

添付文書情報

※2010年8月改訂(第19版)
※2010年7月改訂

プロトンポンプインヒビター

処方せん医薬品^(※1)

日本標準商品分類番号 872329

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

タケプロン[®]カプセル 15
タケプロン[®]カプセル 30

「タケダ」

Takepron[®] capsules 15 & 30

ランソプラゾールカプセル

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

***	効能追加(カプセル15のみ)	2010年8月
	再審査結果	2008年6月

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

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

【組成・性状】

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

添加物：炭酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシ
シプロピルセルロース、ヒドロキシシプロピルセルロース、精製白糖、メ
タクリル酸コポリマーLD、タルク、マクロゴール6000、酸化チタン、
ポリソルベート80、軽質無水ケイ酸、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム

【効能・効果】

<カプセル15>

- *** ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、
Zollinger-Ellison症候群、非びらん性胃食道逆流症、低用
量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の
再発抑制、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰
瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

- 下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小
板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

<カプセル30>

- 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、
Zollinger-Ellison症候群

- 下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小
板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- * 低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰
瘍の再発抑制の場合

血栓・塞栓の形成抑制のために低用量のアスピリンを継
続投与している患者を投与対象とし、投与開始に際して
は、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を確認すること。

- *** 非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二
指腸潰瘍の再発抑制の場合

関節リウマチ、変形性関節症等における疼痛管理等の
ために非ステロイド性抗炎症薬を長期継続投与してい
る患者を投与対象とし、投与開始に際しては、胃潰瘍
又は十二指腸潰瘍の既往を確認すること。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

- (1) 進行期胃MALTリンパ腫に対するヘリコバクター・
ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。
- (2) 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン
等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切
と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
- (3) 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコ
バクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対
する有効性は確立していない。

【用法・用量】

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

通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mgを1日1
回経口投与する。

なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指
腸潰瘍では6週間までの投与とする。

- 逆流性食道炎の場合

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

さらに、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法に
おいては、1回15mgを1日1回経口投与するが、効果不十
分の場合は、1日1回30mgを経口投与することができる。

- 非びらん性胃食道逆流症の場合(カプセル15のみ)

通常、成人にはランソプラゾールとして1回15mgを1日1
回経口投与する。なお、通常4週間までの投与とする。

- * ○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍
の再発抑制の場合(カプセル15のみ)

通常、成人にはランソプラゾールとして1回15mgを1日1
回経口投与する。

- *** ○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指
腸潰瘍の再発抑制の場合(カプセル15のみ)

通常、成人にはランソプラゾールとして1回15mgを1日1
回経口投与する。

- ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mg、アモキ
シシリン水和物として1回750mg(力価)及びクラリスロマイ
シンとして1回200mg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日
間経口投与する。

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量する
ことができる。ただし、1回400mg(力価)1日2回を上限と
する。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及び
クラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピ
ロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療と
して、通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mg、ア
モキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びメトロニダ
ゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経
口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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

注1) 処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2)肝障害のある患者
[本剤の代謝、排泄が遅延することがある。]
- (3)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1)治療にあたっては経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめること。
- (2)胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍に使用する場合、長期の使用経験は十分でないため、維持療法には用いないことが望ましい。
- (3)逆流性食道炎の維持療法については、再発・再燃を繰り返す患者に対し投与することとし、本来維持療法の必要のない患者に投与することのないよう留意すること。また、1日1回30mg又は15mgの投与により寛解状態が長期にわたり継続する症例で、減量又は投与中止により再発するおそれがないと判断される場合は1日1回15mgに減量又は中止すること。なお、維持療法中は定期的に内視鏡検査を実施するなど観察を十分に行うことが望ましい。
- (4)非びらん性胃食道逆流症の治療については、投与開始2週後を目安として効果を確認し、症状の改善傾向が認められない場合には、酸逆流以外の原因が考えられるため他の適切な治療への変更を考慮すること(「その他の注意」の項参照)。
- (5)非びらん性胃食道逆流症の治療については、問診により胸やけ、呑酸等の酸逆流症状が繰り返しみられること(1週間あたり2日以上)を確認のうえ投与すること。
なお、本剤の投与が胃癌、食道癌等の悪性腫瘍及び他の消化器疾患による症状を隠蔽することがあるので、内視鏡検査等によりこれらの疾患でないことを確認すること。
- (6)本剤をヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に用いる際には、除菌治療に用いられる他の薬剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。

3. 相互作用

本剤は主として肝薬物代謝酵素CYP2C19又はCYP3A4で代謝される。

また、本剤の胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を促進又は抑制することがある。

(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩(レイアタツ)	アタザナビル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下することがある。

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が低下することがある。	本剤が肝薬物代謝酵素を誘導し、テオフィリンの代謝を促進することが考えられている。
タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。	本剤が肝薬物代謝酵素におけるタクロリムスの代謝を競合的に阻害するためと考えられている。

ジゴキシン、メチルジゴキシン	左記薬剤の作用を増強する可能性がある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある。
イトラコナゾール、ゲフィチニブ	左記薬剤の作用を減弱する可能性がある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により左記薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
フェニトイン、ジアゼパム	左記薬剤の代謝、排泄が遅延することが類薬(オメプラゾール)で報告されている。	

4. 副作用

*胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群、非びらん性胃食道逆流症：承認時までの試験で2,295例中349例(15.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用はALT上昇(2.4%)、AST上昇(1.7%)であった(承認時)。製造販売後調査(非びらん性胃食道逆流症を除く)で6,543例中141例(2.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用はALT上昇(0.6%)、AST上昇(0.4%)であった(再審査終了時点)。

*低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制：承認時までの試験で339例中55例(16.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は便秘(4.1%)、下痢(3.2%)であった(承認時)。

**非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制：承認時までの試験で223例中36例(16.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢(4.5%)、便秘(1.3%)であった(承認時)。

*胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助：ランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与については、国内で行われた承認時までの試験で430例中217例(50.5%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は軟便(13.7%)、下痢(9.1%)であった(承認時)。製造販売後調査で3,491例中318例(9.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢(3.6%)、軟便(2.1%)であった(再審査終了時点)。

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

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

胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助：プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はメトロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない(承認時)。

以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。

(1)重大な副作用

- 1)アナフィラキシー反応(全身発疹、顔面浮腫、呼吸困難等)(0.1%未満)があらわれることがあり、ショック(0.1%未満)を起こした例もあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 2) 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血(0.1%未満)、また、顆粒球減少、血小板減少、貧血(0.1～5%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 黄疸、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う重篤な肝機能障害(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) ヘリコバクター・ピロリの除菌に用いるアモキシシリン水和物、クラリスロマイシンでは、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(0.1%未満)があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 間質性肺炎(0.1%未満)があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常(捻髪音)等があらわれた場合には、速やかに胸部X線等の検査を実施し、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 7) 間質性腎炎(頻度不明)があらわれ、急性腎不全に至ることもあるので、腎機能検査値(BUN、クレアチニン上昇等)に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

*** 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群、非びらん性胃食道逆流症、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
1) 過敏症 ^(注2)	発疹、痒疹		
2) 肝 臓 ^(注3)	AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、γ-GTPの上昇		
3) 血 液	好酸球増多		
4) 消化器	便秘、下痢、口渇、腹部膨満感	悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、カンジダ症、味覚異常	口内炎、舌炎、大腸炎 ^(注4)
5) 精 神神経系	頭痛、眠気	うつ状態、不眠、めまい、振戦	
6) その他	発熱、総コレステロール、尿酸の上昇	女性化乳房 ^(注5) 、浮腫、倦怠感、舌・口唇のしびれ感、四肢のしびれ感、筋肉痛、脱毛	かすみ目、脱力感、関節痛

* 発現頻度は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果に基づく。

注2) このような場合には投与を中止すること。

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

注4) 下痢が継続する場合、内視鏡検査では腸管粘膜に異常を認めないが、組織学的に大腸粘膜下に膠原線維束の肥厚や炎症細胞の浸潤を伴う大腸炎が発現している可能性があるため、速やかに本剤の投与を中止すること。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

	5%以上	1～5%未満	1%未満
1) 消化器	軟便(13.7%)、下痢(9.1%)	味覚異常、腹部膨満感	悪心、嘔吐、腹痛、便秘、口内炎、舌炎、口渇、胸やけ、胃食道逆流、食欲不振

2) 肝 臓 ^(注3)		AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、γ-GTP、ビリルビンの上昇	
3) 血 液 ^(注3)		好中球減少、好酸球増多、白血球増多、貧血	血小板減少
4) 過敏症 ^(注2)		発疹	痒疹
5) 精 神神経系			頭痛、眠気、めまい、不眠、しびれ感、うつ状態
6) その他		トリグリセライド、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

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

注2) このような場合には投与を中止すること。

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

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

	5%以上	1～5%未満
1) 消化器	下痢(13.2%)、味覚異常(8.7%)	悪心、嘔吐、口内炎、腹痛、排便回数増加
2) 肝 臓		AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇
3) 過敏症		発疹
4) 精 神神経系		頭痛、めまい

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

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では酸分泌能は低下しており、その他生理機能の低下もあるので低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔動物試験(ラット)において胎児血漿中濃度は母動物の血漿中濃度より高いことが認められている。¹⁾ また、ウサギ(経口30mg/kg/日)で胎児死亡率の増加が認められている。²⁾ なお、ラットにランソプラゾール(50mg/kg/日)、アモキシシリン水和物(500mg/kg/日)及びクラリスロマイシン(160mg/kg/日)を併用投与した試験で、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。〕
- (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔動物試験(ラット)で母乳中へ移行することが報告されている。¹⁾〕

7. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少なく)。

8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

9. その他の注意

- (1) 類薬(オメプラゾール)で、視力障害が発現したとの報告がある。
- (2) ラットに52週間強制経口投与した試験で、50mg/kg/日群(臨床用量の約100倍)において1例に良性の精巣間細胞腫が認められている。³⁾ さらに、24ヵ月間強制経口投与した

試験で、15mg/kg/日以上に群において良性的精巣間細胞腫の発生増加が、また、5mg/kg/日以上に群において胃のカルチノイド腫瘍が認められており、加えて、雌ラットの15mg/kg/日以上及び雄ラットの50mg/kg/日以上の群において網膜萎縮の発生頻度の増加が認められている。精巣間細胞腫及び網膜萎縮については、マウスのがん原性試験、イヌ、サル毒性試験では認められず、ラットに特有な変化と考えられる。

- (3)ラットにランソプラゾール(15mg/kg/日以上)、アモキシシリン水和物(2,000mg/kg/日)を4週間併用経口投与した試験、及びイヌにランソプラゾール(100mg/kg/日)、アモキシシリン水和物(500mg/kg/日)、クラリスロマイシン(25mg/kg/日)を4週間併用経口投与した試験で、アモキシシリン水和物を単独あるいは併用投与した動物に結晶尿が認められているが、結晶はアモキシシリン水和物が排尿後に析出したものであり、体内で析出したものではないことが確認されている。
- (4)本剤の投与が胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認のうえ投与すること。
- (5)長期投与における安全性は確立していない(本邦においては長期投与の経験は十分でない)。
- (6)非びらん性胃食道逆流症の治療において、食道内酸逆流の高リスクである中高年齢者、肥満者、裂孔ヘルニア所見ありのいずれにも該当しない場合には本剤の治療効果が得られにくいことが臨床試験により示されている。
- * (7)低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発リスクは、ヘリコバクター・ピロリ感染陽性及び年齢により高まる可能性のあることが臨床試験により示唆されている。
- (8)ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意：ランソプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼吸試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼吸試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。

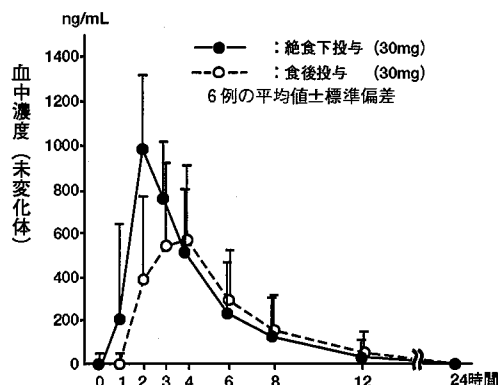
【薬物動態】

1. 血中濃度

本剤のバイオアベイラビリティには個体間で差が認められる。健康成人(6例)に1回30mg(1号カプセル)をクロスオーバー法にて絶食下又は食後に、また、別の健康成人(6例)に1回15mgを絶食下に経口投与した場合、血中にはランソプラゾールの未変化体が主として検出され、他に代謝物も検出される。1回30mgを経口投与した場合の未変化体の血中濃度は図のとおりであり、個体間で差がみられている。⁴⁾

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

6例の平均値±標準偏差



また、本剤とスクラルファート、又は水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウムを同時に服用すると、本剤の血中濃度が低下することが外国で報告されている。⁵⁾

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

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

48例の平均値±標準偏差

2. 尿中排泄⁴⁾

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

3. 反復投与時の薬物動態⁴⁾

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

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

健康成人(6例)にランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリン水和物として1回1,000mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回400mg(力価)の3剤を同時に経口投与した場合^{4b)}、ランソプラゾールの未変化体の薬物動態学的パラメータは表のとおりである。

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

6例の平均値±標準偏差

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

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

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

【臨床成績】

1. 臨床効果^{6)~28)}

(1)胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群

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

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

数字は例数、()内は%

なお、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者を対象とした二重盲検比較対照試験の結果、本剤の有用性が認められている。また、1日1回30mgを8週間経口投与することにより治

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

(2)非びらん性胃食道逆流症

非びらん性胃食道逆流症患者を対象に、1日1回15mgを経口投与した二重盲検比較対照試験の結果、投与開始後4週間での胸やけの無症状日数の割合(中央値)は本剤投与群で67.9%(69例)、プラセボ群で42.9%(72例)である。なお、食道内酸逆流の高リスクである中高年齢者、肥満者、裂孔ヘルニア所見ありのいずれにも該当しない患者における投与開始後4週間での胸やけの無症状日数の割合(中央値)は、本剤投与群で37.5%(20例)、プラセボ群で46.4%(24例)である。

* (3)低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制*

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

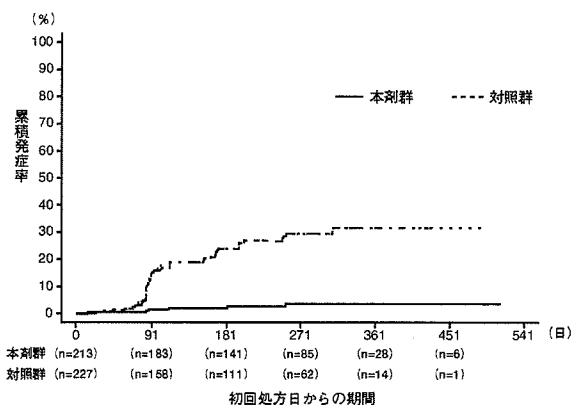


図 最終解析時におけるKaplan-Meier法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率

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

※非ステロイド性抗炎症薬長期投与時の試験成績は含まれていない。

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

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

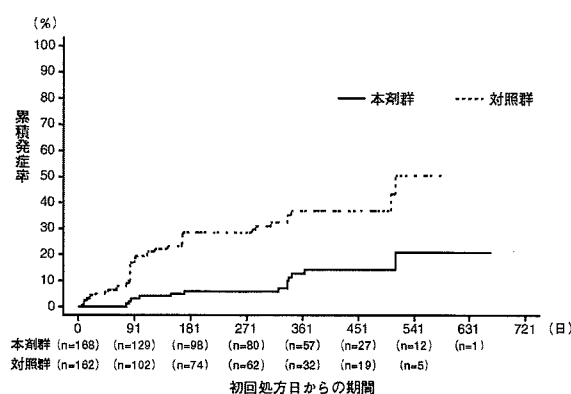


図 Kaplan-Meier法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率

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

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

(5)胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした除菌の臨床試験(ランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与)における除菌率は表のとおりである。

※培養法及び組織診断法の結果がいずれも陰性。

・胃潰瘍における除菌率(7日間経口投与)

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

・十二指腸潰瘍における除菌率(7日間経口投与)

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

除菌率は基本解析対象集団を対象とした。

なお、米国及び英国で行われたヘリコバクター・ピロリ陽性の十二指腸潰瘍等に対する除菌の臨床試験^(注6)においても、同程度の成績が認められている。

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

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

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

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

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

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

【薬効薬理】

1. 作用機序²⁹⁻³²⁾

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

2. 胃酸分泌抑制作用^{4, 20, 33-35)}

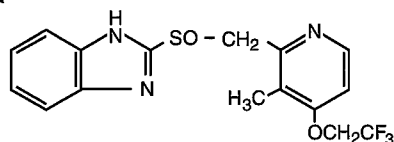
- (1)ペンタガストリン刺激分泌：健康成人への1日1回30mg単回並びに7日間経口投与により著明な胃酸分泌抑制作用が認められ、この作用は投与24時間後も持続する。
- (2)インスリン刺激分泌：健康成人への1日1回30mg 7日間経口投与により著明な胃酸分泌抑制作用が認められる。
- (3)夜間分泌：健康成人への1日1回30mg 7日間経口投与により胃酸分泌の明らかな抑制が認められる。
- (4)24時間分泌：健康成人における24時間胃液採取試験で、1日1回30mg 7日間経口投与により1日を通して胃酸分泌の著明な抑制が認められる。
- (5)24時間胃内pHモニタリング：健康成人及び十二指腸潰瘍癒着期の患者への1日1回30mg 7日間経口投与により、1日を通して著明な胃酸分泌抑制作用が認められる。
- (6)24時間下部食道内pHモニタリング：逆流性食道炎患者への1日1回30mg 7～9日間経口投与により胃食道逆流現象の著明な抑制作用が認められる。

3. ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用

- (1)アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンとともにランソプラゾールとの併用により、経口投与後の胃組織中濃度の上昇が認められる(ラット)。
- (2)ヘリコバクター・ピロリ除菌治療におけるランソプラゾールの役割は胃内pHを上昇させることにより、併用されるアモキシシリン水和物、クラリスロマイシンの抗菌活性を高めることにあると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：ランソプラゾール(Lansoprazole)〔JAN〕

化学名：(R_S)-2-([3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl] methyl) sulfinyl benzimidazole

分子式：C₁₆H₁₄F₃N₃O₂S

分子量：369.36

融点：約166℃(分解)

性状：ランソプラゾールは白色～帯褐白色の結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【包装】

- カプセル15：100カプセル(10カプセル×10)、
140カプセル(14カプセル×10)、
500カプセル(バラ、10カプセル×50)、
700カプセル(14カプセル×50)
- カプセル30：100カプセル(10カプセル×10)、
300カプセル(10カプセル×30)、
500カプセル(バラ、10カプセル×50)、
700カプセル(14カプセル×50)

【主要文献】

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

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号
フリーダイヤル 0120-566-587
受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

添付文書情報

**2010年8月改訂（第14版）

**2010年7月改訂

プロトンポンプインヒビター

処方せん医薬品^{※1)}

日本標準商品分類番号 872329

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

タケプロン[®]OD錠15 タケプロン[®]OD錠30 「タケダ」

Takepron[®] OD Tablets 15 & 30
ランソプラゾール口腔内崩壊錠

	承認番号	薬価収載	販売開始
15	21400AMZ00223	2002年6月	2002年6月
30	21400AMZ00224	2002年6月	2002年6月

***	効能追加（OD錠15のみ）	2010年8月
	再審査結果	2008年6月

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

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

【組成・性状】

	タケプロンOD錠 15	タケプロンOD錠 30
1錠中の有効成分	ランソプラゾール 15mg	ランソプラゾール 30mg
剤 形	素錠（腸溶性細粒を含む口腔内崩壊錠）	
錠剤の色	白色～帯黄白色の素錠で赤橙色～暗褐色の斑点がある。	
識別コード	㊦ 212	㊦ 213
形 状	上面 下面 側面	上面 下面 側面
直径(mm)	8.5	11.5
厚さ(mm)	4.6	4.9

添加物：ポリソルベート80、アスバルテム、香料、乳糖水和物、結晶セルロース、炭酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、D-マンニトール、メタクリル酸コポリマーL D、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、クエン酸トリエチル、マクロゴール6000、モノステアリン酸グリセリン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、無水クエン酸、クロスボビドン、ステアリン酸マグネシウム

【効能・効果】

<OD錠15>

- ***○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群、非びらん性胃食道逆流症、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

<OD錠30>

- 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群

○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- * 低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合

血栓・塞栓の形成抑制のために低用量のアスピリンを継続投与している患者を投与対象とし、投与開始に際しては、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を確認すること。

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

関節リウマチ、変形性関節症等における疼痛管理等のために非ステロイド性抗炎症薬を長期継続投与している患者を投与対象とし、投与開始に際しては、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を確認すること。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

- (1)進行期胃MALTリンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。

- (2)特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
(3)早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。

【用法・用量】

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

通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mgを1日1回経口投与する。

なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

○逆流性食道炎の場合

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

さらに、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回15mgを1日1回経口投与するが、効果不十分の場合は、1日1回30mgを経口投与することができる。

○非びらん性胃食道逆流症の場合（OD錠15のみ）

通常、成人にはランソプラゾールとして1回15mgを1日1回経口投与する。なお、通常4週間までの投与とする。

* 低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合（OD錠15のみ）

通常、成人にはランソプラゾールとして1回15mgを1日1回経口投与する。

** 非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合（OD錠15のみ）

通常、成人にはランソプラゾールとして1回15mgを1日1回経口投与する。

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリン水和物として1回750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回200mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリン水和物として1回750mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1)逆流性食道炎の維持療法において、1日1回30mgの投与は、1日1回15mg投与中に再発した例など15mgでは効果が不十分な場合に限る。
- (2)本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。（「適用上の注意」の項参照）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2)肝障害のある患者〔本剤の代謝、排泄が遅延することがある。〕
- (3)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1)治療にあたっては経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめること。
- (2)胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍に使用する場合、長期の使用経験は十分でないため、維持療法には用いないことが望ましい。
- (3)逆流性食道炎の維持療法については、再発・再燃を繰り返す患者に対し投与することとし、本来維持療法の必要のない患者に投与することのないよう留意すること。また、1日1回30mg又は15mgの投与により寛解状態が長期にわたり継続する症例で、減量又は投与中止により再発するおそれがないと判断される場合は1日1回15mgに減量又は中止すること。なお、維持療法中は定期的に内視鏡検査を実施するなど観察を十分に行うことが望ましい。
- (4)非びらん性胃食道逆流症の治療については、投与開始2週間後を目安として効果を確認し、症状の改善傾向が認められない場合には、逆流以外の原因が考えられるため他の適切な治療への変更を考慮すること(「その他の注意」の項参照)。
- (5)非びらん性胃食道逆流症の治療については、問診により胸やけ、吞酸等の酸逆流症状が繰り返しみられること(1週間あたり2日以上)を確認のうえ投与すること。
なお、本剤の投与が胃痛、食道癌等の悪性腫瘍及び他の消化器疾患による症状を隠蔽することがあるので、内視鏡検査等によりこれらの疾患でないことを確認すること。
- (6)本剤をヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に用いる際には、除菌治療に用いられる他の薬剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。

3. 相互作用

本剤は主として肝薬物代謝酵素CYP2C19又はCYP3A4で代謝される。

また、本剤の胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を促進又は抑制することがある。

(1)併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩 (レイアタツ)	アタザナビル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下することがある。

(2)併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が低下することがある。	本剤が肝薬物代謝酵素を誘導し、テオフィリンの代謝を促進することが考えられている。
タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。	本剤が肝薬物代謝酵素におけるタクロリムスの代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
ジゴキシン、メチルジゴキシン	左記薬剤の作用を増強する可能性がある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある。
イトラコナゾール、ゲフィチニブ	左記薬剤の作用を減弱する可能性がある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により左記薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
フェニトイン、ジアゼパム	左記薬剤の代謝、排泄が遅延することが類薬(オメプラゾール)で報告されている。	

4. 副作用

- *胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群、非びらん性胃食道逆流症：承認時までの試験で2,295例中349例(15.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用はALT上昇(2.4%)、AST上昇(1.7%)であった(承認時)。製造販売後調査(非びらん性胃食道逆流症を除く)で6,543例中141例(2.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用はALT上昇(0.6%)、AST上昇(0.4%)であった(再審査終了時点)。
- *低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制：承認時までの試験で339例中55例(16.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は便秘(4.1%)、下痢(3.2%)であった(承認時)。

***非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制：承認時までの試験で223例中36例(16.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢(4.5%)、便秘(1.3%)であった(承認時)。

*胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助：ランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与については、国内で行われた承認時までの試験で430例中217例(50.5%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は軟便(13.7%)、下痢(9.1%)であった(承認時)。製造販売後調査で3,491例中318例(9.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢(3.6%)、軟便(2.1%)であった(再審査終了時点)。

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

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

胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助：プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はメトロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない(承認時)。

以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。

(1)重大な副作用

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

(2)その他の副作用

***胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群、非びらん性胃食道逆流症、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
1)過敏症 ^{注2)}	発疹、痒疹		
2)肝 臓 ^{注3)}	AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P、LDH、 γ -GTPの上昇		
3)血 液	好酸球增多		
4)消化器	便秘、下痢、口渇、腹部膨満感	悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、カンジダ症、味覚異常	口内炎、舌炎、大腸炎 ^{注4)}
5)精神神経系	頭痛、眠気	うつ状態、不眠、めまい、振戦	
6)その他	発熱、総コレステロール、尿酸の上昇	女性化乳房 ^{注2)} 浮腫、倦怠感、舌・口唇のしびれ感、四肢のしびれ感、筋肉痛、脱毛	かすみ目、脱力感、関節痛

*発現頻度は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果に基づく。

注2) このような場合には投与を中止すること。

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

注4) 下痢が継続する場合、内視鏡検査では腸管粘膜に異常を認めないが、組織学的に大腸粘膜下に膠原線維束の肥厚や炎症細胞の浸潤を伴う大腸炎が発現している可能性があるため、速やかに本剤の投与を中止すること。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

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

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

注2) このような場合には投与を中止すること。

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

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

	5%以上	1～5%未満
1)消化器	下痢 (13.2%)、味覚異常 (8.7%)	悪心、嘔吐、口内炎、腹痛、排便回数増加
2)肝 臓		AST (GOT)、ALT (GPT)の上昇
3)過敏症		発疹
4)精神神経系		頭痛、めまい

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

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では酸分泌能は低下しており、その他生理機能の低下もあるので低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[動物試験(ラット)において胎児血漿中濃度は母動物の血漿中濃度より高いことが認められている。¹⁾ また、ウサギ(経口30mg/kg/日)で胎児死亡率の増加が認められている。²⁾ なお、ラットにランソプラゾール(50mg/kg/日)、アモキシシリン水和物(500mg/kg/日)及びクラリスロマイシン(160mg/kg/日)を併用投与した試験で、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。]

(2)授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[動物試験(ラット)で母乳中へ移行することが報告されている。¹⁾]

7. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 適用上の注意

(1)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。]

(2)服用時：本剤は舌の上のせ唾液を浸潤させ舌で軽くつぶし、崩壊後唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。

9. その他の注意

(1)類薬(オメプラゾール)で、視力障害が発現したとの報告がある。

(2)ラットに52週間強制経口投与した試験で、50mg/kg/日群(臨床用量の約100倍)において1例に良性の精巣間細胞腫が認められている。³⁾ さらに、24ヵ月間強制経口投与した試験で、15mg/kg/日以上以上の群において良性の精巣間細胞腫の発生増加が、また、5mg/kg/日以上以上の群において胃のカルチノイド腫瘍が認められており、加えて、雌ラットの15mg/kg/日以上及び雄ラットの50mg/kg/日以上以上の群において網膜萎縮の発生頻度の増加が認められている。精巣間細胞腫及び網膜萎縮については、マウスのがん原性試験、イヌ、サル毒性試験では認められず、ラットに特有な変化と考えられる。

(3)ラットにランソプラゾール(15mg/kg/日以上)、アモキシシリン水和物(2,000mg/kg/日)を4週間併用経口投与した試験、及びイヌにランソプラゾール(100mg/kg/日)、アモキシシリン水和物(500mg/kg/日)、クラリスロマイシン(25mg/kg/日)を4週間併用経口投与した試験で、アモキシシリン水和物を単独あるいは併用投与した動物に結晶尿が認められているが、結晶はアモキシシリン水和物が排尿後に析出したものであり、体内で析出したものではないことが確認されている。

(4)本剤の投与が胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認のうえ投与すること。

(5)長期投与における安全性は確立していない(本邦においては長期投与の経験は十分でない)。

(6)非びらん性胃食道逆流症の治療において、食道内酸逆流の高リスクである中高齢者、肥満者、裂孔ヘルニア所見ありのいずれにも該当しない場合には本剤の治療効果が得られにくいことが臨床試験により示されている。

*(7)低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発リスクは、ヘリコバクター・ピロリ感染陽性及び加齢により高まる可能性のあることが臨床試験により示唆されている。

(8)ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意：ランソプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼吸試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼吸試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。

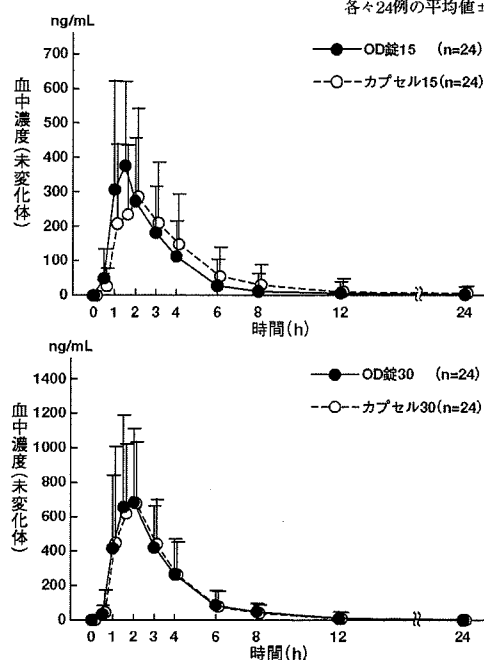
【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人24例にタケブロンOD錠15あるいはタケブロンカプセル15を、また、別の健康成人24例にタケブロンOD錠30あるいはタケブロンカプセル30をそれぞれクロスオーバー法にて、朝食下にて単回経口投与した場合、血中にはランソプラゾールの未変化体が主として検出され、未変化体の血中濃度は図のとおりであり、OD錠とカプセルは生物学的に同等であることが確認されている。

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)
OD錠15	15	1,105.3±1,101.40	474.1±254.04
カプセル15	15	1,136.2±1,186.29	442.7±231.71
OD錠30	30	2,216.5±1,270.16	992.8±384.34
カプセル30	30	2,223.6±1,203.07	949.2±361.68

各々24例の平均値±標準偏差



また、ランソプラゾールとスクラルファート、又は水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウムを同時に服用すると、ランソプラゾールの血中濃度が低下することが外国で報告されている。⁵⁾

2. 尿中排泄⁴⁾

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

3. 反復投与時の薬物動態⁴⁾

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

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

健康成人(6例)にランソプラゾールとして1回30mg(カプセル剤)、アモキシシリン水和物として1回1,000mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回400mg(力価)の3剤を同時に経口投与した場合^{※5)}、ランソプラゾールの未変化体の薬物動態学的パラメータは表のとおりである。

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

6例の平均値±標準偏差

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

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

※5) ヘリコバクター・ピロリ感染に対する承認用法・用量と異なる。

【用法・用量】の項参照

【臨床成績】

1. 臨床効果^{※1)}

(1)胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群

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

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

数字は例数、()内は%

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

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

(2)非びらん性胃食道逆流症

非びらん性胃食道逆流症患者を対象に、1日1回15mgを経口投与した二重盲検比較対照試験の結果、投与開始後4週間での胸やけの無症状日数の割合(中央値)は本剤投与群で67.9%(69例)、プラセボ群で42.9%(72例)である。なお、食道内酸逆流の高リスクである中高年齢者、肥満者、裂孔ヘルニア所見ありのいずれにも該当しない患者における投与開始後4週間での胸やけの無症状日数の割合(中央値)は本剤投与群で37.5%(20例)、プラセボ群で46.4%(24例)である。

※3)低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制[※]

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

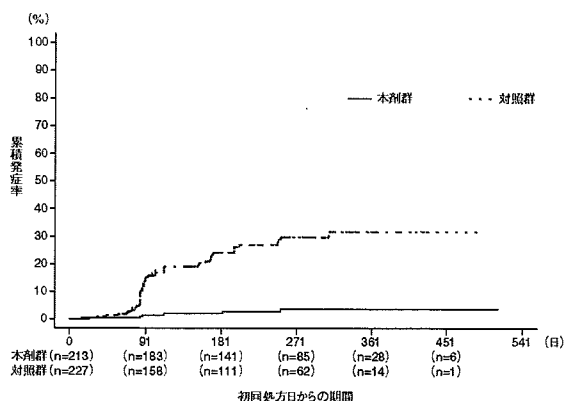


図 最終解析時におけるKaplan-Meier法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率

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

※非ステロイド性抗炎症薬長期投与時の試験成績は含まれていない。

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

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

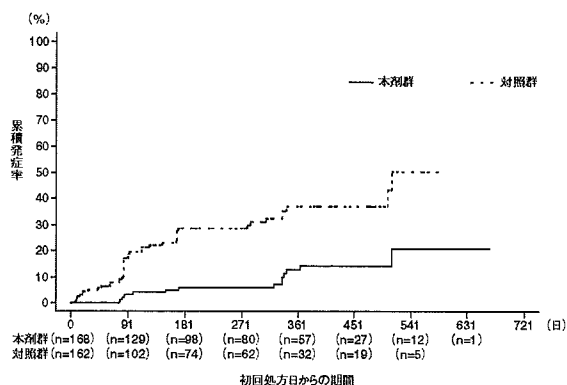


図 Kaplan-Meier法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率

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

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

(5)胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした除菌の臨床試験(ランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与)における除菌率は表のとおりである。

※培養法及び組織診断法の結果がいずれも陰性。

・胃潰瘍における除菌率 (7日間経口投与)

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

・十二指腸潰瘍における除菌率 (7日間経口投与)

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

除菌率は基本解析対象集団を対象とした。

なお、米国及び英国で行われたヘリコバクター・ピロリ陽性の十二指腸潰瘍等に対する除菌の臨床試験^(注6)においても、同程度の成績が認められている。

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

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

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

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

- (1) 1日1回30mgを、胃潰瘍患者には8週間、十二指腸潰瘍患者には6週間経口投与した場合、血清ガストリン値の有意な上昇が認められるが、投与終了4週後に回復する。
- (2) 胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者に1日1回30mgを8週間経口投与した場合、プロラクチン、コルチゾール、GH、TSH、 T_4 、 T_4 、LH、FSH、DHEA-S、テストステロン、エストラジオールに殆ど影響を及ぼさない。
- (3) 胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者に1日1回30mgを8週間経口投与した場合、胃粘膜の内分泌細胞密度に影響を及ぼさない。

【薬効薬理】

1. 作用機序^(28~32)

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

2. 胃酸分泌抑制作用^(4, 20, 23~25)

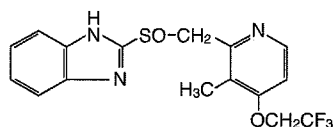
- (1) ベンタガストリン刺激分泌: 健康成人への1日1回30mg単回並びに7日間経口投与により著明な胃酸分泌抑制作用が認められ、この作用は投与24時間後も持続する。
- (2) インスリン刺激分泌: 健康成人への1日1回30mg 7日間経口投与により著明な胃酸分泌抑制作用が認められる。
- (3) 夜間分泌: 健康成人への1日1回30mg 7日間経口投与により胃酸分泌の明らかな抑制が認められる。
- (4) 24時間分泌: 健康成人における24時間胃液採取試験で、1日1回30mg 7日間経口投与により1日を通して胃酸分泌の著明な抑制が認められる。
- (5) 24時間胃内pHモニタリング: 健康成人及び十二指腸潰瘍療養期の患者への1日1回30mg 7日間経口投与により、1日を通して著明な胃酸分泌抑制作用が認められる。
- (6) 24時間下部食道内pHモニタリング: 逆流性食道炎患者への1日1回30mg 7~9日間経口投与により胃食道逆流現象の著明な抑制作用が認められる。

3. ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用

- (1) アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンとともにランソプラゾールとの併用により、経口投与後の胃組織中濃度の上昇が認められる(ラット)。
- (2) ヘリコバクター・ピロリ除菌治療におけるランソプラゾールの役割は胃内pHを上昇させることにより、併用されるアモキシシリン水和物、クラリスロマイシンの抗菌活性を高めることにあると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：ランソプラゾール (Lansoprazole) [JAN]

化学名：(RS)-2-([3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methylsulfinyl) benzimidazole

分子式：C₁₆H₁₄F₃N₃O₂S

分子量：369.36

融点：約166℃ (分解)

性状：ランソプラゾールは白色～帯褐白色の結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【包装】

OD錠15：100錠 (10錠×10)、140錠 (14錠×10)、
500錠 (10錠×50)、700錠 (14錠×50)

OD錠30：100錠 (10錠×10)、500錠 (10錠×50)、
700錠 (14錠×50)

【主要文献】

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

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号
フリーダイヤル 0120-566-587
受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

プロトンポンプ阻害剤

パリエット[®]錠10mg *Pariet[®]*

〈ラベプラゾールナトリウム製剤〉

*〔貯 法〕 室温保存

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

〔使用期限〕 外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。

(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	20900AMZ00603000
薬価収載	1997年12月
販売開始	1997年12月
* 効能追加	2010年6月
* 再審査結果	2009年12月
国際誕生	1997年10月

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. アタザナビル硫酸塩を投与中の患者
〔「相互作用」の項参照〕

【組成・性状】

1. 組成

本剤は、1錠中にラベプラゾールナトリウム10mgを含有する淡黄色のフィルムコート錠（腸溶錠）である。添加物としてエチルセルロース、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、カルメロースカルシウム、グリセリン脂肪酸エステル、酸化チタン、酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、D-マンニトールを含有する。

2. 製剤の性状

販売名	剤形 識別コード	外 形			性状
		表	裏	側 面	
パリエット 錠10mg	フィルム コート錠 (腸溶錠)				淡黄色
パリエット10		直径(mm)・質量(mg)	質量(mg)	厚さ(mm)	
		6.7	132	3.6	

*【効能・効果】

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

*下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

※＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の投与が胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認のうえ投与すること（胃 MALTリンパ腫、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助を除く）。
2. 進行期胃 MALTリンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。
3. 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
4. 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。

**、*【用法・用量】

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

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mgを1日1回経口投与するが、病状により1回20mgを1日1回経口投与することができる。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

** 逆流性食道炎

逆流性食道炎の治療においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mgを1日1回経口投与するが、病状により1回20mgを1日1回経口投与することができる。なお、通常、8週間までの投与とする。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合、1回10mg又は1回20mgを1日2回、さらに8週間経口投与することができる。ただし、1回20mg1日2回投与は重度の粘膜傷害を有する場合に限る。再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mgを1日1回経口投与する。

*** 非びらん性胃食道逆流症

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mgを1日1回経口投与する。なお、通常、4週間までの投与とする。

*ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mg、アモキシシリン水和物として1回750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回200mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mg、アモキシシリン水和物として1回750mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

***、*＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群の治療において、病状が著しい場合及び再発性・難治性の場合に1回20mgを1日1回投与することができる。

（裏面につづく）

2. 逆流性食道炎の治療において、病状が著しい場合及び再発性・難治性の場合に1回20mgを1日1回投与することができる（再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合は除く）。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な患者に対し1回10mg又は1回20mgを1日2回、さらに8週間投与する場合は、内視鏡検査で逆流性食道炎が治癒していないことを確認すること。なお、本剤1回20mgの1日2回投与は、内視鏡検査で重度の粘膜傷害を確認した場合に限る〔「臨床成績」の項参照〕。

***【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2) 肝障害のある患者
〔肝硬変患者で肝性脳症の報告がある。〕
- (3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 治療にあたっては経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめること。
- (2) 本剤の投与中には、血液像や肝機能に注意し、定期的に血液学的検査・血液生化学的検査を行うことが望ましい。また、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (3) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症については、長期の使用経験が十分でないため、維持療法には用いないことが望ましい。
- (4) 逆流性食道炎の維持療法については、再発・再燃を繰り返す患者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。
- (5) 非びらん性胃食道逆流症については、問診により胸やけ、呑酸等の酸逆流症状が繰り返しみられること（1週間あたり2日以上）を確認のうえ投与すること。なお、本剤の投与が胃癌、食道癌等の悪性腫瘍及び他の消化器疾患による症状を隠蔽することがあるので、内視鏡検査等によりこれらの疾患でないことを確認すること。
- (6) 非びらん性胃食道逆流症の治療については、投与開始2週後を目安として効果を確認し、症状の改善傾向が認められない場合には、酸逆流以外の原因が考えられるため他の適切な治療への変更を検討すること。
- (7) 本剤をヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に用いる際には、除菌治療に用いられる他の薬剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。

3. 相互作用

本剤の代謝には肝代謝酵素チトクローム P450 2C19（CYP2C19）及び3A4（CYP3A4）の関与が認められている。〔「薬物動態」の項参照〕
また、本剤の胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を促進又は抑制することがある。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩（レイアタッツ）	アタザナビルの作用が減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内 pH が上昇し、アタザナビルの溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下するおそれがある。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

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

4. 副作用

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

承認時までの試験では、総症例1,992例中、241例（12.1%）の副作用（臨床検査値異常を含む）が報告されている。その主なものは ALT（GPT）の上昇29件（1.5%）、AST（GOT）の上昇21件（1.1%）、LDH の上昇18件（0.9%）であった。
製造販売後の調査・試験では、総症例7,020例中、299例（4.3%）の副作用（臨床検査値異常を含む）が報告されている。その主なものは下痢19件（0.3%）、A1-P の上昇19件（0.3%）、便秘16件（0.2%）であった（再審査終了時）。

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

国内で行われた試験（ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与）では、508例中、205例（40.35%）に副作用が認められている。また、プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない（承認時）。

*胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病又は早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はメトロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない（承認時）。

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー様症状 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)中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）、多形紅斑等（頻度不明）の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 6)急性腎不全、間質性腎炎 急性腎不全（頻度不明）、間質性腎炎（頻度不明）があらわれることがあるので、腎機能検査（BUN、クレアチニン等）に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 7)低ナトリウム血症 低ナトリウム血症（頻度不明）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 8)横紋筋融解症 筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

(2)重大な副作用（類薬）

類薬（オメプラゾール）で以下の副作用が報告されている。

- 1)視力障害 視力障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 2)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。
- 3)錯乱状態 せん妄、異常行動、失見当識、幻覚、不安、焦燥、攻撃性等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

(3)その他の副作用

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

**以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、痒痒感	蕁麻疹	
*血液	白血球減少、白血球増加、好酸球增多、貧血	赤血球減少、好中球增多、リンパ球減少	
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、γ-GTP、LDH の上昇	総ビリルビンの上昇	
循環器		血圧上昇、動悸	
*消化器	便秘、下痢、腹部膨満感、嘔気	腹痛、苦味、口内炎、カンジダ症、胃もたれ、口渇、食欲不振、鼓腸	舌炎、嘔吐
精神神経系	頭痛	めまい、ふらつき、眠気、四肢脱力、知覚鈍麻、握力低下、口のもつれ、失見当識	せん妄、昏睡
**、*その他	総コレステロール・中性脂肪・BUN の上昇、蛋白尿、血中TSH増加	浮腫、倦怠感、発熱、脱毛症、しびれ感、CK（CPK）の上昇	かすみ目、目のちらつき、関節痛、筋肉痛、高アンモニア血症、女性化乳房

表中の頻度表示は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の成績に基づく。

*ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

**以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満
過敏症		発疹	痒痒感、蕁麻疹
血液			白血球減少、白血球増加、血小板減少、好酸球增多、リンパ球減少、リンパ球增多、好中球減少
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT) の上昇	γ-GTP、Al-P、LDH の上昇
循環器			動悸、血圧上昇
消化器	下痢（18.1%）、軟便（10.2%）	味覚異常、腹痛、腹部膨満感、便秘	嘔気、口渇、鼓腸放屁、舌炎、口内炎、口唇炎、胸やけ、腸炎、食道炎、胃部不快感、食欲不振、痔核
精神神経系			頭痛、めまい
その他			中性脂肪の上昇、舌のしびれ感、熱感、倦怠感、蛋白尿、手足のしびれ感、顔面浮腫、眼圧上昇、尿酸の上昇、尿糖異常、勃起増強

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

5. 高齢者への投与

本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多く、副作用があらわれることがあるので、消化器症状等の副作用（「副作用」の項参照）があらわれた場合は休薬するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

〔動物実験（ラット経口400mg/kg、ウサギ静注30mg/kg）で胎児毒性（ラットで化骨遅延、ウサギで体重の低下、化骨遅延）が報告されている。また、ラットにラベプラゾールナトリウム（25mg/kg/日）、アモキシシリン水和物（400mg/kg/日以上）及びクラリスロマイシン（50mg/kg/日以上）を4週間併用投与した試験で、雌で栄養状態の悪化が認められている。〕

(2)授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 適用上の注意

(1)服用時

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

(2)薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

*9. その他の注意

(1)ラットに5mg/kg以上を2年間経口投与した毒性試験において、雌で胃にカルチノイドの発生がみられたとの報告がある。

(2)動物実験（ラット経口投与25mg/kg以上）で甲状腺重量及び血中サイロキシンの増加が報告されているので、使用にあたっては甲状腺機能に注意する。

(3)本剤の長期投与中に良性の胃ポリープを認めたとの報告がある。

(4)ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意：ラベプラゾールナトリウム等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼吸試験の判定が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼吸試験による除菌判定を行う場合は、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。

(5)ラットに類薬であるランソプラゾール（50mg/kg/日）、アモキシシリン水和物（500mg/kg/日）及びクラリスロマイシン（160mg/kg/日）を併用投与した試験で、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。

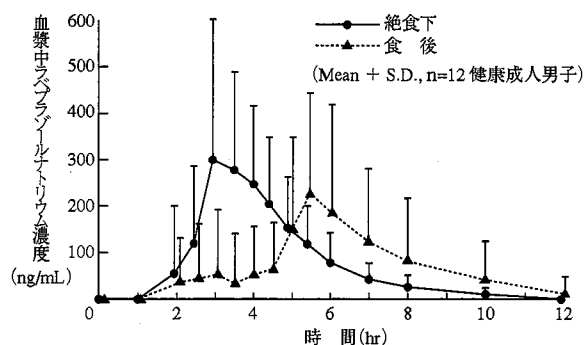
【薬物動態】

1. 血中濃度

(1)ラベプラゾールナトリウム単剤投与

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

(①)



ラベプラゾールナトリウム20mgの摂食下及び絶食下投与時の血漿中濃度

食事効果試験時の薬物動態パラメータ (Mean±S.D., n=12)

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

また、健康成人男子に10mg、20mgを絶食下で単回経口投与した時の薬物動態パラメータは以下のとおりである。

(②)

健康成人男子における単回経口投与時の血漿中ラベプラゾールナトリウムの薬物動態パラメータ (Mean±S.E., n=6)

投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
10mg	247±24	3.8±0.5	440±24	0.85±0.04
20mg	406±64	3.1±0.2	809±186	1.02±0.16

(2)3剤併用投与

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

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

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

※肝代謝酵素チトクローム P450 2C19遺伝子型

EM; extensive metabolizer PM; poor metabolizer

注)：承認用法・用量は「通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mg、アモキシシリン水和物として1回750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回200mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。」である。

2. 代謝

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

(①③④)

3. 尿中排泄

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

(③)

(裏面につづく)

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（CYP 2C19）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（CYP 1A2）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。（④⑤）

**、*【臨床成績】

**1. 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群

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

対 象 疾 患	内視鏡治療率
胃 潰 瘍	95.2% (401例/421例)
十 二 指 腸 潰 瘍	98.1% (364例/371例)
逆 流 性 食 道 炎	90.9% (50例/55例)
吻 合 部 潰 瘍	83.3% (10例/12例)

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

また、H₂受容体拮抗剤抵抗性の逆流性食道炎を対象とした24週間の維持療法（二重盲検比較試験）における内視鏡的非再発率は78.6%（33例/42例）であった。

通常用法・用量のプロトンポンプインヒビター治療に抵抗性²⁾の逆流性食道炎患者を対象とした投与8週後の内視鏡検査による治療率は下表のとおりであった。

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

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

※ロサンゼルス分類（改変2）による重症度

*2. 非びらん性胃食道逆流症

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

3. 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の臨床試験（ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの1日2回7日間経口投与）における除菌率は下表のとおりである。（⑮）

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

なお、海外で行われたヘリコバクター・ピロリ陽性の胃・十二指腸潰瘍等に対する除菌の臨床試験²⁾においても、同程度の成績が得られている。

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

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

また、プロトンポンプインヒビター（ランソプラゾール）、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功であったヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の検討（ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの1日2回7日間経口投与）における除菌率は82%（49例/60例）と報告されている。（⑯）

【薬効薬理】

1. 作用機序

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

2. ヒトでの作用

(1)胃酸分泌抑制作用

健康成人男子におけるガストリン刺激酸分泌に対し、1日1回10mg投与、1日1回20mg投与とともに投与初日から著明な抑制作用を示し、投与1日目及び7日目の酸分泌量の減少率は1日1回10mg投与で72～76%、90～96%、1日1回20mg投与で88～89%、99%である。（⑰⑱）

(2)胃内 pH 上昇作用

健康成人男子における胃内 pH に対し、1日1回10mg投与、1日1回20mg投与とともに著明な上昇作用を示し、投与4日目の24時間中に pH 4 あるいは pH 3 以上を示す時間の割合は1日1回10mg投与で73%、80%、1日1回20mg投与で78%、83%である。（⑲）

3. 動物での作用

(1)H⁺、K⁺-ATPase 阻害作用（in vitro）

ブタ胃粘膜より調製した H⁺、K⁺-ATPase に対し、強い阻害作用を示す。（⑳㉑）

(2)胃酸分泌抑制作用

1)ウサギ摘出胃腺標本におけるジブチリルサイクリック AMP 刺激による胃酸分泌を抑制する（in vitro）。（㉒）

2)慢性胃ろう管装着犬におけるヒスタミン、ペントガストリン刺激胃酸分泌、並びにラットにおける基礎胃酸分泌及びヒスタミン刺激胃酸分泌に対し強力な抑制作用を示す。（㉓㉔㉕）

イヌあるいはラットにおける胃酸分泌抑制作用の回復は、他のプロトンポンプ阻害剤に比較し速く、血中ガストリンの上昇は少ない。（㉖㉗）

(3)抗潰瘍作用

ラットを用いた各種実験潰瘍あるいは実験胃粘膜病変（寒冷拘束ストレス、水浸拘束ストレス、幽門結紮、システアミン及び塩酸-エタノール）に対し、強い抗潰瘍作用あるいは胃粘膜病変改善作用を示す。（㉘㉙）



4. ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用

(1)ヘリコバクター・ピロリ感染動物モデルにおける除菌効果

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

(2)ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用の機序

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

【有効成分に関する理化学的知見】

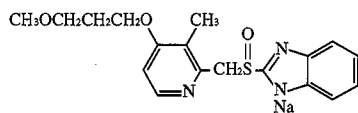
一般名：ラベプラゾールナトリウム (Sodium Rabeprazole)

化学名：(±)-sodium 2-[4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl] methylsulfinyl]-1H-benzimidazole

分子式：C₁₈H₂₀N₃O₃SNa

分子量：381.43

構造式：



物理化学的性状：

ラベプラゾールナトリウムは白色～微黄白色の粉末で、においはない。
本品は水又はメタノールに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)又は酢酸エチルに溶けやすく、ジエチルエーテル又はヘキサンにほとんど溶けない。
本品の水溶液(1→20)は旋光性を示さない。
本品は吸湿性である。

融点：225℃ (分解)

分配係数：約214 (pH7.0、水-1-オクタノール系)

【包 装】

パリエット錠10mg ……100錠(PTP・バラ)・140錠(PTP14T×10)
280錠(PTP14T×20)・500錠(PTP)
700錠(PTP14T×50)

【主要文献】

文献請求番号

- ① Yasuda, S., et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 32, 466 (1994) PRT-0081
- ② 大西明弘ら : G. I. Res., 1, 667 (1993) PRT-0086
- ③ Yasuda, S., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 58, 143 (1995) PRT-0154
- ④ Ishizaki, T., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 58, 155 (1995) PRT-0155
- ⑤ Ishizaki, T., et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 13 (Suppl. 3), 27 (1999) PRT-0212
- ⑥ 中澤三郎ら : Modern Physician, 14, 38 (1994) PRT-0090
- ⑦ 本村明ら : Modern Physician, 14, 23 (1994) PRT-0105
- ⑧ 篠村恭久ら : Modern Physician, 14, 69 (1994) PRT-0095
- ⑨ 八尾恒良ら : Modern Physician, 14, 85 (1994) PRT-0094
- ⑩ 中川充文ら : Modern Physician, 14, 100 (1994) PRT-0096
- ⑪ 吉田豊ら : Modern Physician, 14, 108 (1994) PRT-0097
- ⑫ 中野哲ら : Modern Physician, 14, 116 (1994) PRT-0100
- ⑬ 谷内昭ら : Modern Physician, 14, 124 (1994) PRT-0099
- ⑭ 吉田豊ら : Modern Physician, 14, 137 (1994) PRT-0098
- ⑮ Kuwayama, H., et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 25, 1105 (2007) PRT-0531

- ⑯ Isomoto, H., et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 18, 101 (2003) PRT-0340
- ⑰ 岩崎有良ら : 薬理と治療, 27, 705 (1999) PRT-0205
- ⑱ 井上正規ら : 内科宝函, 41, 143 (1994) PRT-0107
- ⑲ Hongo, M., et al. : Tohoku J. Exp. Med., 186, 43 (1998) PRT-0201
- ⑳ 藤崎秀明ら : 日本薬理学雑誌, 102, 389 (1993) PRT-0035
- ㉑ Morii, M., et al. : Biochem. Pharmacol., 39, 661 (1990) PRT-0136
- ㉒ Fujisaki, H., et al. : Biochem. Pharmacol., 42, 321 (1991) PRT-0036
- ㉓ Fujisaki, H., et al. : Drug Invest., 3, 328 (1991) PRT-0039
- ㉔ 村上学ら : G. I. Research, 1, 493 (1993) PRT-0038
- ㉕ 河合隆ら : G. I. Research, 1, 274 (1993) PRT-0043
- ㉖ 村上学ら : G. I. Research, 1, 497 (1993) PRT-0128

【文献請求先】

エーザイ株式会社 安全管理部 FAX 03(3811)2710

【商品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 お客様ホットライン ☎0120(419)497

製造販売元



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

A35314-7

CODE DI-T-PT211

**2010年12月改訂（第19版）

*2010年6月改訂

処方せん医薬品^注

日本標準商品分類番号

872329

プロトンポンプ阻害剤

パリエット[®]錠20mg Pariet[®]

〈ラベプラゾールナトリウム製剤〉

＊〔貯 法〕 室温保存

アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること（含量が低下することがある）。

〔使用期限〕 外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。

（使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。）

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	20900AMZ00602000
薬価収載	1997年12月
販売開始	1997年12月
再審査結果	2008年2月
国際誕生	1997年10月

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）

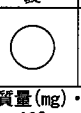
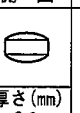
1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. アタザナビル硫酸塩を投与中の患者
〔「相互作用」の項参照〕

【組成・性状】

1. 組成

本剤は、1錠中にラベプラゾールナトリウム20mgを含有する淡黄色のフィルムコート錠（腸溶錠）である。添加物としてエチルセルロース、黄色三二酸化鉄、カルナウパロウ、グリセリン脂肪酸エステル、酸化チタン、酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロスフタル酸エステル、D-マンニトールを含有する。

2. 製剤の性状

販売名	剤形 識別コード	外 形			性状
		表	裏	側 面	
パリエット 錠20mg	フィルム コート錠 （腸溶錠）				淡黄色
	パリエット20	直径(mm) 7.2	質量(mg) 163	厚さ(mm) 3.6	

【効能・効果】

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

本剤の投与が胃痛による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認のうえ投与すること。

**【用法・用量】

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

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mgを1日1回経口投与するが、病状により1回20mgを1日1回経口投与することができる。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

** 逆流性食道炎

逆流性食道炎の治療においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mgを1日1回経口投与するが、病状により1回20mgを1日1回経口投与することができる。なお、通常、8週間までの投与とする。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合、1回10mg又は1回20mgを1日2回、さらに8週間経口投与することができる。ただし、1回20mg 1日2回投与は重度の粘膜傷害を有する場合に限る。

***【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群の治療において、病状が著しい場合及び再発性・難治性の場合に1回20mgを1日1回投与することができる。
2. 逆流性食道炎の治療において、病状が著しい場合及び再発性・難治性の場合に1回20mgを1日1回投与することができる（再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合は除く）。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な患者に対し1回10mg又は1回20mgを1日2回、さらに8週間投与する場合は、内視鏡検査で逆流性食道炎が治癒していないことを確認すること。なお、本剤1回20mgの1日2回投与は、内視鏡検査で重度の粘膜傷害を確認した場合に限る〔「臨床成績」の項参照〕。

**、*【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2) 肝障害のある患者
〔肝硬変患者で肝性脳症の報告がある。〕
- (3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 治療にあたっては経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめること。
- (2) 本剤の投与中には、血液像や肝機能に注意し、定期的に血液学的検査・血液生化学的検査を行うことが望ましい。また、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (3) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍については、長期の使用経験は十分でないので、維持療法には用いないことが望ましい。

3. 相互作用

本剤の代謝には肝代謝酵素チトクローム P450 2C19（CYP2C19）及び3A4（CYP3A4）の関与が認められている。〔「薬物動態」の項参照〕

また、本剤の胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を促進又は抑制することがある。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩（レイアタツ）	アタザナビルの作用が減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内 pH が上昇し、アタザナビルの溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下するおそれがある。

（裏面につづく）

(2)併用注意 (併用に注意すること)

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

4. 副作用

**, * 承認時までの試験では、総症例 1,992 例中、241 例 (12.1%) の副作用 (臨床検査値異常を含む) が報告されている。その主なものは ALT (GPT) の上昇 29 件 (1.5%)、AST (GOT) の上昇 21 件 (1.1%)、LDH の上昇 18 件 (0.9%) であった (承認時：パリエット錠 10mg の再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法及び非びらん性胃食道逆流症の承認時に実施した試験の症例を含む)。

製造販売後の調査・試験では、総症例 7,020 例中、299 例 (4.3%) の副作用 (臨床検査値異常を含む) が報告されている。その主なものは下痢 19 件 (0.3%)、AI-P の上昇 19 件 (0.3%)、便秘 16 件 (0.2%) であった (再審査終了時：パリエット錠 10mg の再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法の再審査期間中に実施した製造販売後調査・試験の症例を含む)。

(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) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明)、多形紅斑等 (頻度不明) の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

6) 急性腎不全、間質性腎炎 急性腎不全 (頻度不明)、間質性腎炎 (頻度不明) があらわれることがあるので、腎機能検査 (BUN、クレアチニン等) に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

7) 低ナトリウム血症 低ナトリウム血症 (頻度不明) があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

8) 横紋筋融解症 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症 (頻度不明) があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用 (類薬)

類薬 (オメプラゾール) で以下の副作用が報告されている。

1) 視力障害 視力障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

2) 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。

3) 錯乱状態 せん妄、異常行動、失見当識、幻覚、不安、焦燥、攻撃性等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

**, * 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1~5% 未満	0.1% 未満	頻度不明
過敏症	発疹、痒痒感	蕁麻疹	
* 血液	白血球減少、白血球増加、好酸球増多、貧血	赤血球減少、好中球増多、リンパ球減少	
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、AI-P、γ-GTP、LDH の上昇	総ビリルビンの上昇	
循環器		血圧上昇、動悸	
* 消化器	便秘、下痢、腹部膨満感、嘔気	腹痛、苦味、口内炎、カンジダ症、胃もたれ、口渇、食欲不振、鼓腸	舌炎、嘔吐
精神神経系	頭痛	めまい、ふらつき、眠気、四肢脱力、知覚鈍麻、握力低下、口のもつれ、失見当識	せん妄、昏睡
**, * その他	総コレステロール・中性脂肪・BUN の上昇、蛋白尿、血中 TSH 増加	浮腫、倦怠感、発熱、脱毛症、しびれ感、CK (CPK) の上昇	かすみ目、目のちらつき、関節痛、筋肉痛、高アンモニア血症、女性化乳房

表中の頻度表示は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の成績に基づく。

5. 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。〕

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、嚥んだり、砕いたりせずに、のみくた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。

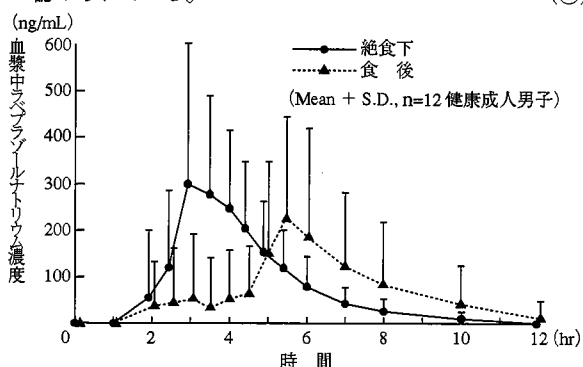
(2)動物実験（ラット経口投与25mg/kg以上）で甲状腺重量及び血中サイロキシンの増加が報告されているので、使用にあたっては甲状腺機能に注意する。

(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。

【薬物動態】

1. 血中濃度

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



ラベプラゾールナトリウム20mgの絶食下及び絶食下投与時の血漿中濃度

食事効果試験時の薬物動態パラメータ

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

(Mean±S.D., n=12)

また、健康成人男子に10mg、20mgを絶食下で単回経口投与した時の薬物動態パラメータは以下のとおりである。

(2)

健康成人男子における単回経口投与時の血漿中ラベプラゾールナトリウムの薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
10mg	247±24	3.8±0.5	440±24	0.85±0.04
20mg	406±64	3.1±0.2	809±186	1.02±0.16

(Mean±S.E., n=6)

2. 代謝

健康成人男子に10mg、20mgを経口投与した時の血漿中の代謝物は、主に非酵素的な還元反応により生成したチオエーテル体であった。その他に肝代謝酵素チトクロームP450C19（CYP2C19）が関与する脱メチル化反応により生成した脱メチル体、3A4（CYP3A4）が関与するスルホン化反応により生成したスルホン体が認められた。

(1)(3)(4)

3. 尿中排泄

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

(3)

4. 相互作用

類薬（オメプラゾール）で肝代謝酵素チトクロームP450C19（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P4501A2（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本剤は血中濃度に影響を与えないことが報告されている。

(4)(5)

**【臨床成績】

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

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

Zollinger-Ellison症候群については、2例における全般改善度の改善率は100%であった。

(6)～(4)

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

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

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

※ロサンゼルス分類（改変2）による重症度

また、臨床薬理試験において胃内pH上昇作用が本剤1日1回20mg投与で1日1回10mg投与に比べて強く、難治性潰瘍に対する本剤1日1回20mg投与の有用性が認められている。

(7)(9)

（裏面にづく）

【薬効薬理】

1. 作用機序

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

2. ヒトでの作用

(1)胃酸分泌抑制作用

健康成人男子におけるガストリン刺激胃酸分泌に対し、1日1回10mg投与、1日1回20mg投与とともに投与初日から著明な抑制作用を示し、投与1日目及び7日目の胃酸分泌量の減少率は1日1回10mg投与で72～76%、90～96%、1日1回20mg投与で88～89%、99%である。
(15)(16)

(2)胃内 pH 上昇作用

健康成人男子における胃内 pH に対し、1日1回10mg投与、1日1回20mg投与とともに著明な上昇作用を示し、投与4日目の24時間中に pH 4 あるいは pH 3 以上を示す時間の割合は1日1回10mg投与で73%、80%、1日1回20mg投与で78%、83%である。
(17)

3. 動物での作用

(1) H^+ 、 K^+ -ATPase 阻害作用 (in vitro)

ブタ胃粘膜より調製した H^+ 、 K^+ -ATPase に対し、強い阻害作用を示す。
(18)(19)

(2)胃酸分泌抑制作用

1)ウサギ摘出胃腺標本におけるジブチリルサイクリック AMP 刺激による胃酸分泌を抑制する (in vitro)。
(20)

2)慢性胃ろう管装着犬におけるヒスタミン、ペンタガストリン刺激胃酸分泌、並びにラットにおける基礎胃酸分泌及びヒスタミン刺激胃酸分泌に対し強力な抑制作用を示す。
(20)(21)(22)
イヌあるいはラットにおける胃酸分泌抑制作用の回復は、他のプロトンポンプ阻害剤に比較し速く、血中ガストリンの上昇は少ない。
(20)(23)

(3)抗潰瘍作用

ラットを用いた各種実験潰瘍あるいは実験胃粘膜病変（寒冷拘束ストレス、水浸拘束ストレス、幽門結紮、システアミン及び塩酸-エタノール）に対し、強い抗潰瘍作用あるいは胃粘膜病変改善作用を示す。
(21)(24)

【有効成分に関する理化学的知見】

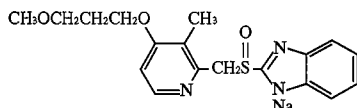
一般名：ラベプラゾールナトリウム (Sodium Rabeprazole)

化学名：(±)-sodium 2-[4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl] methylsulfinyl]-1H-benzimidazole

分子式： $C_{18}H_{20}N_3O_3SNa$

分子量：381.43

構造式：



物理化学的性状：

ラベプラゾールナトリウムは白色～微黄白色の粉末で、においはない。

本品は水又はメタノールに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)又は酢酸エチルに溶けやすく、ジエチルエーテル又はヘキサンにほとんど溶けない。

本品の水溶液（1→20）は旋光性を示さない。

本品は吸湿性である。

融点：225℃（分解）

分配係数：約214（pH7.0、水-1-オクタノール系）

【包装】

パリエット錠20mg……………100錠(PTP)・140錠(PTP14T×10)
500錠(PTP)

【主要文献】

文献請求番号

- ① Yasuda, S., et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 32, 466 (1994) PRT-0081
- ② 大西明弘ら：G. I. Res., 1, 667 (1993) PRT-0086
- ③ Yasuda, S., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 58, 143 (1995) PRT-0154
- ④ Ishizaki, T., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 58, 155 (1995) PRT-0155
- ⑤ Ishizaki, T., et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 13(Supple. 3), 27 (1999) PRT-0212
- ⑥ 中澤三郎ら：Modern Physician, 14, 38 (1994) PRT-0090
- ⑦ 本村明ら：Modern Physician, 14, 23 (1994) PRT-0105
- ⑧ 篠村恭久ら：Modern Physician, 14, 69 (1994) PRT-0095
- ⑨ 八尾恒良ら：Modern Physician, 14, 85 (1994) PRT-0094
- ⑩ 中川充文ら：Modern Physician, 14, 100 (1994) PRT-0096
- ⑪ 吉田豊ら：Modern Physician, 14, 108 (1994) PRT-0097
- ⑫ 中野哲ら：Modern Physician, 14, 116 (1994) PRT-0100
- ⑬ 谷内昭ら：Modern Physician, 14, 124 (1994) PRT-0099
- ⑭ 吉田豊ら：Modern Physician, 14, 137 (1994) PRT-0098
- ⑮ 岩崎有良ら：薬理と治療, 27, 705 (1999) PRT-0205
- ⑯ 井上正規ら：内科宝函, 41, 143 (1994) PRT-0107
- ⑰ Hongo, M., et al. : Tohoku J. Exp. Med., 186, 43 (1998) PRT-0201
- ⑱ 藤崎秀明ら：日本薬理学雑誌, 102, 389 (1993) PRT-0035
- ⑲ Morii, M., et al. : Biochem. Pharmacol., 39, 661 (1990) PRT-0136
- ⑳ Fujisaki, H., et al. : Biochem. Pharmacol., 42, 321 (1991) PRT-0036
- ㉑ Fujisaki, H., et al. : Drug Invest., 3, 328 (1991) PRT-0039
- ㉒ 村上学ら：G. I. Res., 1, 493 (1993) PRT-0038
- ㉓ 河合隆ら：G. I. Res., 1, 274 (1993) PRT-0043
- ㉔ 村上学ら：G. I. Res., 1, 497 (1993) PRT-0128

【文献請求先】

エーザイ株式会社 安全管理部 FAX 03(3811)2710

【商品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 お客様ホットライン ☎0120(419)497

製造販売元



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

A32403-0

CODE DI-T-PT120



■

1.8 添付文書（案）
ネキシウム[®]カプセル

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次	頁
目次.....	1
略語及び専門用語一覧表.....	2
1 効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	3
1.1 効能・効果（案）.....	3
1.2 効能・効果（案）の設定根拠.....	3
1.2.1 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群、ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助（胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃）.....	3
1.2.2 非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制.....	6
1.3 用法・用量（案）.....	8
1.4 用法・用量（案）の設定根拠.....	11
1.4.1 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群、ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助（胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃）.....	11
1.4.2 非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制.....	12
1.5 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	14
2 添付文書（案）.....	25

表目次

表 1	本邦における D961H の効能・効果（案）並びに OPZ の効能・効果.....	4
表 2	投与 8 週後の RE の治癒率（%）(FAS).....	5

図目次

図 1	Kaplan-Meier 法による RE の非再発率 (FAS).....	5
図 2	Kaplan-Meier 法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率 (FAS)（試験 D961HC00001）.....	7

1.8 添付文書（案）

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
COX-2	Cyclooxygenase-2：シクロオキシゲナーゼ 2
CYP	Cytochrome P450：チトクローム P450
D961H	Esomeprazole：エソメプラゾール
H ₂ RA	H ₂ receptor antagonist：H ₂ 受容体拮抗薬
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug：非ステロイド性抗炎症薬
OPZ	Omeprazole：オメプラゾール
PPI	Proton pump inhibitor：プロトンポンプ阻害薬
RE	Reflux esophagitis：逆流性食道炎
遺伝子型、homo EM、hetero EM、PM	D961H の代謝に関わる肝酵素チトクローム P450 のサブタイプ CYP2C19 に関し、CYP2C19*2 と CYP2C19*3 の変異を確認し（genotyping）、両変異が認められないものを野生型（CYP2C19*1/*1）とみなした。本酵素の野生型ホモ接合体として有する個体（CYP2C19*1/*1）を homo Extensive Metaboliser（homo EM）、CYP2C19*2 あるいは CYP2C19*3 と野生型ヘテロ接合体として有する個体（CYP2C19*1*2、*1/*3）を hetero Extensive Metaboliser（hetero EM）、CYP2C19*2 と CYP2C19*3 をホモ接合体あるいは複合ヘテロ接合体として有する個体（CYP2C19*2/*2、*3/*3、*2/*3）を Poor Metaboliser（PM）と分類する。

1 効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.1 効能・効果（案）

効能・効果（案）は、以下のとおり設定した。

＜ネキシウムカプセル 10 mg＞

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制
○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

＜ネキシウムカプセル 20 mg＞

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制
○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

1.2 効能・効果（案）の設定根拠

D961H は、オメプラゾール（OPZ）の一方の光学異性体（S 体）のみを含有するプロトンポンプ阻害薬（PPI）である。D961H は OPZ と同様に CYP2C19 及び CYP3A4 による代謝を受けるが、D961H の代謝における CYP2C19 の寄与率は OPZ のもう一方の光学異性体である R 体よりも小さい。薬物動態学的及び薬力学的特徴から、D961H 投与では既存の OPZ と比べて CYP2C19 遺伝子型による薬物動態及び薬力学作用の個体間変動が小さく、本剤は OPZ と同等あるいはそれ以上の臨床効果が期待される薬剤である。

1.2.1 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群、ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助（胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃）

D961H 及び OPZ の臨床効果は胃酸分泌抑制に起因することが確認されており、D961H の胃酸分泌抑制効果が OPZ と同程度であれば、両剤の臨床効果も同程度であると推測される。そこで、D961H の胃酸分泌抑制効果を OPZ と比較し、胃酸関連疾患の代表的疾患に対する臨床効果を確認することで、胃酸分泌抑制効果と臨床効果の関係を他の胃酸関連疾患に適用することが可能であると考えた。なお、胃酸関連疾患の代表的疾患として PPI の主要適応症である逆流性食道炎（RE）を選択した。

本邦における D961H の効能・効果（案）並びに OPZ の効能・効果を表 1 に示す。

表 1 本邦における D961H の効能・効果（案）並びに OPZ の効能・効果

効能・効果	ネキシウム カプセル 10 mg	ネキシウム カプセル 20 mg	オメプラール 錠 10 オメプラゾン 錠 10 mg	オメプラール 錠 20 オメプラゾン 錠 20 mg
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、 吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群	○	○	○	○
逆流性食道炎	○	○	○	○
非びらん性胃食道逆流症	○	-	○	-
非ステロイド性抗炎症薬 投与時における胃潰瘍又は 十二指腸潰瘍の再発抑制	○	○	-	-
下記におけるヘリコバクテ ー・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板 減少性紫斑病、早期胃癌に 対する内視鏡的治療後胃	○	○	○	○

本開発戦略に基づき、CYP2C19 の genotyping により homo EM、hetero EM、PM に分類された日本人健康成人男性被験者を対象として、D961H 20 mg、40 mg、及び OPZ 20 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの薬力学（胃内 pH）及び薬物動態を評価する、単盲検、無作為化、3 期クロスオーバー試験（試験 D961HC00004）を実施した。全被験者（homo EM、hetero EM 及び PM がほぼ同数）における D961H 20 mg 及び OPZ 20 mg 投与時の 24 時間の胃内 pH>4 の時間率の平均値は、それぞれ 62.39%（標準偏差（SD）：14.404%）及び 58.91%（SD：18.667%）であり、D961H 投与で若干平均値が高く SD は小さいことから、D961H は OPZ に比べて少なくとも同程度の高い胃酸分泌抑制効果を示し、且つ個体間変動が小さいことが示唆された。また、D961H 40 mg 投与したときの 24 時間の胃内 pH>4 の時間率の平均値は 68.49%（SD：8.090%）であり、D961H 20 mg 及び OPZ 20 mg 投与時よりもさらに平均値が高く且つ個体間変動が小さいことから、D961H 40 mg を投与すると CYP2C19 遺伝子型に依存しない薬力学的効果が期待でき、D961H 20 mg 及び OPZ 20 mg 投与時よりも高い薬力学的効果が得られると考えられた。

D961H 10 mg 及び OPZ 10 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの 24 時間の胃内 pH>4 の時間率についても、日本人健康成人男性被験者（CYP2C19 の homo EM、hetero EM 及び PM を各群同数）を対象とした試験において検討した（試験 D961HC00009）。その結果、homo EM 及び hetero EM では、D961H 10 mg 投与時の 24 時間の胃内 pH>4 の時間率は OPZ 10 mg 投与時に比べて高く、PM では同量の OPZ 10 mg 投与時より低値を示した。全被験者における D961H 10 mg 及び OPZ 10 mg 投与時の 24 時間の胃内 pH>4 の時間率の平均値は、それぞれ 47.50%（SD：22.55%）及び 42.74%（同：26.49%）であり、D961H 投与で若干平均値が高く SD は小さいことから、D961H の 10 mg 投与について同量の OPZ 10 mg 投与に比べて少なくとも同程度の胃酸分泌抑制効果を示し、且つ個体間変動が小さいことが示唆された。

逆流性食道炎（初期治療）

逆流性食道炎（RE）患者を対象とした D961H 20 mg 1 日 1 回及び D961H 40 mg 1 日 1 回投与時の RE 治癒効果を OPZ 20 mg 1 日 1 回投与時と比較検討する臨床試験（RE 初期治療第Ⅲ相試験：試験 D961HC00002）を実施した。主要評価項目である投与 8 週後の RE の治癒率（FAS [最大の解析対象集団]）は、D961H 40 mg、D961H 20 mg、OPZ 20 mg でそれぞれ 90.0%、87.3%、87.4%であった。投与 8 週後の D961H 投与群と OPZ 20 mg との間の治癒率の差に対する 95%信頼区間の下限は-10%以上であり、D961H 40 mg 及び D961H 20 mg の OPZ 20 mg に対する非劣性が証明された（表 2 参照）。

表 2 投与 8 週後の RE の治癒率 (%) (FAS)

	D40	D20	O20	差		
				D40 - O20	D20 - O20	D40 - D20
推定値	90.0 (171/190)	87.3 (165/189)	87.4 (166/190)	2.6	-0.1	2.7
95% CI	84.9, 93.5	81.8, 91.3	81.9, 91.4	-3.8, 9.1	-6.9, 6.7	-3.8, 9.2

D40 : D961H 40 mg、D20 : D961H 20 mg、O20 : OPZ 20 mg

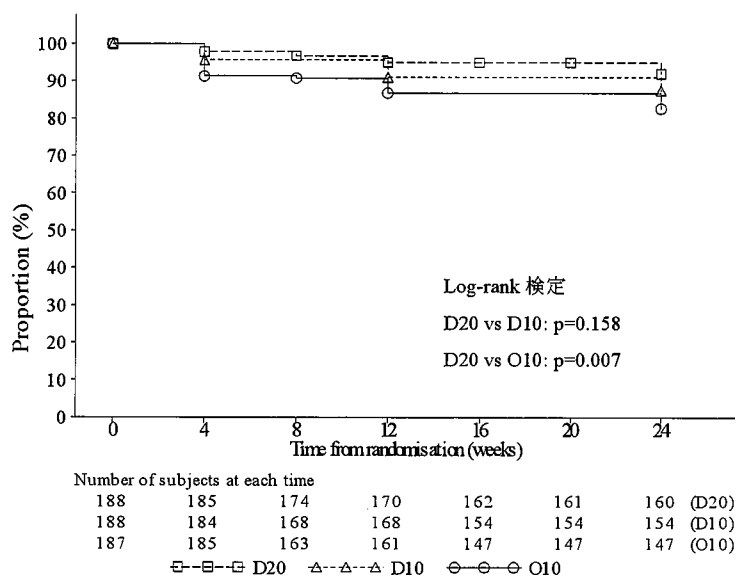
CI : 信頼区間

逆流性食道炎（維持療法）

RE 治癒患者を対象とした D961H 20 mg 1 日 1 回投与時の RE 再発予防効果を D961H 10 mg 1 日 1 回及び OPZ 10 mg 1 日 1 回投与時と比較検討する臨床試験（RE 維持療法第Ⅲ相試験：試験 D961HC00006）を実施した。

主要評価項目である投与 24 週後の RE の非再発率は、OPZ 10 mg と比較して D961H 20 mg で統計学的に有意に高かった（ $p=0.007$ ）。また、D961H 20 mg と D961H 10 mg で比較したところ、非再発率は D961H 20 mg で数値上高かった（図 1）。

図 1 Kaplan-Meier 法による RE の非再発率 (FAS)



D20 : D961H 20 mg、D10 : D961H 10 mg、O10 : OPZ 10 mg

また、安全性に関しても、RE 初期治療第Ⅲ相試験（試験 D961HC00002）及び RE 維持療法第Ⅲ相試験（試験 D961HC00006）のいずれも D961H に問題はなく、忍容性も良好であった。D961H の安全性プロファイルは、概して OPZ と類似していた。

以上の試験結果及び開発戦略に基づき、OPZ が有する効能・効果と同一の逆流性食道炎を効能・効果として設定した。

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群、ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助（胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃）

本剤の開発戦略に基づき、D961H 20 mg と OPZ 20 mg 或いは D961H 10 mg と OPZ 10 mg の臨床効果は同程度もしくはそれ以上であり、安全性においても問題がないと考えられた。したがって、胃酸関連疾患の代表的疾患である逆流性食道炎に対する臨床効果が確認されたことから、既承認の OPZ が有する効能・効果のうち、逆流性食道炎以外の胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群、ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助（胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃）については、新たな臨床試験を実施せず、効能・効果として設定した。

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

本邦では、NSAID 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の効能・効果を取得した薬剤は存在せず（申請時）、NSAID 処方時に胃粘膜防御因子増強剤、プロスタグランジン製剤、胃酸分泌抑制剤等が併用されている医療実態がある。また、EBM に基づく胃潰瘍診療ガイドライン¹では保険診療上の制約を受けるが、特に潰瘍の既往歴のあるなどの高リスク患者に対しては予防を行うべきであるとされている。そして NSAID 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の予防にはプロスタグランジン製剤、PPI、高用量の H₂ 受容体拮抗薬（H₂RA）の使用を推奨している。予防対策として *H. pylori* の除菌も行われるが PPI 投与と比較するとその有効性は低いと述べられている。

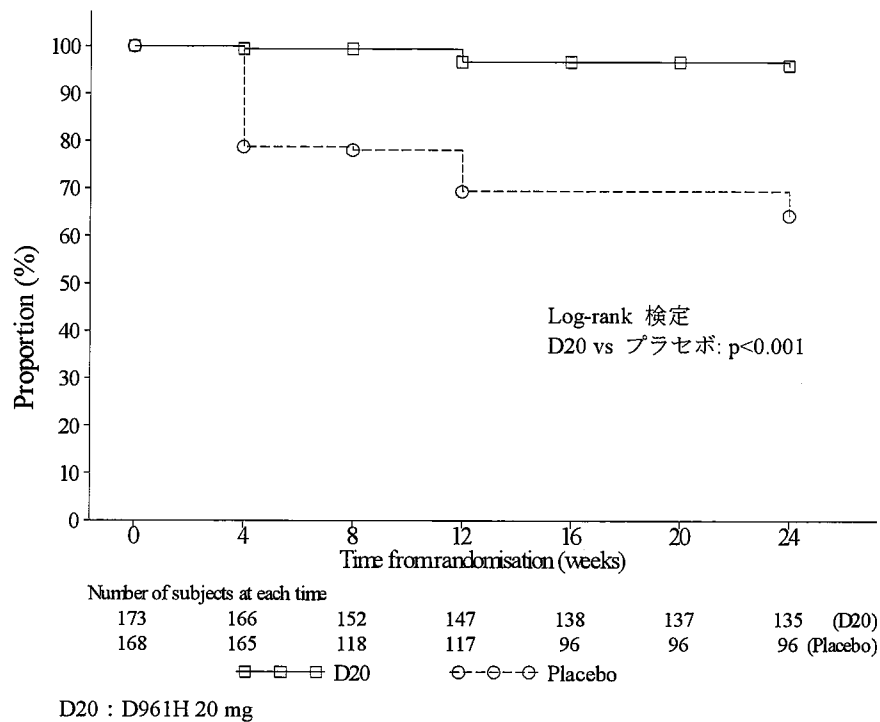
D961H をナプロキセン或いはロキソプロフェンナトリウム（非選択的 NSAID）、又は rofecoxib（COX-2 選択的 NSAID）と併用した薬物相互作用試験において、いずれも臨床問題となる相互作用はないと考えられた（試験 SH-NEN-0016、D961HC00007、SH-NEN-0017）。

NSAID 継続投与患者を対象とした D961H 20 mg 1 日 1 回投与時の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍発症抑制効果をプラセボ 1 日 1 回投与時と比較検討する臨床試験（NSAID 第Ⅲ相試験：試験 D961HC00001）を実施した。

主要評価項目である投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率は、プラセボより D961H 20 mg で統計学的に有意に高かった（D961H 20 mg 96.0% [95%信頼区間：92.8～99.1%]、プラセボ 64.4% [95%信頼区間：56.8～71.9%]； $p<0.001$ 、Log-rank 検定、図 2）。

¹ 胃潰瘍ガイドラインの適用と評価に関する研究班編。EBM に基づく胃潰瘍診療ガイドライン 第 2 版。東京：じほう；2007。

図 2 Kaplan-Meier 法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率 (FAS) (試験 D961HC00001)



NSAID 継続投与患者を対象とした D961H 20 mg 1 日 1 回投与と NSAID を長期併用時の安全性を検討する臨床試験（NSAID 長期投与試験：試験 D961HC00005）を実施した。副次的評価項目である胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率は、投与 52 週後まで大きな変化はなく高いまま維持された（投与 4 週後 100.0% [95%信頼区間：100.0～100.0%]、12 週後 97.6% [95%信頼区間：94.8～100.0%]、24 週後 96.7% [95%信頼区間：93.6～99.9%]、52 週後 95.9% [95%信頼区間：92.3～99.4%]）。

本試験及び NSAID 第Ⅲ相試験（試験 D961HC00001）の結果から、NSAID 継続投与患者における D961H 20 mg の 1 日 1 回最長 52 週間投与は安全性に問題はなく、忍容性も良好であった。

以上より、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制を効能・効果として設定した。

1.8 添付文書（案）

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

1.3 用法・用量（案）

D961H の用法・用量（案）は、D961H の試験成績及び OPZ の既承認の用法・用量並びに OPZ を除く同種同効品の用法・用量を参考に、以下のとおり設定した。

<ネキシウムカプセル 10 mg>

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

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。

○逆流性食道炎

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 10～20 mg を 1 日 1 回経口投与する。

○非びらん性胃食道逆流症

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、4 週間までの投与とする。

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg（力価）及びクラリスロマイシンとして 1 回 200 mg（力価）の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400 mg（力価）1 日 2 回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 3 剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg（力価）及びメトロニダゾールとして 1 回 250 mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

<ネキシウムカプセル 20 mg>

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

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。

○逆流性食道炎

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 10～20 mg を 1 日 1 回経口投与する。

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg を1日1回経口投与する。

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg、アモキシシリン水和物として1回 750 mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回 200 mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回 400 mg（力価）1日2回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg、アモキシシリン水和物として1回 750 mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回 250 mg の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

OPZ の用法・用量を参考までに以下に示した。

【用法・用量】

<オメプラール錠 10> <オメプラゾン錠 10mg>

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

通常、成人にはオメプラゾールとして1日1回 20 mg を経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

○逆流性食道炎

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

○非びらん性胃食道逆流症

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

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはオメプラゾールとして1回 20 mg、アモキシシリン水和物として1回 750 mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回 200 mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回 400 mg（力価）1日2回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはオメプラゾールとして1回 20 mg、アモキシシリン水和物として1回 750 mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回 250 mg の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

<オメプラール錠 20> <オメプラゾン錠 20mg>

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

1.8 添付文書（案）

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

通常、成人にはオメプラゾールとして 1 日 1 回 20 mg を経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。

○逆流性食道炎

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

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはオメプラゾールとして 1 回 20 mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg（力価）及びクラリスロマイシンとして 1 回 200 mg（力価）の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400 mg（力価）1 日 2 回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 3 剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはオメプラゾールとして 1 回 20 mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg（力価）及びメトロニダゾールとして 1 回 250 mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

1.4 用法・用量（案）の設定根拠

1.4.1 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群、ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助（胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃）

逆流性食道炎（初期治療）

RE 初期治療第Ⅲ相試験（試験 D961HC00002）において、D961H 40 mg 及び D961H 20 mg は、投与 8 週後の RE の治癒率において、OPZ 20 mg に対して非劣性が示された。（1.2.1 項表 2 参照）。安全性（最長 8 週間投与）については、D961H 40 mg 190 例中 42 例（22.1%）、D961H 20 mg 189 例中 47 例（24.9%）、OPZ 20 mg 190 例中 49 例（25.8%）に有害事象が認められた。最も発現頻度の高かった有害事象は、全ての投与群で鼻咽頭炎であり、その発現頻度は D961H 40 mg、D961H 20 mg、OPZ 20 mg でそれぞれ 5.3%、3.2%、5.3%であり、投与群間に違いはみられなかった。有害事象の種類及び発現頻度は投与群間で同様であり、用量依存的な有害事象の発現は認められなかった。

以上の結果及び 1.2.1 項に示す開発戦略に基づき、逆流性食道炎の初期治療に対する用量は OPZ が有する承認用法・用量と同一の用法・用量である D961H 20 mg 1 日 1 回を設定した。

また、投与期間については、既承認の逆流性食道炎の治療薬である OPZ を含む同種同効品の投与期間と同様の 8 週間を設定した。

逆流性食道炎（維持療法）

RE 維持療法第Ⅲ相試験（試験 D961HC00006）において、主要評価項目である投与 24 週後の RE の非再発率は、OPZ 10 mg と比較して D961H 20 mg で統計学的に有意に高かった（ $p=0.007$ ）。また、D961H 20 mg と D961H 10 mg で比較したところ、非再発率は D961H 20 mg と D961H 10 mg との間に統計学的に有意な差は認められなかったが、D961H 20 mg で数値上高かった（D961H 20 mg で 92.0% [95%信頼区間：88.0～96.0%]、D961H 10 mg で 87.5% [95%信頼区間：82.7～92.4%]； $p=0.158$ ；Log-rank 検定）（1.2.1 項 図 1 参照）。

安全性（最長 24 週間投与）については、D961H 20 mg 188 例中 113 例（60.1%）、D961H 10 mg 188 例中 109 例（58.0%）、OPZ 10 mg 187 例中 90 例（48.1%）に有害事象が認められ、D961H 20 mg と D961H 10 mg の有害事象の発現率は同等であったが、いずれも OPZ 10 mg と比較して数値的に高かった。最も発現頻度の高かった有害事象は、全ての投与群で鼻咽頭炎であり、その発現頻度は D961H 20 mg、D961H 10 mg、OPZ 10 mg でそれぞれ 16.5%、19.7%、16.6%であり、投与群間に違いはみられなかった。その他の事象についても投与群間で違いはみられなかった。有害事象の発現頻度の投与群間の数値的な差は、臨床的に意義のあるものではなかった。

以上の結果及び 1.2.1 項に示した開発戦略に基づき、OPZ における承認用法・用量と同一の用法・用量である D961H 10～20 mg 1 日 1 回を用法・用量として設定した。

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群、ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助（胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃）

1.2.1項に示す開発戦略に基づき、D961H 20 mg と OPZ 20 mg 或いは D961H 10 mg と OPZ 10 mg の臨床効果は同程度もしくはそれ以上であり、安全性においても問題がないと考えられた。したがって、既承認の OPZ が有する効能・効果のうち逆流性食道炎以外の胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群、非びらん性胃食道逆流症、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助については新たな臨床試験を実施せず、1.3項に記載したとおり、OPZ における承認用法・用量と同一の用法・用量を設定した。

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

海外で実施された本剤 20 mg 及び 40 mg 1 日 1 回投与による NSAID 第Ⅲ相試験成績（試験 SH-NEN-0013、SH-NEN-0014）に基づき、NSAID 長期服用患者における消化性潰瘍の発症抑制における本剤の海外での承認用量は、欧州では 20 mg 1 日 1 回、米国では 20 mg～40 mg 1 日 1 回である。

本邦で実施した第Ⅰ相試験（試験 SH-QBE-0098）において、CYP2C19 の genotyping により homo EM、hetero-EM 及び PM に分類した健康成人男性被験者を対象に本剤 10 mg、20 mg、及び 40 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した後の胃内 24 時間 pH モニタリングを実施し、胃内 pH>4 の時間率を指標とした胃酸分泌抑制効果を検討したところ、D961H 10 mg を投与された homo EM では胃内 pH>4 の時間率はプラセボ投与群とほぼ同程度であった。消化性潰瘍の予防にはより確実な胃酸分泌抑制が必要であることから、本剤の本邦での NSAID 長期服用患者における消化性潰瘍の発症抑制の至適用量には 10 mg 1 日 1 回は適さないと考え、本邦では 20 mg の有効性及び安全性を検討した。

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有する NSAID 継続投与中の患者を対象に実施した、NSAID 第Ⅲ相試験（試験 D961HC00001）において、D961H 20 mg は、投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率において、プラセボと比較して統計学的に有意に高かった（D961H 20 mg 96.0% [95%信頼区間：92.8～99.1%]、プラセボ 64.4% [95%信頼区間：56.8～71.9%]； $p<0.001$ 、Log-rank 検定。1.2.2 項 図 2 参照）。また、同じく本邦で実施した NSAID 長期投与試験（試験 D961HC00005）において、D961H 20 mg は、投与 52 週後において高い胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率を示した（95.9%）。

安全性については、NSAID 第Ⅲ相試験（試験 D961HC00001）では、D961H 20 mg 173 例中 134 例（77.5%）、プラセボ 168 例中 124 例（73.8%）に有害事象が認められた。本試験（最長 24 週間投与）において最も発現頻度の高かった有害事象は、全ての投与群で鼻咽頭炎であり、その発現頻度は D961H 20 mg、プラセボでそれぞれ 15.6%、16.1%であり、投与群間に違いはみられなかった。その他の事象についても投与群間で違いはみられなかった。2 群間で有害事象の発現頻度に数値的な差がみられたが、D961H 20 mg の曝露期間がプラセボに比べて 23%長いこと及び 2 群間で報告された有害事象に一貫した傾向が認められなかったことから、臨床的に意義のある差ではないと考えられた。NSAID 長期投与試験（試験 D961HC00005）では、D961H 20 mg 130 例中 123 例（94.6%）に有害事象が認められた。有害事象の発現頻度が投与期間に伴って増大する傾向は認められなかった。試験 D961HC00001 での D961H 20 mg の有害事象の発現頻度と大きな差はなかった。試験 D961HC00005（最長 52 週間投与）において最も発現頻度の高かった有害事象は鼻咽頭炎であり、その発現頻度は D961H 20 mg で 29.2%であった。これらの試験結果から、NSAID 継続投与患者における D961H 20 mg の 1 日 1 回最長 52 週間投与は安全性に問題はなく、忍容性も良好であった。

1.8 添付文書（案）

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

以上より、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制に関して、D961H 20 mg 1 日 1 回を用法・用量として設定した。

1.8 添付文書（案）

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

1.5 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（薬発第 606 号、薬案第 59 号、平成 9 年 4 月 25 日付）及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（薬案第 607 号、平成 9 年 4 月 25 日付）に準拠し、臨床試験成績に基づき設定した。

1.8 添付文書（案）

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

使用上の注意（案）	設定根拠
【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 2. アタザナビル硫酸塩を投与中の患者（「相互作用」の項参照）	【禁忌】の項 類薬（オメプラゾール）の使用上の注意を参考に設定した。
<効能・効果に関連する使用上の注意> 1. 非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合 関節リウマチ、変形性関節症等における疼痛管理等のために非ステロイド性抗炎症薬を長期継続投与している患者を投与対象とし、投与開始に際しては、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を確認すること。 2. ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助の場合 1) 進行期胃MALTリンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。 2) 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。 3) 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。	<効能・効果に関連する使用上の注意>の項 1. 非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制に関して、類薬（ランソプラゾール）を参考に設定した。 本剤の投与対象は、慢性疾患による疼痛に対し非ステロイド性抗炎症薬の継続投与を必要とし、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有する患者であることから、その旨注意喚起するため設定した。 2. ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助（胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃）に関して、類薬（オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾールナトリウム）を参考に設定した。 1) ヘリコバクター・ピロリ除菌療法の適応となる胃MALTリンパ腫は、限局期（Lugano国際会議分類のstage I もしくはII 1）の症例であり、進行期症例におけるヘリコバクター・ピロリ除菌療法の有効性は確立されていないことから、その旨注意喚起するため設定した。 2) ヘリコバクター・ピロリ除菌治療の対象は原則として18歳以上の慢性ITP症例であること、及び重篤な出血のリスクが予測される場合には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療よりも対症療法が優先されることが考えられることから、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療が行われるよう、注意喚起のため設定した。 3) 胃癌の抑制効果が検証されているのは、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃のみであることから、その旨注意喚起するため設定した。

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者 (2) 肝障害のある患者〔本剤は肝代謝型であり、血中濃度が高くなるおそれがある。〕（「薬物動態」の項参） (3) 高齢者（「高齢者への投与」の項参）	1. 慎重投与の項 類薬（オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾールナトリウム）の使用上の注意及びCCDS（企業中核データシート）を参考に設定した。
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。また、血液像、肝機能、腎機能等に注意すること。 (2) 逆流性食道炎の維持療法については、再発・再燃を繰り返す患者に対し投与することとし、本来維持療法の必要のない患者に投与することのないよう留意すること。また、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。なお、次の事項に十分注意すること。 1) 再発の既往歴、症状の程度等を考慮して維持療法の用量を選択すること。 2) 寛解状態が良好に保たれていると判断された場合は休薬又は減量を考慮すること。 3) 1日10 mgの維持療法で再発が認められた場合は1日20 mgで再治療を行うこと。ただし、1日20 mgの維持療法で再発が認められた場合、あるいは予期せぬ体重減少、吐血、嚥下障害等の症状が認められた場合は、改めて内視鏡検査等を行い、その結果に基づいて他の適切な治療法に切り替えることを考慮すること。 4) 定期的に血液像、肝機能、腎機能等の検査を行うことが望ましい。 (3) 非びらん性胃食道逆流症患者の治療を目的として本剤を投与する場合は、次の事項に十分注意すること。 1) 投与に際しては問診により胸やけ、胃液逆流感等の酸逆流症状が繰り返し見られること（1週間あたり2日以上）を確認の上投与すること。なお、本剤の投与が胃癌、食道癌等の悪性腫瘍及び他の消化器疾患による症状を隠蔽する	2. 重要な基本的注意の項 類薬（オメプラゾール、ランソプラゾール）の使用上の注意を参考に設定した。

1.8 添付文書（案）

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

ことがあるので、内視鏡検査等によりこれらの疾患でないことを確認すること。 2) 非びらん性胃食道逆流症の治療については、投与開始2週後を目安として効果を確認し、症状の改善傾向が認められない場合には、酸逆流以外の原因が考えられるため他の適切な治療への変更を考慮すること。 (4) 本剤をヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に用いる際には、除菌治療に用いられる他の薬剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。													
3. 相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素CYP2C19及び一部CYP3A4で代謝される。 また、本剤の胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を上昇又は低下させることがある。 (1) 併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>アタザナビル 硫酸塩（レイアタツツ）</td><td>アタザナビル 硫酸塩の作用を減弱するおそれがある</td><td>本剤の胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下することがある。</td></tr></table> (2) 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>ジアゼパム フェニトイン シロスタゾール</td><td>これらの薬剤の作用を増強することがある</td><td>本剤は主に肝臓のチトクローム P450 系薬物代謝酵素 CYP2C19 で代</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アタザナビル 硫酸塩（レイアタツツ）	アタザナビル 硫酸塩の作用を減弱するおそれがある	本剤の胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下することがある。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ジアゼパム フェニトイン シロスタゾール	これらの薬剤の作用を増強することがある	本剤は主に肝臓のチトクローム P450 系薬物代謝酵素 CYP2C19 で代	3. 相互作用の項 類薬（オメプラゾール）の使用上の注意及び CCDS（企業中核データシート）を基に設定した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
アタザナビル 硫酸塩（レイアタツツ）	アタザナビル 硫酸塩の作用を減弱するおそれがある	本剤の胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下することがある。											
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
ジアゼパム フェニトイン シロスタゾール	これらの薬剤の作用を増強することがある	本剤は主に肝臓のチトクローム P450 系薬物代謝酵素 CYP2C19 で代											

1.8 添付文書（案）

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

ワルファリン	抗凝血作用を増強し、出血に至るおそれがある。プロトロンビン時間国際標準比（INR）値等の血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	謝されるため、本剤と同じ代謝酵素で代謝される薬物の代謝、排泄を遅延させるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）
タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。	相互作用の機序は不明である。
ジゴキシン メチルジゴキシン	これらの薬剤の作用を増強することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。
イトラコナゾール	イトラコナゾールの作用を減弱することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりイトラコナゾールの溶解性が低下し、イトラコナゾールの血中濃度が低下することがある。
チロシンキナーゼ阻害剤 ゲフィチニブ ニロチニブ	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりこれらの薬剤の溶解性が低下し、吸収が低下することがある。
ボリコナゾール	本剤の C_{max} 及び AUC が増加するおそれがある。	ボリコナゾールは本剤の代謝酵素（CYP2C19 及び CYP3A4）を阻害することが考えられる。
ネルフィナビルメシル酸塩	ネルフィナビルの血中濃度が低下するおそれがある。	相互作用の機序は不明である。

1.8 添付文書（案）

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

サキナビルメ シル酸塩	サキナビルの 血中濃度が上昇する おそれがある。	相互作用の機 序は不明である。	
セイヨウオト ギリソウ（St. John's Wort, セ ント・ジョー ンズ・ワー ト）含有食品	本剤の代謝 が促進され 血中濃度が 低下するお それがある。	セイヨウオト ギリソウ含有 食品が本剤の 代謝酵素 （CYP2C19 及 び CYP3A4） を誘導するこ とが考えられ る。	
4. 副作用 ○逆流性食道炎、非ステロイド性抗炎症薬投 与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再 発抑制 総症例数 756 例中 87 例（11.5%）の副作 用が報告されている。 主な副作用は、下痢 7 例（0.93%）、CK （CPK）上昇 7 例（0.93%）、肝機能異常 5 例（0.66%）、ALT（GPT）上昇 4 例 （0.53%）等であった。（承認時） ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非び らん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症 候群ならびに胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫 斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃 におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の 補助 国内において臨床試験等の副作用発現頻度 が明確となる試験を実施していない。（承 認時） （1）重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー様症状（い ずれも頻度不明）：ショック、アナフィラ キシー様症状（血管浮腫、気管支痙攣等） があらわれることがあるので、観察を十分 に行い、異常が認められた場合には投与を 中止し、適切な処置を行うこと。 2) 汎血球減少症、無顆粒球症（いずれも頻 度不明）、血小板減少（1%未満）：汎血 球減少症、無顆粒球症、血小板減少があら われることがあるので、観察を十分に行 い、異常が認められた場合には投与を中止 し、適切な処置を行うこと。			4. 副作用の項 国内臨床試験成績を記載した。 （1）重大な副作用 類薬（オメプラゾール）の使用上の注意及び CCDS（企業中核データシート）を基に設定 した。 副作用発現頻度は、国内臨床試験における頻 度を基に設定した。

3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全 （いずれも頻度不明）：劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（いずれも頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) 間質性腎炎（頻度不明）：間質性腎炎があらわれることがあるので、腎機能検査値（BUN、クレアチニン等）に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6) 低ナトリウム血症（頻度不明）：低ナトリウム血症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 7) 錯乱状態（頻度不明）：錯乱、激越、攻撃性、幻覚等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) 重大な副作用（類薬） 類薬（オメプラゾール）で以下の副作用が報告されている。 1) 溶血性貧血：溶血性貧血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 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。 3) 急性腎不全：急性腎不全があらわれることがあるので、腎機能検査値（BUN、クレアチニン等）に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 間質性肺炎：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、	(2) 重大な副作用（類薬） 類薬（オメプラゾール）の使用上の注意を基に設定した。
--	---

1.8 添付文書（案）

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には投与を中止し、速やかに胸部 X 線等の検査を実施し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

- 5) 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。

（3）その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、皮膚炎、そう痒症、蕁麻疹	光線過敏、多形紅斑
消化器		腹痛、下痢、嘔吐、便秘、口内炎、カンジダ症、口渇	鼓腸、悪心
肝臓	肝酵素上昇		
血液		白血球数減少	
精神神経系		頭痛、錯覚、傾眠、浮動性めまい	不眠症、うつ病
その他		CK（CPK）上昇、回転性めまい、女性化乳房、味覚障害	脱毛症、関節痛、筋痛、霧視、倦怠感、多汗症、筋力低下、低マグネシウム血症、末梢性浮腫

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

副作用の頻度については、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍における、本剤のラセミ体のオメプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与の成績に基づく。

（3）その他の副作用

本剤の国内臨床試験成績及び CCDS（企業中核データシート）を基に設定した。

副作用発現頻度は、国内臨床試験成績を基に設定した。

本剤に関してはヘリコバクター・ピロリ除菌療法の臨床試験を本邦において実施していない。一方、ヘリコバクター・ピロリの3剤除菌療法に関する副作用を本剤単独使用時と区別するため、本剤のラセミ体であるオメプラゾールの使用上の注意の副作用一覧を参考として掲載した。

1.8 添付文書（案）

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

	5%以上	1～5%未満	1%未満
過敏症 ^(注1)		発疹	
消化器	下痢・軟便 (19.9%) 、味覚異常 (7.8%)	口内炎、腹痛、食道炎、腹部膨満感	便秘、舌炎、悪心、口渇、十二指腸炎
肝臓 ^(注2)			肝機能異常、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、ビリルビン上昇、LDH 上昇
血液 ^(注2)			好酸球数増多、血小板数減少、貧血、白血球数増多、白血球分画異常
精神神経系			頭痛、しびれ感、めまい、睡眠障害
その他			尿蛋白陽性、尿酸上昇、総コレステロール上昇、QT 延長、発熱、倦怠感、カンジダ症、尿糖陽性、動悸、霧視
注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること 注2) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。			
5. 高齢者への投与 本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能、その他生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察するなど慎重に投与すること。		5. 高齢者への投与の項 外国人のデータでは、エソメプラゾールを健康高齢被験者に1日1回5日間反復投与したとき、投与5日目のAUC及びC _{max} は非高齢の症候性胃食道逆流症患者よりも若干高かったことから、高齢者に対する注意喚起を行うため設定した。	
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。〕 (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。 [本剤のラセミ体であるオメプラゾールでの動物実験（ラット経口5mg/kg）で、母乳中へ移行することが報告されている。]		6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 類薬（オメプラゾール）の使用上の注意及びCCDS（企業中核データシート）を参考に設定した。	
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（国内での使用経験がない）。		7. 小児等への投与の項 国内で小児を対象とした試験を実施していない。	
8. 適用上の注意		8. 適用上の注意の項	

1.8 添付文書（案）

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

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。]	平成 8 年 3 月 27 日付、日薬連発第 240 号に基づき、PTP 誤飲対策の一環として設定した。
9. その他の注意 (1) ラットに本剤のラセミ体であるオメプラゾール 1.7 mg/kg 以上を 2 年間経口投与した毒性試験で、胃にカルチノイドの発生がみられたとの報告がある。このカルチノイドの発生にはラットに種特異性が認められている。 (2) 本剤の長期投与中に良性の胃ポリープを認めたとの報告がある。 (3) 本剤の投与が、胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認して投与すること。 (4) 非びらん性胃食道逆流症の治療において、食道内酸逆流の高リスクであると考えられる中高齢者、裂孔ヘルニアを合併する患者のいずれにも該当しない場合には本剤の治療効果が得られにくい可能性がある。 (5) 海外における複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターによる治療において骨粗鬆症に伴う股関節骨折、手関節骨折、脊椎骨折のリスク増加が報告されている。特に、高用量及び長期間（1 年以上）の治療を受けた患者で、骨折のリスクが増加した。 (6) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意：エソメプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼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。 (7) ラットに類薬であるランソプラゾール（50 mg/kg/日）、アモキシシリン水和物（500 mg/kg/日）及びクラリスロマイシン（160 mg/kg/日）を併用投与した試験	9. その他の注意の項 (1) ～ (6) 類薬（オメプラゾール）の使用上の注意を参考に設定した。 (2) 類薬（オメプラゾール、ラベプラゾールナトリウム）の使用上の注意及び国内臨床試験（長期投与試験）において報告されていることから設定した。 (7) 類薬（オメプラゾール、ランソプラゾール）の使用上の注意を参考に設定した。

1.8 添付文書（案）

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

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。	
-------------------------------------	--

1.8 添付文書（案）

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

2 添付文書（案）

* 最新の添付文書を参照する。

2011年●月（第1版）

処方せん医薬品

注意-医師等の処方せんにより使用すること

貯 法：室温保存
使用期限：ケース等に表示

プロトンポンプ・インヒビター

ネキシウム®カプセル10 mg

ネキシウム®カプセル20 mg

エソメプラゾールマグネシウム水和物カプセル

Nexium® Capsules

日本標準商品分類番号

872329

	10 mg	20 mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	2000年3月	

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
2. アタザナビル硫酸塩を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ネキシウムカプセル10 mg	ネキシウムカプセル20 mg
有効成分 (1カプセル中)	エソメプラゾール10 mg (エソメプラゾールマグネシウム水和物として 11.1 mg)	エソメプラゾール20 mg (エソメプラゾールマグネシウム水和物として 22.3 mg)
添加物	モノステアリン酸グリセリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、メタクリル酸コポリマーLD、ポリソルベート80、白糖・デンプン球状顆粒、タルク、クエン酸トリエチル	モノステアリン酸グリセリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、メタクリル酸コポリマーLD、ポリソルベート80、白糖・デンプン球状顆粒、タルク、クエン酸トリエチル、青色1号、赤色102号

2. 性状

販売名	ネキシウムカプセル10 mg	ネキシウムカプセル20 mg
剤形	白色〜ごくうすい黄色の腸溶性顆粒を充てんしたカプセル剤	
色調	灰紫色（キャップ） うすい黄色（ボディ）	濃い青色（キャップ） ごくうすい黄赤（ボディ）
外形	 5号カプセル カプセル周囲にAZネキシウム10の記載あり	 5号カプセル カプセル周囲にAZネキシウム20の記載あり
長径(mm)	11.40	11.40
短径(mm)	4.90	4.90
識別コード	AZネキシウム10	AZネキシウム20

【効能・効果】

<ネキシウムカプセル10 mg>

- 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison症候群、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制
- 下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

<ネキシウムカプセル20 mg>

- 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制
- 下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合
関節リウマチ、変形性関節症等における疼痛管理等のために非ステロイド性抗炎症薬を長期継続投与している患

者を投与対象とし、投与開始に際しては、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を確認すること。

2. ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助の場合

- 1) 進行期胃MALTリンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。
- 2) 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
- 3) 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。

【用法・用量】

<ネキシウムカプセル10 mg>

- 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群
通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mgを1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。
- 逆流性食道炎
通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mgを1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回10〜20 mgを1日1回経口投与する。
- 非びらん性胃食道逆流症
通常、成人にはエソメプラゾールとして1回10 mgを1日1回経口投与する。なお、通常、4週間までの投与とする。
- 非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制
通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mgを1日1回経口投与する。
- ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg、アモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回200 mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400 mg（力価）1日2回を上限とする。
プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg、アモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250 mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

<ネキシウムカプセル20 mg>

- 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群
通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mgを1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。
- 逆流性食道炎
通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mgを1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回10〜20 mgを1日1回経口投与する。
- 非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制
通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mgを1日1回経口投与する。
- ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg、アモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回200 mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400 mg（力価）1日2回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg、アモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250 mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2) 肝障害のある患者〔本剤は肝代謝型であり、血中濃度が高くなるおそれがある。〕（「薬物動態」の項参照）
- (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。また、血液像、肝機能、腎機能等に注意すること。

- (2) 逆流性食道炎の維持療法については、再発・再燃を繰り返す患者に対し投与することとし、本来維持療法の必要のない患者に投与することのないよう留意すること。また、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。なお、次の事項に十分注意すること。

- 1) 再発の既往歴、症状の程度等を考慮して維持療法の用量を選択すること。
- 2) 寛解状態が良好に保たれていると判断された場合は休薬又は減量を考慮すること。
- 3) 1日10 mgの維持療法で再発が認められた場合は1日20 mgで再治療を行うこと。ただし、1日20 mgの維持療法で再発が認められた場合、あるいは予期せぬ体重減少、吐血、嚥下障害等の症状が認められた場合は、改めて内視鏡検査等を行い、その結果に基づいて他の適切な治療法に切り替えることを考慮すること。
- 4) 定期的に肝機能、腎機能、血液像等の検査を行うことが望ましい。

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

- 1) 投与に際しては問診により胸やけ、胃液逆流感等の酸逆流症状が繰り返し見られること（1週間あたり2日以上）を確認の上投与すること。なお、本剤の投与が胃癌、食道癌等の悪性腫瘍及び他の消化器疾患による症状を隠蔽することがあるので、内視鏡検査等によりこれらの疾患でないことを確認すること。
- 2) 非びらん性胃食道逆流症の治療については、投与開始2週後を目安として効果を確認し、症状の改善傾向が認められない場合には、酸逆流以外の原因が考えられるため他の適切な治療への変更を考慮すること。

- (4) 本剤をヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に用いる際には、除菌治療に用いられる他の薬剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。

3. 相互作用

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

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩（レイアタツ）	アタザナビル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下することがある。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

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

4. 副作用

○逆流性食道炎、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

総症例数756例中87例（11.5%）の副作用が報告されている。主な副作用は、下痢7例（0.93%）、CK（CPK）上昇7例（0.93%）、肝機能異常5例（0.66%）、ALT（GPT）上昇4例（0.53%）等であった。（承認時）

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison症候群ならびに胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。（承認時）

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状（いずれも頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状（血管浮腫、気管支痙攣等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 汎血球減少症、無顆粒球症（いずれも頻度不明）、血小板減少（1%未満）：汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全（いずれも頻度不明）：劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 4) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (いずれも頻度不明) : 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 間質性腎炎 (頻度不明) : 間質性腎炎があらわれることがあるので、腎機能検査値 (BUN、クレアチニン等) に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 低ナトリウム血症 (頻度不明) : 低ナトリウム血症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 錯乱状態 (頻度不明) : 錯乱、激越、攻撃性、幻覚等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用 (類薬)

類薬 (オメプラゾール) で以下の副作用が報告されている。

- 1) 溶血性貧血 : 溶血性貧血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 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。
- 3) 急性腎不全 : 急性腎不全があらわれることがあるので、腎機能検査値 (BUN、クレアチニン等) に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 間質性肺炎 : 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常 (捻髪音) 等が認められた場合には投与を中止し、速やかに胸部X線等の検査を実施し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 5) 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。

(3) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、皮膚炎、そう痒症、蕁麻疹	光線過敏、多形紅斑
消化器		腹痛、下痢、嘔吐、便秘、口内炎、カンジダ症、口渇	鼓腸、悪心
肝臓	肝酵素上昇		
血液		白血球数減少	
精神神経系		頭痛、錯感覚、傾眠、浮動性めまい	不眠症、うつ病
その他		CK (CPK) 上昇、回転性めまい、女性化乳房、味覚障害	脱毛症、関節痛、筋肉痛、霧視、倦怠感、多汗症、筋力低下、低マグネシウム血症、末梢性浮腫

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

副作用の頻度については、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍における、本剤のラセミ体のオメプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与の成績に基づく。

	5%以上	1～5%未満	1%未満
過敏症 ^{注1)}		発疹	
消化器	下痢・軟便 (19.9%)、味覚異常 (7.8%)	口内炎、腹痛、食道炎、腹部膨満感	便秘、舌炎、悪心、口渇、十二指腸炎
肝臓 ^{注2)}			肝機能異常、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ALP 上昇、ビリルビン上昇、LDH 上昇

	5%以上	1～5%未満	1%未満
血液 ^{注2)}			好酸球数増多、血小板数減少、貧血、白血球数増多、白血球分類異常
精神神経系			頭痛、しびれ感、めまい、睡眠障害
その他			尿蛋白陽性、尿酸上昇、総コレステロール上昇、QT 延長、発熱、倦怠感、カンジダ症、尿糖陽性、動悸、霧視

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

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

5. 高齢者への投与

本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能、その他生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦等 : 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (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。[本剤のラセミ体であるオメプラゾールでの動物実験 (ラット経口 5 mg/kg) で、母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない (国内での使用経験がない)。

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。]

9. その他の注意

- (1) ラットに本剤のラセミ体であるオメプラゾール 1.7 mg/kg以上を2年間経口投与した毒性試験で、胃にカルチノイドの発生がみられたとの報告がある。このカルチノイドの発生にはラットに種特異性が認められている。
- (2) 本剤の長期投与中に良性の胃ポリープを認めたとの報告がある。
- (3) 本剤の投与が、胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認して投与すること。
- (4) 非びらん性胃食道逆流症の治療において、食道内酸逆流の高リスクであると考えられる中高年齢者、裂孔ヘルニアを合併する患者のいずれにも該当しない場合には本剤の治療効果が得られにくい可能性がある。
- (5) 海外における複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターによる治療において骨粗鬆症に伴う股関節骨折、手関節骨折、脊椎骨折のリスク増加が報告されている。特に、高用量及び長期間 (1年以上) の治療を受けた患者で、骨折のリスクが増加した。
- (6) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意 : エソメプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼吸試験の判定が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼吸試験による除菌判定を行う場合には、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。
- (7) ラットに類薬であるランソプラゾール (50 mg/kg/日)、アモキシシリン水和物 (500 mg/kg/日) 及びクラリスロマイシン (160 mg/kg/日) を併用投与した試験で、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

健康成人男性被験者（n=24、CYP2C19のhomo EM、hetero EM及びPMが同数）にエソメプラゾール10 mg及び20 mgを空腹時に単回経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータは以下のとおりである¹⁾。

投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
10 mg	245.2 (186.5-328.1)	2.50 (1.00-5.00)	552.6 ^{a)} (369.6-822.1)	1.05 ^{a)} (0.85-1.31)
20 mg	490.5 (369.6-645.9)	2.75 (0.75-6.00)	1115.6 (801.3-1557.8)	1.08 (0.91-1.26)

T_{max}は中央値（最小値－最大値）、それ以外は幾何平均（95%信頼区間）、a) n=23

(2) 反復投与

健康成人男性被験者（n=24、CYP2C19のhomo EM、hetero EM及びPMが同数）にエソメプラゾール10 mg及び20 mgを1日1回5日間反復経口投与したときの第5日目（空腹時投与）の未変化体の薬物動態パラメータは以下のとおりである¹⁾。

投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
10 mg	376.5 (283.2-497.4)	1.75 (1.00-5.00)	822.1 ^{a)} (556.1-1219.3)	1.16 ^{a)} (0.94-1.43)
20 mg	884.2 (670.1-1167.5)	2.25 (1.00-4.00)	2068.9 (1485.2-2880.6)	1.25 (1.06-1.46)

T_{max}は中央値（最小値－最大値）、それ以外は幾何平均（95%信頼区間）、a) n=23

投与3日目及び5日目のC_{max}は同程度であったことから、反復投与開始後3日には血漿中エソメプラゾール濃度は定常状態に到達したと考えられた。投与5日目の投与後12時間における血漿中エソメプラゾール濃度はほぼ検出限界以下に低下し、1日1回反復投与しても累積は認められなかった¹⁾。

2. 代謝

*In vitro*肝代謝試験の結果から、ヒドロキシ体、5-O-脱メチル体の生成にはCYP2C19、スルホン体の生成にはCYP3A4が関与し、これら3種の代謝物への代謝クリアランスは同程度であると報告されている²⁾。エソメプラゾールの*in vitro*肝代謝において、ヒドロキシ体及び5-O-脱メチル体の生成に関与するCYP2C19の寄与率（代謝固有クリアランス：CL_{int}）は73%であった³⁾。外国人のデータでは、健康成人に¹⁴C標識エソメプラゾールを単回経口投与したとき、血漿中の主代謝物はスルホン体及びヒドロキシ体であった³⁾。

3. 排泄

外国人のデータでは、¹⁴C標識エソメプラゾールを単回経口投与したとき、投与放射能の約95%が348時間までに尿中及び糞中に排泄され、尿中排泄量と糞中排泄量の比は約4対1であった³⁾。

4. 高齢者

外国人のデータでは、エソメプラゾールを健康高齢被験者に1日1回5日間反復経口投与したとき、投与5日目のAUC及びC_{max}は非高齢の症候性胃食道逆流症患者よりも高い傾向を示し、幾何平均の比（健康高齢／非高齢患者）は各々1.25（95%信頼区間：0.94-1.67）、1.18（同：0.91-1.52）であった⁴⁾。

5. 肝機能障害患者

外国人のデータでは、エソメプラゾールを肝機能障害患者に1日1回5日間反復経口投与したとき、AUC₀₋₂₄は、肝機能低下のない症候性胃食道逆流症患者に比べ、重度の肝機能障害患者では約2.3倍高く、軽度～中程度の肝機能障害患者でもその比は1.4～1.8であった⁵⁾。

6. 相互作用

発現系CYP2C19及びヒト肝ミクロソームを用いる*in vitro*試験において本薬はCYP2C19の活性を阻害した（K_i値：7.9及び8.6 μM）が、CYP2A6、CYP1A2、CYP2D6、CYP2E1、CYP2C9及びCYP3A4の活性については阻害しないかわずかな阻害作用を示した^{6),7)}。

外国人のデータでは、ジアゼパム、フェニトイン又はワルファリン（R-ワルファリン）（以上、CYP2C19の基質）と本剤の併用により、ジアゼパム、フェニトインのAUCはそれぞれ81%、13%増大し、R-ワルファリンの血漿中トラフ濃度は13%上昇した⁸⁾。エソメプラゾールとクラリスロマイシン及びアモキシシリン水和物の併用により、クラリスロマイシン及びアモキシシリン水和物の血漿中濃度に影響しなかったが、クラリスロマイシンの14位水酸化代謝物のAUCは増大した。また、エソメプラゾールのAUCは非併用時の約2倍に増大した⁹⁾。キニジン⁸⁾、ナプロキセン⁹⁾、ロキソプロフェンナトリウム¹⁰⁾と本剤の併用では相互作用は認められなかった。

7. 血漿蛋白結合

エソメプラゾール（添加濃度：2又は20 μmol/L）のヒト血漿蛋白結合率（*in vitro*）は97%であった³⁾。

【臨床成績】

1. 逆流性食道炎

逆流性食道炎を対象とした二重盲検比較試験では、オメプラゾール20 mg、エソメプラゾール20 mg又は40 mgが1日1回最大8週間投与され、投与8週時のそれぞれの治癒率〔95%信頼区間〕は87.4%（166/190例）〔81.9%、91.4%〕、87.3%（165/189例）〔81.8%、91.3%〕及び90.0%（171/190例）〔84.9%、93.5%〕であり、オメプラゾール20 mgに対する本剤20 mg及び40 mgの非劣性が認められている¹¹⁾。

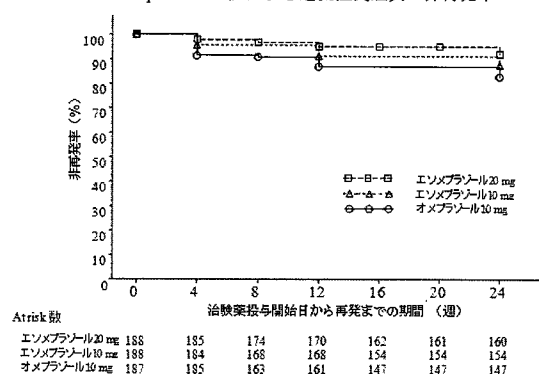
また、逆流性食道炎の治療患者を対象とした二重盲検比較試験において、オメプラゾール10 mgと比較したエソメプラゾール10 mg及び20 mgの1日1回24週間投与時における逆流性食道炎の再発抑制効果が認められている¹²⁾。

	エソメプラゾール 20 mg (188例)	エソメプラゾール 10 mg (188例)	オメプラゾール 10 mg (187例)
再発例数	14例	22例	31例
投与24週後の 非再発率 ^{a)} 〔95%信頼区間〕	92% 〔88.0～96.0%〕	87.5% 〔82.7～92.4%〕	82.7% 〔77.2～88.3%〕
ハザード比 〔95%信頼区間〕	0.62 [0.32～1.21] (エソメプラゾール20 mg群vsエソメプラゾール10 mg群) 0.43 [0.23～0.80] (エソメプラゾール20 mg群vsオメプラゾール10 mg群)		
p値 ^{b)}	p=0.158 (エソメプラゾール20 mg群vsエソメプラゾール10 mg群) p=0.007 (エソメプラゾール20 mg群vsオメプラゾール10 mg群)		

a) Kaplan-Meier法による推定

b) Log-rank検定、有意水準 両側5%、Hochbergの方法による検定の多重性の調整

Kaplan-Meier法による逆流性食道炎の非再発率



2. ノンステロイド性抗炎症薬（NSAID）投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

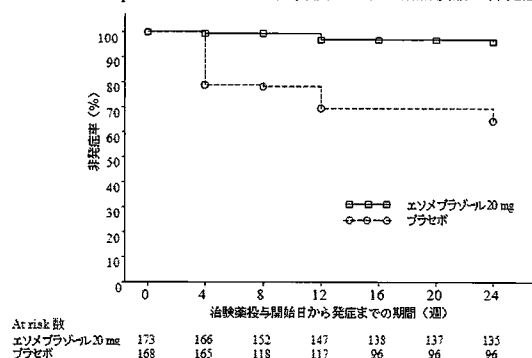
消化性潰瘍の既往を有するNSAID継続服用患者を対象とした二重盲検比較試験においてエソメプラゾール20 mgの1日1回24週間投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制効果が認められている¹³⁾。

	エソメプラゾール 20 mg (173例)	プラセボ (168例)
発症例数	6例	56例
投与24週後の非発症率 ^{a)} 〔95%信頼区間〕	96.0% 〔92.8～99.1%〕	64.4% 〔56.8～71.9%〕
ハザード比 〔95%信頼区間〕	0.09 [0.04～0.20]	
p値 ^{b)}	p< 0.001	

a) Kaplan-Meier法による推定

b) Log-rank検定、有意水準 両側5%

Kaplan-Meier法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率



また、消化性潰瘍の既往を有するNSAID継続服用患者を対象としたエソメプラゾール20 mgの1日1回52週間投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率は以下のとおりである¹⁴⁾。

投与群	52週後非発症率(Kaplan-Meier法)
エソメプラゾール20 mg群(130例)	95.9%

なお、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制に関する試験成績は得られていない。

【薬効薬理】

1. ヒトでの作用

(1) 胃内pHに及ぼす影響

健康成人において、エソメプラゾール10 mg、20 mg及び40 mg投与により24時間中に胃内pHが4以上を示す時間の割合は、それぞれ48±23%、62%±14及び68±8%であった^{15), 16)}。

2. 非臨床試験

(1) プロトンポンプ阻害作用

ウサギ胃粘膜由来のプロトンポンプ(H^+ , K^+ -ATPase)に対して阻害作用を示した¹⁷⁾。

(2) 胃酸分泌抑制作用

単離ウサギ胃底腺における胃酸産生に対して抑制作用を示した¹⁸⁾。胃瘻ラット及びHeidenhain Pouchイヌにおいて、刺激薬に惹起された胃酸分泌に対して抑制作用を示した^{19), 20)}。

本剤の有効成分であるエソメプラゾールは、ラセミ体であるオメプラゾールの一方の光学異性体(S体)である。

3. 作用機序

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

【有効成分に関する理化学的知見】

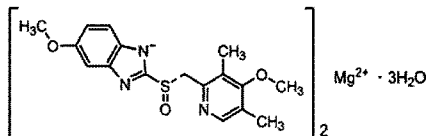
一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物 (Esomeprazole Magnesium Hydrate) (JAN)

化学名：Bis{5-methoxy-2-[(S)-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methanesulfinyl]-1H-benzimidazol-1-yl}monomagnesium trihydrate

分子式： $C_{34}H_{36}N_6O_6S_2Mg \cdot 3H_2O$

分子量：767.17

構造式：



性状：エソメプラゾールマグネシウム水和物は白色～ごくうすい灰色又はごくうすい黄色の粉末である。

融点：約170℃

【承認条件】

【包 装】

ネキシウムカプセル10 mg：[PTP]100カプセル (10カプセル×10)
140カプセル (14カプセル×10)
500カプセル (10カプセル×50)
700カプセル (14カプセル×50)

[バラ]500カプセル

ネキシウムカプセル20 mg：[PTP]100カプセル (10カプセル×10)
140カプセル (14カプセル×10)
500カプセル (10カプセル×50)
700カプセル (14カプセル×50)

[バラ]500カプセル

【主要文献】

- 社内資料 (日本人健康成人被験者における反復投与試験, 2004)
- Åbelö A., et al., : Drug Metab Dispos 28, 966, 2000
- Andersson T., et al : Clin Pharmacokinet 40 (6), 411, 2001
- Hasselgren G., et al : Clin Pharmacokinet 40(2), 145, 2001

- Sjövall H., et al : Eur J Gastroenterol Hepatol 14(5), 491, 2002
- Li XQ., et al : Drug Metab Dispos. 32(8), 821, 2004
- 社内資料 (In vitro 代謝酵素阻害, 1998)
- Andersson T., et al : Clin Pharmacokinet 40 (7), 523, 2001
- Hassan-Alin M., et al : Clin Drug Investig 25 (11), 731, 2005
- 社内資料 (ロキソプロフェンナトリウムとの薬物相互作用試験, 2008)
- 社内資料 (日本人逆流性食道炎患者における第Ⅲ相比較試験, 2009)
- 社内資料 (日本人逆流性食道炎治療患者における第Ⅲ相比較試験, 2009)
- 社内資料 (日本人 NSAID 継続投与患者における第Ⅲ相比較試験, 2009)
- 社内資料 (日本人 NSAID 継続投与患者における長期投与試験, 2009)
- 社内資料 (日本人健康成人被験者における薬理試験, 2008)
- 社内資料 (日本人健康成人被験者における薬理試験, 2010)
- 社内資料 (ウサギ H^+ , K^+ -ATPase に対する作用, 1988)
- 社内資料 (単離ウサギ胃底腺における作用, 1997)
- 社内資料 (胃瘻ラットにおける作用, 2002)
- 社内資料 (Heidenhain Pouch イヌにおける作用, 2002)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒531-0076 大阪市北区大淀中1丁目1番88号
電話 0120-189-115
FAX 06-6453-7376

1.9 一般的名称に係る文書

ネキシウム[®]カプセル

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.9 一般的名称に係る文書

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

1. JAN

(日本名) : エソメプラゾールマグネシウム水和物

(英名) : Esomeprazole Magnesium Hydrate

2. INN

esomeprazole

3. 化学名

(日本名) :

ビス{5-メトキシ-2-[(*S*)-(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メタンサルフィニル]-1*H*-ベンズイミダゾール-1-イル}-マグネシウム塩 三水和物

(英名) :

Bis{5-methoxy-2-[(*S*)-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methanesulfinyl]-1*H*-benzimidazol-1-yl}monomagnesium trihydrate

薬食審査発第 0716001 号
平成 16 年 7 月 16 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について（通知）

今般、医薬品一般的名称命名の申請又は届出のありました物質につきまして、新たに一般的名称を別表 1 及び別表 2 のとおり定めましたので、御了知の上、別表 3 の「既に通知された一般的名称等の変更」とも併せ、関係方面に周知方御配慮願います。

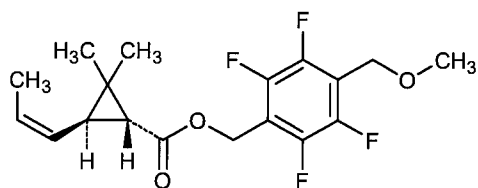
別表 1 は、医薬品名称調査会において J A N が決定されましたが、まだ I N N との整合が図られる可能性のある物質について、別表 2 は、本体若しくは遊離体について r - I N N が決定しているもの又は I S O 規格として採択されたもので、届出内容について医薬品名称調査会において検討し、J A N に収載された物質についてまとめたものです。

(別表 1)

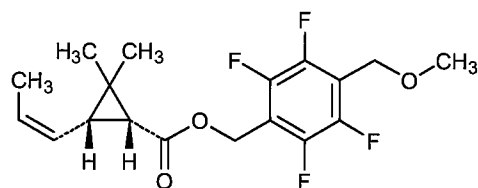
登録番号 : 14-4-A1

JAN (日本名) : メトフルトリン

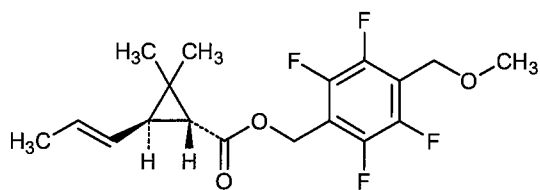
JAN (英名) : Metofluthrin



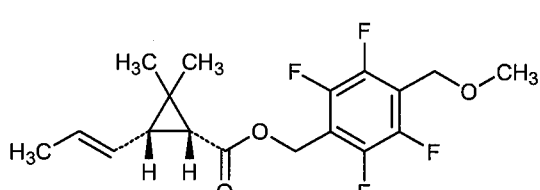
及び鏡像異性体



及び鏡像異性体



及び鏡像異性体



及び鏡像異性体

登録番号 : 15-1-A1

JAN (日本名) : ゲムツズマブオゾガマイシン (遺伝子組換え)

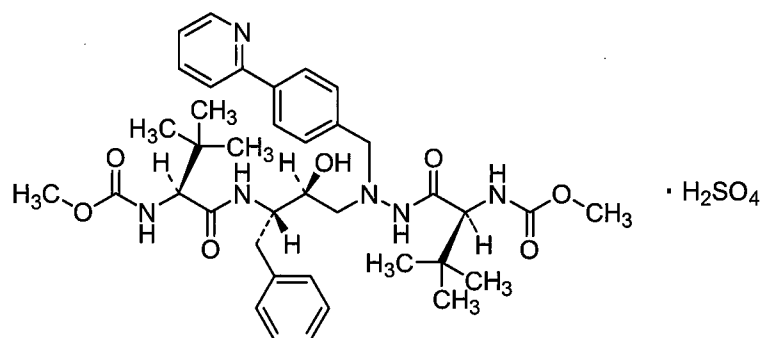
JAN (英名) : Gemtuzumab Ozogamicin (Genetical Recombination)

構造式なし

登録番号 : 15-1-A2

JAN (日本名) : 硫酸アタザナビル

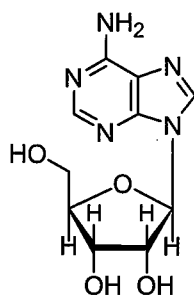
JAN (英名) : Atazanavir Sulfate



登録番号 : 15-3-A1

JAN (日本名) : アデノシン

JAN (英名) : Adenosine

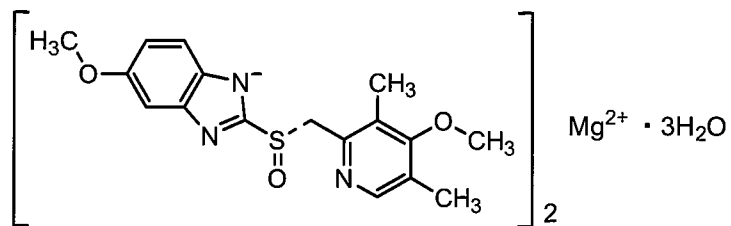


(別表 2)

登録番号 : 15-1-B1

JAN (日本名) : エソメプラゾールマグネシウム水和物

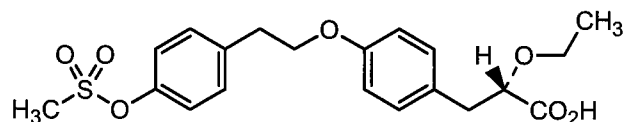
JAN (英名) : Esomeprazole Magnesium Hydrate



登録番号 : 15-1-B2

JAN (日本名) : テサグリタザル

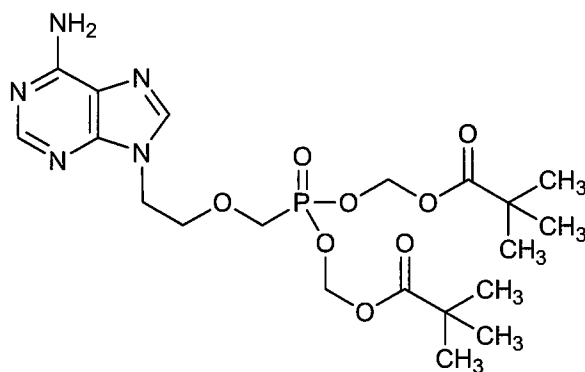
JAN (英名) : Tesaglitazar



登録番号 : 15-1-B3

JAN (日本名) : アデホビルピボキシル

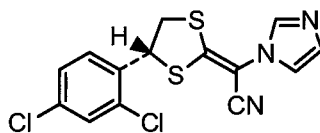
JAN (英名) : Adefovir Pivoxil



登録番号 : 15-1-B4

JAN (日本名) : ルリコナゾール

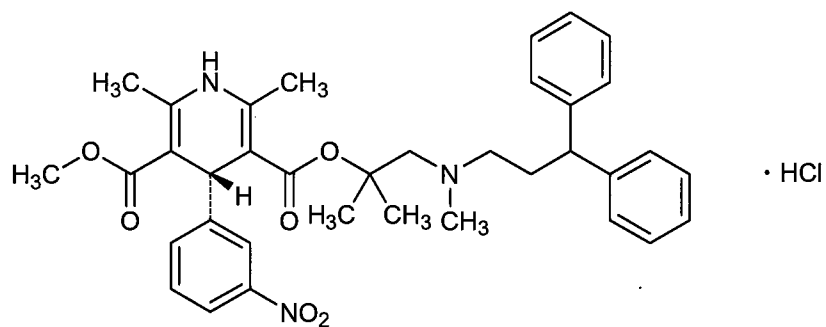
JAN (英名) : Luliconazole



登録番号 : 15-1-B5

JAN (日本名) : 塩酸レルカニジピン

JAN (英名) : Lercanidipine Hydrochloride

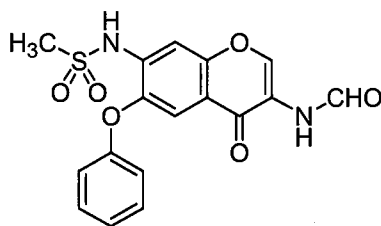


及び鏡像異性体

登録番号 : 15-1-B6

JAN (日本名) : イグラチモド

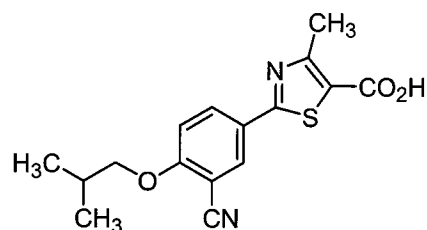
JAN (英名) : Iguratimod



登録番号 : 15-2-B1

JAN (日本名) : フェブキシostat

JAN (英名) : Febuxostat



登録番号 : 15-2-B2

JAN (日本名) : インターフェロン ベータ-1a (遺伝子組換え)

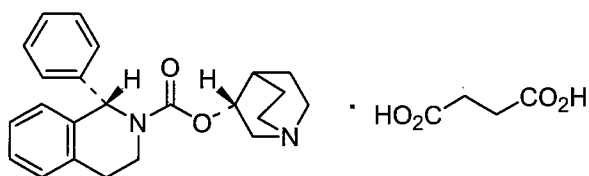
JAN (英名) : Interferon Beta-1a (Genetical Recombination)

構造式なし

登録番号 : 15-2-B3

JAN (日本名) : コハク酸ソリフェナシン

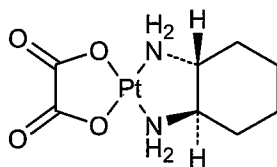
JAN (英名) : Solifenacin Succinate



登録番号 : 15-2-B4

JAN (日本名) : オキサリプラチン

JAN (英名) : Oxaliplatin



登録番号 : 15-2-B5

JAN (日本名) : インスリン デテムル (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Insulin Detemir (Genetical Recombination)

構造式なし

登録番号 : 15-3-B1

JAN (日本名) : オマリズマブ (遺伝子組換え)

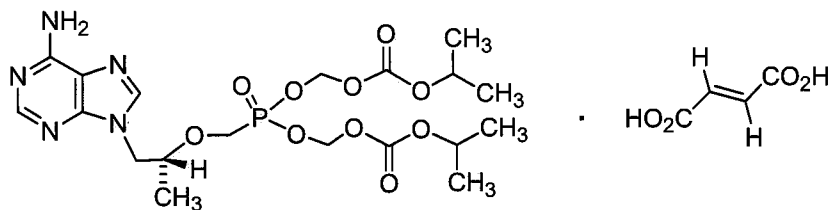
JAN (英名) : Omalizumab (Genetical Recombination)

構造式なし

登録番号 : 15-3-B2

JAN (日本名) : フマル酸テノホビル ジソプロキシル

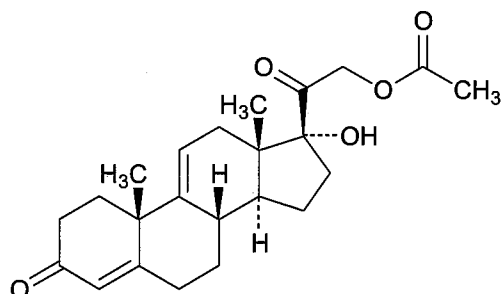
JAN (英名) : : Tenofovir Disoproxil Fumarate



登録番号 : 15-3-B3

JAN (日本名) : 酢酸アネコルタブ

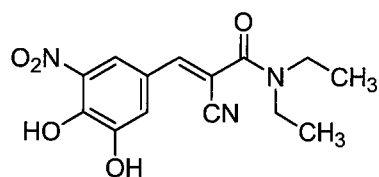
JAN (英名) : Anecortave Acetate



登録番号 : 15-3-B4

JAN (日本名) : エンタカポン

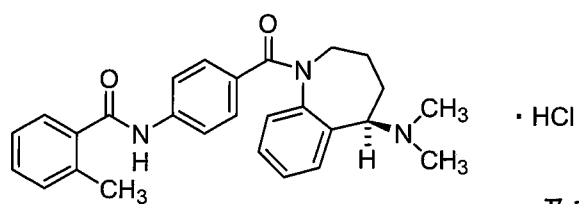
JAN (英名) : Entacapone



登録番号 : 15-3-B5

JAN (日本名) : 塩酸モザバプタン

JAN (英名) : Mozavaptan Hydrochloride

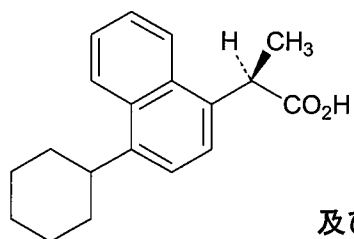


及び鏡像異性体

登録番号 : 15-3-B6

JAN (日本名) : ベダプロフェン

JAN (英名) : Vedaprofen

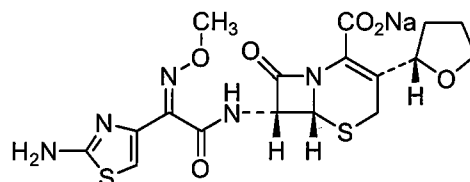


及び鏡像異性体

登録番号 : 15-3-B7

JAN (日本名) : セフォベシンナトリウム

JAN (英名) : Cefovecin Sodium



登録番号 : 15-3-B8

JAN (日本名) : ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)

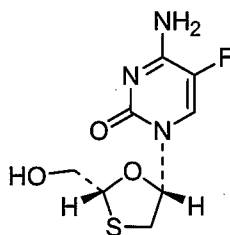
JAN (英名) : Darbepoetin Alfa (Genetical Recombination)

構造式なし

登録番号 : 15-3-B9

JAN (日本名) : エムトリシタビン

JAN (英名) : Emtricitabine



(別表 3)

登録番号 : 10-2-A1

[変更前]

J A N (日本名) : テビペネム

J A N (英名) : tebipenem

[変更後]

J A N (日本名) : テビペネム ピボキシル

J A N (英名) : Tebipenem Pivoxil



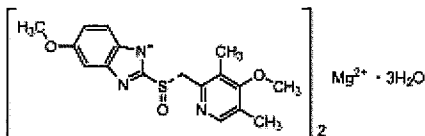
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

ネキシウム[®]カプセル

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	ビス{5-メトキシ-2-[(S)-(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メタンサルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル} (別名：エソメプラゾール)、その塩類及びその製剤
構 造 式	
効 能 ・ 効 果	<ネキシウムカプセル 10 mg> ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 ○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃 <ネキシウムカプセル 20 mg> ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 ○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃
用 法 ・ 用 量	<ネキシウムカプセル 10 mg> ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。 ○逆流性食道炎 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。 さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 10～20 mg を 1 日 1 回経口投与する。 ○非びらん性胃食道逆流症 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、4 週間までの投与とする。 ○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。 ○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg (力価) 及びクラリスロマイシンとして 1 回 200 mg (力価) の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400 mg (力価) 1 日 2 回を上限とする。 プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 3 剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

	人にはエソメプラゾールとして1回20 mg、アモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250 mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。 <ネキシウムカプセル20 mg> ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mgを1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。 ○逆流性食道炎 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mgを1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。 さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回10～20 mgを1日1回経口投与する。 ○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mgを1日1回経口投与する。 ○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg、アモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回200 mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400 mg（力価）1日2回を上限とする。 プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg、アモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250 mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	製剤： <ネキシウムカプセル10 mg> 1 カプセル中、エソメプラゾール 10 mg（エソメプラゾールマグネシウム水和物として11.1 mg）を含有する。 <ネキシウムカプセル20 mg> 1 カプセル中、エソメプラゾール 20 mg（エソメプラゾールマグネシウム水和物として22.3 mg）を含有する。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

急性（単回）投与毒性

動物種	性	経口（最小致死量）	静脈内（最小致死量）
ラット	♂	930 mg/kg	290 mg/kg
	♀	480 mg/kg	290 mg/kg
マウス	♂	1200 mg/kg	> 320 mg/kg ^a
	♀	-	> 160 mg/kg ^a
イヌ	♂	> 30 mg/kg ^a	
	♀		

a: 投与した最大用量

- = 該当なし

亜急性（反復）投与毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 mg/kg/日	無毒性量 mg/kg/日	主な所見
ラット	1 カ月間	経口投与	14, 45, 140	140	用量依存的な胃重量の増加* 140 mg/kg における胃粘膜の病理組織学的変化*（胃主細胞の好酸性変化）
ラット	3 カ月間	経口投与	14, 69, 280	69	69 mg 及び 280 mg でのヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、MCV 及び MCH のわずかな減少* 用量依存的な血清中ガストリン濃度の上昇* 用量依存的な胃重量の増加* 69 mg 及び 280 mg における胃粘膜における病理学的所見*（主細胞の好酸性変化及び腺細胞の空胞化）
イヌ	3 カ月間	経口投与	0.66, 5.5, 28	5.5	28 mg/kg における中枢神経系に関連した症状（頭部の振動、失調性歩行、沈うつ） 5.5 mg/kg 及び 28 mg/kg における血清中ガストリン濃度の上昇* 用量依存的な胃重量の増加* 用量依存性の胃粘膜における病理組織学的所見*（胃主細胞の萎縮、胃粘膜の過形成及び繊維化、胃粘膜固有層における炎症細胞の増加、胃腺における巣状壊死）

*本試験におけるオメプラゾール群又は類薬の胃酸分泌抑制薬投与後にもみられる既知の所見であった。

毒 性

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
 一般名：エンメプラゾールマグネシウム水和物

副作用	副作用発現率（臨床検査異常を含む）総症例数 756 例中 87 例（11.5%）	
	副作用の種類	例数
	下痢	7 例（0.93%）
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 例（0.93%）
	肝機能異常	5 例（0.66%）
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 例（0.53%）
会社	アストラゼネカ株式会社 製剤：輸入	



1.12 添付資料一覧

ネキシウム[®]カプセル

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

添付資料

巻番号

第 3 部（モジュール 3）：品質に関する文書

3	品質に関する文書	3
---	----------	---

第 4 部（モジュール 4）：非臨床試験報告書

試験報告書（薬理試験）

効力を裏付ける試験

[参考資料]

4.2.1.1.1	試験番号：PH■2693 報告書番号：CRR880172 オメプラゾール類縁物質、代謝物、光学異性体および強制劣化品の(H ⁺ -K ⁺)ATPase に対する作用	4
-----------	--	---

[評価資料]

4.2.1.1.2	試験番号：20■/23919 報告書番号：1282 Effects of the enantiomers of H 168/68 sodium (H 199/18 sodium and H 199/19 sodium) on histamine-stimulated aminopyrine accumulation in isolated rabbit gastric glands.	4
-----------	--	---

[参考資料]

4.2.1.1.3	試験番号：386 報告書番号：3222-0353 Gastric acid secretion after a single dose of omeprazole sodium, H 199/18 sodium or H 199/19 sodium in female rats.	4
-----------	---	---

[評価資料]

4.2.1.1.4	試験番号：24957;24977:2-3 報告書番号：2147-01 Gastric antisecretory effects and pharmacokinetic characteristics of omeprazole sodium hydrate, esomeprazole sodium and R-omeprazole sodium after oral administration in the female rat.	4
4.2.1.1.5	試験番号：24942 報告書番号：2148-01 Gastric antisecretory potency and pharmacokinetic characteristics of orally administered omeprazole sodium hydrate, esomeprazole sodium and R-omeprazole sodium in the Heidenhain pouch dog.	4

試験報告書（薬物動態試験）

分析法及びバリデーション報告書

[評価資料]

4.2.2.1.1	分析法：BA-222 LC-method for omeprazole and H 168/66 in plasma.	4
4.2.2.1.2	報告書番号：1312-477 Validation of liquid chromatographic methods for omeprazole, H 199/18 and metabolites in plasma, Methods No BA-179, 222, 315, 318 and 323.	4
4.2.2.1.3	分析法：BA-236 LC-method for H 199/18 and H 199/19 in rat plasma.	4

吸収

[評価資料]

4.2.2.2.1	試験番号：4151 報告書番号：3222-0336 Pharmacokinetic study of omeprazole sodium, H 199/18 sodium and H 199/19 sodium following single intravenous and intraduodenal administration in the rat.	4
4.2.2.2.2	試験番号：23870 報告書番号：1300 Pharmacokinetic study of omeprazole and H 199/18 magnesium following repeated oral administration in the dog.	4

分布

[評価資料]

4.2.2.3.1	試験番号：ZEN/12 報告書番号：41312-0577-01 Esomeprazole: Comparison of the <i>in vitro</i> plasma protein binding of [¹⁴ C]esomeprazole in neonatal, juvenile and adult rat and dog.	4
-----------	--	---

代謝

[評価資料]

4.2.2.4.1	試験番号：23992 報告書番号：1326 Excretion and metabolism of H 199/18- ¹⁴ C in dogs after oral administration – a comparison with [¹⁴ C]omeprazole.	4
4.2.2.4.2	試験番号：24988 報告書番号：1869-01 Identification of metabolites of esomeprazole and omeprazole formed <i>in vitro</i> by liver microsomal preparations from animals and man.	4
4.2.2.4.3	試験番号：4146 報告書番号：3222-0320 Study of any <i>in vivo</i> racemization of H 199/18 and H 199/19 in the rat.	4
4.2.2.4.4	試験番号：26154 報告書番号：41312-0620-01 Esomeprazole: <i>In vitro</i> metabolism studies using liver microsomes from esomeprazole treated neonatal and young adult dogs.	4

排泄

(4.2.2.4.1 を引用)

4

Excretion and metabolism of H 199/18-¹⁴C in dogs after oral administration – a comparison with [¹⁴C]omeprazole.

試験報告書（毒性試験）

単回投与毒性試験

[評価資料]

- | | | |
|-----------|---|---|
| 4.2.3.1.1 | 試験番号：■115 報告書番号：T2816
Comparison of the single dose toxicity of H 199/18 sodium, H 199/19 sodium and omeprazole sodium in rats after oral administration. | 4 |
| 4.2.3.1.2 | 試験番号：■013 報告書番号：T2821
Comparison of the single dose toxicity of H 199/18 sodium, H 199/19 sodium and omeprazole sodium in rats after intravenous administration. | 4 |
| 4.2.3.1.3 | 試験番号：■03LD 報告書番号：■03LD
Esomeprazole magnesium: Maximum tolerated dose oral investigative toxicity and toxicokinetic study in the dog. | 4 |

反復投与毒性試験

[評価資料]

- | | | |
|-----------|---|---|
| 4.2.3.2.1 | 試験番号：■148 報告書番号：T2823
Comparison of the general toxicity of H 199/18 sodium, H 199/19 sodium, omeprazole sodium and omeprazole given orally to rats for 1 month. | 5 |
| 4.2.3.2.2 | 試験番号：■170 報告書番号：T2822
Toxicokinetics and thyroid hormone levels after 1 month's oral administration of H 199/18 sodium, H 199/19 sodium, omeprazole sodium and omeprazole in rats. | 5 |
| 4.2.3.2.3 | 試験番号：■477 報告書番号：SR■477-02
H 199/18 magnesium: Three-month oral general toxicity study in Wistar rats – a comparison with omeprazole. | 5 |
| 4.2.3.2.4 | 試験番号：■103 報告書番号：SR■103-01
H 199/18 magnesium: 3 month oral (gavage) toxicity study in the dog - a comparison with omeprazole magnesium. | 5 |

遺伝毒性試験

[評価資料]

- | | | |
|-------------|---|---|
| 4.2.3.3.1.1 | 試験番号：■153 報告書番号：T2817
Mutagenicity evaluation of H 199/18 sodium in the Ames Salmonella/mammalian microsome mutagenicity test. | 5 |
| 4.2.3.3.1.2 | 試験番号：■052 報告書番号：SR■052-01 | 5 |

	Esomeprazole sodium: Genetic toxicity evaluation using the Ames Salmonella/E.coli reverse mutation test. A comparison of effects of the test compound with and without degradation products.	
4.2.3.3.1.3	試験番号：■045 報告書番号：SR■045-02 H 199/18 magnesium: <i>In vitro</i> cytogenetic test using human peripheral blood lymphocytes.	5
4.2.3.3.1.4	試験番号：■034 報告書番号：SR■034-01 H 199/18 magnesium: Investigation of the relationship between concentration and chromosome damage in study number 98045.	5
4.2.3.3.1.5	試験番号：524/12 報告書番号：SR■563-01 H 199/18 sodium, H 199/19 sodium, omeprazole sodium, H 225/20: Induction of chromosome aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes.	5
[参考資料]		
4.2.3.3.1.6	試験番号：■60KY 報告書番号：■60KY Esomeprazole degradation products: Prediction of genetic toxicity and rodent carcinogenicity using MCASE and DEREK for esomeprazole degradation products that may be present in esomeprazole formulations for oral administration.	5
[評価資料]		
4.2.3.3.2.1	試験番号：■484 報告書番号：SR■484-01 Mouse micronucleus test of H 199/18 magnesium given by gavage.	6
4.2.3.3.2.2	試験番号：■551 報告書番号：SR■551-01 H 199/18 magnesium: Toxicokinetic investigation at high oral dose levels in mice - a supportive investigation for study No ■484 (Document No SR■484-01, an <i>in vivo</i> mouse micronucleus test).	6
4.2.3.3.2.3	試験番号：524/9 報告書番号：SR■457-01 H 199/18 magnesium: Induction of chromosome aberrations in the bone marrow of treated rats.	6
4.2.3.3.2.4	試験番号：■550, 報告書番号：SR■550-02 H 199/18 magnesium: Toxicokinetic investigation at high oral dose levels in rats - a supportive investigation for study No 524/9 (Document No SR■457-01, an <i>in vivo</i> chromosome aberration study in rats).	6
4.2.3.3.2.5	試験番号：1889/39 報告書番号：SR■005-01 Esomeprazole sodium: Induction of chromosome aberrations in the bone marrow of treated mice. A comparison of the effects of test compound with and without degradation products.	6
4.2.3.3.2.6	試験番号：1889/41 報告書番号：SR■004-01 Esomeprazole sodium: Maximum tolerated dose following a single intravenous administration in mice.	6
4.2.3.3.2.7	試験番号：■1721 報告書番号：1760KR Esomeprazole sodium: Induction of chromosome aberrations in the bone marrow	6

of treated Sprague-Dawley rats. A comparison of effects of the test compound with and without the esomeprazole degradation products H 215/01, H 244/64 and ExG.

がん原性試験

[評価資料]

- | | | |
|-------------|--|---|
| 4.2.3.4.2.1 | 試験番号：AA24YR.2G32.02.BTL 報告書番号：SR■543-01
Omeprazole: 28-day repeated dose range finding oral toxicity and toxicokinetic study in C57BL/ 6 mice. | 6 |
| 4.2.3.4.2.2 | 試験番号：AA24YR.2G32.09.BTL 報告書番号：SR■545-01
Omeprazole: 28-day repeated dose range finding oral toxicity and toxicokinetic study in C57BL/ 6 mice. | 6 |
| 4.2.3.4.2.3 | 試験番号：AA24YR.7G82.03.BTL 報告書番号：SR■544-01
Omeprazole: Twenty-six week oral gavage carcinogenicity study in heterozygous male and female p53+/- and wild-type C57BL/ 6 mice. | 6 |

生殖発生毒性試験

[評価資料]

- | | | |
|-------------|--|---|
| 4.2.3.5.2.1 | 試験番号：■207 報告書番号：SR■207-01
H 199/18 magnesium: Oral dose finding embryo-fetal development study in the rat, a comparison with omeprazole. | 7 |
| 4.2.3.5.2.2 | 試験番号：■469 報告書番号：SR■469-01
H 199/18 magnesium: Oral embryo-fetal development study in the rat, a comparison with omeprazole. | 7 |
| 4.2.3.5.2.3 | 試験番号：■325 報告書番号：SR■325-01
H 199/18 magnesium: Oral dose finding embryo-fetal development study in the rabbit, a comparison with omeprazole. | 7 |
| 4.2.3.5.2.4 | 試験番号：■107 報告書番号：SR■107-01
H 199/18 magnesium: Effects in pregnant rabbits and a toxicokinetic evaluation when given orally. | 7 |
| 4.2.3.5.2.5 | 試験番号：■344 報告書番号：SR■344-02
H 199/18 magnesium: Effects on pregnant rabbits and a toxicokinetic evaluation after oral administration. | 7 |
| 4.2.3.5.2.6 | 試験番号：■498 報告書番号：SR■498-01
H 199/18 magnesium: Oral embryo-fetal development study in the rabbit. A comparison with omeprazole. | 7 |

その他の毒性試験

[参考資料]

- | | | |
|-------------|---|---|
| 4.2.3.7.7.1 | 資料番号：GI.000-122-323
2.6 Nonclinical Written and Tabular Summaries. NEXIUM® (esomeprazole | 7 |
|-------------|---|---|

sodium) 40 mg Powder for Solution for Injection/Infusion, as an alternative dosage form for esomeprazole.

- 4.2.3.7.7.2 資料番号：GI.000-098-653 7
2.4 Nonclinical Overview. Esomeprazole for the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD) in pediatric patients, aged 1 to 11 years, inclusive.

参考文献 7

非臨床試験の概括評価

1. EMEA Directive 75/318/EEC. Investigation of chiral active substances. 7
April 1994.
2. FDA Guidances (Drugs). Development of New Stereoisomeric Drugs. 7
6 July 2005.
3. Majka JA, Sher S. Spontaneous Gastric Carcinoid Tumor in an Aged Sprague- 7
Dawley Rat. Vet Pathol 1989;26:88-90.
4. 社内資料（報告書番号：222-0009）The relationship plasma concentration – 7
antisecretory effect of H 168/68 in the gastric fistula dog. 1981 年

非臨床試験の概要文及び概要表

薬理試験の概要文

1. Berglindh T, Öbrink KJ. A method for preparing isolated glands from the rabbit 7
gastric mucosa. Acta Physiol Scand. 1976 Feb;96(2):150-9.
2. Berglindh T, Helander HF, Öbrink KJ. Effects of secretagogues on oxygen 7
consumption, aminopyrine accumulation and morphology in isolated gastric glands. Acta Physiol Scand. 1976 Aug;97(4):401-14.
3. 社内資料（報告書番号：222-0123-00）Effect of omeprazole and its 7
enantiomers on acid formation in isolated glands. 19 年
4. 社内資料（報告書番号：222-0009）The relationship plasma concentration – 7
antisecretory effect of H 168/68 in the gastric fistula dog. 19 年
5. 芳賀 慶一郎、浅野 潔、大菅 邦男、丸山 裕 H⁺, K⁺-ATPase 阻害薬、 7
Omeprazole の胃酸分泌及び胃・十二指腸損傷に及ぼす影響 – H₂-receptor 拮抗薬、Famotidine との比較 –. 日本薬理学雑誌 1988;92(1):39-47.
6. Yamamoto O, Okada Y, Okabe S. Effects of a proton pump inhibitor, 7
omeprazole, on gastric secretion and gastric and duodenal ulcers or erosions in rats. Dig Dis Sci. 1984 May;29(5):394-401.
7. Kusuvara H, Hirayama F, Matsuyuki H, Hisadome M, Ikeda Y. Evaluation of 7
combined antibiotic-omeprazole therapies in *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils. J Gastroenterol. 1998 Feb;33(1):14-17.
8. OPZ 2002 年 4 月承認時資料概要（OAC800）本項の評価資料（資料番号ホ 7
-1）：Omeprazole potentiates the anti-*H. Pylori* effect of antibiotic combinations:

1.12 添付資料一覧

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

Studies in H. Pylori-infected mice. 19

9. 西森 司雄、森野 久弥、西村 敬治、土山 道夫、左近上 博司、中西 順一
ほか オメプラゾールの一般薬理作用 基礎と臨床 1988;22(14): 4697-715 7
10. OPZ 1991 年 1 月承認時資料概要ホ項の評価資料（資料番号ホⅢ-3）：オメ
プラゾールの光学異性体、代謝物、類縁物質および強制劣化品の一般薬理
作用並びに簡易急性毒性試験 19 年 7
11. Kimura M, Ieiri I, Mamiya K, Urae A, Higuchi S. Genetic polymorphism of
cytochrom P450s, CYP2C19, and CYP2C9 in a Japanese population. Ther Drug
Monit 1998 Jun;20(3):234-7 7

毒性試験の概要文

1. EMEA Directive 75/318/EEC. Investigation of chiral active substances. 7
April 1994.
2. FDA Guidances (Drugs). Development of New Stereoisomeric Drugs. 7
6 July 2005.
3. Majka JA, Sher S. Spontaneous Gastric Carcinoid Tumor in an Aged Sprague- 7
Dawley Rat. Vet Pathol 1989;26:88-90.
4. Mugford CA, Kedderis GL. Sex-Dependent Metabolism of Xenobiotics. Drug 7
Metabol Rev 1998;30(3):441-98.
5. Smith DA. Species Difference in Metabolism and Pharmacokinetics: Are we close 7
to an understanding? Drug Metabol Rev 1991;23(3-4):355-73.
6. Golubov J, Flanagan P, Adams P. Inhibition of iron absorption by omeprazole in 7
rat model. Dig Dis Sci 1991;36(4):405-8.
7. Clark RL, Robertson RT, Chennekatu P, Bland JA, Nolan TE, Oppenheimer L, 7
Bokelman DL. Association between Adverse Maternal and Embryo-Fetal Effects
in Norfloxacin-Treated and Food-Deprived Rabbits. Fundam Appl Toxicol
1986;7:272-86.
8. Khera KS. Maternal toxicity: A possible etiological factor in embryo-fetal death 7
and fetal malformations of rodent-rabbit species. Teratology 1985;31:129-53.
9. Matsuzawa T, Nakata M, Goto I, Tsushima M. Dietary deprivation induces fetal 7
loss and abortion in rabbits. Toxicology 1981;22:255-9.
10. Schardien JJ, Furuhashi T, Ooshima Y. Reproductive and developmental toxicity 7
studies of lansoprazole (AG-1749) in rats and rabbits. Jap Pharmacol Ther
1990;18:119-29.

第 5 部（モジュール 5）：臨床試験報告書

生物薬剤学試験報告書

比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

[評価資料]

- 5.3.1.2.1 試験番号：D961HC00008 8
Open label, Randomized, Single center, 2-way Crossover Bioequivalence Study
Comparing Gelatine Capsule 40 mg D961H and ■■■ Capsule 40 mg D961H
After Repeated Oral Administration in Japanese Healthy Male Subjects

生物学的及び理化学的分析法検討報告書

[評価資料]

- 5.3.1.4.1 報告書番号：Q-20194 8
Determination of omeprazole, H 168/66 and 5-hydroxyomeprazole (H 195/80) in
human plasma Validation of method AstraZeneca No. BA-323
- 5.3.1.4.2 報告書番号：1312-477 8
Validation of liquid chromatographic methods for omeprazole, H 199/18 and
metabolites in plasma, methods No. BA-179, 222, 315, 318 and 323
- 5.3.1.4.3 報告書番号：41312-1032 8
Validation of Method No BA-517: Analytical Method for Determination of
Omeprazole in Human Plasma Using HPLC-UV
- 5.3.1.4.4 報告書番号：PBR-065373 Amendment No.01 8
Validation of Method No BA-517: Analytical Method for Determination of
Omeprazole in Human Plasma Using HPLC-UV
Report Amendment: Long-Term Stability in Spiked Samples, Stock Stability at -
20°C, Reproducibility in Authentic Samples and Integrity of Processed Authentic
Samples
- 5.3.1.4.5 報告書番号：PRA72713-072713-B 8
Validation of a method for the determination of loxoprofen and trans-
hydroxyloxoprofen in human plasma
- 5.3.1.4.6 報告書番号：PRA72713-072713-B Amendment No.01 8
Validation of a method for the determination of loxoprofen and trans-
hydroxyloxoprofen in human plasma samples

ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

血漿蛋白結合試験報告書

[評価資料]

5.3.2.1.1	試験番号：24049 報告書番号：1410 In vitro protein binding of omeprazole, H 199/18 and H 199/19 in plasma from humans	8
-----------	--	---

肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

[評価資料]

5.3.2.2.1	試験番号：24113 報告書番号：1360 Identification of the human liver cyp enzymes involved in the metabolism of the enantiomers of omeprazole	8
5.3.2.2.2	試験番号：24312 報告書番号：1436 Effects of H 199/18 on cytochrome P 450 isoform-selective activities	8

臨床薬物動態（PK）試験報告書

健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

[評価資料]

5.3.3.1.1	試験番号：SH-QBE-0094 日本人及び白人健康男性被験者を対象とした H 199/18 10、20 及び 40 mg 投与時の安全性及び薬物動態を検討する無作為化プラセボ対照二重盲検用量漸増単回経口投与試験	8
5.3.3.1.2	試験番号：SH-QBE-0098 日本人健康男性被験者を対象とした H 199/18 10、20 及び 40 mg 反復経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学を検討する無作為化プラセボ対照二重盲検用量漸増試験	8
5.3.3.1.3	試験番号：SH-QBE-0095 A single-blind*, randomised, placebo-controlled, parallel-group study to investigate the pharmacokinetics and pharmacodynamics during repeated oral dosing of esomeprazole 10, 20 and 40 mg in healthy male Caucasian subjects *The study was open to the 4 poor metabolisers who received esomeprazole 40 mg.	8
5.3.3.1.4	試験番号：D961HC00004 日本人健康男性被験者を対象とした D961H 20、40 mg 及びオメプラゾール 20 mg を反復経口投与した時の薬力学（胃内 pH）及び薬物動態を検討する無作為化単盲検 3 期クロスオーバー単一施設試験	9
5.3.3.1.10	試験番号：D961HC00009 日本人健康男性被験者を対象とした D961H 10 mg 及びオメプラゾール 10 mg を反復経口投与した時の薬力学（胃内 pH）及び薬物動態を検討する無作為化単盲検 2 期クロスオーバー単一施設試験	9

[参考資料]

5.3.3.1.5	試験番号：SH-QBE-0002 Dose-response study of H 199/18 sodium on pentagastrin-stimulated gastric acid secretion in healthy subjects	9
-----------	--	---

5.3.3.1.6	試験番号：SH-QBE-0001 Pharmacokinetics and influence on caffeine metabolism of H 199/18sodium and H 199/19 sodium compared to omeprazole sodium in healthy subjects	9
5.3.3.1.7	試験番号：SH-QBE-0045 A pharmacokinetic study of H 199/18 after intravenous and oral administration of single and repeated doses in healthy subjects	10
5.3.3.1.8	試験番号：SH-QBE-0027 Investigation of any inversion of H 199/18 in healthy male subjects	10
5.3.3.1.9	試験番号：SH-QBE-0024 Pharmacokinetics and metabolic pattern of H 199/18 compared with omeprazole after single oral administration	10

内因性要因を検討した PK 試験報告書

[参考資料]

5.3.3.3.1	試験番号：SH-QBE-0037 A pharmacokinetic study of H 199/18 in elderly male and female subjects	10
5.3.3.3.2	報告書番号：AH-28602 Effect of weight, age, gender and use of oral contraceptives on AUC and C_{max} of H 199/18	10
5.3.3.3.3	試験番号：SH-QBE-0026 Pharmacokinetics of H 199/18 and its main metabolites in patients with varying degrees of impaired liver function	10

外因性要因を検討した PK 試験報告書

[参考資料]

5.3.3.4.1	試験番号：SH-QBE-0044 A food interaction study regarding pharmacokinetics and effect on intragastric pH following treatment with H 199/18 capsules in healthy male and female subjects	10
5.3.3.4.2	試験番号：SH-QBE-0003 Pharmacokinetics of diazepam with and without co-administration of H 199/18 sodium in healthy volunteers	10
5.3.3.4.3	試験番号：SH-QBE-0046 An interaction study between H 199/18 and phenytoin in epileptic patients	11
5.3.3.4.4	試験番号：SH-QBE-0032 An interaction study between H 199/18 and phenytoin in healthy male and female subjects	11
5.3.3.4.5	試験番号：SH-QBE-0038 An interaction study between H 199/18 and warfarin in warfarin-treated patients	11
5.3.3.4.6	試験番号：SH-QBE-0040 An interaction study between H 199/18 b.i.d., amoxicillin b.i.d. and clarithromycin b.i.d. in healthy male and female subjects	11

5.3.3.4.7 試験番号：SH-QBE-0005 11
Pharmacokinetics of quinidine with and without co-administration of H 199/18 sodium in healthy volunteers

5.3.3.4.8 試験番号：SH-NEN-0016 11
A single-centre, open, randomised, three-way cross-over drug-drug interaction study of esomeprazole capsule 40 mg and naproxen tablet 250 mg after repeated oral administration in healthy subjects (Phase I)

[評価資料]

5.3.3.4.9 試験番号：D961HC00007 12
日本人健康男性被験者に D961H カプセル及びロキソプロフェン錠を反復経口投与する単一施設非盲検無作為化 3 期クロスオーバー薬物相互作用試験

[参考資料]

5.3.3.4.10 試験番号：SH-NEN-0017 12
A single-centre, open randomised, three-way cross-over drug-drug interaction study of esomeprazole capsule 40 mg and rofecoxib tablet 12.5 mg after repeated oral administration in healthy subjects (Phase I)

臨床薬力学 (PD) 試験報告書

患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

[参考資料]

5.3.4.2.1 試験番号：SH-QBE-0008 12
Comparative study on 20 and 40 mg H 199/18 and 20 mg omeprazole with regard to effect on 24-hour intragastric pH

5.3.4.2.2 試験番号：SH-QBE-0066 12
A comparative study on 40 mg H 199/18 and 40 mg omeprazole with regard to effect on 24-hour intragastric pH in patients with symptomatic gastroesophageal reflux disease

有効性及び安全性試験報告書

申請する適応症に関する比較対照試験報告書

[評価資料]

5.3.5.1.1 試験番号：D961HC00002 13
逆流性食道炎患者を対象とした D961H 20 mg 及び 40 mg の 1 日 1 回経口投与の有効性及び安全性をオメプラゾール 20 mg の 1 日 1 回経口投与と比較検討する多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験

5.3.5.1.2	試験番号：D961HC00006 逆流性食道炎の治癒患者を対象とした寛解維持における D961H 20 mg の 1 日 1 回経口投与の有効性及び安全性をオメプラゾール 10 mg の 1 日 1 回経口投与及び D961H 10 mg の 1 日 1 回経口投与と比較検討する多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	13
5.3.5.1.3	試験番号：D961HC00001 非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAID）継続投与患者を対象とした D961H 20 mg 1 日 1 回投与の胃又は十二指腸潰瘍発症予防に対する有効性及び安全性をプラセボと比較検討する多施設共同二重盲検無作為化並行群間第 III 相臨床試験	14
[参考資料]		
5.3.5.1.4	試験番号：SH-QBE-0013 A Multicenter, Randomized, Double-blind, Eight Week Comparative Efficacy and Safety Study of H 199/18 20 mg, H 199/18 40 mg and Omeprazole 20 mg in Study Subjects with Erosive Esophagitis	14
5.3.5.1.5	試験番号：SH-QBE-0016 A Multicenter, Randomized, Double-blind, Eight Week Comparative Efficacy and Safety Study of H 199/18 40 mg and Omeprazole 20 mg in Study Subjects with Erosive Esophagitis	14
5.3.5.1.6	試験番号：SH-QBE-0017 A Multicenter, Randomized, Double-blind, Eight Week Comparative Efficacy and Safety Study of H 199/18 20 mg and Omeprazole 20 mg in Study Subjects with Erosive Esophagitis	15
5.3.5.1.7	試験番号：SH-QBE-0052 A Comparative Efficacy and Safety Study of H 199/18 (40 mg) and Omeprazole (20 mg) in Study Subjects with Erosive Esophagitis	15
5.3.5.1.8	試験番号：SH-QBE-0014 A Multicenter, Randomized, Double-blind, Six-month Maintenance Study to Compare the Efficacy, Safety and Tolerability of H 199/18 40 mg, H 199/18 20 mg, and H 199/18 10 mg with Placebo in Healed Erosive Esophagitis Subjects	15
5.3.5.1.9	試験番号：SH-QBE-0015 A Multicenter, Randomized, Double-blind, Six-month Maintenance Study to Compare the Efficacy, Safety, and Tolerability of H 199/18 40 mg, H 199/18 20 mg, and H 199/18 10 mg with Placebo in Healed Erosive Esophagitis Subjects	16
5.3.5.1.10	試験番号：SH-QBE-0053 A Comparative Efficacy and Safety Study of H 199/18 (20 mg), H 199/18 (40 mg) vs Placebo in Study Subjects with Symptomatic GERD	16
5.3.5.1.11	試験番号：SH-QBE-0054 A Comparative Efficacy and Safety Study of H 199/18 (20 mg), H 199/18 (40 mg) vs Placebo in Study Subjects with Symptomatic GERD	16
5.3.5.1.12	試験番号：SH-QBE-0009 A Dose-finding/Efficacy and Safety Study of H 199/18 vs. Omeprazole in the Management of Patients with Gastroesophageal Reflux Symptoms without Macroscopic Esophagitis - a multicenter study	16

5.3.5.1.13	試験番号：SH-QBE-0011 An Efficacy and Safety Study of H 199/18 40 mg vs. Omeprazole in the Management of Patients with Gastroesophageal Reflux Symptoms without Macroscopic Esophagitis - a Multicentre Study	17
5.3.5.1.14	試験番号：SH-QBE-0021 An Efficacy and Safety Study of H 199/18 20 mg vs. Omeprazole in the Management of Patients with Gastroesophageal Reflux Symptoms without Macroscopic Esophagitis - a Multicentre Study	17
5.3.5.1.15	試験番号：SH-NEN-0013 A Comparative Efficacy and Safety Study of Nexium [®] (Esomeprazole Magnesium) Delayed-Release Capsules (40 mg qd and 20 mg qd) versus Placebo for the Prevention of Gastric Ulcers Associated with Daily NSAID Use in Patients at Risk	17
5.3.5.1.16	試験番号：SH-NEN-0014 A Comparative Efficacy and Safety Study of NEXIUM [®] (esomeprazole magnesium) Delayed-Release Capsules (40 mg qd and 20 mg qd) Versus Placebo for the Prevention of Gastric Ulcers Associated with Daily NSAID Use in Patients at Risk	17
5.3.5.1.17	試験番号：SH-QBE-0019 The effect of omeprazole or H199/18 on the efficacy of clarithromycin plus amoxicillin for the eradication of <i>H. pylori</i> in duodenal ulcer patients	18
5.3.5.1.18	試験番号：SH-QBE-0020 The effect of omeprazole or H199/18 on the efficacy of clarithromycin plus amoxicillin for <i>Helicobacter Pylori</i> eradication and duodenal ulcer healing	18
5.3.5.1.19	試験番号：SH-QBE-0041/191 A Multicenter, Randomized, Double-blind, Safety and Efficacy Study of H199/18 with Amoxicillin plus Clarithromycin Compared to H199/18 with Clarithromycin for the Eradication of <i>Helicobacter Pylori</i> in Subjects with Active Duodenal Ulcer or History of Duodenal Ulcer Disease	18
5.3.5.1.20	試験番号：SH-QBE-0042/192 A Multicenter, Randomized, Double-blind, Safety and Efficacy Study of H199/18 with Clarithromycin Compared to H199/18 for the Eradication of <i>Helicobacter Pylori</i> in Subjects with Active Duodenal Ulcer or History of Duodenal Ulcer Disease	18
5.3.5.1.21	試験番号：SH-QBE-0043/193 A Multicenter, Randomized, Double-blind, Safety and Efficacy Study of H199/18 with Amoxicillin plus Clarithromycin Compared to H199/18 for the Eradication of <i>Helicobacter Pylori</i> in Subjects with Active Duodenal Ulcer or History of Duodenal Ulcer Disease	18

非対照試験報告書

[評価資料]

5.3.5.2.1	試験番号：D961HC00005 非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAID）継続投与患者を対象とした D961H 20 mg 1 日 1 回投与の胃又は十二指腸潰瘍発症予防に対する有効性及び安 全性を検討する長期投与試験（24 週時点の中間報告書）	18
[参考資料]		
5.3.5.2.2	試験番号：SH-QBE-0018 A Multicenter, Open-label, Long-term Safety Study of H 199/18 40 mg in Subjects with Healed Erosive Esophagitis	19
5.3.5.2.3	試験番号：D9612C00025 A Phase III, Multicenter, Open-Label Study To Evaluate the Control of Gastric Acid Secretion with Esomeprazole In Patients With Gastric Acid Hypersecretory States Including Idiopathic Hypersecretion and Zollinger-Ellison Syndrome For 12 Months	19
[評価資料]		
5.3.5.2.4	試験番号：D961HC00005 非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAID）継続投与患者を対象とした D961H 20 mg 1 日 1 回投与の胃又は十二指腸潰瘍発症予防に対する有効性及び安 全性を検討する長期投与試験	19
市販後の使用経験に関する報告書		20
患者データ一覧表及び症例記録		
5.3.7.1	症例一覧表	21
5.3.7.2	有害事象一覧表	21
5.3.7.3	重篤な有害事象一覧表	21
5.3.7.4	臨床検査異常値一覧表	21
5.3.7.5	臨床検査値変動図	21
5.3.7.6	海外臨床試験における死亡例の症例報告フォーム	21
オメプラゾール承認時資料及び市販後の使用経験に関する報告書		
オメプラゾール承認時資料		
5.3.8.1.1	オメプラゾール 1991 年 1 月承認時資料概要	21
5.3.8.1.2	オメプラゾール 2007 年 5 月承認時資料概要	21
5.3.8.1.3	オメプラゾール 2002 年 4 月承認時資料概要（OAC800）	21
5.3.8.1.4	オメプラゾール 2007 年 1 月承認時資料概要（OAC400）	22
5.3.8.1.5	オメプラゾール 2007 年 8 月承認時資料概要（OAM）	22

5.3.8.1.6	オメプラゾール 2010 年 6 月承認時資料概要	22
5.3.8.2	オメプラゾール市販後の使用経験に関する報告書	22

参考文献

臨床に関する概括評価

1.	van Leerdam ME, Vreeburg EM, Rauws EA, Geraedts AA, Tijssen JG, Reitsma JB. Acute upper GI bleeding: Did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. <i>Am J Gastroenterol</i> 2003;98:1494-9.	23
2.	春間賢, 本多啓介, 鎌田智有. 疫学－我が国と欧米の比較－. <i>日本臨牀</i> 2004;62:1415-9.	23
3.	胃潰瘍ガイドラインの適用と評価に関する研究班編. EBM に基づく胃潰瘍診療ガイドライン 第2版. 東京:じほう; 2007.	23
4.	日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会. <i>H. pylori</i> 感染の診断と治療のガイドライン 2009 改訂版.	23
5.	Malfertheiner P, Leodolter A, Peitz U. Cure of <i>Helicobacter pylori</i> -associated ulcer disease through eradication. <i>Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol</i> . 2000, 14(1): 119-32.	23
6.	Asaka M, Kato M, Sugiyama T, Satoh K, Kuwayama H, Fukuda Y, et al.; Japan <i>Helicobacter pylori</i> Eradication Study Group. Follow-up survey of a large-scale multicenter, double-blind study of triple therapy with lansoprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of <i>Helicobacter pylori</i> in Japanese peptic ulcer patients. <i>J Gastroenterol</i> . 2003, 38: 339-47.	23
7.	Crawley JA, Schmitt CM. How satisfied are chronic heartburn sufferers with their prescription medications? Results of the patient unmet needs survey. <i>Journal of Clinical Outcomes Management</i> 2000;7:29-34.	23
8.	Lind T, Rydberg L, Kylebäck A, Jonsson A, Andersson T, Hasselgren G et al. Esomeprazole provides improved acid control vs. omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2000;14:861-7.	23
9.	Röhss K, Hasselgren G, Hedenström H. Effect of esomeprazole 40 mg vs omeprazole 40 mg on 24-hour intragastric pH in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. <i>Dig Dis Sci</i> 2002;47:954-8.	23
10.	Kahrilas PJ, Falk GW, Johnson DA, Schmitt C, Collins DW, Whipple J et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis: patients a randomized controlled trial. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2000;14:1249-58.	23
11.	Dent J, Holloway RH, Toouli J, Dodds WJ. Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. <i>Gut</i> 1988;29:1020-8.	23

12. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Gastroenterology* 1997;112:1798-810. 23
13. Bell NJ, Burgt D, Howden CW, Wilkinson J, Hunt RH. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion* 1992;51 suppl 1:59-67. 23
14. Howden CW. Appropriate acid suppression in the treatment of acid-related conditions. *Pharmacol Ther* 1994;63:123-34. 23
15. Furukawa N, Iwakiri R, Koyama T, Okamoto K, Yoshida T, Kashiwagi Y, et al. Proportion of reflux esophagitis in 6010 Japanese adults: prospective evaluation by endoscopy. *J Gastroenterol* 1999;34:441-4. 23
16. Holloway RH, Dent J, Narielvala F, Mackinnon AM. Relation between oesophageal acid exposure and healing of oesophagitis with omeprazole in patients with severe reflux oesophagitis. *Gut* 1996;38:649-54. 23
17. Adachi K, Komazawa Y, Mihara T, Fujishiro H, Ishihara S, Amano Y, et al. Administration of H2 receptor antagonist with proton pump inhibitor is effective for long-term control of refractory reflux esophagitis. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:297-8 23
18. Wahlqvist P, Karlsson M, Johnson D, Carlsson J, Bolge SC, Wallander MA. Relationship between symptom load of gastro-oesophageal reflux disease and health-related quality of life, work productivity, resource utilization and concomitant diseases: survey of a US cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:960-70. 23
19. Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review of proton pump inhibitors for the maintenance of healed reflux oesophagitis. *J Drug Assess* 2002;5:165-78. 23
20. 伊藤俊之, 千葉勉. 消化性潰瘍. *薬局* 2002;53 (増刊号):658-66. 23
21. Jones DB, Howden CW, Burget DW, Kerr GD, Hunt RH. Acid suppression in duodenal ulcer: a meta-analysis to define optimal dosing with antisecretory drugs. *Gut* 1987;28:1120-7. 23
22. Howden CW, Jones DB, Peace KE, Burget DW, Hunt RH. The treatment of gastric ulcer with antisecretory drugs. Relationship of pharmacological effect to healing rates. *Dig Dis Sci* 1988;33:619-24. 23
23. Howden CW, Hunt RH. The relationship between suppression of acidity and gastric ulcer healing rates. *Aliment Pharmacol Ther* 1990;4:25-33. 23
24. Burget DWB, Chiverton SG, Hunt RH. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression. *Gastroenterol* 1990;99:345-51. 23
25. 武田宏司, 浅香正博. 酸分泌抑制剤. *Mebio* 2001;18:43-7. 23
26. 柏木秀幸. Zollinger-Ellison 症候群. *日本臨牀* 2002;60 (増刊号 2):614-8. 23
27. 青木照明. II 胃 Zollinger-Ellison 症候群. 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.11 消化管症候群 (第2版) 2009:244-8 23

1.12 添付資料一覧

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

28. 塩川優一, 延永 正, 斎藤輝信, 浅木 茂, 小川暢也. 非ステロイド性抗炎症剤による上部消化管傷害に関する疫学調査. リウマチ 1991;31:96-111. 23
29. 坂本長逸, 荻野利彦, 吉田宗人, 久保田潔. NSAIDs による上部消化管出血を撲滅するために~それぞれの立場から~. 消化器診療 2005;69:1-9. 23
30. 中島さやか, 新井 晋, 太田慎一. 出血性潰瘍における NSAIDs と *H. pylori* 感染の関与. 消化器科 2005;41:314-8. 23
31. Hassan-Alin M, Andersson T, Bredberg E, Röhss K. Pharmacokinetics of esomeprazole after oral and intravenous administration of single and repeated doses to healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol. 2000;56:665-70. 23
32. Åbelö A, Andersson TB, Antonsson M, Naudot AK, Skånberg I, Weidolf L. Stereoselective metabolism of omeprazole by human cytochrom P450 enzymes. Drug Metab Dispos 2000;28:966-72. 23
33. Hasselgren G, Hassan-Alin M, Andersson T, Claar-Nilsson C, Röhss K. Pharmacokinetic study of esomeprazole in the elderly. Clin Pharmacokinet 2001;40:145-50. 23
34. Kimura M, Ieiri I, Mamiya K, Urae A, Higuchi S. Genetic polymorphism of cytochrom P450s, CYP2C19, and CYP2C9 in a Japanese population. Ther Drug Monit 1998;20:243-7. 23
35. Sjövall H, Björnsson E, Holmberg J, Hasselgren G, Röhss K, Hassan-Alin M. Pharmacokinetic study of esomeprazole in patients with hepatic impairment. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002;14:491-6. 23
36. Li XQ, Andersson TB, Ahlström M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. Drug Metab Dispos 2004;32:821-7. 23
37. Hassan-Alin M, Naesdal J, Nilsson-Pieschl C, Långström G, Andersson T. Lack of Pharmacokinetic Interaction between Esomeprazole and the Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Naproxen and Rofecoxib in Healthy Subjects. Clin Drug Investig 2005;25:731-40. 23
38. European Medicines Agency, EMEA Public Statement, Important new pharmacokinetic data demonstrating that REYATAZ (atazanavir sulfate) combined with NORVIR (ritonavir) and omeprazole should not be co-administred. 2004;202649. 23
39. Hassan-Alin M, Andersson T, Niazi M, Liljeblad M, Persson BA, Röhss K. Studies on drug interactions between esomeprazole, amoxicillin and clarithromycin in healthy subjects. Int J Clin Pharmacol Ther 2006;44:119-27. 23
40. Suri A, Bramer SL. Effect of omeprazole on the metabolism of cilostazol. Clin Pharmacokinet 1999;37 Suppl 2:53-9. 23
41. Bhatt DL. Clopidogrel and the Optimization of GI Events Trial (COGENT - presented at Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 2009). Cardiosource [online]. Available from: <http://www.cardiosource.com/clinicaltrials/trial.asp?trialID=1872>. 23

42. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;374:989-97. 23
43. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57. 23
44. Dunn SP, Macaulay TE, Brennan DM, Campbell CL, Charnigo RJ, Smyth SS, et al. Baseline proton pump inhibitor use is associated with increased cardiovascular events with and without the use of clopidogrel in the CREDO trial [Abstract]. *Circulation* 2008;118(18):S_815, Abs 3999. 23
45. Wood N, Tan K, Purkins L, Layton G, Hamlin J, Kleinermans D et al. Effect of omeprazole on the steady-state pharmacokinetics of voriconazole. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56 Suppl 1:56-61. 23
46. Andersson T, Röhss K, Bredberg E, Hassan-Alin M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esomeprazole, the S-isomer of omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1563-9. 23
47. Pace F, Negrini C, Wiklund I, Rossi C, Savarino V. Quality of life in acute and maintenance treatment of non-erosive and mild erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:349-56. 23
48. Newcombe RG. Two-sided confidence intervals for the single population: comparison of seven methods. *Stat Med* 1998;17:857-72. 23
49. Lanza FL and the Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2037-46. 23
50. Miyake K, Ueki N, Suzuki K, Shinji Y, Kusunoki M, Hiratsuka T et al. Preventive therapy for non-steroidal anti-inflammatory drug-induced ulcers in Japanese patients with rheumatoid arthritis: the current situation and a prospective controlled-study of the preventive effects of lansoprazole or famotidine. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21 Suppl 2:67-72. 23

臨床概要

臨床薬理試験

1. Hassan-Alin M, Andersson T, Bredberg E, Röhss K. Pharmacokinetics of esomeprazole after oral and intravenous administration of single and repeated doses to healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;56(9-10):665-70. 23
2. Äbelö A, Andersson TB, Antonsson M, Naudot AK, Skånberg I, Weidolf L. Stereoselective metabolism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes. *Drug Metab Dispos* 2000;28:966-72. 23
3. Hasselgren G, Hassan-Alin M, Andersson T, Claar-Nilsson C, Röhss K. Pharmacokinetic study of esomeprazole in the elderly. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(2):145-50. 23

4. Kimura M, Ieiri I, Mamiya K, Urae A, Higuchi S, Genetic polymorphism of cytochrom P450s, CYP2C19, and CYP2C9 in a Japanese population. *Ther Drug Monit* 1998;20:243-7 23
5. Sjövall H, Björnsson E, Holmberg J, Hasselgren G, Röhss K, Hassan-Alin M. Pharmacokinetic study of esomeprazole in patients with hepatic impairment *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;4(5):491-6 23
6. Li XQ, Andersson TB, Ahlström M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos*. 2004;32(8):821-7 23
7. Hassan-Alin M, Andersson T, Niazi M, Liljeblad M, Persson BA, Röhss K. Studies on drug interactions between esomeprazole, amoxicillin and clarithromycin in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2006;44(3):119-27 23
8. Andersson T, Röhss K, Bredberg E, Hassan-Alin M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esomeprazole, the S-isomer of omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(10):1563-9 23
9. Burget DWB, Chiverton SG, Hunt RH. Is there optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers *Gastroenterol* 1990, 99: 345-51. 23
10. Bell NJV, Burgt D, Howden CW, Wilkinson J, Hunt RH. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion* 1992, 51 suppl1: 59-67. 23

臨床の有効性

1. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, J P Galmiche JP et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of Los Angeles classification. *Gut* 1999;45:172-80 23
2. Pace F, Negrini C, Wiklund I, Rossi C, Savarino V. Quality of life in acute and maintenance treatment of non-erosive and mild erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:349-56. 23
3. Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, Dent J, de Dombal FT, Galmiche JP et al. The Endoscopic Assessment of Esophagitis: A Progress Report on Observer Agreement. *Gastroenterology* 1996;111:85-92 23
4. Lanza FL, Aspinall RL, Swabb EA, Davis RE, Rack MF, Rubin A. Double-blind, placebo-controlled endoscopic comparison of the mucosal protective effects of misoprostol versus cimetidine on tolmetin-induced mucosal injury to the stomach and duodenum. *Gastroenterology* 1988;95:289-94 23
5. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, Vakil N, Chan FKL, Tulassay Z et al. Prevention of Ulcers by Esomeprazole in At-Risk Patients Using Non-Selective NSAIDs and COX-2 Inhibitors. *American Journal of Gastroenterology* 2006;101:701-10 23
6. Cullen D, Bardhan KD, Eisner M, Kogut DG, Peacock RA, Thomson JM et al. Primary gastroduodenal Prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:135-140 23

個々の試験のまとめ

1. 試験番号：SH-QBE-0002 23
Andersson T, Röhss K, Bredberg E, Hassan-Alin M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esomeprazole, the S-isomer of omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001 Oct;15(10):1563-9.
2. 試験番号：SH-QBE-0045 23
Hassan-Alin M, Andersson T, Bredberg E, Röhss K. Pharmacokinetics of esomeprazole after oral and intravenous administration of single and repeated doses to healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000 Dec;56(9-10):665-70.
3. 試験番号：SH-QBE-0008 23
Lind T, Rydberg L, Kylebäck A, Jonsson A, Andersson T, Hasselgren G et al. Esomeprazole provides improved acid control vs. omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000, 14: 861-7.
4. 試験番号：SH-QBE-0066 23
Röhss K, Hasselgren G, Hedenström H. Effect of esomeprazole 40 mg vs omeprazole 40 mg on 24-hour intragastric pH in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 2002, 47: 954-8.
5. 試験番号：SH-QBE-0037 23
Hasselgren G, Hassan-Alin M, Andersson T, Claar-Nilsson C, Röhss K. Pharmacokinetic study of esomeprazole in the elderly. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40(2):145-50
6. 試験番号：SH-QBE-0026 23
Sjövall H, Björnsson E, Holmberg J, Hasselgren G, Röhss K, Hassan-Alin M. Pharmacokinetic study of esomeprazole in patients with hepatic impairment *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002 May;14(5):491-6.
7. 試験番号：SH-QBE-0040 23
Hassan-Alin M, Andersson T, Niazi M, Liljeblad M, Persson BA, Röhss K. Studies on drug interactions between esomeprazole, amoxicillin and clarithromycin in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2006 Mar;44(3):119-27.
8. 試験番号：SH-NEN-0016、SH-NEN-0017 23
Hassan-Alin M, Naesdal J, Nilsson-Pieschl C, Långström G, Andersson T. Lack of Pharmacokinetic Interaction between Esomeprazole and the Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Naproxen and Rofecoxib in Healthy Subjects. *Clin Drug Investig.* 2005;25(11):731-40.
9. 試験番号：SH-QBE-0013 23
Kahrilas PJ, Falk GW, Johnson DA, et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1249-58.

1.12 添付資料一覧

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

10. 試験番号：SH-QBE-0016 23
Schmitt C, Lightdale CJ, Hwang C, et al. A multicenter, randomized, double-blind, 8-week comparative trial of standard doses of esomeprazole (40 mg) and omeprazole (20 mg) for the treatment of erosive esophagitis. *Dig Dis Sci* 2006;51:844-50.
11. 試験番号：SH-QBE-0017 23
Lightdale CJ, Schmitt C, Hwang C, et al. A multicenter, randomized, double-blind, 8-week comparative trial of low-dose esomeprazole (20 mg) and standard-dose omeprazole (20 mg) in patients with erosive esophagitis. *Dig Dis Sci* 2006;51:852-7.
12. 試験番号：SH-QBE-0052 23
Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96:656-65.
13. 試験番号：SH-QBE-0014 23
Vakil NB, Shaker R, Johnson DA, et al. The new proton pump inhibitor esomeprazole is effective as a maintenance therapy in GERD patients with healed erosive oesophagitis: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:927-35.
14. 試験番号：SH-QBE-0015 23
Johnson DA, Benjamin SB, Vakil NB, et al. Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2001;96:27-34.
15. 試験番号：SH-QBE-0018 23
Genta RM, Rindi G, Fiocca R, et al. Effects of 6-12 months of esomeprazole treatment on the gastric mucosa. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1257-65.
16. 試験番号：SH-QBE-0053、SH-QBE-0054 23
Katz PO, Castell DO, Levine D. Esomeprazole resolves chronic heartburn in patients without erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:875-82.
17. 試験番号：SH-QBE-0009、SH-QBE-0011、SH-QBE-0021 23
Armstrong D, Talley NJ, Lauritsen K, et al. The role of acid suppression in patients with endoscopy-negative reflux disease: the effect of treatment with esomeprazole or omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:413-21.
18. 試験番号：D9612C00025 23
Metz DC, Sostek MB, Ruszniewski P, et al. Effects of esomeprazole on acid output in patients with Zollinger-Ellison syndrome or idiopathic gastric acid hypersecretion. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2648-54.
19. 試験番号：SH-NEN-0013、SH-NEN-0014 23
Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2006;101:701-10.

1.12 添付資料一覧

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

- | | | |
|-----|--|----|
| 20. | <p>試験番号：SH-QBE-0019</p> <p>Veldhuyzen van Zanten S, Lauritsen K, Delchier JC, Labenz J, Deargila CM, Lind T, et al. One-week triple therapy with esomeprazole provides effective eradication of <i>Helicobacter pylori</i> in duodenal ulcer disease. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2000; 14: 1605-11.</p> | 23 |
| 21. | <p>試験番号：SH-QBE-0020</p> <p>Tulassay Z, Kryszewski A, Dite P, Kleczkowski D, Rudzinski J, Bartuzi Z, et al. One week of treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates <i>Helicobacter pylori</i> and heals patients with duodenal ulcer disease. <i>European Journal of Gastroenterology & Hepatology</i> 2001; 13: 1457-65.</p> | 23 |
| 22. | <p>試験番号：SH-QBE-0041, SH-QBE-0042, SH-QBE-0043</p> <p>Laine L, Fennerty MB, Osato M, Sugg J, Suchower L, Probst P, et al. Esomeprazole-Based <i>Helicobacter pylori</i> Eradication Therapy and the Effect of Antibiotic Resistance: Result of Three US Multicenter, Double-Blind Trials. <i>The American Journal of Gastroenterology</i> 2000; 95: 3393-8.</p> | 23 |