

パリエット®錠 5mg, 同錠 10mg, に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任
はエーザイ株式会社にあります。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用すること
はできません。

エーザイ株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 はじめに

ラベプラゾールナトリウム (Rabeprazole Sodium; RPZ) は、エーザイ株式会社において合成・開発された化合物であり、胃の壁細胞における胃酸分泌の最終段階に位置する H^+, K^+ -ATPase (プロトンポンプ) を阻害することにより、強力な胃酸分泌抑制作用を発揮するプロトンポンプ阻害剤 (PPI) である (図 1.5.1-1)。

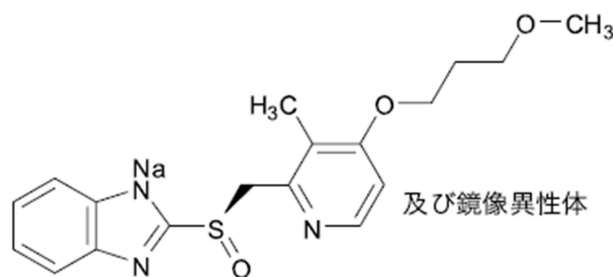


図 1.5.1-1 RPZ の構造式

RPZ は、国内では、1997 年 10 月に承認され、パリエット錠 10 mg, 同錠 20 mg として胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群の効能・効果を取得した。その後、効能・効果として、ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 (一次除菌療法; 2007 年 1 月, 二次除菌療法; 2007 年 8 月, 胃 MALT リンパ腫, 特発性血小板減少性紫斑病, 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃; 2010 年 6 月, ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎; 2013 年 2 月) 及び非びらん性胃食道逆流症 (2010 年 6 月) が追加承認され、用法・用量として、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法 (2003 年 7 月) 及びプロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な逆流性食道炎に対する 1 日 2 回投与 (2010 年 12 月) が追加承認された。外国においても、欧州では 1998 年に、米国では 1999 年に承認を取得し、これまでに世界 103 カ国で承認され、69 カ国で販売中である (2013 年 11 月現在)。

1.5.1.2 低用量アスピリンによる上部消化管粘膜傷害の現状及び薬物治療

1.5.1.2.1 低用量アスピリンによる上部消化管粘膜傷害の現状

消化性潰瘍発症の二大要因は、ヘリコバクター・ピロリ (*H. pylori*) 感染と低用量アスピリンを含む非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) の服用である。*H. pylori* 除菌療法の保険適用や衛生環境改善に伴う *H. pylori* 感染率の低下のため、*H. pylori* に起因する消化性潰瘍は徐々に減少していくと予想される一方で、低用量アスピリン/NSAIDs 起因性消化性潰瘍は増加傾向を示しており、今後はその対応が医療現場においてより一層重要となると考えられる。

特に、アスピリンは、当初解熱・消炎鎮痛薬として使用されていたが、その血小板凝集抑制作用により、低用量でも虚血性心疾患、脳血管疾患などの動脈血栓性疾患に対して再発抑制効果を有することが報告され^{1,2}、汎用され始めた。折りしも、高齢化社会の到来と相まって、使用頻度は急増し、国内における年間 (2005 年度) の使用者数は約 520 万人 (推計)³ にものぼる。このような低用量アスピリンの処方増加に伴い、低用量アスピリンの副作用である消化管粘膜傷害 (特に上部消化管)^{4,5} が診療上の問題としてクローズアップされ、適切な予防策の構築が必要となった。アスピリンによる胃粘膜傷害の発生機序としては、1) 胃粘膜への直接傷害、2)

シクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害を介した内因性プロスタグランジンの産生抑制 (合成阻害) の大きく二つが考えられている⁶。

低用量アスピリンの服用者は、非服用者に比べて消化管粘膜傷害が発生しやすく、低用量アスピリン服用者の約 1%~2% に消化管出血が^{7,8}、約 10%~20% に消化性潰瘍が^{9,10}、約 40%~60% にびらん性病変が^{9,10} 発症すると報告されている。また、消化性潰瘍やその合併症の危険因子としては、*H. pylori* 感染¹¹、潰瘍・潰瘍合併症の既往、消化管出血の既往、NSAIDs 又は選択的 COX-2 阻害薬の併用、高齢者 (特に 70 歳以上)、抗凝固薬の併用、重篤な併存疾患の合併などが指摘されている¹²。実際の医療現場では、突然の消化管出血で緊急入院に至るケースもあり、一旦出血すると低用量アスピリンの血小板凝集抑制作用のために、止血に難渋する場合も少なくない¹³。また、外国では、このような出血や穿孔が原因となって死亡に至ったケースが複数報告されている¹³。一方で、低用量アスピリンの投薬中止は、心血管イベントの再発につながる恐れがあり¹⁴、消化管粘膜傷害を回避するためであっても安易な休薬はできない状況である。

以上より、低用量アスピリンによる原疾患の治療を継続しつつ、低用量アスピリンの副作用である消化管粘膜傷害 (特に上部消化管出血) を予防することが臨床重要である。

1.5.1.2.2 低用量アスピリンによる上部消化管粘膜傷害に対する薬物治療

低用量アスピリンによる消化管粘膜傷害の発生には胃酸の存在が重要な役割を果たしており、損傷の程度は胃内酸度に依存している⁶。動物実験 (ラット) では、アスピリンは、胃内 pH が比較的低い条件下でのみ強い胃粘膜傷害を誘導することが確認されている¹⁵。臨床においても、低用量アスピリン投与で発症する胃粘膜傷害の程度は胃内 pH と逆相関 (胃内 pH が低い時、胃粘膜傷害が重症、胃内 pH が高い時、胃粘膜傷害が軽症) があることが報告されている¹⁶。したがって、低用量アスピリンによる消化管粘膜傷害の対策には、酸分泌抑制薬の投与が有効であり、中でも強力な胃酸分泌抑制作用を有する PPI については、既に外国に多数のエビデンスが存在し、近年国内からの報告も増えている。

外国におけるプロスペクティブ無作為化比較試験によると、低用量アスピリンに伴う出血性潰瘍の既往歴を有する患者に対して、オメプラゾール 20 mg (1 日 1 回) やエソメプラゾール 20 mg (1 日 1 回) を 6~12 ヶ月間投与した際の再出血率は 0%~0.9% であり、PPI の高い出血再発抑制効果が示されている^{17,18,19}。また、これらのエビデンスを基に、2008 年に米国の循環器系 2 学会 (AHA ; 米国心臓協会, ACCF ; 米国心臓財団) と消化器病学会 (ACG) が合同で、低用量アスピリンを含む抗血小板療法中と NSAIDs の使用に関するエキスパートコンセンサスを発表し²⁰、消化管傷害リスクの高い患者の消化管出血の予防に対して、PPI を併用することが推奨された。

消化性潰瘍に対する外国のエビデンスについては、潰瘍発症の高危険群である潰瘍の既往歴を有する症例を対象とした二次予防に関する無作為化比較試験の結果が報告されている。ランソプラゾール 30 mg (1 日 1 回) はプラセボに比べて潰瘍再発を有意に抑制し (12 ヶ月後 ; 1.6% vs 14.8%, $P = 0.008$)²¹、パントプラゾール 20 mg (1 日 1 回) は H_2 受容体拮抗剤であるファモチジン (1 回 40 mg を 1 日 2 回) に比べて、潰瘍再発を有意に抑制した (48 週後 ; 0% vs 12.3%, $P = 0.0031$)²²。また、消化性潰瘍の一次予防についても、エソメプラゾール²³ 及びファモチジン²⁴ がプラセボに有意に優れるとの報告がある。ただし、対象から潰瘍の既往歴を有する症例が完全には除外されておらず、一次予防に対する PPI 併用の意義については、今後更なる検討が必要な状況である。

国内では、胃潰瘍ガイドラインの適用と評価に関する研究班編集の「EBM に基づく胃潰瘍診療ガイドライン」第 2 版 (2007 年)²⁵ と日本消化器病学会編集の「消化性潰瘍診療ガイドライン」(2009 年)²⁶ が発刊されている。前者には「低用量アスピリン投与下での再発防止には PPI を用いる : グレード B」との記載があり、後者には「低用量アスピリンによる上部消化管出血の

再発抑制防止には除菌に加えて PPI の投与が有効である。」との診療指針が示されている。また、ランソプラゾール（1 日 1 回 15 mg）とエソメプラゾール（1 日 1 回 20 mg）の国内治験が実施され、現在は「低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」の保険適用が承認されている（それぞれ 2010 年 7 月、2012 年 6 月に承認）。いずれの試験結果も、約 12 ヶ月後における潰瘍再発率が PPI 群で約 2%～4%、対照群で約 20%～30%であり、日本人に対しても PPI の予防投薬で消化性潰瘍の再発リスクが有意に低減することが証明された^{11, 27}。

1.5.2 開発の経緯

本開発は、RPZ に「低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」の新しい効能・効果を取得するための承認事項一部変更承認申請である。

開発の経緯図を図 1.5.2-1 に示した。

品質	
製剤開発並びに規格及び試験方法	
安定性試験 製剤	
生物学的の同等性 溶出試験	
非臨床試験	
薬理 効力を裏付ける試験 (アスピリン胃潰瘍に対する作用)	
臨床試験	
臨床薬理	040 試験 (胃内 pH モニター)
第 2/3 相	308 試験 (二重盲検比較試験)
	309 試験 (長期投与試験)

図 1.5.2-1 開発の経緯図

[illegible]

なお、RPZ において、外国では本効能に関連する進行中の臨床試験はなく、承認を取得している国もない（2013 年 11 月現在）。

1.5.2.1 今回の承認申請に用いるデータパッケージ

(1)品質

今回の臨床第 2/3 相試験では、RPZ の用量を 5 mg と 10 mg に設定したことから、新たに RPZ 5 mg 錠を開発した (3.2.P 製剤)。

なお、RPZ 5 mg 錠は、既承認のパリエット錠 10 mg 錠に対し処方変更水準が■水準の半量製剤であり、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号）に従い溶出試験を実施し、溶出挙動の同等性を確認した。

(2)非臨床試験

効力を裏付ける試験として、ラットを用いたアスピリン胃潰瘍に対する RPZ の作用を検討した。

(3)臨床試験

臨床データパッケージを表 1.5.2-1 に示した。以下の 3 つの臨床試験を評価資料として提出する。

未承認製剤である RPZ 5 mg 錠の薬力学的効果（24 時間胃内 pH モニタリング検査）、薬物動態を明らかにするため、及び RPZ 5 mg/日、10 mg/日、20 mg/日、40 mg/日の薬力学的効果の関係性を検討するため、臨床薬理試験（040 試験）を実施した。

RPZ の低用量アスピリン投与患者に対する胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制効果を検討するため、臨床第 2/3 相二重盲検比較試験（308 試験）を、長期安全性を検討するため、臨床第 2/3 相長期投与試験（309 試験）を実施した。

表 1.5.2-1 本承認申請における臨床データパッケージ

試験区分	対象被験者	治験デザイン 及び対照薬の種類	投与量 投与方法 投与経路 投与期間	主要評価 項目	被験者数 (登録例)	添付 資料 番号
【評価資料】 臨床薬理試験 (040 試験)	健康成人男性	単施設 無作為化 オープン 4 剤 4 期クロスオーバー試験 対照薬なし	RPZ 5 mg 1 日 1 回 RPZ 10 mg 1 日 1 回 RPZ 20 mg 1 日 1 回 RPZ 40 mg 1 日 1 回 経口投与 5 日間	24 時間胃 内 pH モニ タリング	24 例	5.3.4.1.1
【評価資料】 第 2/3 相試験 (308 試験)	低用量アスピリン投 与中かつ胃潰瘍又は 十二指腸潰瘍の既往 歴を有する患者	多施設共同 無作為化 並行群間 二重盲検比較試験 テブレノン対照	RPZ 10 mg 1 日 1 回 RPZ 5 mg 1 日 1 回 テブレノン 50 mg 1 日 3 回 経口投与 24 週間	胃潰瘍又は 十二指腸潰 瘍の累積再 発率	472 例	5.3.5.1.1
【評価資料】 第 2/3 相試験 (309 試験)	308 試験の 24 週後内 視鏡検査にて潰瘍非 再発が確認できた患 者	多施設共同 無作為化 並行群間 オープン試験※ 対照薬なし	RPZ 10 mg 1 日 1 回 RPZ 5 mg 1 日 1 回 経口投与 28～52 週間	長期安全性	328 例	5.3.5.2.1

※308 試験の開鍵前までは二重盲検期間、308 試験の開鍵後は非盲検期間としたが、非盲検期間移行後においても、治験依頼者側担当者以外の治験関係者に対して、治療群の情報は開示しないこととした。なお、308 試験にてテブレノン群であった患者群は 309 試験において二重盲検を維持したまま、試験を実施した。

1.5.2.2 品質に関する試験の要約

1.5.2.2.1 規格及び試験方法

RPZ 5 mg 錠の規格及び試験方法は、実生産スケールで製造した本品 3 ロットの規格試験の結果、安定性試験の結果及び「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日 医薬審発第 568 号）を基に設定した。

1.5.2.2.2 安定性

RPZ 5 mg 錠の安定性試験（長期保存試験、加速試験及び苛酷試験）を「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603001 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」（平成 9 年 5 月 28 日 薬審第 422 号）に基づき実施した。

本品の市販包装形態（容器包装 100 錠、PTP 包装 100 錠及び PTP 包装 140 錠）において、加速試験（40°C/75%RH）を実施した結果、6 箇月間の保存において明確な品質の変化は認められず、全ての試験項目において規格に適合した。また、長期保存試験 12 箇月間の結果は、全ての試験項目においても規格に適合した。増加が認められた類縁物質の 1,4-ジヒドロキシベンゼン及び 2,4-ジヒドロキシベンゼンにおいては、統計解析を実施した。1,4-ジヒドロキシベンゼン及び 2,4-ジヒドロキシベンゼン規格に適合した。この結果から、RPZ 5 mg 錠の有効期間を室温保存で 36 箇月と設定した。

なお、長期保存試験（25°C/60%RH、36 箇月間）は 1,4-ジヒドロキシベンゼンである。

1.5.2.2.3 パリエット錠 5 mg とパリエット錠 10 mg の生物学的同等性（溶出試験）

RPZ 5 mg 錠はパリエット錠 10 mg の含量違い製剤であり、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）に基づく処方変更水準は 10% 水準に相当する。

RPZ 5 mg 錠とパリエット錠 10 mg（標準製剤）の溶出挙動の同等性は、2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要の項に示すとおり、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、(1) 日局溶出試験第 1 液（pH 1.2）／パドル法 50 rpm, (2) 薄めた McIlvaine 緩衝液（pH 6.0）／パドル法 50 rpm, (3) 日局溶出試験第 2 液（pH 6.8）／パドル法 50 rpm, (4) 薄めた McIlvaine 緩衝液（pH 6.0）／パドル法 100 rpm 及び (5) 0.01 mol/L リン酸水素二ナトリウムと 0.005 mol/L クエン酸を用いて調製した緩衝液（pH 6.0）／パドル法 50 rpm, の計 4 液種 5 条件で評価した。その結果、RPZ 5 mg 錠とパリエット錠 10 mg の溶出挙動は同等であることが確認された。

1.5.2.3 非臨床試験の要約

1.5.2.3.1 薬理

(1) アスピリン胃潰瘍に対する作用（P110566 試験）

ラットを用いたアスピリン胃潰瘍モデルにおいて、RPZ（0.1, 0.3, 1 及び 3 mg/kg）は十二指腸内投与により用量依存的に胃粘膜傷害の発生を抑制し、ED₅₀ 値は 0.12 mg/kg であった。ランソプラゾール（0.1, 0.3, 1 及び 3 mg/kg）の十二指腸内投与においても、同様の胃粘膜傷害の発生抑制作用が認められ、ED₅₀ 値は 0.20 mg/kg であった。

1.5.2.4 臨床試験の要約

1.5.2.4.1 臨床薬理試験（040 試験）

日本人健康成人男性（チトクローム P450 2C19 [CYP2C19] の遺伝子型に基づく homoEM, heteroEM, PM 各 8 例の計 24 例、*Helicobacter pylori* [*H. pylori*] 陰性）を対象として、RPZ 5, 10, 20, 40 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した際の薬力学的効果及び薬物動態を 4 剤 4 期クロスオーバー法にて検討する臨床薬理試験（040 試験）を実施した。

RPZ を 5 日間反復経口投与した際の投与第 1 日目及び 5 日目の血漿中 RPZ 濃度からモデルインディペンデント解析により薬物動態パラメータを算出した。PM の C_{max} 及び AUC_(0-t) は各用量において EM と比較して高値を示し、PM の t_{1/2} は EM と比較して延長した。投与量と C_{max} 及び AUC_(0-t) について視覚的に検討した結果、CYP2C19 遺伝子型に基づく EM 及び PM のいずれにおいても RPZ の C_{max} 及び AUC_(0-t) は 5~40 mg の範囲で概ね用量に比例した増加を示した。EM 及

び PM のいずれにおいても、投与第 1 日目と投与第 5 日目の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは類似しており、反復投与による蓄積は認められなかった。

同試験において、薬力学的効果を評価するために 24 時間胃内 pH モニタリングを行った。測定時間全体 (24 時間) に占める胃内 pH がそれぞれ 1~6 以上になる時間の割合をそれぞれの pH Holding time (%) として算出した。特に胃内 pH を 4 以上に維持することは、(1) 胃酸関連疾患におけるプロトンポンプ阻害剤 (proton pump inhibitor: PPI) の薬力学的効果及び臨床効果の指標 (pH4 Holding time : %) として最も汎用されていること、(2) アスピリン起因性胃粘膜傷害を防止できることから、主要薬力学パラメータとして提示した。

RPZ 投与前及び投与後第 5 日目における 24 時間 pH4 Holding time (%) は、EM, PM いずれにおいても投与後に pH4 Holding time (%) の上昇が認められ、その上昇の程度は 5~40 mg の範囲で用量依存的に上昇した。

1.5.2.4.2 臨床第 2/3 相二重盲検比較試験 (308 試験)

低用量アスピリン (81 mg/日又は 100 mg/日) の長期投与が必要で、かつ胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する患者を対象に、テプレノン群 (50 mg カプセル 1 日 3 回投与) を対照として、RPZ 5 mg 錠あるいは 10 mg 錠を 1 日 1 回 24 週間投与した際の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制効果及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、並行群間、二重盲検比較試験を実施した。登録された 472 例のうち、452 例 (RPZ 10 mg 群 151 例, RPZ 5 mg 群 150 例, テプレノン群 151 例) を内視鏡中央判定委員会に基づく FAS (中央判定 FAS) として、471 例 (RPZ 10 mg 群 157 例, RPZ 5 mg 群 156 例, テプレノン群 158 例) を安全性解析対象集団として採用した。

主要評価項目である投与 24 週後における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積再発率 (Kaplan-Meier 法を用いた推定値) は、RPZ 10 mg 群で 1.4%, RPZ 5 mg 群で 2.8%, テプレノン群で 21.7% であり、RPZ 10 mg 群及び RPZ 5 mg 群はともにテプレノン群と比較して有意に優れた潰瘍の再発抑制効果を示した (いずれも $P < 0.001$; Log-rank 検定)。また、ハザード比は、RPZ 10 mg 群で 0.05, RPZ 5 mg 群で 0.11 であり、RPZ 10 mg 群及び RPZ 5 mg 群はテプレノン群に比べて潰瘍の再発リスクをそれぞれ 95% 及び 89% 低減した。副次評価項目である上部消化管出血 (胃又は十二指腸の出血性潰瘍) の累積発症率 (Kaplan-Meier 法を用いた推定値) は、RPZ 10 mg 群で 0.0%, RPZ 5 mg 群で 0.0%, テプレノン群で 4.6% であり、RPZ 10 mg 群及び RPZ 5 mg 群はともにテプレノン群と比較して有意に優れた上部消化管出血の発症抑制効果を示した (いずれも $P = 0.001$; Log-rank 検定)。胃粘膜傷害及び十二指腸粘膜傷害 (Lanza score 改変) の悪化率 (投与前後の比較) は、RPZ 10 mg 群でそれぞれ 11.9%, 2.0%, RPZ 5 mg 群で 14.0%, 2.0%, テプレノン群で 41.1%, 15.9% であり、RPZ 10 mg 群及び RPZ 5 mg 群はともにテプレノン群と比較して有意に優れた胃粘膜傷害及び十二指腸粘膜傷害の悪化抑制効果を示した (いずれも $P < 0.001$; Fisher の正確検定)。逆流性食道炎の発症率は、RPZ 10 mg 群で 0.0%, RPZ 5 mg 群で 2.0%, テプレノン群で 8.6% であり、RPZ 10 mg 群及び RPZ 5 mg 群はともにテプレノン群と比較して有意に優れた逆流性食道炎の発症抑制効果を示した (それぞれ $P < 0.001$, $P = 0.018$; Fisher の正確検定)。上腹部症状のうち心窩部痛、胃もたれ、胸やけの悪化率 (投与前後の比較) は、RPZ 10 mg 群でそれぞれ 2.6%, 1.3%, 0.7%, RPZ 5 mg 群で 2.7%, 2.0%, 0.7%, テプレノン群で 10.6%, 8.6%, 12.6% であり、RPZ 10 mg 群及び RPZ 5 mg 群はともにテプレノン群と比較して有意に優れた悪化抑制効果を示した (心窩部痛; いずれも $P = 0.009$, 胃もたれ; それぞれ $P = 0.006$, $P = 0.018$, 胸やけ; いずれも $P < 0.001$; Fisher の正確検定)。

投与 24 週後までの有害事象発現率は、RPZ 10 mg 群で 58.0% (91/157 例), RPZ 5 mg 群で 54.5% (85/156 例), テプレノン群で 59.5% (94/158 例), 副作用発現率は、RPZ 10 mg 群で 8.9% (14/157 例), RPZ 5 mg 群で 4.5% (7/156 例), テプレノン群で 10.1% (16/158 例) であり、3 群間に明らかな違いは認められなかった。また、高齢者 (70 歳以上) や投与期間が長くなるに従

い (12 週以降), RPZ 10 mg 群及び RPZ 5 mg 群の有害事象や副作用の発現率が高くなることはなかった。さらに, 本治験に特有の有害事象も認められなかった。

治験中の死亡例は認められなかった。重篤な有害事象のうち, 2 例以上に発現した有害事象は, テプレノン群の「狭心症」(2 例) であり, RPZ 10 mg 群及び RPZ 5 mg 群に特定事象の複数発現は認められなかった。重篤な副作用は RPZ 10 mg 群の「急性胆嚢炎」1 例のみであった。

1.5.2.4.3 臨床第 2/3 相長期投与試験 (309 試験)

308 試験における 24 週後の内視鏡検査にて, 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非再発が確認された患者を対象に, RPZ 5 mg 錠あるいは 10 mg 錠を 1 日 1 回 28~52 週間投与した際の長期安全性を検討する多施設共同, 無作為化, 並行群間試験を実施した。308 試験で RPZ 5 mg 群, RPZ 10 mg 群に割り付けられた患者は, 本試験においても同じ投与群に割り付けられた (RPZ 長期継続投与群; 最大 76 週間投与)。308 試験でテプレノン群に割り付けられた患者は, 本試験では RPZ 5 mg 群あるいは RPZ 10 mg 群のいずれかに 1:1 の割合で無作為に割り付けられた (RPZ 新規投与群; 最大 52 週間投与)。

308 試験では 472 例が登録され, 420 例が試験を完了した。420 例のうち, 308 試験中の潰瘍再発例と 309 試験への非移行例を除く 328 例が 309 試験に登録された。解析対象集団としては, 308 試験又は 309 試験において, RPZ が割り付けられた 406 例のうち, 405 例 (RPZ 10 mg 群 204 例, RPZ 5 mg 群 201 例) を安全性解析対象集団として採用した。また, RPZ 長期継続投与群 314 例のうち, 301 例 (RPZ 10 mg 長期継続投与群 151 例, RPZ 5 mg 長期継続投与群 150 例) を中央判定 FAS-RPZ 長期継続投与群として, RPZ 新規投与群 92 例のうち, 91 例 (RPZ 10 mg 新規投与群 47 例, RPZ 5 mg 新規投与群 44 例) を中央判定 FAS-RPZ 新規投与群として採用した。

有害事象発現率は, RPZ 10 mg 群で 83.8% (171/204 例), RPZ 5 mg 群で 77.1% (155/201 例), 副作用発現率は, RPZ 10 mg 群で 13.7% (28/204 例), RPZ 5 mg 群で 8.0% (16/201 例) であった。RPZ 5 mg 群に比べて RPZ 10 mg 群の有害事象発現率が高いのは, 器官別大分類の胃腸障害の発現率の違いに起因していると考えられた。発現率が高かった (発現率 5%以上) 有害事象は, RPZ 10 mg 群で鼻咽頭炎 27.9% (57/204 例), 便秘及び下痢各 7.8% (16/204 例), 背部痛 6.4% (13/204 例), 湿疹 5.9% (12/204 例), RPZ 5 mg 群で鼻咽頭炎 31.8% (64/201 例), 挫傷及び背部痛各 7.0% (14/201 例), 下痢 5.5% (11/201 例), 上気道感染 5.0% (10/201 例) であった。発現率が 2%以上であった副作用は, RPZ 10 mg 群で認められた便秘 2.5% (5/204 例) のみであった。また, 高齢者 (70 歳以上) や投与期間が長くなるに従い, RPZ 10 mg 群及び RPZ 5 mg 群の有害事象や副作用の発現率が高くなることはなかった。さらに, 本治験に特有の有害事象も認められなかった。

RPZ 5 mg 群の 1 例 (0.5%) が自殺既遂により死亡した。自殺既遂と治験薬との因果関係は関連なしと判定された。重篤な有害事象発現率は, RPZ 10 mg 群で 14.7% (30/204 例), RPZ 5 mg 群で 16.4% (33/201 例) であった。重篤な有害事象のうち, 2 例以上に発現した有害事象は, RPZ 10 mg 群で「胃癌」(4 例), RPZ 5 mg 群で「狭心症」(3 例), 「白内障」及び「冠動脈再狭窄」(各 2 例) であった。重篤な副作用は RPZ 10 mg 群の「急性胆嚢炎」及び「胃腸出血」(各 1 例) であった。治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は, RPZ 10 mg 群で 8.8% (18/204 例), RPZ 5 mg 群で 8.0% (16/201 例) であった。甲状腺機能検査 (TSH, F-T₃, F-T₄) 及び血清ガストリン検査において, 臨床的に問題となる所見は認められなかった。

投与 76 週後における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積再発率 (Kaplan Meier 法を用いた推定値) は, RPZ 10 mg 長期継続投与群で 2.2%, RPZ 5 mg 長期継続投与群で 3.7% であった。投与 24 週までに潰瘍を再発した被験者は RPZ 10 mg 長期継続投与群で 2 例, RPZ 5 mg 長期継続投与群で 4 例であったのに対し, 投与 24 週後以降に潰瘍を再発した被験者は, RPZ 10 mg 長期継続投与群及び RPZ 5 mg 長期継続投与群でそれぞれ 1 例であり, 投与 52 週後以降に潰瘍を再発した被

験者は認められなかった。一方、RPZ 10 mg 新規投与群及び RPZ 5 mg 新規投与群では、治験期間を通して（投与 52 週まで）、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍を発症した被験者は認められなかった。また、上部消化管出血（胃又は十二指腸の出血性潰瘍）を発症した被験者は、RPZ 長期継続投与群及び RPZ 新規投与群のいずれにも認められなかった。同様に、RPZ 10 mg 又は 5 mg の長期投与により、胃粘膜傷害及び十二指腸粘膜傷害（Lanza score 改変）の悪化抑制効果、逆流性食道炎の発症抑制効果及び上腹部症状の悪化抑制効果が確認された。

1.5.3 まとめ

以上の非臨床試験及び臨床試験成績から、RPZ は胃酸分泌抑制作用を発揮することにより、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を抑制することが示された。また、RPZ と低用量アスピリンとの併用における安全性にも問題はなかった。

今回申請する効能又は効果（案）と用法及び用量（案）は以下のとおりである。

＜パリエット 錠5 mg, 同錠10 mgの場合＞

【效能·效果】(案)

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非びらん性胃食道逆流症、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制
下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

胃潰瘍，十二指腸潰瘍，胃 MALT リンパ腫，特発性血小板減少性紫斑病，早期胃癌に対する内視鏡の治療後胃，ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

【用法・用量】(案)

低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制
通常，成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回5 mgを1日1回経口投与するが，効果不十分の場合は1回10 mgを1日1回経口投与することができる。

※下線部が想定される追加内容

1.5.4 申請効能以外の臨床開発

RPZ に関する国内の臨床試験実施状況は以下のとおりである。

に 関 する 治 験 は 実 施

用法・用量を追加するため、PPI による治療（1 日 1 回投与）で効果不十分な逆流性食道炎患者（PPI 常用量抵抗性逆流性食道炎患者）に対する維持療法の治験（E3810-J081-311）を実施中であり、[redacted] [redacted] 相談「オーファン以外」（受付日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに [redacted] 実施、受付番号 [redacted]）を経て、試験を開始した。

なお、[]に対する臨床開発については、[]の終了後、[]相談「オープン以外」（受付日 20[]年[]月[]日、対面助言日 20[]年[]月[]日、受付番号[]）を実施し、[]である。

1.5.5 参考文献

- 1 Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86. Erratum in: *BMJ* 2002;324(7330):141.
- 2 Yasue H, Ogawa H, Tanaka H, Mivazaki S, Hattori R, Saito M, et al. Effects of aspirin and trapidil on

- cardiovascular events after acute myocardial infarction. Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS) Investigators. *Am J Cardiol.* 1999;83(9):1308-13.
- 3 厚生労働省医薬食品局.医薬品・医療機器等安全性情報No.224 平成18年5月
 - 4 岩切龍一. NSAIDsおよび低用量アスピリンと消化管障害. *日消誌.* 2009;106:1575-81.
 - 5 Nakayama M, Iwakiri R, Hara M, Ootani H, Shimoda R, Tsunada S, et al. Low-dose aspirin is a prominent cause of bleeding ulcers in patients who underwent emergency endoscopy. *J Gastroenterol.* 2009;44(9):912-8.
 - 6 竹内孝治. アスピリン・NSAIDs胃粘膜傷害の発症機序—動物実験からの推察. *医学のあゆみ.* 2012;243:941-46.
 - 7 Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ.* 2000;321(7270):1183-7.
 - 8 Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Arch Intern Med.* 2002;162(19):2197-202.
 - 9 Yeomans ND, Lanis AI, Talley NJ, Thomson AB, Daneshjoo R, Eriksson B, et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(9):795-801.
 - 10 Nema H, Kato M, Katsurada T, Nozaki Y, Yotsukura A, Yoshida I, et al. Endoscopic survey of low-dose-aspirin-induced gastroduodenal mucosal injuries in patients with ischemic heart disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23 Suppl 2:S234-6.
 - 11 Sugano K, Matsumoto Y, Itabashi T, Abe S, Sakaki N, Ashida K, et al. Lansoprazole for secondary prevention of gastric or duodenal ulcers associated with long-term low-dose aspirin therapy: results of a prospective, multicenter, double-blind, randomized, double-dummy, active-controlled trial. *J Gastroenterol.* 2011;46(6):724-35.
 - 12 Lanis A, Scheiman J. Low-dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention and treatment. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(1):163-73.
 - 13 稲葉知己. V-4 アスピリンによる消化管傷害—アスピリンによる消化管傷害の病院コホート調査から. In: 坂本長逸 編集. *薬剤性消化管傷害 NSAIDs・アスピリンをめぐるエビデンスとプラクティス.* 東京:南江堂; 2009. p.72-6.
 - 14 Sung JJ, Lau JY, Ching JY, Wu JC, Lee YT, Chiu PW, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;152(1):1-9.
 - 15 Rowe PH, Starlinger MJ, Kasdon E, Hollands MJ, Silen W. Parenteral aspirin and sodium salicylate are equally injurious to the rat gastric mucosa. *Gastroenterology.* 1987;93(4):863-71.
 - 16 Nishino M, Sugimoto M, Kodaira C, Yamade M, Shirai N, Ikuma M, et al. Relationship between low-dose aspirin-induced gastric mucosal injury and intragastric pH in healthy volunteers. *Dig Dis Sci.* 2010;55(6):1627-36.
 - 17 Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med.* 2001;344(13):967-73.
 - 18 Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med.* 2005;352(3):238-44.
 - 19 Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hung WK, Loo CK, et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol.*

- 2006;4(7):860-5.
- 20 Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(11):2890-907.
 - 21 Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med.* 2002;346(26):2033-8.
 - 22 Ng FH, Wong SY, Lam KF, Chu WM, Chan P, Ling YH, et al. Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions. *Gastroenterology.* 2010;138(1):82-8.
 - 23 Yeomans N, Lanas A, Labenz J, van Zanten SV, van Rensburg C, Rácz I, et al. Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(10):2465-73.
 - 24 Taha AS, McCloskey C, Prasad R, Bezlyak V. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9684):119-25.
 - 25 胃潰瘍ガイドラインの適用と評価に関する研究班 編集. 第2部 胃潰瘍診療ガイドライン-解説-7.NSAID潰瘍. In: 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. p.101-6.
 - 26 日本消化器病学会 編集. 4.薬物性潰瘍 低用量アスピリン (LDA) . In: 消化性潰瘍診療ガイドライン. 東京: 南江堂; 2009. p.100-4.
 - 27 ネキシウムカプセル 10 mg, 20 mg添付文書

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認・許可状況

表 1.6.1-1 に RPZ の 2013 年 11 月現在の各国での承認・許可、販売状況を示した（承認国数：103，販売国数：69）。なお、2014 年 8 月現在、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効能・効果について、承認を取得した国はなく、XXXXXXXXXX。また、これまでに安全性を理由に承認取り消し又は発売中止になった国はない。

表 1.6.1-1 RPZ の全世界の承認・許可、販売状況

国名	承認日	発売状況
米国	1999 年 8 月 19 日 (20 mg)	○
カナダ	2001 年 5 月 7 日	○
オーストリア	1998 年 11 月 12 日	○
ベルギー	1999 年 2 月 1 日	○
ブルガリア	2000 年 6 月 6 日 (20 mg)	○
キプロス	2000 年 6 月 20 日	○
デンマーク	1998 年 11 月 26 日	－
エストニア	2000 年 4 月 26 日	－
フィンランド	1999 年 2 月 1 日	○
フランス	1998 年 11 月 25 日	○
ドイツ	1998 年 11 月 11 日	○
ギリシャ	1998 年 11 月 11 日 (20 mg)	－
ハンガリー	2000 年 8 月 10 日	○
アイスランド	2001 年 1 月 16 日	○
アイルランド	1998 年 10 月 30 日	○
イタリア	1999 年 3 月 3 日	○
リトアニア	1999 年 10 月 8 日	○
ルクセンブルク	1998 年 11 月 11 日	○
マルタ	1999 年 10 月 25 日	○
オランダ	1998 年 12 月 8 日	○
ノルウェー	2005 年 2 月 21 日	－
ポーランド	2000 年 5 月 10 日	－
ポルトガル	1999 年 3 月 16 日	○
ルーマニア	2001 年 5 月 29 日	－
スロバキア	2000 年 7 月 19 日	－
スペイン	1999 年 7 月 1 日 (20 mg) 2001 年 11 月 6 日 (10 mg)	○
スウェーデン	1999 年 1 月 28 日	○
英国	1998 年 5 月 8 日	○
アルバニア	2002 年 12 月 16 日	－
アルメニア	2002 年 12 月 3 日	－

○：発売している，－：発売していない

表 1.6.1-1 RPZ の全世界の承認・許可、販売状況（続き）

国名	承認日	発売状況
アゼルバイジャン	2009 年 11 月 10 日	－
ベラルーシ	2002 年 4 月 3 日	○
グルジア	2001 年 12 月 17 日 (10 mg) 2006 年 12 月 28 日 (20 mg)	－
カザフスタン	2002 年 10 月 21 日	－
ロシア	2000 年 4 月 24 日	○
スイス	1999 年 6 月 24 日	○
タジキスタン	2007 年 2 月 15 日	－
トルコ	2002 年 10 月 7 日	○
トルクメニスタン	2002 年 10 月 8 日 (10 mg) 2002 年 12 月 30 日 (20 mg)	－
ウクライナ	1999 年 12 月 24 日 (20 mg) 2005 年 1 月 25 日 (10 mg)	○
ウズベキスタン	2002 年 8 月 9 日	－
アルゼンチン	1998 年 12 月 4 日	－
アルバ	2000 年 2 月 1 日 (20 mg) 2002 年 6 月 12 日 (10 mg)	○
ボリビア	2003 年 1 月	－
ブラジル	1999 年 4 月 16 日 (10 mg, 20 mg)	○
チリ	2000 年 6 月 5 日 (20 mg)	－
コロンビア	2000 年 4 月 24 日 (20 mg)	○
コスタリカ	1999 年 8 月 3 日 (20 mg) 2002 年 7 月 16 日 (10 mg)	○
キュラソー	2000 年 6 月 7 日 (20 mg) 2002 年 9 月 11 日 (10 mg)	○
ドミニカ共和国	1999 年 6 月 29 日	○
エクアドル	2002 年 10 月 28 日 (20 mg) 2003 年 1 月 19 日 (10 mg)	○
エルサルバドル	2000 年 2 月 2 日 (20 mg) 2002 年 7 月 1 日 (10 mg)	○
グアテマラ	1999 年 7 月 28 日 (20 mg) 2002 年 2 月 20 日 (10 mg)	○
ハイチ	1999 年 7 月 19 日 (10 mg, 20 mg)	○
ホンジュラス	2000 年 2 月 14 日 (20 mg) 2002 年 11 月 11 日 (10 mg)	○
ジャマイカ	1999 年 10 月 13 日 (20 mg) 2002 年 3 月 18 日 (10 mg)	○
メキシコ	1998 年 10 月 16 日 (10 mg, 20 mg)	○
ニカラグア	2001 年 2 月 2 日 (20 mg) 2002 年 2 月 16 日 (10 mg)	－

○：発売している，－：発売していない

表 1.6.1-1 RPZ の全世界の承認・許可、販売状況（続き）

国名	承認日	発売状況
パナマ	2000 年 5 月 12 日 (20 mg) 2003 年 11 月 17 日 (10 mg)	○
パラグアイ	1999 年 12 月 2 日	－
ペルー	1999 年 7 月 19 日	－
トリニダードトバゴ	1999 年 8 月 1 日 (20 mg) 2002 年 3 月 28 日 (10 mg)	○
ウルグアイ	1999 年 6 月 16 日	－
ベネズエラ	2000 年 1 月 31 日 (10 mg, 20 mg)	○
エジプト	2001 年 5 月 8 日	－
ガーナ	1999 年 12 月 31 日	－
ケニア	2000 年 2 月 28 日	－
南アフリカ	2000 年 2 月 24 日 (20 mg) 2000 年 3 月 31 日 (10 mg)	－
スーダン	2001 年 2 月 15 日	－
ジンバブエ	1999 年 5 月 25 日 (20 mg)	－
バングラディシュ	2001 年 6 月 18 日	－
カンボジア	2007 年 1 月 2 日 (20 mg) 2007 年 1 月 17 日 (10 mg)	○
中国	2000 年 2 月 3 日	○
香港	1999 年 6 月 8 日	○
インド	2005 年 5 月 24 日	○
インドネシア	2000 年 5 月 1 日	○
ラオス	2004 年 1 月 22 日 (10 mg)	○
マカオ	1999 年 10 月 21 日	○
マレーシア	1999 年 10 月 28 日	○
ミャンマー	1999 年 10 月 4 日	○
パキスタン	2002 年 8 月 12 日	－
フィリピン	1999 年 6 月 8 日	○
シンガポール	1999 年 11 月 29 日	○
韓国	2000 年 2 月 21 日 (10 mg) 2000 年 7 月 14 日 (20 mg)	○
台湾	2000 年 2 月 9 日	○
タイ	1999 年 3 月 8 日	○
ベトナム	2000 年 10 月 27 日	○
オーストラリア	2000 年 10 月 31 日	○
ニュージーランド	2000 年 5 月 24 日	－
バーレーン	2000 年 2 月 15 日	○
イラン	2010 年 10 月 18 日	○
イラク	2001 年 3 月 14 日	○

○：発売している，－：発売していない

表 1.6.1-1 RPZ の全世界の承認・許可、販売状況（続き）

国名	承認日	発売状況
イスラエル	2002 年 4 月	－
ヨルダン	2000 年 10 月 8 日	－
クウェート	2000 年 10 月	－
レバノン	2001 年 6 月 27 日	○
リビア	不明	○
北イエメン	2002 年 5 月 13 日	○
オマーン	2002 年 1 月 22 日	○
カタール	2000 年 2 月 19 日	○
サウジアラビア	2007 年 2 月 18 日	○
アラブ首長国連邦	2000 年 6 月 19 日	○
日本	1997 年 10 月 14 日	○

○：発売している， －：発売していない

1.6.2 外国における添付文書

米国及び英国の RPZ の添付文書について、和訳を表 1.6.2-1 及び表 1.6.2-2 に記載するとともに、原文を添付した。また、企業中核データシート (CCDS) を添付した。

表 1.6.2-1 米国における添付文書

国名	米国		
販売名	ACIPHEX 錠 ACIPHEX Sprinkle カプセル		
承認年月日	1999 年 8 月 19 日		
剤形, 含量	20 mg 錠 5 mg カプセル: 青/白の 2 号カプセル 10 mg カプセル: 黄/白の 2 号カプセル		
効能・効果	成人のびらん型又は潰瘍型胃食道逆流症(erosive or ulcerative GERD) 成人のびらん型又は潰瘍型胃食道逆流症の維持療法 (erosive or ulcerative GERD Maintenance) 成人の症候性胃食道逆流症 (symptomatic GERD) 成人の十二指腸潰瘍 成人の十二指腸潰瘍の再発リスクを軽減するための <i>H. pylori</i> 除菌 成人の Zollinger-Ellison 症候群等の病理学的異常による過酸分泌状態の治療 12 歳以上の青年期患者における症候性胃食道逆流症患者の短期療法 1-11 歳の小児患者における胃食道逆流症		
用法・用量	成人のびらん型又は潰瘍型胃食道逆流症(erosive or ulcerative GERD): 通常, 成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 日 1 回 20 mg を 4~8 週間経口投与する。8 週間投与で治癒しない場合は, さらに 8 週間投与することができる。		
	成人のびらん型又は潰瘍型胃食道逆流症の維持療法 (erosive or ulcerative GERD Maintenance): 通常, 成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 日 1 回 20 mg を経口投与する。なお, 本治療法については, 12 ヶ月を超える比較臨床試験は実施されていない。		
	成人の症候性胃食道逆流症 (symptomatic GERD): 通常, 成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 日 1 回 20 mg を 4 週間経口投与する。4 週間の投与で症状が完全に改善しない場合は, さらに継続投与することができる。		
	成人の十二指腸潰瘍: 通常, 成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 日 1 回 20 mg を朝食後に経口投与する。なお, 通常 4 週間までの投与とする。大抵の場合は 4 週間以内に治癒するが, 効果不十分の場合は必要に応じてさらに継続投与することができる。		
	成人の十二指腸潰瘍の再発リスクを軽減するための <i>H. pylori</i> 除菌: 3 剤の処方		
	ラベプラゾールナトリウム	20 mg	1 日 2 回, 7 日間
	アモキシシリン	1000 mg	1 日 2 回, 7 日間
	クラリスロマイシン	500 mg	1 日 2 回, 7 日間
	3 剤は, 1 日 2 回, 朝食時と夕食時に投与すること。7 日間毎日, 投与することが重要である。		
	成人の Zollinger-Ellison 症候群等の病理学的異常による過酸分泌状態の治療: 病理学的異常による過酸分泌状態の患者には, 患者ごとに投与量が異なる。通常, 成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 日 1 回 60 mg より経口投与する。投与量は患者ごとに必要に応じて調節し, 治療に必要な期間中は継続して投与すること。100 mg を 1 日 1 回あるいは 60 mg を 1 日 2 回投与したり, 最長 1 年間にわたって継続投与している場合もある。		
	12 歳以上の青年期患者における胃食道逆流症患者の短期療法: 8 週間を上限にラベプラゾールナトリウムとして 1 日 1 回 20 mg を経口投与する。		
	1-11 歳の小児患者における胃食道逆流症: 1-11 歳の小児患者における胃食道逆流症には, ACIPHEX Sprinkle カプセルを体重に応じて投与する。体重 15 kg 未満の場合は 12 週間を上限にラベプラゾールナトリウムとして 1 日 1 回 5 mg を経口投与し, 効果不十分の場合には 10 mg に増量することができる。体重 15 kg 以上の場合は 12 週間を上限にラベプラゾールナトリウムとして 1 日 1 回 10 mg を経口投与する。		
	高齢者, 腎障害患者, 肝障害患者への投与: 高齢者, 腎障害患者, 軽度ないし中等度の肝障害患者において用量を調節する必要はない。軽度ないし中等度の肝機能低下の患者に本剤を投与すると, 暴露量が増加し, 消失が遅延した。高度の肝機能低下の患者に本剤を投与した臨床成績がないため, これらの患者には慎重に投与すること。		

表 1.6.2-1 米国における添付文書（続き）

用法・用量 (続き)	投与方法：		
	剤形	対象患者	指示
	錠	成人 12 歳以上の青年期患者	本剤の服用にあたっては、嚙んだり、砕いたり、分割せずに、のみくだすように注意すること。本剤は食事の有無にかかわらず服用することができる。
用法・用量 (続き)	カプセル	1-11 歳の小児患者	食前 30 分に投与すること。 嚙んだり、砕いたりしないこと。カプセルを開き、少量の柔らかい食物（例：アップルソース、果物又は野菜をベースとするベビーフード、ヨーグルト）にふりかけるか、又は少量の液体（例：粉ミルク、アップルジュース、電解質溶液）に混ぜること。調製から 15 分以内に投与すること。調製する食物又は飲料は室温又はそれ以下の温度とすること。調製したものを保存しないこと。
使用上の注意	【禁 忌】 本剤は、ラベプラゾールナトリウム、ペンズイミダゾール誘導体あるいは本製剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に投与しないこと。 抗生剤（クラリスロマイシン及びアモキシシリン）と併用する際の禁忌については、抗生剤の添付文書「禁忌」の項を参照すること。		
	【警 告】 胃の悪性病変の存在：本剤の投与により症状が改善しても、胃の悪性病変の存在の可能性を排除しないこと。 胃食道逆流症（GERD）が治療した患者に、最長 40 ヶ月まで本剤を投与し、定期的に胃生検を行って経過観察した。<i>H. pylori</i> 陰性患者（221/326 例）では、胃粘膜に臨床的に重要な病理変化はみられなかった。投与開始前に <i>H. pylori</i> 陽性であった患者（105/326 例）では、胃体部に軽度ないし中等度の炎症、胃幽門部に中等度の炎症が見られた。胃体部に軽度の感染あるいは炎症のある患者では、中等度の病変に移行、一方、投与前に中等度の病変の患者では、変化しない傾向がみられた。胃幽門部に中等度の感染あるいは炎症のある患者の場合も、病変の程度は変化しなかった。投与前は 8%の患者に胃体部萎縮、15%の患者に胃幽門部腺萎縮が見られ、投与後では 15%の患者に胃体部腺萎縮、11%の患者に胃幽門部萎縮が見られた。約 4%の患者に、追跡検査期間中に腸上皮化生が見られたが、共通した変化ではなかった。 ワルファリンとの併用：本剤とワルファリンの相互作用に関して、患者において十分には評価されていない。プロトンポンプ阻害剤とワルファリンを併用投与した患者では、INR（国際標準化プロトロンビン比）及びプロトロンビン時間が増加することが報告されている。INR 及びプロトロンビン時間の増加は、異常出血さらには死亡を引き起こす可能性がある。プロトンポンプ阻害剤とワルファリンを併用投与した患者では、INR 及びプロトロンビン時間の増加について経過観察する必要があるだろう。 クロストリジウム・ディフィシルによる下痢：プロトンポンプインヒビターは、特に入院患者でクロストリジウム・ディフィシルによる下痢のリスク増加に関連することが複数の観察研究から示唆されている。改善がみられない下痢には本診断を考慮すること。 PPI による治療は最小用量、最短期間とすることが適切である。 クロストリジウム・ディフィシルによる下痢（CDAD）として報告されているものは、ほとんどが抗生剤との併用によるものである。抗生剤（クラリスロマイシン及びアモキシシリン）との併用に特化した追加情報に関しては、抗生剤の添付文書「警告」の項を参照すること。 骨折：プロトンポンプ阻害剤の投与に伴って骨粗鬆症性の股関節骨折、手関節骨折、脊椎骨折のリスク増大が複数の観察研究で報告されている。特に、高用量（1 日複数回）投与及び（1 年以上の）長期投与を受けた患者で骨折のリスクが高かった。プロトンポンプ阻害剤は、患者の容態に応じて可能な限り低用量、短期間で使用するべきである。患者に骨粗鬆症性骨折のリスクがある場合は、確立された治療指針に従って管理すること。 低マグネシウム血症：プロトンポンプ阻害剤を 3 ヶ月以上投与した患者では、まれに症候性及び無症候性の低マグネシウム血症が報告されており、その多くは治療開始から 1 年後に発症している。重篤な有害事象の報告例は、テタニー、不整脈、けいれんである。ほとんどの場合、低マグネシウム血症の治療ではマグネシウム補充及びプロトンポンプ阻害剤の中止が必要になる。 本剤による治療の長期化が予想される場合、又はジゴキシンや低マグネシウム血症の原因となり得る薬（例えば利尿薬）などの薬剤と併用する場合には、医療従事者はプロトンポンプ阻害剤の投与開始前及び定期的にマグネシウム濃度を監視することを検討する。 メトトレキサートとの併用：いくつかの文献によれば、プロトンポンプ阻害剤とメトトレキサート（主として高用量、メトトレキサート処方情報を参照）の併用により、メトトレキサート及び／又はその代謝物の血清中濃度が上昇、遅延し、メトトレキサート中毒に至るおそれがある。高用量メトトレキサートを投与する際には、一部の患者においてプロトンポンプ阻害剤の一時的な中断を検討する。		

表 1.6.2-1 米国における添付文書（続き）

使用上の注意 (続き)	【副作用】 本剤はこれまで世界中で実施された、種々の投与量及び投与期間の第 2 相及び第 3 相試験において、2900 例以上の患者に投与された。臨床試験は様々な条件下にて実施されることから、本剤を用いた試験中にて観察された副作用の発現率は類薬を用いた試験における発現率と直接比較することはできない。又、必ずしも実際の治療における副作用の発現率を反映するものではない。 臨床試験における事象： 成人 1064 例を対象として 8 週間を上限とした本剤の投与結果は次のとおりであった。 これらの試験はびらん又は潰瘍性胃食道逆流症（GERD）、十二指腸潰瘍及び胃潰瘍の患者を対象とした、プラセボ対照及び実薬対照の試験であった。 平均年齢は 53 歳（18-89 歳）で、男女比率はおおよそ男性 60%、女性 40%であり、人種構成比は白人 86%、アフリカ系アメリカ人 8%、アジア人 2%、その他 5%であった。大部分の患者に、本剤 10 mg、20 mg 又は 40 mg/日のいずれかを投与した。 北米及び欧州の短期治療の対照試験において、本剤投与群患者（1064 例）の 2%以上に発現し、プラセボ投与群（89 例）よりも高頻度で認められた副作用（本剤投与群 vs プラセボ投与群）は、腹痛（3% vs 1%）、咽頭炎（3% vs 1%）、鼓腸（3% vs 1%）、感染（2% vs 1%）及び便秘（2% vs 1%）であった。 3 つの長期維持療法試験（合計 740 例）において、患者の 54%以上に 6 ヶ月間、33%以上に 12 ヶ月間本剤を投与した。そのうち、本剤 10 mg を 247 例（33%）、20 mg を 241 例（31%）、プラセボを 169 例（23%）、オメプラゾールを 83 例（11%）に投与した。 維持療法試験の安全性は、短期治療試験と同様の結果であった。 上記の基準（2%以上の患者で発現し、プラセボより高頻度）に該当しないが本剤との因果関係の可能性が否定できない有害事象は、頭痛、腹痛、下痢、口内乾燥、めまい、末梢浮腫、肝酵素増加、肝炎、肝性脳症、筋痛、関節痛であった。 アモキシシリン及びクラリスロマイシンとの併用療法：ラベプラゾールナトリウムとアモキシシリン及びクラリスロマイシンを併用投与した臨床試験において、当該併用療法（RAC）に特異的な副作用は観察されなかった。 米国の多施設共同試験において、7 日間あるいは 10 日間の RAC 併用療法を受けた患者で最も多く報告された薬剤に関連した副作用は、下痢（8%、7%）及び味覚異常（6%、10%）であった。 薬剤の併用に起因する臨床的に重要な臨床検査値異常は認められなかった。 抗生剤（アモキシシリン又はクラリスロマイシン）との併用による副作用又は臨床検査値異常に関する追加情報は、抗生剤の添付文書「副作用」の項を参照すること。 小児 症候性 GERD 又は内視鏡陽性 GERD と認められた 12~16 歳の患者を対象とした多施設共同非盲検試験における副作用の結果は、成人患者の場合と同様であった。本剤との因果関係に関係なく患者 111 例の 2%以上に認められた有害事象は、頭痛（9.9%）、下痢（4.5%）、吐き気（4.5%）、嘔吐（3.6%）、腹痛（3.6%）であった。患者の 2%以上に認められたその他の有害事象は、頭痛（5.4%）及び悪心（1.8%）であった。これらの試験で報告された有害事象は全て、成人を対象とした試験で報告されている。 内視鏡陽性 GERD と認められた 1~11 歳の患者 127 例を対象とした多施設共同無作為化並行群間二重盲検試験では、体重 15 kg 未満の場合にはラベプラゾール 1 日 5 mg 又は 10 mg、体重 15 kg 以上の場合にはラベプラゾール 1 日 10 mg 又は 20 mg が投与された。この試験では、投与期間が 36 週間にわたった患者もいた。患者 127 例の 5%以上に認められた有害事象は、腹痛（5%）、下痢（5%）、頭痛（3.6%）であった。この試験で報告された有害事象は全て、青年期患者及び成人を対象とした試験で報告されている。 製造販売後に報告された副作用：市販後報告されている副作用は、突然死、昏睡、高アンモニア血症、黄疸、横紋筋融解、失見当識、譫妄、アナフィラキシー、血管浮腫、中毒性表皮壊死融解症、スティーブンス・ジョンソン症候群、多形紅斑、間質性肺炎、間質性腎炎、TSH 増加、骨折、低マグネシウム血症である。 これらの副作用は自発報告によるもので、その頻度や本剤との関連性は必ずしも明確ではない。その他に無顆粒球症、溶血性貧血、白血球減少症、汎血球減少症、血小板減少症が報告されている。 ワルファリンと併用投与した患者において、プロトロンビン時間/INR の増加が報告されている。 【相互作用】 CYP450 の代謝を受ける薬剤：本剤は肝代謝酵素チトクローム P450（CYP450）により代謝される。健康成人の試験において、本剤と CYP450 により代謝される他の薬剤との間に臨床的に重要な相互作用はみられなかった。すなわち、本剤とワルファリン及びテオフィリン（単回経口投与）、本剤とジアゼパム（単回静注）、本剤とフェニトイン（単回静注+補足的な経口投与）に相互作用は認められなかった。本剤と CYP450 で代謝される他の薬剤との相互作用に関して、患者では検討されていない。 ワルファリン：本剤も含めてプロトンポンプ阻害剤とワルファリンを併用投与した患者では、INR 及びプロトロンビン時間が増加することが報告されている。INR 及びプロトロンビン時間の増加は、異常出血さらには死亡を引き起こす可能性がある。
----------------	--

表 1.6.2-1 米国における添付文書（続き）

使用上の注意 （続き）	シクロスポリン：ヒト肝臓マイクロゾームを使用した <i>in vitro</i> 試験において、本剤はシクロスポリンの代謝を阻害し、その IC₅₀ 値は 62 μmol/L であった。この濃度は本剤 20 mg を健康人に 14 日間投与した際の C_{max} の 50 倍以上に相当する。本剤の阻害は、同等濃度のオメプラゾール投与時と同程度であった。 胃内 pH に依存して吸収される薬剤：本剤は持続的に胃酸分泌を抑制する。強力な胃酸分泌抑制作用を有する本剤と、胃内 pH に依存して吸収される薬剤との間に相互作用を起こす可能性がある。健康成人において本剤（1 日 1 回 20 mg）との併用投与により、ケトコナゾールの生物学的利用率（BA）が 30% 低下し、ジゴキシンの AUC、C_{max} がそれぞれ 19%、29% 上昇することが報告されている。したがって、本剤とこれらの薬剤との併用に際しては、患者の注意深い観察が必要とされる。本剤と制酸剤の併用により、血漿中ラベプラゾール濃度には臨床的に重要な変化はみられなかった。 CYP2C19 の代謝を受ける薬剤：CYP2C19 の遺伝子型別における本剤の体内動態を検討した日本における臨床試験（n=6、各遺伝子型）において、本剤は extensive metabolizer（EM）患者に比較して poor metabolizer（PM）患者で強い胃酸分泌抑制作用を示した。この成績は、PM では血漿中ラベプラゾール濃度がより高いことによるものと考えられる。本剤と CYP2C19 により代謝される薬剤との相互作用が、EM と PM の間で差が見られるかどうかについては検討されていない。 クラリスロマイシンとの併用：ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン及びクラリスロマイシンの併用投与により、ラベプラゾール及び 14-ヒドロキシクラリスロマイシンの血漿中濃度が上昇した。クラリスロマイシンとピモジドあるいはシサプリドとの併用投与は禁忌である。 メトトレキサート：プロトンポンプ阻害剤とメトトレキサート（主として高用量、メトトレキサート処方情報を参照）の併用により、メトトレキサート及び/又はその代謝物ヒドロキシメトトレキサートの血清中濃度が上昇、遅延するおそれがあることを示唆する症例報告、母集団薬物動態研究、レトロスペクティブ解析がある。ただし、プロトンポンプ阻害剤とメトトレキサートの相互作用に関する本格的な研究は行われていない。 クロピドグレル：健康成人ではラベプラゾールとクロピドグレルの併用により、クロピドグレルの活性代謝物への暴露に関して臨床的意義のある影響は見られていない。本剤を承認用量内でクロピドグレルと併用する際には、クロピドグレルの用量調整を行わない必要がある。 【特別な患者集団への投与】 妊娠：催奇形性、妊娠カテゴリーB： リスクの要約 妊娠中の女性における適切にコントロールされた臨床試験は実施されていない。動物の生殖毒性試験の成績から、ラット、ウサギではヒトの GERD の推奨用量における暴露量のそれぞれ 13 倍、8 倍の投与で、本剤による催奇形性に関する影響は認められなかった。必ずしもヒトにおける薬物の影響を予測できるとは限らないために、妊娠中は明らかに必要とする場合にのみ本剤を使用すべきである。 動物データ ラットに最高 50 mg/kg/日の静脈内投与（血漿中ラベプラゾール濃度の AUC は 11.8 μg·hr/mL、ヒトの GERD の推奨用量における暴露量の約 13 倍）、及びウサギに最高 30 mg/kg/日の静脈内投与（血漿中ラベプラゾール濃度の AUC は 7.3 μg·hr/mL、ヒトの GERD の推奨用量による暴露量の約 8 倍）による催奇形性試験の結果、本剤による生殖能及び胎児への有害な影響は認められなかった。 妊娠後期及び授乳期の雌ラットに 400 mg/kg/日（mg/m²にて換算すると臨床用量の約 195 倍）を投与した結果、出生児の体重増加が抑制された。 授乳婦への投与：ラベプラゾールのヒト乳汁中への移行に関しては不明である。しかし、ラットにおいてラベプラゾールは乳汁中に移行する。乳汁中には多種類の薬剤が移行し、また本剤による授乳児への影響も否定できないことから、母親に対する薬剤の必要性を考慮して、授乳を中止するか、本剤の使用を中止するかを決定すること。 小児等への投与： 12 歳以上の青年期症候性 GERD 患者 多施設共同無作為化非盲検比較試験において、12～16 歳で臨床的に症候性 GERD と認められた又はその疑いのある患者、内視鏡陽性 GERD と認められた患者 111 例を本剤 10 mg/日群と 20 mg/日群に無作為に割りつけ最長 8 週間投与し、その安全性及び有効性を検討した。副作用については成人と同様の結果であった。患者の 2% 以上で認められた有害事象は、頭痛（5.4%）及び悪心（1.8%）であった。これらの試験で報告された有害事象は全て、成人において報告されたものである。 1 歳以上 11 歳以下の小児症候性 GERD 患者 1 歳以上 11 歳以下の小児 GERD 患者における使用は、内視鏡的 GERD と認められた 1～11 歳の患者 127 例を対象とした多施設共同無作為化並行群間二重盲検試験により支持される。体重 6.0 kg 以上 14.9 kg 以下の場合にはラベプラゾール 1 日 5 mg 又は 10 mg、体重 15 kg 以上の場合にはラベプラゾール 1 日 10 mg 又は 20 mg がそれぞれスプリングルカプセルを用いて投与された。12 週のラベプラゾール投与により、81% の患者において食道粘膜の治癒が内視鏡的に確認された。12 週の投与で治癒が確認された患者に対し、さらに 24 週の投与を継続した結果、90% の患者で 36 週目における治癒の維持が確認された。しかし、有効性評価のための事前検討は行われていない。また、プラセボ群を設定しておらず、36 週の有効性維持については評価されていない。この試験で報告された有害事象は全て、青年期患者及び成人を対象とした試験で報告されている。
----------------	--

表 1.6.2-1 米国における添付文書（続き）

使用上の注意 （続き）	1 ヶ月以上 11 ヶ月以下の乳児症候性 GERD 患者 実施された臨床試験は 1 歳未満の患者へのスプリンクルカプセルによる GERD 治療を支持するものではない。 症候性 GERD, 又は内視鏡的 GERD と認められた 1 ヶ月以上 11 ヶ月以下の小児を対象とした多施設共同無作為化プラセボ対照治療中止試験では, 2 期最大 8 週の治療が行われた。第 1 期（非盲検）では, 344 例がスプリンクルカプセル 10 mg の最大 3 週の投与を受けた。第 1 期で臨床反応が認められた患者が無作為化二重盲検の第 2 期へ移行した。268 例がスプリンクルカプセル 5 mg 又は 10 mg の投与を受けた。 本試験は逆流の頻度や年齢, 体重から算出した Z 値に基づく有効性を示したものではない。患者の投与群に関わらず 5%以上で認められ, プラセボ群よりも高頻度で認められた有害事象は発熱（7%）及び血清ガストリン値上昇（5%）であった。この試験で報告された有害事象は全て, 青年期患者及び成人を対象とした試験で報告されている。 生後 1 ヶ月未満の新生児, 及び妊娠 44 週未満での早産児 新生児に対してスプリンクルカプセルによる GERD 治療を行うことは推奨しない。これは, 酸分泌抑制持続のリスクと新生児に対する安全性及び有効性が確立されていないことに基づく。 高齢者への投与：本剤の臨床試験における全患者の 19%が 65 歳以上, 4%が 75 歳以上であった。これら的高齢者患者と若年患者の間に, 安全性及び有効性の成績に差異は認められず, その他に報告されている臨床成績においても高齢と若年の患者間に反応性の違いは認められていない。しかし, 高齢者の中には高い感受性を示す患者が存在する可能性を除外できない。 性差：十二指腸潰瘍及びびらん型食道炎の治療率は, 男女同等であった。副作用及び臨床検査値の異常変動の発現率に, 性別の違いはみられなかった。 【過量投与】 過量投与の管理に関する考え方は常に新しくなっているため, いかなる薬剤についても最新の過量投与管理法を立てるために中毒事故管理センターと連絡をとることが望ましい。本剤の極端な過量投与の報告はない。本剤を誤って過量投与した例が 7 例報告されている。これらの過量投与の最高用量は 80 mg であった。いずれの過量投与例も臨床的徴候あるいは症状はみられなかった。Zollinger-Ellison 症候群患者では最高 120 mg を 1 日 1 回投与された。本剤に特異的な解毒剤は知られていない。本剤はタンパク質と強固に結合するために, 透析によって容易に取り除くことはできない。過量投与の場合には, 処置は対症療法的になされること。 本剤の単回経口投与による致死量は, マウス及びラットにおいてそれぞれ 786 mg/kg, 1024 mg/kg であった。イヌでは, 2000 mg/kg の単回経口投与によっても致死に至らなかった。急性毒性試験における主な症状は, マウス及びラットでは自発運動の低下, 粗大呼吸, 側臥/腹臥姿勢及び痙攣であり, イヌでは水溶性下痢, 振戦, 痙攣及び昏睡であった。
引用した添付文書の作成日：2013 年 11 月	

表 1.6.2-2 英国における添付文書

国名	英国
販売名	Pariet
承認年月日	1998 年 5 月 8 日
剤形, 含量	10 mg 錠: 桃色のフィルムコート錠 (腸溶錠) 20 mg 錠: 黄色のフィルムコート錠 (腸溶錠)
含量	10 mg 錠, 20 mg 錠
効能・効果	活動性十二指腸潰瘍 活動性良性胃潰瘍 症候性びらん型又は潰瘍型の胃食道逆流症 (GORD) 胃食道逆流症の維持療法 (GORD Maintenance) 中等度ないし高度の胃食道逆流症の症状の治療 (symptomatic GORD) Zollinger-Ellison 症候群 適切な抗菌薬との併用療法による消化性潰瘍患者の <i>H. pylori</i> 除菌
用法・用量	活動性十二指腸潰瘍: 通常, 成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 日 1 回 20 mg を朝, 経口投与する。通常 4 週間以内に治癒するが, 効果不十分の場合はさらに 4 週間投与することができる。 活動性良性胃潰瘍: 通常, 成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 日 1 回 20 mg を, 朝, 経口投与する。通常 6 週間以内に治癒するが, 効果不十分の場合はさらに 6 週間投与することができる。 びらん型又は潰瘍型の胃食道逆流症 (GORD): 通常, 成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 日 1 回 20 mg を 4 週から 8 週間経口投与する。 胃食道逆流症の維持療法 (GORD Maintenance): 長期維持療法として, 患者の反応によりラベプラゾールナトリウムとして 1 日 1 回 10 mg 又は 20 mg を経口投与する。 症候性胃食道逆流症 (symptomatic GORD): 食道炎のない患者には, ラベプラゾールナトリウムとして 1 日 1 回 10 mg を経口投与する。4 週間投与により効果不十分の場合は, さらに継続して投与すること。症状が緩解した後は, 引き続き必要とされる時に 10 mg を 1 日 1 回投与するというオンデマンド療法により, 症状の調節を行うことができる。 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 日 1 回 60 mg を経口投与する。投与量は患者ごとに必要に応じて, 120 mg/日まで増量できる。1 日の 1 回の投与量は最高 100 mg であり, 60 mg を 2 回に分けて 120 mg を投与することもできる。治療は, 臨床的に必要とされる限り継続すること。 <i>H. pylori</i> の除菌: 通常, 下記の併用投与を 7 日間行う。 ラベプラゾールナトリウム 20 mg, クラリスロマイシン 500 mg 及びアモキシシリン 1 g をそれぞれ 1 日 2 回投与する。 本剤の 1 日 1 回投与は, 朝食前の午前中が望ましい。本剤の効果は投与時刻及び食事の影響を受けないが, このような処方により服用率が向上すると思われる。 本剤は, 服用にあたっては, 嚥んだり, 砕いたりせずに, 飲みくだすように注意すること。 <腎臓・肝臓障害>: 腎臓・肝臓障害を有する患者に用量の調節は不要である。 <小児>: 小児における使用経験はないので, 通常は小児に使用しない。
使用上の注意	【禁忌】 本剤は, ラベプラゾールナトリウム, 及びその製剤に用いられた賦型剤に対して過敏症の既往のある患者, 妊婦, 授乳婦には禁忌である。 【警告及び使用上の注意】 本剤の投与が胃癌あるいは食道癌による症状を隠蔽することがある。そのために, 悪性でないことを確認のうえ投与を開始すること。 本剤を長期間投与 (特に 1 年以上) する場合は定期的な観察を行うこと。 他のプロトンポンプ阻害剤又は置換ベンズイミダゾール誘導体との交差性過敏症のリスクは否定できない。 本剤は嚥んだり砕いたりせずに, 飲みくだすこと。 小児における使用経験はないので, 小児には使用しないことが望ましい。 製造販売後調査において, 血液疾患 (血小板減少症, 好中球減少症) が認められている。原因が特定されない大部分の症例において, 合併症もなく本剤の投与中止後に消失した。 臨床試験中に肝酵素異常が認められており, 承認販売後も同様の報告がある。 軽度又は中等度の肝臓障害を有する患者では, 年齢・性別を一致させた健康人との比較試験において, 薬剤に関連する安全性上の問題はみられなかった。しかし, 高度の肝臓障害を有する患者での治療にパリエットを使用した臨床成績はないことから, このような患者に本剤を初めて投与する場合は注意を払うこと。 本剤とアタザナビルとの併用は望ましくない。 本剤をはじめとするプロトンポンプ阻害剤の投与により, サルモネラ菌, カンピロバクター, クロストリジウム・ディフィシルなどによる胃腸感染症のリスクが高まるおそれがある。 主に高齢者, 又はリスク因子のある患者において, プロトンポンプ阻害剤の特に高用量, 1 年を超える長期の投与が股関節・手関節・脊椎骨折のリスクを若干増加させる可能性がある。観察研究から, プロトンポンプ阻害

表 1.6.2-2 英国における添付文書（続き）

使用上の注意 (続き)	剤は骨折のリスクを 10-40%増加させることが示唆されており、このリスク増加は他のリスク因子による可能性もある。骨粗鬆症リスクのある患者はガイドラインに従い治療を受けるとともに、十分なビタミン D 及びカルシウムを摂取すること。 本剤をはじめとするプロトンポンプ阻害剤の投与を 3 ヶ月以上、多くの場合数年にわたり受けた患者において、重篤な低マグネシウム血症が報告されている。例えば疲労、テタニー、せん妄、けいれん、めまい、心室性不整脈といったものが低マグネシウム血症の重篤な兆候として引き起こされるが、これらは潜行性に始まり、見過ごされてしまう可能性がある。多くの場合、低マグネシウム血症はマグネシウムの補充とプロトンポンプ阻害剤の中止により改善する。 プロトンポンプ阻害剤の長期投与、又はジゴキシンや低マグネシウム血症を引き起こす可能性のある薬剤（例：利尿剤）の併用が予想される患者に対しては、プロトンポンプ阻害剤開始前及び開始後は定期的に、血中マグネシウム値の測定を行うこと。 【相互作用】 本剤は強力で持続的な胃酸分泌抑制作用を示す。吸収が胃内 pH に依存する化合物と本剤との間に相互作用の可能性が考えられる。健康成人において本剤とケトコナゾールあるいはイトラコナゾールとの併用により、これら抗真菌薬の血漿中濃度が低下するかもしれない。したがって、もしケトコナゾールあるいはイトラコナゾールと本剤を併用する時には、用量を調節する必要があるかどうかを検討するために、患者ごとに観察することが望ましい。 臨床試験で制酸剤は本剤と併用投与され、薬物相互作用試験では本剤と制酸剤の相互作用は認められなかった。健康成人に対してオメプラゾール（1 日 1 回 40 mg）とアタザナビル 300 mg 及びリトナビル 100 mg を併用投与したところ、また、同様にランソプラゾール（1 日 1 回 60 mg）とアタザナビル 400 mg を併用投与したところ、アタザナビルの暴露量が低下した。これは、アタザナビルは pH 依存的に吸収されるためと考えられる。 未検証ではあるが、他のプロトンポンプ阻害剤でも同様の結果が予想されるため、本剤を含むプロトンポンプ阻害剤とアタザナビルとの併用は避けるべきである。 【妊婦、授乳婦等への投与】 妊婦への投与： ヒトの妊娠における本剤の安全性に関する成績はない。 ラットとウサギを用いた生殖毒性試験の結果、ラットで低濃度の胎児-胎盤移行が認められたが、本剤による受精能の障害及び胎児に対する影響は認められていない。 本剤は、妊娠中は禁忌である。 授乳婦への投与： 本剤がヒト母乳中に移行するかどうかは明らかでない。授乳中の女性での試験は実施されていないが、ラットでは乳汁中に本剤が移行することが報告されている。したがって、授乳中の女性への投与は避けること。 【運転能力又は機械の操作能力への影響】 薬理作用及び副作用の特徴から、本剤が自動車の運転及び機械操作に障害を及ぼす可能性は低いと考えられる。しかし、もし眠気により注意力が損なわれることがあれば自動車の運転や複雑な機械操作は避けることが望ましい。 【副作用】 本剤の臨床試験において最も多くみられた副作用は、頭痛、下痢、腹痛、無力症、鼓腸、発疹及び口内乾燥であった。臨床試験中に認められた副作用の大半は、軽度又は中等度であり、一過性のものであった。 臨床試験及び製造販売後調査において、高頻度の一般的な副作用（1%<発現率<10%）は、感染、不眠症、頭痛、浮動性めまい、咳嗽、咽頭炎、鼻炎、下痢、嘔吐、悪心、腹痛、便秘、鼓腸、背部痛、無力症、インフルエンザ様疾患であった。 低頻度の副作用（0.1%<発現率<1%）として、神経過敏、傾眠、気管支炎、副鼻腔炎、消化不良、口内乾燥、おくび、発疹、紅斑、筋痛、下肢痙攣、関節痛、股関節・手関節・脊椎骨折、尿路感染、胸痛、悪寒、発熱、肝酵素上昇がみられた。 稀な副作用（0.01%<発現率<0.1%）は、好中球減少症、白血球減少症、血小板減少症、白血球増加症、過敏症、食欲不振、うつ病、視覚障害、胃炎、口内炎、味覚障害、肝炎、黄疸、肝性脳症、そう痒症、発汗、水疱反応、間質性腎炎、体重増加がみられた。 ごく稀な副作用（発現率<0.01%）は、多形紅斑、中毒性表皮壊死融解症及びスティーブンス・ジョンソン症候群であった。 頻度不明の副作用は、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、混乱、末梢浮腫、女性化乳房であった。 【過量投与】 これまでに故意又は偶発的に過量投与されたことはほとんどない。1 日あたり 60 mg の 2 回投与あるいは 160 mg の 1 回投与を超える報告はない。薬剤の影響は一般的に小さく、既知の副作用の範囲内であり、投与中止により回復した。本剤に特異的な解毒剤は知られていない。本剤は非常に強くタンパク質と結合するために、透析によっては除去できない。他の過量投与の場合と同様に、処置は対症療法的に行うこと。
引用した添付文書の作成日：2013 年 3 月	

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use ACIPHEX safely and effectively. See full prescribing information for ACIPHEX.

ACIPHEX® (rabeprazole sodium) Delayed-Release Tablets, for oral use
ACIPHEX® Sprinkle™ (rabeprazole sodium) Delayed-Release Capsules, for oral use

Initial U.S. Approval: 1999

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage, Pediatric Patients (1.8)	03/2013
Dosage and Administration, Pediatric Patients (2.8)	03/2013
Warnings and Precautions, <i>Clostridium difficile</i> associated diarrhea (5.3)	10/2012
Warnings and Precautions, Concomitant use of ACIPHEX with Methotrexate (5.6)	05/2012

INDICATIONS AND USAGE

ACIPHEX is a proton-pump inhibitor (PPI) indicated in adults for:

- Healing of Erosive or Ulcerative Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) (1.1)
- Maintenance of Healing of Erosive or Ulcerative GERD (1.2)
- Treatment of Symptomatic GERD (1.3)
- Healing of Duodenal Ulcers (1.4)
- *Helicobacter pylori* Eradication to Reduce the Risk of Duodenal Ulcer Recurrence (1.5)
- Treatment of Pathological Hypersecretory Conditions, Including Zollinger-Ellison Syndrome (1.6)

In adolescent patients 12 years of age and older for:

- Short-term treatment of Symptomatic GERD (1.7)

In pediatric patients 1 to 11 years of age for:

- Treatment of GERD (1.8)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

ACIPHEX Delayed-Release Tablets should be swallowed whole. The tablets should not be chewed, crushed or split (2.10).

ACIPHEX Sprinkle Delayed-Release Capsules should be opened and the granule contents sprinkled on a spoonful of soft food or liquid (e.g. apple sauce). Whole dose should be taken within 15 minutes of being sprinkled. The granules should not be chewed or crushed. Dose should be taken 30 minutes before a meal (2.10).

Healing of Erosive or Ulcerative Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) (2.1)	20 mg once daily
Maintenance of Healing of Erosive or Ulcerative GERD (2.2)	20 mg once daily
Treatment of Symptomatic GERD in Adults (2.3)	20 mg once daily
Healing of Duodenal Ulcers (2.4)	20 mg once daily after morning meal
<i>Helicobacter pylori</i> Eradication to Reduce the Risk of Duodenal Ulcer Recurrence (2.5)	
Three Drug Regimen:	
ACIPHEX 20 mg	<i>All three medications should be taken twice daily with morning and evening meals for 7 days</i>
Amoxicillin 1000 mg	
Clarithromycin 500 mg	

Treatment of Pathological Hypersecretory Conditions, Including Zollinger-Ellison Syndrome (2.6)	Starting dose 60 mg once daily then adjust to patient needs
Treatment of Symptomatic GERD in Adolescents 12 Years of Age and Older (2.7)	20 mg once daily
Treatment of GERD in 1 to 11 Year Olds (2.8)	Less than 15 kg: 5 mg once daily (<i>with the option to increase to 10 mg once daily</i>) 15 kg or greater: 10 mg once daily

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Delayed-Release Tablets: 20 mg (3)
- Delayed-Release Capsules: 5 mg and 10 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

- History of hypersensitivity to rabeprazole (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Symptomatic response to therapy with rabeprazole does not preclude the presence of gastric malignancy (5.1)
- Use with warfarin: monitor for increases in INR and prothrombin time (5.2)
- PPI therapy may be associated with increased risk of *Clostridium difficile* associated diarrhea (5.3)
- Bone fracture: Long-term and multiple daily dose PPI therapy may be associated with an increased risk for osteoporosis-related fractures of the hip, wrist, or spine (5.4)
- Hypomagnesemia has been reported rarely with prolonged treatment with PPIs (5.5)

ADVERSE REACTIONS

- In the adult studies (4 to 8 weeks), adverse reactions that occurred at a rate greater than 2% and greater than placebo included pain, pharyngitis, flatulence, infection and constipation (6.1).
- In studies of pediatric and adolescent patients (ages 1 to 16 years, and up to 36 weeks exposure) adverse reactions that occurred at a rate of ≥5% of patients included abdominal pain, diarrhea and headache (6.1).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Eisai Inc. at 1-888-274-2378 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

DRUG INTERACTIONS

- Increased INR and prothrombin times have been reported with concomitant use with warfarin. Patients need to be monitored (7.2)
- Rabeprazole has been shown to inhibit cyclosporine metabolism *in vitro* (7.3)
- ACIPHEX inhibits gastric acid secretion and may interfere with the absorption of drugs where gastric pH is an important determinant of bioavailability (e.g., ketoconazole, iron salts and digoxin) (7.4)
- ACIPHEX may reduce the plasma levels of atazanavir (7.4)
- Methotrexate: ACIPHEX may increase serum level of methotrexate (7.7)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Studies conducted do not support the use of ACIPHEX or the treatment of GERD in pediatric patients younger than 1 year of age (8.4).
- The safety and efficacy of ACIPHEX for the other adult indications have not been established for pediatric patients (8.4).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide

Revised: November 2013

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Healing of Erosive or Ulcerative GERD in Adults
- 1.2 Maintenance of Healing of Erosive or Ulcerative GERD in Adults
- 1.3 Treatment of Symptomatic GERD in Adults
- 1.4 Healing of Duodenal Ulcers in Adults
- 1.5 *Helicobacter pylori* Eradication to Reduce the Risk of Duodenal Ulcer Recurrence in Adults
- 1.6 Treatment of Pathological Hypersecretory Conditions, Including Zollinger-Ellison Syndrome in Adults
- 1.7 Short-term Treatment of Symptomatic GERD in Adolescent Patients 12 Years of Age and Older
- 1.8 Treatment of GERD in Pediatric Patients 1 to 11 Years of Age

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Healing of Erosive or Ulcerative GERD in Adults
- 2.2 Maintenance of Healing of Erosive or Ulcerative GERD in Adults
- 2.3 Treatment of Symptomatic GERD in Adults
- 2.4 Healing of Duodenal Ulcers in Adults
- 2.5 *Helicobacter pylori* Eradication to Reduce the Risk of Duodenal Ulcer Recurrence in Adults
- 2.6 Treatment of Pathological Hypersecretory Conditions, Including Zollinger-Ellison Syndrome in Adults
- 2.7 Short-term Treatment of Symptomatic GERD in Adolescent Patients 12 Years of Age and Older
- 2.8 Treatment of GERD in Pediatric Patients 1 to 11 Years of Age
- 2.9 Elderly, Renal and Hepatic Impaired Patients
- 2.10 Administration Recommendations

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**4 CONTRAINDICATIONS****5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- 5.1 Presence of Gastric Malignancy
- 5.2 Concomitant Use with Warfarin
- 5.3 *Clostridium difficile* Associated Diarrhea
- 5.4 Bone Fracture
- 5.5 Hypomagnesemia
- 5.6 Concomitant Use of ACIPHEX with Methotrexate

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Studies Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Drugs metabolized by CYP450
- 7.2 Warfarin
- 7.3 Cyclosporine
- 7.4 Compounds Dependent on Gastric pH for Absorption
- 7.5 Drugs Metabolized by CYP2C19
- 7.6 Combined Administration with Clarithromycin
- 7.7 Methotrexate
- 7.8 Clopidogrel

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Gender

10 OVERDOSAGE**11 DESCRIPTION****12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Healing of Erosive or Ulcerative GERD in Adults
- 14.2 Long-term Maintenance of Healing of Erosive or Ulcerative GERD in Adults
- 14.3 Treatment of Symptomatic GERD in Adults
- 14.4 Healing of Duodenal Ulcers in Adults
- 14.5 *Helicobacter pylori* Eradication in Patients with Peptic Ulcer Disease or Symptomatic Non-Ulcer Disease in Adults
- 14.6 Pathological Hypersecretory Conditions, Including Zollinger-Ellison Syndrome
- 14.7 Pediatric GERD

15 REFERENCES**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING****17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Healing of Erosive or Ulcerative GERD in Adults

ACIPHEX is indicated for short-term (4 to 8 weeks) treatment in the healing and symptomatic relief of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease (GERD). For those patients who have not healed after 8 weeks of treatment, an additional 8-week course of ACIPHEX may be considered.

1.2 Maintenance of Healing of Erosive or Ulcerative GERD in Adults

ACIPHEX is indicated for maintaining healing and reduction in relapse rates of heartburn symptoms in patients with erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease (GERD Maintenance). Controlled studies do not extend beyond 12 months.

1.3 Treatment of Symptomatic GERD in Adults

ACIPHEX is indicated for the treatment of daytime and nighttime heartburn and other symptoms associated with GERD in adults.

1.4 Healing of Duodenal Ulcers in Adults

ACIPHEX is indicated for short-term (up to four weeks) treatment in the healing and symptomatic relief of duodenal ulcers. Most patients heal within four weeks.

1.5 *Helicobacter pylori* Eradication to Reduce the Risk of Duodenal Ulcer Recurrence in Adults

ACIPHEX in combination with amoxicillin and clarithromycin as a three drug regimen, is indicated for the treatment of patients with *H. pylori* infection and duodenal ulcer disease (active or history within the past 5 years) to eradicate *H. pylori*. Eradication of *H. pylori* has been shown to reduce the risk of duodenal ulcer recurrence [see *Clinical Studies* (14.5) and *Dosage and Administration* (2.5)].

In patients who fail therapy, susceptibility testing should be done. If resistance to clarithromycin is demonstrated or susceptibility testing is not possible, alternative antimicrobial therapy should be instituted [see *Clinical Pharmacology* (12.2) and the clarithromycin package insert, *Clinical Pharmacology* (12.2)].

1.6 Treatment of Pathological Hypersecretory Conditions, Including Zollinger-Ellison Syndrome in Adults

ACIPHEX is indicated for the long-term treatment of pathological hypersecretory conditions, including Zollinger-Ellison syndrome.

1.7 Short-term Treatment of Symptomatic GERD in Adolescent Patients 12 Years of Age and Older

ACIPHEX is indicated for the treatment of symptomatic GERD in adolescents 12 years of age and above for up to 8 weeks.

1.8 Treatment of GERD in Pediatric Patients 1 to 11 Years of Age

ACIPHEX is indicated for treatment of GERD in children 1 to 11 years of age for up to 12 weeks.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Healing of Erosive or Ulcerative GERD in Adults

The recommended adult oral dose is one ACIPHEX 20 mg Delayed-Release tablet to be taken once daily for four to eight weeks [see *Indications and Usage* (1.1)]. For those patients who have not healed after 8 weeks of treatment, an additional 8-week course of ACIPHEX may be considered.

2.2 Maintenance of Healing of Erosive or Ulcerative GERD in Adults

The recommended adult oral dose is one ACIPHEX 20 mg Delayed-Release tablet to be taken once daily [see *Indications and Usage* (1.2)].

2.3 Treatment of Symptomatic GERD in Adults

The recommended adult oral dose is one ACIPHEX 20 mg Delayed-Release tablet to be taken once daily for 4 weeks [see *Indications and Usage* (1.3)]. If symptoms do not resolve completely after 4 weeks, an additional course of treatment may be considered. The recommended adolescent dosing is one ACIPHEX 20 mg Delayed-Release tablet to be taken once daily for 8 weeks.

2.4 Healing of Duodenal Ulcers in Adults

The recommended adult oral dose is one ACIPHEX 20 mg Delayed-Release tablet to be taken once daily after the morning meal for a period up to four weeks [see *Indications and Usage* (1.5)]. Most patients with duodenal ulcer

heal within four weeks. A few patients may require additional therapy to achieve healing.

2.5 *Helicobacter pylori* Eradication to Reduce the Risk of Duodenal Ulcer Recurrence in Adults

TABLE 1

THREE DRUG REGIMEN^a

ACIPHEX Delayed-Release Tablet	20 mg	Twice Daily for 7 Days
Amoxicillin	1000 mg	Twice Daily for 7 Days
Clarithromycin	500 mg	Twice Daily for 7 Days

All three medications should be taken twice daily with the morning and evening meals.

^a It is important that patients comply with the full 7-day regimen [see *Clinical Studies* (14.5)].

2.6 Treatment of Pathological Hypersecretory Conditions, Including Zollinger-Ellison Syndrome in Adults

The dosage of ACIPHEX in patients with pathologic hypersecretory conditions varies with the individual patient. The recommended adult oral starting dose is 60 mg once daily. Doses should be adjusted to individual patient needs and should continue for as long as clinically indicated. Some patients may require divided doses. Doses up to 100 mg QD and 60 mg BID have been administered. Some patients with Zollinger-Ellison syndrome have been treated continuously with ACIPHEX for up to one year.

2.7 Short-term Treatment of Symptomatic GERD in Adolescent Patients 12 Years of Age and Older

The recommended oral dose for adolescents 12 years of age and older is one 20 mg Delayed-Release Tablet once daily for up to 8 weeks [see *Use in Specific Populations* (8.4) and *Clinical Studies* (14.7)].

2.8 Treatment of GERD in Pediatric Patients 1 to 11 Years of Age

The recommended dosage of ACIPHEX Sprinkle for pediatric patients 1 to 11 years of age by body weight is:

- Less than 15 kg: 5 mg once daily for up to 12 weeks with the option to increase to 10 mg if inadequate response [see *Clinical Studies* (14.7)].
- 15 kg or more: 10 mg once daily for up to 12 weeks [see *Clinical Studies* (14.7)].

2.9 Elderly, Renal and Hepatic Impaired Patients

No dosage adjustment is necessary in elderly patients, in patients with renal disease or in patients with mild to moderate hepatic impairment. Administration of rabeprazole to patients with mild to moderate liver impairment resulted in increased exposure and decreased elimination. Due to the lack of clinical data on rabeprazole in patients with severe hepatic impairment, caution should be exercised in those patients.

2.10 Administration Recommendations

TABLE 2

Administration Recommendations

Formulation	Population	Instructions
Delayed-Release Tablet	Adults and adolescents 12 years of age and older	Swallow tablets whole. Do not chew, crush or split tablets. Tablets can be taken with or without food.
Delayed-Release Capsule	Pediatric patients 1 to 11 years of age	The dose should be taken 30 minutes before a meal. The granules should not be chewed or crushed. Open capsule and sprinkle entire contents on a small amount of soft food (e.g. applesauce, fruit or vegetable based baby food, or yogurt) or empty contents into a small amount of liquid (e.g. infant formula, apple juice, or pediatric electrolyte solution). The whole dose

		should be taken within 15 minutes of preparation.
		Food or liquid should be at or below room temperature. Do not store mixture for future use.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

ACIPHEX Delayed-Release Tablets are provided in strength of 20 mg.

ACIPHEX Sprinkle Delayed-Release Capsules are provided in strengths of 5 and 10 mg. The 5 mg strength is a transparent blue and opaque white No. 2 capsule. The cap of the capsule is imprinted with “↑” and the body is imprinted with “ACX 5mg”. The 10 mg strength is a transparent yellow and opaque white No. 2 capsule. The cap of the capsule is imprinted with “↑” and the body is imprinted with “ACX 10mg”.

4 CONTRAINDICATIONS

Rabeprazole is contraindicated in patients with known hypersensitivity to rabeprazole, substituted benzimidazoles or to any component of the formulation.

For information about contraindications of antibacterial agents (clarithromycin and amoxicillin) indicated in combination with ACIPHEX, refer to the *Contraindications* section of their package inserts.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Presence of Gastric Malignancy

Symptomatic response to therapy with rabeprazole does not preclude the presence of gastric malignancy.

Patients with healed GERD were treated for up to 40 months with rabeprazole and monitored with serial gastric biopsies. Patients without *H. pylori* infection (221 of 326 patients) had no clinically important pathologic changes in the gastric mucosa. Patients with *H. pylori* infection at baseline (105 of 326 patients) had mild or moderate inflammation in the gastric body or mild inflammation in the gastric antrum. Patients with mild grades of infection or inflammation in the gastric body tended to change to moderate, whereas those graded moderate at baseline tended to remain stable. Patients with mild grades of infection or inflammation in the gastric antrum tended to remain stable. At baseline 8% of patients had atrophy of glands in the gastric body and 15% had atrophy in the gastric antrum. At endpoint, 15% of patients had atrophy of glands in the gastric body and 11% had atrophy in the gastric antrum. Approximately 4% of patients had intestinal metaplasia at some point during follow-up, but no consistent changes were seen.

5.2 Concomitant Use with Warfarin

Steady state interactions of rabeprazole and warfarin have not been adequately evaluated in patients. There have been reports of increased INR and prothrombin time in patients receiving a proton pump inhibitor and warfarin concomitantly. Increases in INR and prothrombin time may lead to abnormal bleeding and even death. Patients treated with a proton pump inhibitor and warfarin concomitantly may need to be monitored for increases in INR and prothrombin time.

5.3 *Clostridium difficile* Associated Diarrhea

Published observational studies suggest that PPI therapy like ACIPHEX may be associated with an increased risk of *Clostridium difficile* associated diarrhea, especially in hospitalized patients. This diagnosis should be considered for diarrhea that does not improve [see *Adverse Reactions* (6.2)].

Patients should use the lowest dose and shortest duration of PPI therapy appropriate to the condition being treated.

Clostridium difficile associated diarrhea (CDAD) has been reported with use of nearly all antibacterial agents. For more information specific to antibacterial agents (clarithromycin and amoxicillin) indicated for use in combination with ACIPHEX, refer to *Warnings* and *Precautions* sections of those package inserts.

5.4 Bone Fracture

Several published observational studies in adults suggest that PPI therapy may be associated with an increased risk for osteoporosis-related fractures of the hip, wrist, or spine. The risk of fracture was increased in patients who received high-dose, defined as multiple daily doses, and long-term PPI therapy (a year or longer). Patients should use the lowest dose and shortest duration of PPI therapy appropriate to the condition being treated. Patients at risk for osteoporosis-related fractures should be managed according to

established treatment guidelines [see *Dosage and Administration* (2) and *Adverse Reactions* (6.2)].

5.5 Hypomagnesemia

Hypomagnesemia, symptomatic and asymptomatic, has been reported rarely in patients treated with PPIs for at least three months, in most cases after a year of therapy. Serious adverse events include tetany, arrhythmias, and seizures. In most patients, treatment of hypomagnesemia required magnesium replacement and discontinuation of the PPI.

For patients expected to be on prolonged treatment or who take PPIs with medications such as digoxin or drugs that may cause hypomagnesemia (e.g., diuretics), healthcare professionals may consider monitoring magnesium levels prior to initiation of PPI treatment and periodically [see *Adverse Reactions* (6.2)].

5.6 Concomitant Use of ACIPHEX with Methotrexate

Literature suggests that concomitant use of PPIs with methotrexate (primarily at high dose; see *methotrexate prescribing information*) may elevate and prolong serum levels of methotrexate and/or its metabolite, possibly leading to methotrexate toxicities. In high-dose methotrexate administration, a temporary withdrawal of the PPI may be considered in some patients [see *Drug Interactions* (7.7)].

6 ADVERSE REACTIONS

Worldwide, over 2900 patients have been treated with rabeprazole in Phase II-III clinical trials involving various dosages and durations of treatment.

Because clinical trials are conducted under varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

6.1 Clinical Studies Experience

Adults

The data described below reflect exposure to ACIPHEX in 1064 adult patients exposed for up to 8 weeks. The studies were primarily placebo- and active-controlled trials in adult patients with Erosive or Ulcerative Gastroesophageal Reflux Disease (GERD), Duodenal Ulcers and Gastric Ulcers. The population had a mean age of 53 years (range 18-89 years) and had a ratio of approximately 60% male: 40% female. The racial distribution was 86% Caucasian, 8% African American, 2% Asian and 5% other. Most patients received either 10 mg, 20 mg or 40 mg/day of ACIPHEX.

An analysis of adverse reactions appearing in $\geq 2\%$ of ACIPHEX patients (n=1064) and with a greater frequency than placebo (n=89) in controlled North American and European acute treatment trials, revealed the following adverse reactions: pain (3% vs. 1%), pharyngitis (3% vs. 2%), flatulence (3% vs. 1%), infection (2% vs. 1%), and constipation (2% vs. 1%).

Three long-term maintenance studies consisted of a total of 740 adult patients; at least 54% of adult patients were exposed to rabeprazole for 6 months and at least 33% were exposed for 12 months. Of the 740 adult patients, 247 (33%) and 241 (33%) patients received 10 mg and 20 mg of ACIPHEX, respectively, while 169 (23%) patients received placebo and 83 (11%) received omeprazole.

The safety profile of rabeprazole in the maintenance studies in adults was consistent with what was observed in the acute studies.

Other adverse reactions seen in controlled clinical trials, which do not meet the above criteria ($\geq 2\%$ of ACIPHEX treated patients and greater than placebo) and for which there is a possibility of a causal relationship to rabeprazole, include the following: headache, abdominal pain, diarrhea, dry mouth, dizziness, peripheral edema, hepatic enzyme increase, hepatitis, hepatic encephalopathy, myalgia, and arthralgia.

Combination Treatment with Amoxicillin and Clarithromycin In clinical trials using combination therapy with rabeprazole plus amoxicillin and clarithromycin (RAC), no adverse reactions unique to this drug combination were observed. In the U.S. multicenter study, the most frequently reported drug related adverse reactions for patients who received RAC therapy for 7 or 10 days were diarrhea (8% and 7%) and taste perversion (6% and 10%), respectively.

No clinically significant laboratory abnormalities particular to the drug combinations were observed.

For more information on adverse reactions or laboratory changes with amoxicillin or clarithromycin, refer to their respective package prescribing information, *Adverse Reactions* section.

Pediatric

In a multicenter, open-label study of adolescent patients 12 to 16 years of age with a clinical diagnosis of symptomatic GERD or endoscopically proven GERD, the adverse event profile was similar to that of adults. The adverse reactions reported without regard to relationship to ACIPHEX that occurred in $\geq 2\%$ of 111 patients were headache (9.9%), diarrhea (4.5%), nausea (4.5%), vomiting (3.6%), and abdominal pain (3.6%). The related reported adverse reactions that occurred in $\geq 2\%$ of patients were headache (5.4%) and nausea (1.8%). There were no adverse reactions reported in this study that were not previously observed in adults.

In a two-part, randomized, multicenter, double-blind, parallel-group study, 127 pediatric patients 1 to 11 years of age with endoscopically proven GERD received either 5 mg or 10 mg (<15 kg body weight) or 10 mg or 20 mg (≥ 15 kg body weight) rabeprazole. In this study, some patients were exposed to rabeprazole for 36 weeks. Adverse reactions that occurred in $\geq 5\%$ of patients included abdominal pain (5%), diarrhea (5%), and headache (5%). There were no adverse reactions reported in this study that were not previously observed in trials of adolescents and adults.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post approval use of ACIPHEX. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure: sudden death; coma, hyperammonemia; jaundice; rhabdomyolysis; disorientation and delirium; anaphylaxis; angioedema; bullous and other drug eruptions of the skin; severe dermatologic reactions, including toxic epidermal necrolysis (some fatal), Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme; interstitial pneumonia; interstitial nephritis; TSH elevations; bone fractures; hypomagnesemia and *Clostridium difficile* associated diarrhea. In addition, agranulocytosis, hemolytic anemia, leukopenia, pancytopenia, and thrombocytopenia have been reported. Increases in prothrombin time/INR in patients treated with concomitant warfarin have been reported.

7 DRUG INTERACTIONS**7.1 Drugs Metabolized by CYP450**

Rabeprazole is metabolized by the cytochrome P450 (CYP450) drug metabolizing enzyme system. Studies in healthy subjects have shown that rabeprazole does not have clinically significant interactions with other drugs metabolized by the CYP450 system, such as warfarin and theophylline given as single oral doses, diazepam as a single intravenous dose, and phenytoin given as a single intravenous dose (with supplemental oral dosing). Steady state interactions of rabeprazole and other drugs metabolized by this enzyme system have not been studied in patients.

7.2 Warfarin

There have been reports of increased INR and prothrombin time in patients receiving proton pump inhibitors, including rabeprazole, and warfarin concomitantly. Increases in INR and prothrombin time may lead to abnormal bleeding and even death [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

7.3 Cyclosporine

In vitro incubations employing human liver microsomes indicated that rabeprazole inhibited cyclosporine metabolism with an IC_{50} of 62 micromolar, a concentration that is over 50 times higher than the C_{max} in healthy volunteers following 14 days of dosing with 20 mg of rabeprazole. This degree of inhibition is similar to that by omeprazole at equivalent concentrations.

7.4 Compounds Dependent on Gastric pH for Absorption

Rabeprazole produces sustained inhibition of gastric acid secretion. An interaction with compounds which are dependent on gastric pH for absorption may occur due to the magnitude of acid suppression observed with rabeprazole. For example, in normal subjects, co-administration of rabeprazole 20 mg QD resulted in an approximately 30% decrease in the bioavailability of ketoconazole and increases in the AUC and C_{max} for digoxin of 19% and 29%, respectively. Therefore, patients may need to be monitored when such drugs are taken concomitantly with rabeprazole. Co-administration of rabeprazole and antacids produced no clinically relevant changes in plasma rabeprazole concentrations.

Concomitant use of atazanavir and proton pump inhibitors is not recommended. Co-administration of atazanavir with proton pump inhibitors is expected to substantially decrease atazanavir plasma concentrations and thereby reduce its therapeutic effect.

7.5 Drugs Metabolized by CYP2C19

In a clinical study in Japan evaluating rabeprazole in adult patients categorized by CYP2C19 genotype ($n=6$ per genotype category), gastric acid suppression was higher in poor metabolizers as compared to extensive metabolizers. This could be due to higher rabeprazole plasma levels in poor metabolizers. Whether or not interactions of rabeprazole sodium with other drugs metabolized by CYP2C19 would be different between extensive metabolizers and poor metabolizers has not been studied.

7.6 Combined Administration with Clarithromycin

Combined administration consisting of rabeprazole, amoxicillin, and clarithromycin resulted in increases in plasma concentrations of rabeprazole and 14-hydroxylclarithromycin [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

Concomitant administration of clarithromycin with other drugs can lead to serious adverse reactions due to drug interactions [see *Warnings and Precautions in prescribing information for clarithromycin*]. Because of these drug interactions, clarithromycin is contraindicated for co-administration with certain drugs [see *Contraindications in prescribing information for clarithromycin*] [see *Drug Interactions in prescribing information for amoxicillin*].

7.7 Methotrexate

Case reports, published population pharmacokinetic studies, and retrospective analyses suggest that concomitant administration of PPIs and methotrexate (primarily at high dose; see *methotrexate prescribing information*) may elevate and prolong serum levels of methotrexate and/or its metabolite hydroxymethotrexate. However, no formal drug interaction studies of methotrexate with PPIs have been conducted [see *Warnings and Precautions* (5.6)].

7.8 Clopidogrel

Concomitant administration of rabeprazole and clopidogrel in healthy subjects had no clinically meaningful effect on exposure to the active metabolite of clopidogrel [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. No dose adjustment of clopidogrel is necessary when administered with an approved dose of ACIPHEX.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**8.1 Pregnancy****Pregnancy Category B****Risk Summary**

There are no adequate and well-controlled studies with ACIPHEX in pregnant women. No evidence of teratogenicity was seen in animal reproduction studies with rabeprazole at 13 and 8 times the human exposure at the recommended dose for GERD, in rats and rabbits, respectively. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed.

Animal Data

Embryo-fetal developmental studies have been performed in rats at intravenous doses of rabeprazole up to 50 mg/kg/day (plasma AUC of 11.8 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$), about 13 times the human exposure at the recommended oral dose for GERD) and rabbits at intravenous doses up to 30 mg/kg/day (plasma AUC of 7.3 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$, about 8 times the human exposure at the recommended oral dose for GERD) and have revealed no evidence of harm to the fetus due to rabeprazole.

Administration of rabeprazole to rats in late gestation and during lactation at an oral dose of 400 mg/kg/day (about 195-times the human oral dose based on mg/m^2) resulted in decreases in body weight gain of the pups.

8.3 Nursing Mothers

It is not known if ACIPHEX is excreted in human milk; however, rabeprazole is present in rat milk. Because many drugs are excreted in milk, caution should be exercised when ACIPHEX is administered to a nursing woman.

8.4 Pediatric Use**Symptomatic GERD in Adolescent Patients Greater or Equal to 12 Years of Age**

In a multicenter, randomized, open-label, parallel-group study, 111 adolescent patients 12 to 16 years of age with a clinical diagnosis of symptomatic GERD, or suspected or endoscopically proven GERD were randomized and treated with either ACIPHEX 10 mg or ACIPHEX 20 mg once daily for up to 8 weeks for the evaluation of safety and efficacy. The adverse event profile in adolescent patients was similar to that of adults. The related reported adverse reactions that occurred in $\geq 2\%$ of patients were headache (5.4%) and nausea

(1.8%). There were no adverse reactions reported in these studies that were not previously observed in adults.

GERD in Pediatric Patients 1 to 11 Years of Age

The use of ACIPHEX for treatment of GERD in pediatric patients 1 to 11 years of age is supported by a randomized, multicenter, double-blind clinical trial which evaluated two dose levels of rabeprazole in 127 pediatric patients with endoscopic and histologic evidence of GERD prior to study treatment. Dosing was determined by body weight: patients weighing 6.0 to 14.9 kg received either 5 or 10 mg and those weighing 15.0 kg or more received 10 or 20 mg of ACIPHEX Sprinkle daily. After 12 weeks of rabeprazole treatment, 81% of patients demonstrated esophageal mucosal healing on endoscopic assessment. In patients who had esophageal mucosal healing at 12 weeks and elected to continue for 24 more weeks of rabeprazole, 90% retained esophageal mucosal healing at 36 weeks. No prespecified formal hypothesis testing for evaluation of efficacy was conducted. The absence of a placebo group does not allow assessment of sustained efficacy through 36 weeks. There were no adverse reactions reported in this study that were not previously observed in adolescents or adults.

Symptomatic GERD in Infants 1 to 11 Months of Age

Studies conducted do not support the use of ACIPHEX Sprinkle for the treatment of GERD in pediatric patients younger than 1 year of age.

In a randomized, multicenter, placebo-controlled withdrawal trial, infants 1 to 11 months of age with a clinical diagnosis of symptomatic GERD, or suspected or endoscopically proven GERD, were treated up to 8 weeks in two treatment periods. In the first treatment period (open-label), 344 infants received 10 mg of ACIPHEX Sprinkle for up to 3 weeks. Infants with clinical response were then eligible to enter the second treatment period, which was double-blind and randomized. Two hundred sixty-eight infants were randomized to receive either placebo or 5 mg or 10 mg ACIPHEX Sprinkle.

This study did not demonstrate efficacy based on assessment of frequency of regurgitation and weight-for-age Z-score. Adverse reactions that occurred in $\geq 5\%$ of patients in any treatment group and with a higher rate than placebo included pyrexia (7%) and increased serum gastrin levels (5%). There were no adverse reactions reported in this study that were not previously observed in adolescents and adults.

Neonates <1 Month and Preterm Infants <44 Weeks Corrected Gestational Age

Use of ACIPHEX Sprinkle in neonates is strongly discouraged at this time for the treatment of GERD, based on the risk of prolonged acid suppression and lack of demonstrated safety and effectiveness in neonates.

Based on population pharmacokinetic analysis, the median (range) for the apparent clearance (CL/F) was 1.05 L/h (0.0543-3.44 L/h) in neonates and 4.46 L/h (0.822-12.4 L/h) in patients 1 to 11 months of age following once daily administration of oral ACIPHEX Sprinkle.

8.5 Geriatric Use

Of the total number of subjects in clinical studies of ACIPHEX, 19% were 65 years and over, while 4% were 75 years and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

8.6 Gender

Duodenal ulcer and erosive esophagitis healing rates in women are similar to those in men. Adverse reactions and laboratory test abnormalities in women occurred at rates similar to those in men.

10 OVERDOSAGE

Because strategies for the management of overdose are continually evolving, it is advisable to contact a Poison Control Center to determine the latest recommendations for the management of an overdose of any drug. There has been no experience with large overdoses with rabeprazole. Seven reports of accidental overdose with rabeprazole have been received. The maximum reported overdose was 80 mg. There were no clinical signs or symptoms associated with any reported overdose. Patients with Zollinger-Ellison syndrome have been treated with up to 120 mg rabeprazole QD. No specific antidote for rabeprazole is known. Rabeprazole is extensively protein bound and is not readily dialyzable. In the event of overdose, treatment should be symptomatic and supportive.

Single oral doses of rabeprazole at 786 mg/kg and 1024 mg/kg were lethal to mice and rats, respectively. The single oral dose of 2000 mg/kg was not lethal

to dogs. The major symptoms of acute toxicity were hypoactivity, labored respiration, lateral or prone position and convulsion in mice and rats and watery diarrhea, tremor, convulsion and coma in dogs.

11 DESCRIPTION

The active ingredient in ACIPHEX (rabeprazole sodium) Delayed-Release Tablets and in ACIPHEX Sprinkle (rabeprazole sodium) Delayed-Release Capsules is rabeprazole sodium, which is a proton pump inhibitor. It is a substituted benzimidazole known chemically as 2-[[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridinyl]-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole sodium salt. It has an empirical formula of $C_{18}H_{20}N_3NaO_3S$ and a molecular weight of 381.42. Rabeprazole sodium is a white to slightly yellowish-white solid. It is very soluble in water and methanol, freely soluble in ethanol, chloroform and ethyl acetate and insoluble in ether and n-hexane. The stability of rabeprazole sodium is a function of pH; it is rapidly degraded in acid media, and is more stable under alkaline conditions. The structural figure is:

FIGURE 1



ACIPHEX is available for oral administration as Delayed-Release, enteric-coated tablets containing 20 mg of rabeprazole sodium. ACIPHEX Sprinkle is available for oral administration as 5 mg and 10 mg rabeprazole sodium Delayed-Release Capsules containing enteric coated granules.

Inactive ingredients of the 20 mg tablet are carnauba wax, crospovidone, diacetylated monoglycerides, ethylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hypromellose phthalate, magnesium stearate, mannitol, propylene glycol, sodium hydroxide, sodium stearyl fumarate, talc, and titanium dioxide. Iron oxide yellow is the coloring agent for the tablet coating. Iron oxide red is the ink pigment.

ACIPHEX Sprinkle Delayed-Release Capsules contain granules of rabeprazole sodium in a hard hypromellose capsule. Inactive ingredients are colloidal silicon dioxide, diacetylated monoglycerides, ethylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hypromellose phthalate, magnesium oxide, magnesium stearate, mannitol, talc, titanium dioxide, carrageenan, potassium chloride, FD&C Blue No. 2 Aluminum Lake (in the 5 mg capsule), FD&C Yellow, No. 6 (in the 10 mg capsule), and gray printing ink.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Rabeprazole belongs to a class of antisecretory compounds (substituted benzimidazole proton-pump inhibitors) that do not exhibit anticholinergic or histamine H_2 -receptor antagonist properties, but suppress gastric acid secretion by inhibiting the gastric H^+ , K^+ ATPase at the secretory surface of the gastric parietal cell. Because this enzyme is regarded as the acid (proton) pump within the parietal cell, rabeprazole has been characterized as a gastric proton-pump inhibitor. Rabeprazole blocks the final step of gastric acid secretion.

In gastric parietal cells, rabeprazole is protonated, accumulates, and is transformed to an active sulfenamide. When studied *in vitro*, rabeprazole is chemically activated at pH 1.2 with a half-life of 78 seconds. It inhibits acid transport in porcine gastric vesicles with a half-life of 90 seconds.

12.2 Pharmacodynamics

Antisecretory Activity

The antisecretory effect begins within one hour after oral administration of 20 mg ACIPHEX. The median inhibitory effect of ACIPHEX on 24 hour gastric acidity is 88% of maximal after the first dose. ACIPHEX 20 mg inhibits basal and peptone meal-stimulated acid secretion versus placebo by 86% and 95%, respectively, and increases the percent of a 24-hour period that the gastric pH>3 from 10% to 65% (see table below). This relatively prolonged pharmacodynamic action compared to the short pharmacokinetic half-life (1-2 hours) reflects the sustained inactivation of the H^+ , K^+ ATPase.

TABLE 3

GASTRIC ACID PARAMETERS
ACIPHEX VERSUS PLACEBO AFTER 7 DAYS OF
ONCE DAILY DOSING

Parameter	ACIPHEX (20 mg QD)	Placebo
Basal Acid Output (mmol/hr)	0.4*	2.8
Stimulated Acid Output (mmol/hr)	0.6*	13.3
% Time Gastric pH>3	65*	10

*(p<0.01 versus placebo)

Compared to placebo, ACIPHEX, 10 mg, 20 mg, and 40 mg, administered once daily for 7 days significantly decreased intragastric acidity with all doses for each of four meal-related intervals and the 24-hour time period overall. In this study, there were no statistically significant differences between doses; however, there was a significant dose-related decrease in intragastric acidity. The ability of rabeprazole to cause a dose-related decrease in mean intragastric acidity is illustrated below.

TABLE 4

AUC ACIDITY (MMOL'HR/L)
ACIPHEX VERSUS PLACEBO ON DAY 7
OF ONCE DAILY DOSING (MEAN±SD)

AUC interval (hrs)	Treatment			
	10 mg RBP (N=24)	20 mg RBP (N=24)	40 mg RBP (N=24)	Placebo (N=24)
08:00 – 13:00	19.6±21.5 *	12.9±23*	7.6±14.7*	91.1±39.7
13:00 – 19:00	5.6±9.7*	8.3±29.8*	1.3±5.2*	95.5±48.7
19:00 – 22:00	0.1±0.1*	0.1±0.06*	0.0±0.02*	11.9±12.5
22:00 – 08:00	129.2±84 *	109.6±67. 2*	76.9±58.4 *	479.9±16 5
AUC 0-24 hours	155.5±90. 6*	130.9±81 *	85.8±64.3 *	678.5±21 6

*(p<0.001 versus placebo)

After administration of 20 mg ACIPHEX Tablets once daily for eight days, the mean percent of time that gastric pH>3 or gastric pH>4 after a single dose (Day 1) and multiple doses (Day 8) was significantly greater than placebo (see table below). The decrease in gastric acidity and the increase in gastric pH observed with 20 mg ACIPHEX Tablets administered once daily for eight days were compared to the same parameters for placebo, as illustrated below:

TABLE 5

GASTRIC ACID PARAMETERS
ACIPHEX ONCE DAILY DOSING VERSUS PLACEBO
ON DAY 1 AND DAY 8

Parameter	ACIPHEX 20 mg QD		Placebo	
	Day 1	Day 8	Day 1	Day 8
Mean AUC ₀₋₂₄ Acidity	340.8*	176.9*	925.5	862.4
Median trough pH (23-hr) ^a	3.77	3.51	1.27	1.38
% Time Gastric pH>3 ^b	54.6*	68.7*	19.1	21.7
% Time Gastric pH>4 ^b	44.1*	60.3*	7.6	11.0

^a No inferential statistics conducted for this parameter.

* (p<0.001 versus placebo)

^b Gastric pH was measured every hour over a 24-hour period.

Effects on Esophageal Acid Exposure

In patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) and moderate to severe esophageal acid exposure, ACIPHEX 20 mg and 40 mg tablets per day decreased 24-hour esophageal acid exposure. After seven days of treatment, the percentage of time that esophageal pH<4 decreased from baselines of 24.7% for 20 mg and 23.7% for 40 mg, to 5.1% and 2.0%, respectively. Normalization of 24-hour intraesophageal acid exposure was correlated to gastric pH>4 for at least 35% of the 24-hour period; this level was achieved in 90% of subjects receiving ACIPHEX 20 mg and in 100% of subjects receiving ACIPHEX 40 mg. With ACIPHEX 20 mg and 40 mg per day, significant effects on gastric and esophageal pH were noted after one day of treatment, and more pronounced after seven days of treatment.

Effects on Serum Gastrin

In patients given daily doses of ACIPHEX for up to eight weeks to treat ulcerative or erosive esophagitis and in patients treated for up to 52 weeks to prevent recurrence of disease the median fasting gastrin level increased in a dose-related manner. The group median values stayed within the normal range.

In a group of subjects treated daily with ACIPHEX 20 mg tablets for 4 weeks a doubling of mean serum gastrin concentrations were observed. Approximately 35% of these treated subjects developed serum gastrin concentrations above the upper limit of normal. In a study of CYP2C19 genotyped subjects in Japan, poor metabolizers developed statistically significantly higher serum gastrin concentrations than extensive metabolizers.

Effects on Enterochromaffin-like (ECL) Cells

Increased serum gastrin secondary to antisecretory agents stimulates proliferation of gastric ECL cells which, over time, may result in ECL cell hyperplasia in rats and mice and gastric carcinoids in rats, especially in females [see *Nonclinical Toxicology* (13.1)].

In over 400 patients treated with ACIPHEX Tablets (10 or 20 mg/day) for up to one year, the incidence of ECL cell hyperplasia increased with time and dose, which is consistent with the pharmacological action of the proton-pump inhibitor. No patient developed the adenomatoid, dysplastic or neoplastic changes of ECL cells in the gastric mucosa. No patient developed the carcinoid tumors observed in rats.

Endocrine Effects

Studies in humans for up to one year have not revealed clinically significant effects on the endocrine system. In healthy male volunteers treated with ACIPHEX for 13 days, no clinically relevant changes have been detected in the following endocrine parameters examined: 17 β-estradiol, thyroid stimulating hormone, tri-iodothyronine, thyroxine, thyroxine-binding protein, parathyroid hormone, insulin, glucagon, renin, aldosterone, follicle-stimulating hormone, luteotrophic hormone, prolactin, somatotrophic hormone, dehydroepiandrosterone, cortisol-binding globulin, and urinary 6β-hydroxycortisol, serum testosterone and circadian cortisol profile.

Other Effects

In humans treated with ACIPHEX for up to one year, no systemic effects have been observed on the central nervous, lymphoid, hematopoietic, renal, hepatic, cardiovascular, or respiratory systems. No data are available on long-term treatment with ACIPHEX and ocular effects.

Microbiology

The following *in vitro* data are available but the clinical significance is unknown.

Rabeprazole sodium, amoxicillin and clarithromycin as a three drug regimen has been shown to be active against most strains of *Helicobacter pylori* *in vitro* and in clinical infections as described in the *Clinical Studies* (14) and *Indications and Usage* (1) sections.

Helicobacter pylori

Susceptibility testing of *H. pylori* isolates was performed for amoxicillin and clarithromycin using agar dilution methodology¹, and minimum inhibitory concentrations (MICs) were determined.

Standardized susceptibility test procedures require the use of laboratory control microorganisms to control the technical aspects of the laboratory procedures.

Incidence of Antibiotic-Resistant Organisms Among Clinical Isolates

Pretreatment Resistance: Clarithromycin pretreatment resistance rate (MIC ≥ 1 µg/mL) to *H. pylori* was 9% (51/ 560) at baseline in all treatment groups combined. A total of > 99% (558/560) of patients had *H. pylori* isolates which

were considered to be susceptible (MIC $\leq$ 0.25 $\mu\text{g/mL}$) to amoxicillin at baseline. Two patients had baseline *H. pylori* isolates with an amoxicillin MIC of 0.5 $\mu\text{g/mL}$.

For susceptibility testing information about *Helicobacter pylori*, see *Microbiology section in prescribing information for clarithromycin and amoxicillin*.

TABLE 6

CLARITHROMYCIN SUSCEPTIBILITY TEST RESULTS
AND CLINICAL/BACTERIOLOGIC OUTCOMES^a
FOR A THREE DRUG REGIMEN
(RABEPRAZOLE 20 MG TWICE DAILY,
AMOXICILLIN 1000 MG TWICE DAILY,
AND CLARITHROMYCIN 500 MG TWICE DAILY
FOR 7 OR 10 DAYS)

Days of RAC Therapy	Clarithromycin in Pretreatment Results	Total Number	<i>H. pylori</i> Negative (Eradicated)	<i>H. pylori</i> Positive (Persistent) Post-Treatment Susceptibility Results			
				S ^b	I ^b	R ^b	No MIC
7	Susceptible ^b	129	103	2	0	1	23
7	Intermediate ^b	0	0	0	0	0	0
7	Resistant ^b	16	5	2	1	4	4
10	Susceptible ^b	133	111	3	1	2	16
10	Intermediate ^b	0	0	0	0	0	0
10	Resistant ^b	9	1	0	0	5	3

^aIncludes only patients with pretreatment and post-treatment clarithromycin susceptibility test results.

^bSusceptible (S) MIC $\leq$ 0.25 $\mu\text{g/mL}$, Intermediate (I) MIC = 0.5 $\mu\text{g/mL}$, Resistant (R) MIC $\geq$ 1 $\mu\text{g/mL}$.

Patients with persistent *H. pylori* infection following rabeprazole, amoxicillin, and clarithromycin therapy will likely have clarithromycin resistant clinical isolates. Therefore, clarithromycin susceptibility testing should be done when possible. If resistance to clarithromycin is demonstrated or susceptibility testing is not possible, alternative antimicrobial therapy should be instituted.

Amoxicillin Susceptibility Test Results and Clinical/Bacteriological Outcomes In the U.S. multicenter study, a total of >99% (558/560) of patients had *H. pylori* isolates which were considered to be susceptible (MIC $\leq$ 0.25 $\mu\text{g/mL}$) to amoxicillin at baseline. The other 2 patients had baseline *H. pylori* isolates with an amoxicillin MIC of 0.5 $\mu\text{g/mL}$, and both isolates were clarithromycin-resistant at baseline; in one case the *H. pylori* was eradicated. In the 7- and 10-day treatment groups 75% (107/145) and 79% (112/142), respectively, of the patients who had pretreatment amoxicillin susceptible MICs ($\leq$ 0.25 $\mu\text{g/mL}$) were eradicated of *H. pylori*. No patients developed amoxicillin-resistant *H. pylori* during therapy.

12.3 Pharmacokinetics

ACIPHEX Delayed-Release Tablets and Delayed-Release granules in the capsule formulation are enteric-coated to allow rabeprazole sodium, which is acid labile, to pass through the stomach relatively intact.

After oral administration of 20 mg ACIPHEX tablet, peak plasma concentrations (C_{max}) of rabeprazole occur over a range of 2.0 to 5.0 hours (T_{max}). The rabeprazole C_{max} and AUC are linear over an oral dose range of 10 mg to 40 mg. There is no appreciable accumulation when doses of 10 mg to 40 mg are administered every 24 hours; the pharmacokinetics of rabeprazole is not altered by multiple dosing.

Absorption: Absolute bioavailability for a 20 mg oral tablet of rabeprazole (compared to intravenous administration) is approximately 52%. When ACIPHEX Tablets are administered with a high fat meal, T_{max} is variable; which concomitant food intake may delay the absorption up to 4 hours or longer. However, the C_{max} and the extent of rabeprazole absorption (AUC) are not significantly altered. Thus ACIPHEX Tablets may be taken without regard to timing of meals.

After oral administration to healthy adults of 10 mg ACIPHEX granules sprinkled on applesauce under fasting condition, median time (T_{max}) to peak plasma concentrations (C_{max}) of rabeprazole was 2.5 hours and ranged 1.0 to 6.5 hours. The plasma half-life of rabeprazole ranges from 1 to 2 hours.

In healthy adults, a concomitant high fat meal delayed the absorption of rabeprazole from ACIPHEX granules sprinkled on one Tablespoon of applesauce resulting in the median T_{max} of 4.5 hours and decreased the C_{max} and AUC_{last} on average by 55% and 33%, respectively. ACIPHEX granules should be taken before a meal.

When 10 mg ACIPHEX granules administered under fasting conditions to healthy adults on one Tablespoon (15mL) of applesauce, one Tablespoon (15mL) of yogurt, or when mixed with a small amount (5mL) of liquid infant formula; the type of soft food did not significantly affect T_{max} , C_{max} and AUC of rabeprazole.

Distribution: Rabeprazole is 96.3% bound to human plasma proteins.

Metabolism: Rabeprazole is extensively metabolized. A significant portion of rabeprazole is metabolized via systemic nonenzymatic reduction to a thioether compound. Rabeprazole is also metabolized to sulphone and desmethyl compounds via cytochrome P450 in the liver. The thioether and sulphone are the primary metabolites measured in human plasma. These metabolites were not observed to have significant antisecretory activity. *In vitro* studies have demonstrated that rabeprazole is metabolized in the liver primarily by cytochromes P450 3A (CYP3A) to a sulphone metabolite and cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) to desmethyl rabeprazole. CYP2C19 exhibits a known genetic polymorphism due to its deficiency in some sub-populations (e.g. 3 to 5% of Caucasians and 17 to 20% of Asians). Rabeprazole metabolism is slow in these sub-populations, therefore, they are referred to as poor metabolizers of the drug.

Elimination: Following a single 20 mg oral dose of ¹⁴C-labeled rabeprazole, approximately 90% of the drug was eliminated in the urine, primarily as thioether carboxylic acid; its glucuronide, and mercapturic acid metabolites. The remainder of the dose was recovered in the feces. Total recovery of radioactivity was 99.8%. No unchanged rabeprazole was recovered in the urine or feces.

Geriatric: In 20 healthy elderly subjects administered 20 mg rabeprazole tablet once daily for seven days, AUC values approximately doubled and the C_{max} increased by 60% compared to values in a parallel younger control group. There was no evidence of drug accumulation after once daily administration [see *Use in Specific Population* (8.5)].

Pediatric: The pharmacokinetics of rabeprazole was studied in pediatric patients with GERD aged up to 16 years in four separate clinical studies.

Patients 12 to 16 Years of Age

The pharmacokinetics of rabeprazole was studied in 12 adolescent patients with GERD 12 to 16 years of age, in a multicenter study. Patients received rabeprazole 20 mg tablets once daily for five or seven days. An approximate 40% increase in exposure was noted following 5 to 7 days of dosing compared with the exposure after 1 day dosing. Pharmacokinetic parameters in adolescent patients with GERD 12 to 16 years of age were within the range observed in healthy adult volunteers.

Patients 1 to 11 Years of Age

In patients with GERD 1 to 11 years of age, following once daily administration of rabeprazole granules at doses from 0.14 to 1 mg/kg, the median time to peak plasma concentration ranged 2-4 hours and the half-life was about 2.5 hour. No appreciable accumulation was noted following 5 days of dosing compared to exposure after a single dose.

Based on population pharmacokinetic analysis, over the body weight range from 7 to 77.3 kg, the apparent rabeprazole clearance increased from 8.0 to 13.5 L/hr, an increase of 68.8%.

The mean estimated total exposure i.e. AUC after a 10 mg dose of ACIPHEX Sprinkle in patients with GERD 1 to 11 years of age is comparable to a 10 mg dose of ACIPHEX Tablets in adolescents and adults.

Patients < 1 Year Old

See section 8.4 Pediatric Use.

Gender and Race: In analyses adjusted for body mass and height, rabeprazole pharmacokinetics showed no clinically significant differences between male and female subjects. In studies that used different formulations of rabeprazole, AUC_{0-∞} values for healthy Japanese men were approximately 50-60% greater than values derived from pooled data from healthy men in the United States.

Renal Disease: In 10 patients with stable end-stage renal disease requiring maintenance hemodialysis (creatinine clearance ≤ 5 mL/min/1.73 m²), no clinically significant differences were observed in the pharmacokinetics of rabeprazole after a single 20 mg oral dose when compared to 10 healthy volunteers [see *Dosage and Administration* (2.9)].

Hepatic Disease: In a single dose study of 10 patients with chronic mild to moderate compensated cirrhosis of the liver who were administered a 20 mg dose of rabeprazole, AUC₀₋₂₄ was approximately doubled, the elimination half-life was 2- to 3-fold higher, and total body clearance was decreased to less than half compared to values in healthy men.

In a multiple dose study of 12 patients with mild to moderate hepatic impairment administered 20 mg rabeprazole once daily for eight days, AUC_{0-∞} and C_{max} values increased approximately 20% compared to values in healthy age- and gender-matched subjects. These increases were not statistically significant.

No information exists on rabeprazole disposition in patients with severe hepatic impairment. Please refer to the *Dosage and Administration* (2.9) for information on dosage adjustment in patients with hepatic impairment.

Combined Administration with Antimicrobials: Sixteen healthy volunteers genotyped as extensive metabolizers with respect to CYP2C19 were given 20 mg rabeprazole sodium, 1000 mg amoxicillin, 500 mg clarithromycin, or all 3 drugs in a four-way crossover study. Each of the four regimens was administered twice daily for 6 days. The AUC and C_{max} for clarithromycin and amoxicillin were not different following combined administration compared to values following single administration. However, the rabeprazole AUC and C_{max} increased by 11% and 34%, respectively, following combined administration. The AUC and C_{max} for 14-hydroxylclarithromycin (active metabolite of clarithromycin) also increased by 42% and 46%, respectively. This increase in exposure to rabeprazole and 14-hydroxylclarithromycin is not expected to produce safety concerns.

Concomitant Use with Clopidogrel: Clopidogrel is metabolized to its active metabolite in part by CYP2C19. A study of healthy subjects including CYP2C19 extensive and intermediate metabolizers receiving once daily administration of clopidogrel 75 mg concomitantly with placebo or with ACIPHEX 20 mg (n=36), for 7 days was conducted. The mean AUC of the active metabolite of clopidogrel was reduced by approximately 12% (mean AUC ratio was 88 %, with 90% CI of 81.7 to 95.5%) when ACIPHEX was coadministered compared to administration of clopidogrel with placebo.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

In a 88/104-week carcinogenicity study in CD-1 mice, rabeprazole at oral doses up to 100 mg/kg/day did not produce any increased tumor occurrence. The highest tested dose produced a systemic exposure to rabeprazole (AUC) of 1.40 µg·hr/mL which is 1.6 times the human exposure (plasma AUC_{0-∞} = 0.88 µg·hr/mL) at the recommended dose for GERD (20 mg/day). In a 28-week carcinogenicity study in p53^{+/+} transgenic mice, rabeprazole at oral doses of 20, 60, and 200 mg/kg/day did not cause an increase in the incidence rates of tumors but produced gastric mucosal hyperplasia at all doses. The systemic exposure to rabeprazole at 200 mg/kg/day is about 17-24 times the human exposure at the recommended dose for GERD. In a 104-week carcinogenicity study in Sprague-Dawley rats, males were treated with oral doses of 5, 15, 30 and 60 mg/kg/day and females with 5, 15, 30, 60 and 120 mg/kg/day. Rabeprazole produced gastric enterochromaffin-like (ECL) cell hyperplasia in male and female rats and ECL cell carcinoid tumors in female rats at all doses including the lowest tested dose. The lowest dose (5 mg/kg/day) produced a systemic exposure to rabeprazole (AUC) of about 0.1 µg·hr/mL which is about 0.1 times the human exposure at the recommended dose for GERD. In male rats, no treatment related tumors were observed at doses up to 60 mg/kg/day producing a rabeprazole plasma exposure (AUC) of about 0.2 µg·hr/mL (0.2 times the human exposure at the recommended dose for GERD).

Rabeprazole was positive in the Ames test, the Chinese hamster ovary cell (CHO/HGPRT) forward gene mutation test and the mouse lymphoma cell (L5178Y/TK^{+/+}) forward gene mutation test. Its demethylated-metabolite was also positive in the Ames test. Rabeprazole was negative in the *in vitro* Chinese hamster lung cell chromosome aberration test, the *in vivo* mouse micronucleus test, and the *in vivo* and *ex vivo* rat hepatocyte unscheduled DNA synthesis (UDS) tests.

Rabeprazole at intravenous doses up to 30 mg/kg/day (plasma AUC of 8.8 µg·hr/mL, about 10 times the human exposure at the recommended dose for

GERD) was found to have no effect on fertility and reproductive performance of male and female rats.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Studies in juvenile and young adult rats and dogs were performed. In juvenile animal studies rabeprazole sodium was administered orally to rats for up to 5 weeks and to dogs for up to 13 weeks, each commencing on Day 7 post-partum and followed by a 13-week recovery period. Rats were dosed at 5, 25 or 150 mg/kg/day and dogs were dosed at 3, 10 or 30 mg/kg/day. The data from these studies were comparable to those reported for young adult animals. Pharmacologically mediated changes, including increased serum gastrin levels and stomach changes, were observed at all dose levels in both rats and dogs. These observations were reversible over the 13-week recovery periods. Although body weights and/or crown-rump lengths were minimally decreased during dosing, no effects on the development parameters were noted in either juvenile rats or dogs.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Healing of Erosive or Ulcerative GERD in Adults

In a U.S., multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study, 103 patients were treated for up to eight weeks with placebo, 10 mg, 20 mg or 40 mg ACIPHEX QD. For this and all studies of GERD healing, only patients with GERD symptoms and at least grade 2 esophagitis (modified Hetzel-Dent grading scale) were eligible for entry. Endoscopic healing was defined as grade 0 or 1. Each rabeprazole dose was significantly superior to placebo in producing endoscopic healing after four and eight weeks of treatment. The percentage of patients demonstrating endoscopic healing was as follows:

TABLE 7

HEALING OF EROSIVE OR ULCERATIVE
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (GERD)
PERCENTAGE OF PATIENTS HEALED

Week	10 mg ACIPHEX QD N=27	20 mg ACIPHEX QD N=25	40 mg ACIPHEX QD N=26	Placebo N=25
4	63%*	56%*	54%*	0%
8	93%*	84%*	85%*	12%

*(p<0.001 versus placebo)

In addition, there was a statistically significant difference in favor of the ACIPHEX 10 mg, 20 mg, and 40 mg doses compared to placebo at Weeks 4 and 8 regarding complete resolution of GERD heartburn frequency (p<0.026). All ACIPHEX groups reported significantly greater rates of complete resolution of GERD daytime heartburn severity compared to placebo at Weeks 4 and 8 (p<0.036). Mean reductions from baseline in daily antacid dose were statistically significant for all ACIPHEX groups when compared to placebo at both Weeks 4 and 8 (p<0.007).

In a North American multicenter, randomized, double-blind, active-controlled study of 336 patients, ACIPHEX was statistically superior to ranitidine with respect to the percentage of patients healed at endoscopy after four and eight weeks of treatment (see table below):

TABLE 8

HEALING OF EROSIVE OR ULCERATIVE
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (GERD)
PERCENTAGE OF PATIENTS HEALED

Week	ACIPHEX 20 mg QD N=167	Ranitidine 150 mg QID N=169
4	59%*	36%
8	87%*	66%

*(p<0.001 versus ranitidine)

ACIPHEX 20 mg once daily was significantly more effective than ranitidine 150 mg QID in the percentage of patients with complete resolution of heartburn at Weeks 4 and 8 (p<0.001). ACIPHEX 20 mg once daily was also more effective in complete resolution of daytime heartburn (p<0.025), and nighttime heartburn (p<0.012) at both Weeks 4 and 8, with significant differences by the end of the first week of the study.

14.2 Long-term Maintenance of Healing of Erosive or Ulcerative GERD in Adults

The long-term maintenance of healing in patients with erosive or ulcerative GERD previously healed with gastric antisecretory therapy was assessed in two U.S., multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies of identical design of 52 weeks duration. The two studies randomized 209 and 285 patients, respectively, to receive either 10 mg or 20 mg of ACIPHEX QD or placebo. As demonstrated in the tables below, ACIPHEX was significantly superior to placebo in both studies with respect to the maintenance of healing of GERD and the proportions of patients remaining free of heartburn symptoms at 52 weeks:

TABLE 9

PERCENT OF PATIENTS IN ENDOSCOPIC REMISSION

	ACIPHEX 10 mg	ACIPHEX 20 mg	Placebo
Study 1	N=66	N=67	N=70
Week 4	83%*	96%*	44%
Week 13	79%*	93%*	39%
Week 26	77%*	93%*	31%
Week 39	76%*	91%*	30%
Week 52	73%*	90%*	29%
Study 2	N=93	N=93	N=99
Week 4	89%*	94%*	40%
Week 13	86%*	91%*	33%
Week 26	85%*	89%*	30%
Week 39	84%*	88%*	29%
Week 52	77%*	86%*	29%
COMBINED STUDIES	N=159	N=160	N=169
Week 4	87%*	94%*	42%
Week 13	83%*	92%*	36%
Week 26	82%*	91%*	31%
Week 39	81%*	89%*	30%
Week 52	75%*	87%*	29%

*(p<0.001 versus placebo)

TABLE 10

PERCENT OF PATIENTS WITHOUT RELAPSE IN HEARTBURN FREQUENCY AND DAYTIME AND NIGHTTIME HEARTBURN SEVERITY AT WEEK 52

	ACIPHEX 10 mg	ACIPHEX 20 mg	Placebo
Heartburn Frequency			
Study 1	46/55 (84%)*	48/52 (92%)*	17/45 (38%)
Study 2	50/72 (69%)*	57/72 (79%)*	22/79 (28%)
Daytime Heartburn Severity			
Study 1	61/64 (95%)*	60/62 (97%)*	42/61 (69%)
Study 2	73/84 (87%)*	82/87 (94%)*	67/90 (74%)
Nighttime Heartburn Severity			
Study 1	57/61 (93%)*	60/61 (98%)*	37/56 (66%)
Study 2	67/80 (84%)*	79/87 (91%)*	64/87 (74%)

*p<0.001 versus placebo

† 0.001<p<0.05 versus placebo

14.3 Treatment of Symptomatic GERD in Adults

Two U.S., multicenter, double-blind, placebo controlled studies were conducted in 316 adult patients with daytime and nighttime heartburn. Patients reported 5 or more periods of moderate to very severe heartburn during the placebo treatment phase the week prior to randomization. Patients were confirmed by endoscopy to have no esophageal erosions.

The percentage of heartburn free daytime and/or nighttime periods was greater with ACIPHEX 20 mg compared to placebo over the 4 weeks of study in Study RAB-USA-2 (47% vs. 23%) and Study RAB-USA-3 (52% vs. 28%). The mean decreases from baseline in average daytime and nighttime heartburn scores were significantly greater for ACIPHEX 20 mg as compared to placebo at week 4. Graphical displays depicting the daily mean daytime and nighttime heartburn scores are provided in Figures 2 to 5.

FIGURE 2: MEAN DAYTIME HEARTBURN SCORES RAB-USA-2

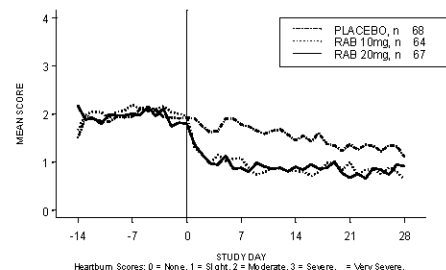


FIGURE 3: MEAN NIGHTTIME HEARTBURN SCORES RAB-USA-2

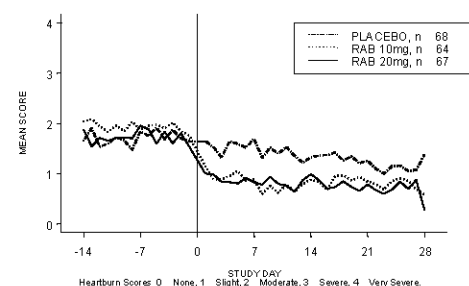


FIGURE 4: MEAN DAYTIME HEARTBURN SCORES RAB-USA-3

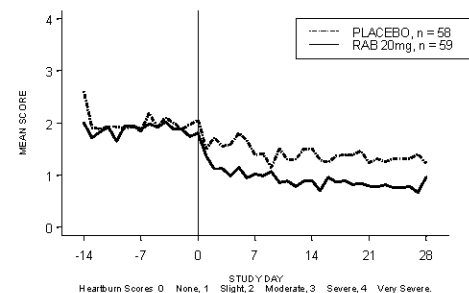
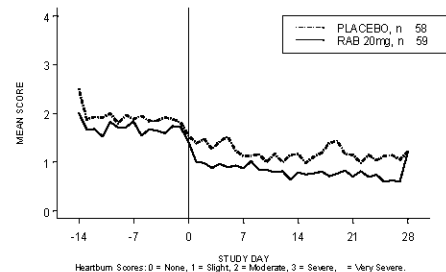


FIGURE 5: MEAN NIGHTTIME HEARTBURN SCORES RAB-USA-3



In addition, the combined analysis of these two studies showed ACIPHEX 20 mg significantly improved other GERD-associated symptoms (regurgitation, belching and early satiety) by week 4 compared with placebo (all p values < 0.005).

ACIPHEX 20 mg also significantly reduced daily antacid consumption versus placebo over 4 weeks (p<0.001).

14.4 Healing of Duodenal Ulcers in Adults

In a U.S., randomized, double-blind, multicenter study assessing the effectiveness of 20 mg and 40 mg of ACIPHEX QD versus placebo for healing endoscopically defined duodenal ulcers, 100 patients were treated for up to four weeks. ACIPHEX was significantly superior to placebo in producing healing of duodenal ulcers. The percentages of patients with endoscopic healing are presented below:

TABLE 11

HEALING OF DUODENAL ULCERS PERCENTAGE OF PATIENTS HEALED

Week	ACIPHEX 20 mg QD N=34	ACIPHEX 40 mg QD N=33	Placebo N=33
2	44%	42%	21%
4	79%*	91%*	39%

* p<0.001 versus placebo

At Weeks 2 and 4, significantly more patients in the ACIPHEX 20 and 40 mg groups reported complete resolution of ulcer pain frequency (p<0.018), daytime pain severity (p<0.023), and nighttime pain severity (p<0.035) compared with placebo patients. The only exception was the ACIPHEX 40 mg group versus placebo at Week 2 for duodenal ulcer pain frequency (p=0.094). Significant differences in resolution of daytime and nighttime pain were noted in both ACIPHEX groups relative to placebo by the end of the first week of the study. Significant reductions in daily antacid use were also noted in both ACIPHEX groups compared to placebo at Weeks 2 and 4 (p<0.001).

An international randomized, double-blind, active-controlled trial was conducted in 205 patients comparing 20 mg ACIPHEX QD with 20 mg omeprazole QD. The study was designed to provide at least 80% power to exclude a difference of at least 10% between ACIPHEX and omeprazole, assuming four-week healing response rates of 93% for both groups. In patients with endoscopically defined duodenal ulcers treated for up to four weeks, ACIPHEX was comparable to omeprazole in producing healing of duodenal ulcers. The percentages of patients with endoscopic healing at two and four weeks are presented below:

TABLE 12

HEALING OF DUODENAL ULCERS PERCENTAGE OF PATIENTS HEALED

Week	ACIPHEX 20 mg QD N=102	Omeprazole 20 mg QD N=103	95% Confidence Interval for the Treatment Difference (ACIPHEX - Omeprazole)
2	69%	61%	(-6%, 22%)
4	98%	93%	(-3%, 15%)

ACIPHEX and omeprazole were comparable in providing complete resolution of symptoms.

14.5 *Helicobacter pylori* Eradication in Patients with Peptic Ulcer Disease or Symptomatic Non-Ulcer Disease in Adults

The U.S. multicenter study was a double-blind, parallel-group comparison of rabeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for 3, 7, or 10 days vs. omeprazole, amoxicillin and clarithromycin for 10 days. Therapy consisted of rabeprazole 20 mg twice daily, amoxicillin 1000 mg twice daily, and clarithromycin 500 mg twice daily (RAC) or omeprazole 20 mg twice daily, amoxicillin 1000 mg twice daily, and clarithromycin 500 mg twice daily (OAC). Patients with *H. pylori* infection were stratified in a 1:1 ratio for those with peptic ulcer disease (active or a history of ulcer in the past five years) [PUD] and those who were symptomatic but without peptic ulcer disease [NPUD], as determined by upper gastrointestinal endoscopy. The overall *H. pylori* eradication rates, defined as negative ¹³C-UBT for *H. pylori* ≥ 6 weeks from the end of the treatment are shown in the following table. The eradication rates in the 7-day and 10-day RAC regimens were found to be similar to 10-day OAC regimen using either the Intent-to-Treat (ITT) or Per-Protocol (PP) populations. Eradication rates in the RAC 3-day regimen were inferior to the other regimens.

TABLE 13

HELICOBACTER PYLORI ERADICATION AT ≥ 6 WEEKS AFTER THE END OF TREATMENT

	Treatment Group Percent (%) of Patients Cured (Number of Patients)		Difference (RAC – OAC) [95% Confidence Interval]
	7-day RAC*	10-day OAC	
Per Protocol ^a	84.3% (N=166)	81.6% (N=179)	2.8 [- 5.2, 10.7]
Intent-to-Treat ^b	77.3% (N=194)	73.3% (N=206)	4.0 [- 4.4, 12.5]
	10-day RAC*	10-day OAC	
Per Protocol ^a	86.0% (N=171)	81.6% (N=179)	4.4 [- 3.3, 12.1]
Intent-to-Treat ^b	78.1% (N=196)	73.3% (N=206)	4.8 [- 3.6, 13.2]
	3-day RAC	10-day OAC	
Per Protocol ^a	29.9% (N=167)	81.6% (N=179)	- 51.6 [- 60.6, - 42.6]
Intent-to-Treat ^b	27.3% (N=187)	73.3% (N=206)	- 46.0 [- 54.8, - 37.2]

^a Patients were included in the analysis if they had *H. pylori* infection documented at baseline, defined as a positive ¹³C-UBT plus rapid urease test or culture and were not protocol violators. Patients who dropped out of the study due to an adverse event related to the study drug were included in the evaluable analysis as failures of therapy.

^b Patients were included in the analysis if they had documented *H. pylori* infection at baseline as defined above and took at least one dose of study medication. All dropouts were included as failures of therapy.

* The 95% confidence intervals for the difference in eradication rates for 7-day RAC minus 10-day OAC are (- 9.3, 6.0) in the PP population and (- 9.0, 7.5) in the ITT population.

14.6 Pathological Hypersecretory Conditions, Including Zollinger-Ellison Syndrome in Adults

Twelve patients with idiopathic gastric hypersecretion or Zollinger-Ellison syndrome have been treated successfully with ACIPHEX at doses from 20 to 120 mg for up to 12 months. ACIPHEX produced satisfactory inhibition of gastric acid secretion in all patients and complete resolution of signs and symptoms of acid-peptic disease where present. ACIPHEX also prevented recurrence of gastric hypersecretion and manifestations of acid-peptic disease in all patients. The high doses of ACIPHEX used to treat this small cohort of patients with gastric hypersecretion were well tolerated.

14.7 Pediatric GERD

Symptomatic GERD in Adolescents 12 to 16 Years of Age

In a multicenter, randomized, open-label, parallel-group study, 111 adolescent patients 12 to 16 years of age with a clinical diagnosis of symptomatic GERD or suspected or endoscopically proven GERD were randomized and treated with either ACIPHEX 10 mg or ACIPHEX 20 mg once daily for up to 8 weeks for the evaluation of safety and efficacy.

GERD in Pediatric Patients 1 to 11 Years of Age

The use of ACIPHEX Sprinkle in pediatric patients 1 to 11 years of age is supported by a two-part, multicenter, randomized, double-blind, parallel 2 dose arms clinical trial which was conducted in 127 pediatric patients with endoscopic and histologic evidence of GERD prior to study treatment.

Part 1 was 12 weeks in duration. Patients were randomized to one of two rabeprazole dose levels based on body weight. Patients weighing 6.0 to 14.9 kg received either 5 or 10 mg rabeprazole, and those with body weight ≥ 15 kg received either 10 or 20 mg of rabeprazole. Part 2 was a 24-week double-blinded extension of Part 1 (on same dose assigned in Part 1). Endoscopic evaluations were performed at 12 weeks (Part 1) and 36 weeks (Part 2) to assess esophageal healing. No prespecified formal hypothesis testing was conducted.

For Part 1, rates of endoscopic healing were calculated and are shown in Table 14.

TABLE 14

SHORT-TERM (12-WEEK) HEALING RATES IN 1 to 11 YEAR OLD CHILDREN (PART 1)

Endoscopic Classification of GERD At Baseline	Healing Rate at 12 weeks		
	Body Weight <15 kg		Body Weight ≥15 kg
	5 mg dose	10 mg dose	10 mg dose
Erosive ^a	88% (7/8)	83% (5/6)	71% (12/17)
Non-erosive ^b	78% (7/9)	100% (10/10)	81% (17/21)

^a Hetzel-Dent score ≥2^b Hetzel-Dent score = 1

Of the 87 patients with healing in Part 1, 64 patients were enrolled into Part 2. The absence of a placebo group does not allow assessment of sustained efficacy through 36 weeks. Of the 52 patients with available data, healing was observed in 47 (90%) patients at 36 weeks.

15 REFERENCES

1. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically*—Fifth Edition. Approved Standard NCCLS Document M7-A5, Vol. 20, No. 2, NCCLS, Wayne, PA, January 2000.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

ACIPHEX 20 mg is supplied as delayed-release light yellow enteric-coated tablets. The name and strength, in mg, (ACIPHEX 20) is imprinted on one side.

Bottles of 30 (NDC 62856-243-30)

Bottles of 90 (NDC 62856-243-90)

Unit Dose Blisters Package of 100 (10 x 10) (NDC 62856-243-41)

Store at 25 °C (77 °F); excursions permitted to 15-30 °C (59-86 °F) [see USP Controlled Room Temperature]. Protect from moisture.

ACIPHEX Sprinkle (5 mg) is supplied as transparent blue and opaque white capsules containing enteric coated granules. Identification and strength (ACX 5mg) are imprinted on the body of the capsule. An arrow (↑) imprint on the capsule cap indicates direction for opening a capsule.

Bottles of 30 (NDC 62856-240-30)

ACIPHEX Sprinkle (10 mg) is supplied as transparent yellow and opaque white capsules containing enteric coated granules. Identification and strength (ACX 10mg) are imprinted on the body of the capsule. An arrow (↑) imprint on the capsule cap indicates direction for opening a capsule.

Bottles of 30 (NDC 62856-241-30)

Store at 25 °C (77 °F); excursions permitted to 15-30 °C (59-86 °F) [see USP Controlled Room Temperature]. Protect from moisture.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

How to Take ACIPHEX

Patients should be cautioned that ACIPHEX Delayed-Release Tablets should be swallowed whole. The tablets should not be chewed, crushed, or split. ACIPHEX can be taken with or without food.

ACIPHEX Sprinkle Delayed-Release Capsules should be opened and the granule contents sprinkled on a small amount of soft food (e.g. apple sauce, fruit or vegetable based baby food, or yogurt) or empty contents into a small amount of liquid (e.g. infant formula, apple juice, or pediatric electrolyte solution). Food or liquid should be at or below room temperature. The whole dose should be taken within 15 minutes of being sprinkled. The granules should not be chewed or crushed. The dose should be taken 30 minutes before a meal. Do not store mixture for future use.

Advise patient to immediately report and seek care for diarrhea that does not improve. This may be a sign of *Clostridium difficile* associated diarrhea [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

Eisai Ltd

European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN
Telephone: +44 (0)845 676 1400
Fax: +44 (0)845 676 1486
WWW: <http://www.eisai.co.uk>
Medical Information e-mail: Lmedinfo@eisai.net
Out of Hours Telephone: +44 (0)845 676 1400



Before you contact this company: often several companies will market medicines with the same active ingredient. Please check that this is the correct company before contacting them. [Why?](#)

Summary of Product Characteristics last updated on the eMC: 19/04/2013

Pariet 10mg & 20mg

1. Name of the medicinal product

PARIET ® 10mg gastro-resistant tablet

PARIET ® 20mg gastro-resistant tablet

2. Qualitative and quantitative composition

10mg rabeprazole sodium, equivalent to 9.42mg rabeprazole

20mg rabeprazole sodium, equivalent to 18.85mg rabeprazole

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. Pharmaceutical form

Gastro-resistant tablet.

10mg: Pink, film coated biconvex tablet with 'E 241' printed on one side.

20mg: Yellow, film coated biconvex tablet with 'E 243' printed on one side.

4. Clinical particulars

4.1 Therapeutic indications

PARIET tablets are indicated for the treatment of:

- Active duodenal ulcer
- Active benign gastric ulcer
- Symptomatic erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease (GORD).
- Gastro-Oesophageal Reflux Disease Long-term Management (GORD Maintenance)
- Symptomatic treatment of moderate to very severe gastrooesophageal reflux disease (symptomatic GORD)
- Zollinger-Ellison Syndrome
- In combination with appropriate antibacterial therapeutic regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer disease. See section 4.2

4.2 Posology and method of administration

Adults/elderly:

Active Duodenal Ulcer and Active Benign Gastric Ulcer: The recommended oral dose for both active duodenal ulcer and active benign gastric ulcer is 20mg to be taken once daily in the morning.

Most patients with active duodenal ulcer heal within four weeks. However a few patients may require an additional four weeks of therapy to achieve healing. Most patients with active benign gastric ulcer heal within six weeks. However again a few patients may require an additional six weeks of therapy to achieve healing.

Erosive or Ulcerative Gastro-Oesophageal Reflux Disease (GORD): The recommended oral dose for this condition is 20mg to be taken once daily for four to eight weeks.

Gastro-Oesophageal Reflux Disease Long-term Management (GORD Maintenance): For long-term management, a maintenance dose of PARIET 20mg or 10mg once daily can be used depending upon patient response.

Symptomatic treatment of moderate to very severe gastro-oesophageal reflux disease (symptomatic GORD): 10mg once daily in patients without oesophagitis. If symptom control has not been achieved during four weeks, the patient should be further investigated. Once symptoms have resolved, subsequent symptom control can be achieved using an on-demand regimen taking 10mg once daily when needed.

Zollinger-Ellison Syndrome: The recommended adult starting dose is 60 mg once a day. The dose may be titrated upwards to 120mg/day based on individual patient needs. Single daily doses up to 100mg/day may be given. 120mg dose may require divided doses, 60mg twice daily. Treatment should continue for as long as clinically indicated.

Eradication of H. pylori: Patients with H. pylori infection should be treated with eradication therapy. The following combination given for 7 days is recommended.

PARIET 20mg twice daily + clarithromycin 500mg twice daily and amoxicillin 1g twice daily.

For indications requiring once daily treatment PARIET tablets should be taken in the morning, before eating; and although neither the time of day nor food intake was shown to have any effect on rabeprazole sodium activity, this regimen will facilitate treatment compliance.

Patients should be cautioned that the PARIET tablets should not be chewed or crushed, but should be swallowed whole.

Renal and hepatic impairment: No dosage adjustment is necessary for patients with renal or hepatic impairment.

See section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use of PARIET in the treatment of patients with severe hepatic impairment.

Children:

PARIET is not recommended for use in children, as there is no experience of its use in this group.

4.3 Contraindications

PARIET is contra-indicated in patients with known hypersensitivity to rabeprazole sodium, or to any excipient used in the formulation. PARIET is contra-indicated in pregnancy and during breast feeding

4.4 Special warnings and precautions for use

Symptomatic response to therapy with rabeprazole sodium does not preclude the presence of gastric or oesophageal malignancy, therefore the possibility of malignancy should be excluded prior to commencing treatment with PARIET.

Patients on long-term treatment (particularly those treated for more than a year) should be kept under regular surveillance.

A risk of cross-hypersensitivity reactions with other proton pump inhibitor or substituted benzimidazoles cannot be excluded.

Patients should be cautioned that PARIET tablets should not be chewed or crushed, but should be swallowed whole.

PARIET is not recommended for use in children, as there is no experience of its use in this group.

There have been post marketing reports of blood dyscrasias (thrombocytopenia and neutropenia). In the majority of cases where an alternative aetiology cannot be identified, the events were uncomplicated and resolved on discontinuation of rabeprazole.

Hepatic enzyme abnormalities have been seen in clinical trials and have also been reported since market authorisation. In the majority of cases where an alternative aetiology cannot be identified, the events were uncomplicated and resolved on discontinuation of rabeprazole.

No evidence of significant drug related safety problems was seen in a study of patients with mild to moderate hepatic impairment versus normal age and sex matched controls. However because there are no clinical data on the use of PARIET in the treatment of patients with severe hepatic dysfunction the prescriber is advised to exercise caution when treatment with PARIET is first initiated in such patients.

Co-administration of atazanavir with PARIET is not recommended (see section 4.5).

Treatment with proton pump inhibitors, including PARIET, may possibly increase the risk of gastrointestinal infections such as *Salmonella*, *Campylobacter* and *Clostridium difficile* (see section 5.1).

Proton pump inhibitors, especially if used in high doses and over long durations (>1 year), may modestly increase the risk of hip, wrist and spine fracture, predominantly in the elderly or in presence of other recognised risk factors. Observational studies suggest that proton pump inhibitors may increase the overall risk of fracture by 10–40%. Some of this increase may be due to other risk factors. Patients at risk of osteoporosis should receive care according to current clinical guidelines and they should have an adequate intake of vitamin D and calcium.

Severe hypomagnesaemia has been reported in patients treated with proton pump inhibitors like PARIET for at least three months, and in most cases for a year. Serious manifestations of hypomagnesaemia such as fatigue, tetany, delirium, convulsions, dizziness and ventricular arrhythmia can occur but they may begin insidiously and be overlooked. In most affected patients, hypomagnesaemia improved after magnesium replacement and discontinuation of the proton pump inhibitor.

For patients expected to be on prolonged treatment or who take proton pump inhibitors with digoxin or drugs that may cause hypomagnesaemia (e.g., diuretics), health care professionals should consider measuring magnesium levels before starting proton pump inhibitor treatment and periodically during treatment.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Rabeprazole sodium produces a profound and long lasting inhibition of gastric acid secretion. An interaction with compounds whose absorption is pH dependent may occur. Co-administration of rabeprazole sodium with ketoconazole or itraconazole may result in a significant decrease in antifungal plasma levels. Therefore individual patients may need to be monitored to determine if a dosage adjustment is necessary when ketoconazole or itraconazole are taken concomitantly with PARIET.

In clinical trials, antacids were used concomitantly with the administration of PARIET and, in a specific drug-drug interaction study, no interaction with liquid antacids was observed.

Co-administration of atazanavir 300mg/ritonavir 10mg with omeprazole (40 mg once daily) or atazanavir 400mg with lansoprazole (60mg once daily) to healthy volunteers resulted in a substantial reduction in atazanavir exposure. The absorption of atazanavir is pH dependent. Although not studied, similar results are expected with other proton pump inhibitors. Therefore PPIs, including rabeprazole, should not be co-administered with atazanavir (see Section 4.4).

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy:

There are no data on the safety of rabeprazole in human pregnancy. Reproduction studies performed in rats and rabbits have revealed no evidence of impaired fertility or harm to the foetus due to rabeprazole sodium, although low foeto-placental transfer occurs in rats. PARIET is contraindicated during pregnancy.

Lactation:

It is not known whether rabeprazole sodium is excreted in human breast milk. No studies in lactating women have been performed. Rabeprazole sodium is however excreted in rat mammary secretions. Therefore PARIET should not be used during breast feeding.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Based on the pharmacodynamic properties and the adverse events profile, it is unlikely that PARIET would cause an impairment of driving performance or compromise the ability to use machinery. If however, alertness is impaired due to somnolence, it is recommended that driving and operating complex machinery be avoided.

4.8 Undesirable effects

The most commonly reported adverse drug reactions, during controlled clinical trials with rabeprazole were headache, diarrhoea, abdominal pain, asthenia, flatulence, rash and dry mouth. The majority of adverse events experienced during clinical studies were mild or moderate in severity, and transient in nature.

The following adverse events have been reported from clinical trial and post-marketed experience.

Frequencies are defined as: common (>1/100, <1/10), uncommon (> 1/1,000, <1/100), rare (>1/10,000, <1/1000) and very rare (<1/10,000).

System Organ Class	Common	Uncommon	Rare	Very Rare	Not Known
Infections and infestations	Infection				

Blood and the lymphatic system disorders			Neutropenia Leucopenia Thrombocytopenia Leucocytosis		
Immune system disorders			Hypersensitivity ^{1,2}		
Metabolism and nutrition disorders			Anorexia		Hyponatremia Hypomagnesaemia ⁴
Psychiatric disorders	Insomnia	Nervousness	Depression		Confusion
Nervous system disorders	Headache Dizziness	Somnolence			
Eye disorders			Visual disturbance		
Vascular disorders					Peripheral oedema
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough Pharyngitis Rhinitis	Bronchitis Sinusitis			
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea Vomiting Nausea Abdominal pain Constipation Flatulence	Dyspepsia Dry mouth Eructation	Gastritis Stomatitis Taste disturbance		
Hepato-biliary disorders			Hepatitis Jaundice Hepatic encephalopathy ³		
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash Erythema ²	Pruritus Sweating Bullous reactions ²	Erythema multiforme, toxic epidermal necrolysis (TEN), Stevens-Johnson syndrome (SJS)	

Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders	Non-specific pain Back pain	Myalgia Leg cramps Arthralgia Fracture of the hip, wrist or spine ⁴			
Renal and urinary disorders		Urinary tract infection	Interstitial nephritis		
Reproductive system and breast disorders					Gynaecomastia
General disorders and administration site conditions	Asthenia Influenza like illness	Chest pain Chills Pyrexia			
Investigations		Increased hepatic enzymes ³	Weight increased		

¹ Includes facial swelling, hypotension and dyspnoea

² Erythema, bullous reactions and hypersensitivity reactions have usually resolved after discontinuation of therapy.

³ Rare reports of hepatic encephalopathy have been received in patients with underlying cirrhosis. In treatment of patients with severe hepatic dysfunction the prescriber is advised to exercise caution when treatment with PARIET is first initiated in such patients (see section 4.4)

⁴ See Special warnings and precautions for use (4.4)

4.9 Overdose

Experience to date with deliberate or accidental overdose is limited. The maximum established exposure has not exceeded 60mg twice daily, or 160mg once daily. Effects are generally minimal, representative of the known adverse event profile and reversible without further medical intervention. No specific antidote is known. Rabeprazole sodium is extensively protein bound and is, therefore, not dialysable. As in any case of overdose, treatment should be symptomatic and general supportive measures should be utilised.

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Alimentary tract and metabolism, Drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux disease (GORD), proton pump inhibitors,

ATC code: A02B C04

Mechanism of Action: Rabeprazole sodium belongs to the class of anti-secretory compounds, the substituted benzimidazoles, that do not exhibit anticholinergic or H₂ histamine antagonist properties, but suppress gastric acid secretion by the specific inhibition of the H⁺/K⁺-ATPase enzyme (the acid or proton pump) The effect is dose-related and leads to inhibition of both basal and stimulated acid secretion irrespective of the stimulus. Animal studies indicate that after administration, rabeprazole sodium rapidly disappears from both the plasma and gastric mucosa. As a weak base, rabeprazole is rapidly absorbed following all doses and is concentrated in the acid environment of the parietal cells. Rabeprazole is converted to the active sulphenamide form through protonation and it subsequently reacts with the available cysteines on the proton pump.

Anti-secretory Activity: After oral administration of a 20mg dose of rabeprazole sodium the onset of the anti-secretory effect occurs within one hour, with the maximum effect occurring within two to four hours. Inhibition of basal and food stimulated acid secretion 23 hours after the first dose of rabeprazole sodium are 69% and 82% respectively and the duration of inhibition lasts

up to 48 hours. The inhibitory effect of rabeprazole sodium on acid secretion increases slightly with repeated once-daily dosing, achieving steady state inhibition after three days. When the drug is discontinued, secretory activity normalises over 2 to 3 days.

Decreased gastric acidity due to any means, including proton pump inhibitors such as rabeprazole, increases counts of bacteria normally present in the gastrointestinal tract. Treatment with proton pump inhibitors may possibly increase the risk of gastrointestinal infections such as *Salmonella*, *Campylobacter* and *Clostridium difficile*.

Serum Gastrin Effects: In clinical studies patients were treated once daily with 10 or 20mg rabeprazole sodium, for up to 43 months duration. Serum gastrin levels increased during the first 2 to 8 weeks reflecting the inhibitory effects on acid secretion and remained stable while treatment was continued. Gastrin values returned to pre-treatment levels, usually within 1 to 2 weeks after discontinuation of therapy.

Human gastric biopsy specimens from the antrum and the fundus from over 500 patients receiving rabeprazole or comparator treatment for up to 8 weeks have not detected changes in ECL cell histology, degree of gastritis, incidence of atrophic gastritis, intestinal metaplasia or distribution of *H. pylori* infection. In over 250 patients followed for 36 months of continuous therapy, no significant change in findings present at baseline was observed.

Other Effects: Systemic effects of rabeprazole sodium in the CNS, cardiovascular and respiratory systems have not been found to date. Rabeprazole sodium, given in oral doses of 20mg for 2 weeks, had no effect on thyroid function, carbohydrate metabolism, or circulating levels of parathyroid hormone, cortisol, oestrogen, testosterone, prolactin, cholecystokinin, secretin, glucagon, follicle stimulating hormone (FSH), luteinising hormone (LH), renin, aldosterone or somatotrophic hormone.

Studies in healthy subjects have shown that rabeprazole sodium does not have clinically significant interactions with amoxicillin. Rabeprazole does not adversely influence plasma concentrations of amoxicillin or clarithromycin when co-administered for the purpose of eradicating upper gastrointestinal *H. pylori* infection.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption: PARIET is an enteric-coated (gastro-resistant) tablet formulation of rabeprazole sodium. This presentation is necessary because rabeprazole is acid-labile. Absorption of rabeprazole therefore begins only after the tablet leaves the stomach. Absorption is rapid, with peak plasma levels of rabeprazole occurring approximately 3.5 hours after a 20mg dose. Peak plasma concentrations (C_{max}) of rabeprazole and AUC are linear over the dose range of 10mg to 40mg. Absolute bioavailability of an oral 20mg dose (compared to intravenous administration) is about 52% due in large part to pre-systemic metabolism. Additionally the bioavailability does not appear to increase with repeat administration. In healthy subjects the plasma half-life is approximately one hour (range 0.7 to 1.5 hours), and the total body clearance is estimated to be 283 ± 98 ml/min. There was no clinically relevant interaction with food. Neither food nor the time of day of administration of the treatment affect the absorption of rabeprazole sodium.

Distribution: Rabeprazole is approximately 97% bound to human plasma proteins.

Metabolism and excretion: Rabeprazole sodium, as is the case with other members of the proton pump inhibitor (PPI) class of compounds, is metabolised through the cytochrome P450 (CYP450) hepatic drug metabolising system. *In vitro* studies with human liver microsomes indicated that rabeprazole sodium is metabolised by isoenzymes of CYP450 (CYP2C19 and CYP3A4). In these studies, at expected human plasma concentrations rabeprazole neither induces nor inhibits CYP3A4; and although *in vitro* studies may not always be predictive of *in vivo* status these findings indicate that no interaction is expected between rabeprazole and cyclosporin. In humans the thioether (M1) and carboxylic acid (M6) are the main plasma metabolites with the sulphone (M2), desmethyl-thioether (M4) and mercapturic acid conjugate (M5) minor metabolites observed at lower levels. Only the desmethyl metabolite (M3) has a small amount of anti-secretory activity, but it is not present in plasma.

Following a single 20mg ^{14}C labelled oral dose of rabeprazole sodium, no unchanged drug was excreted in the urine. Approximately 90% of the dose was eliminated in urine mainly as the two metabolites: a mercapturic acid conjugate (M5) and a carboxylic acid (M6), plus two unknown metabolites. The remainder of the dose was recovered in faeces.

Gender: Adjusted for body mass and height, there are no significant gender differences in pharmacokinetic parameters following a single 20mg dose of rabeprazole.

Renal dysfunction: In patients with stable, end-stage, renal failure requiring maintenance haemodialysis (creatinine clearance ≤ 5 ml/min/ $1.73m^2$), the disposition of rabeprazole was very similar to that in healthy volunteers. The AUC and the C_{max} in these patients was about 35% lower than the corresponding parameters in healthy volunteers. The mean half-life of rabeprazole was 0.82 hours in healthy volunteers, 0.95 hours in patients during haemodialysis and 3.6 hours post dialysis. The clearance of the drug in patients with renal disease requiring maintenance haemodialysis was approximately twice that in healthy volunteers.

Hepatic dysfunction: Following a single 20mg dose of rabeprazole to patients with chronic mild to moderate hepatic impairment the AUC doubled and there was a 2-3 fold increase in half-life of rabeprazole compared to the healthy volunteers. However, following a 20mg dose daily for 7 days the AUC had increased to only 1.5-fold and the C_{max} to only 1.2-fold. The half-life of rabeprazole in patients with hepatic impairment was 12.3 hours compared to 2.1 hours in healthy volunteers. The pharmacodynamic response (gastric pH control) in the two groups was clinically comparable.

Elderly: Elimination of rabeprazole was somewhat decreased in the elderly. Following 7 days of daily dosing with 20mg of rabeprazole sodium, the AUC approximately doubled, the C_{max} increased by 60% and $t_{1/2}$ increased by approximately 30% as compared to young healthy volunteers. However there was no evidence of rabeprazole accumulation.

CYP2C19 Polymorphism: Following a 20mg daily dose of rabeprazole for 7 days, CYP2C19 slow metabolisers, had AUC and $t_{1/2}$ which were approximately 1.9 and 1.6 times the corresponding parameters in extensive metabolisers whilst C_{max} had increased by only 40%.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical effects were observed only at exposures sufficiently in excess of the maximum human exposure that make concerns for human safety negligible in respect of animal data.

Studies on mutagenicity gave equivocal results. Tests in mouse lymphoma cell line were positive, but *in vivo* micronucleus and *in vivo* and *in vitro* DNA repair tests were negative. Carcinogenicity studies revealed no special hazard for humans.

6. Pharmaceutical particulars

6.1 List of excipients

Core tablet: Mannitol, magnesium oxide, low-substituted hypromellose, hypromellose, magnesium stearate

Undercoating: ethylcellulose, magnesium oxide

Enteric coating: hypromellose phthalate, diacetylated monoglycerides, talc, titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172) – 10mg only, yellow iron oxide (E172) – 20mg only, carnauba wax

Printing ink – Pariet 10mg: White Shellac, black iron oxide (E172), Dehydrated Ethyl Alcohol, 1-Butanol.

Printing ink – Pariet 20mg: White Shellac, Red Iron Oxide (E172), Carnauba wax, Glycerine fatty acid ester, Dehydrated Ethyl Alcohol, 1-Butanol.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C. Do not refrigerate

6.5 Nature and contents of container

Blister strips (aluminium/aluminium)

Pack sizes: 1, 5, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 75, 98, 112, or 120 tablets

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements.

7. Marketing authorisation holder

Eisai Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, United Kingdom

8. Marketing authorisation number(s)

Pariet 10mg: PL 10555/0010 (10mg tablets)

Pariet 20mg: PL10555/0008 (20mg tablets)

9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation

8 May 1998/May 2008

パリエット錠 5 mg, 同錠 10 mg

1.6.3 外国における添付文書原文（米国及び英国）

10. Date of revision of the text

21 March 2013

11. Legal category

POM – Medicinal product subject to medical prescription



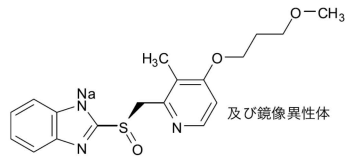
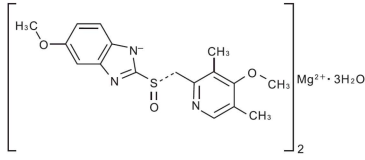
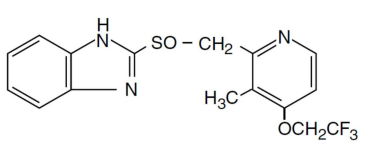
Rabeprazole
Company Core Data Sheet (CCDS)

--	--

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品一覧表を表 1.7-1 に示した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

一般的名称	ラベプラゾールナトリウム	エソメプラゾール マグネシウム水和物	ランソプラゾール
販売名	パリエット	ネキシウム	タケプロン
会社名	エーザイ株式会社	アストラゼネカ株式会社	武田薬品工業株式会社
承認年月日	1997 年 10 月 14 日	2011 年 7 月 1 日	1992 年 10 月 2 日
再評価年月日 再審査年月日	- 2008 年 2 月 26 日（胃潰瘍，十二指腸潰瘍，吻合部潰瘍，逆流性食道炎，Zollinger-Ellison 症候群） 2009 年 12 月 21 日（再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法） 2013 年 4 月 4 日（胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助）	- -	- 2002 年 3 月 18 日（胃潰瘍，十二指腸潰瘍，吻合部潰瘍，逆流性食道炎，Zollinger-Ellison 症候群） 2008 年 3 月 24 日（胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助） 2008 年 6 月 17 日（再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法）
規制区分	処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること	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	処方せん医薬品 ^{注 1)} 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
化学構造式			
剤形・含量	錠 5 mg 錠 10 mg	カプセル 10 mg カプセル 20 mg	カプセル 15 mg カプセル 30 mg OD 錠 15 mg OD 錠 30 mg

一般的名称	ラベプラゾールナトリウム	エソメプラゾール マグネシウム水和物	ランソプラゾール
効能・効果	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非びらん性胃食道逆流症、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎 <効能・効果に関連する使用上の注意> 1. 本剤の投与が胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認のうえ投与すること（胃 MALT リンパ腫、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助を除く）。 2. 低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合 血栓・塞栓の形成抑制のために低用量アスピリンを継続投与している患者を投与対象とし、投与開始に際しては、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を確認すること。 3. ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合 (1)進行期胃 MALT リンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。 (2)特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。 (3)早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。 (4)ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる際には、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認すること。	<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、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 ○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎 <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、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 ○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎 <効能・効果に関連する使用上の注意> 1. 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。	<カプセル 15><OD 錠 15> ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非びらん性胃食道逆流症、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 ○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎 <カプセル 30><OD 錠 30> ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群 ○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎 <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。

一般的名称	ラベプラゾールナトリウム	エソメプラゾール マグネシウム水和物	ランソプラゾール
効能・効果 (つづき)		2. 低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合 血栓・塞栓の形成抑制のために低用量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。 3. ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合 (1)進行期胃 MALT リンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。 (2)特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。 (3)早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。 (4)ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる際には、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認すること。	ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合 (1)進行期胃 MALT リンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。 (2)特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。 (3)早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。 (4)ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる際には、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認すること。