および栄養障害 1 件、心臓障害 1 件、呼吸器、胸郭および縦隔障害 1 件であった。

2.7.4.6.2.3 PSUR

PSUR(対象期間:2004年3月8日～2004年9月7日)の概要は以下のとおりである(資料5.3.6.4)。なお、今回の対象期間中に、Core Safety Information (CSI) の「Overdose」の項にこれまで記載されていた結晶尿に加え、結晶尿を発現した一部の症例では腎不全も発現する旨の記載が追加され、また、それに伴い「Warnings and Precautions」、「Adverse Reactions」の項に「過量投与の項参照」の旨追記されたが、この他に販売中止等の措置は行われなかった。

(1) 販売量/曝露量

対象期間中の販売量（経口剤、注射剤）から推定された投与患者数はおよそ 2244 万人である。

(2) 副作用報告数

対象期間中に収集された副作用報告は 150 件であり、内訳は、未知・重篤 64 件、既知・重篤 35 件、未知・非重篤 31 件、既知・非重篤 20 件であった。これらの報告は 14 カ国から収集されたものであり、主な報告国はフランス (40%)、日本 (27%)、イギリス (11%) であった。