

(3)安全性評価

臨床第 2/3 相二重盲検比較試験 (308 試験) における有害事象及び副作用の概要を表 1.8.2-3 に示した。

308 試験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。

各投与群で発現頻度の高かった有害事象は、RPZ 10 mg 群で鼻咽頭炎 14.0% (22/157 例)、下痢 3.8% (6/157 例)、湿疹 3.8% (6/157 例)、RPZ 5 mg 群で鼻咽頭炎 16.0% (25/156 例)、咽頭炎 3.8% (6/156 例)、上気道炎 3.2% (5/156 例)、テプレノン群で鼻咽頭炎 15.8% (25/158 例)、便秘 3.8% (6/158 例)、鼻出血 2.5% (4/158 例) であった。また、各投与群で発現頻度の最も高かった副作用は、RPZ 10 mg 群で下痢及び湿疹 1.3% (いずれも 2/157 例)、RPZ 5 mg 群で下痢 1.9% (3/156 例)、テプレノン群で便秘 1.9% (3/158 例) であった。

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。なお、テプレノン群の重篤な有害事象には潰瘍再発 (十二指腸潰瘍、出血性胃潰瘍、出血性十二指腸潰瘍、重篤因子はいずれも入院) が 3 例含まれている。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は RPZ 10 mg 群の「急性胆嚢炎」1 例のみであった。また、心血管イベントに関連する重篤な有害事象 (虚血性疾患、心不全、脳血管障害に分類される事象) は、RPZ 10 mg 群に硬膜下血腫及び頸動脈狭窄が各 1 例、RPZ 5 mg 群に狭心症が 1 例、テプレノン群に狭心症が 2 例、塞栓性脳卒中が 1 例であり、PPI と低用量アスピリンとの相互作用により発生する可能性が指摘されている心血管イベントの発現が RPZ 群 (5 mg 群, 10 mg 群) に偏る傾向は認められなかった。

表 1.8.2-3 有害事象及び副作用の概要 (安全性解析対象集団) (308 試験)

	RPZ 10 mg 群 (N=157)	RPZ 5 mg 群 (N=156)	テプレノン群 (N=158)
有害事象	58.0% (91/157 例)	54.5% (85/156 例)	59.5% (94/158 例)
重篤な有害事象	3.8% (6/157 例)	6.4% (10/156 例)	6.3% (10/158 例)
中止に至った有害事象	3.2% (5/157 例)	4.5% (7/156 例)	3.2% (5/158 例)
副作用	8.9% (14/157 例)	4.5% (7/156 例)	10.1% (16/158 例)

(): 症例数

(表 2.5.5-2, 表 2.5.5-4 を引用)

また、表 1.8.2-4 に示したとおり、308 試験における年齢別 (70 歳未満, 70 歳以上) での有害事象及び副作用発現率は、いずれの投与群においても、70 歳以上で発現率がやや高まるものの、RPZ 10 mg 群又は RPZ 5 mg 群における 70 歳以上の発現率がテプレノン群に比べて、顕著に高くなることはなかった。同様に、投与時期別 (12 週まで, 12 週超) での有害事象及び副作用発現率は、いずれの投与群においても、投与期間が長くなる 12 週超で発現率が高まることはなかった。

表 1.8.2-4 年齢別, 投与時期別の有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団) (308 試験)

		RPZ 10 mg 群 (N=157)	RPZ 5 mg 群 (N=156)	テプレノン群 (N=158)
有害事象	70 歳未満	57.5% (42/73 例)	52.7% (39/74 例)	55.4% (41/74 例)
	70 歳以上	58.3% (49/84 例)	56.1% (46/82 例)	63.1% (53/84 例)
副作用	70 歳未満	8.2% (6/73 例)	4.1% (3/74 例)	6.8% (5/74 例)
	70 歳以上	9.5% (8/84 例)	4.9% (4/82 例)	13.1% (11/84 例)
有害事象	12 週まで	42.7% (67/157 例)	37.2% (58/156 例)	43.7% (69/158 例)
	12 週超	33.3% (49/147 例)	33.1% (47/142 例)	37.7% (46/122 例)
副作用	12 週まで	7.6% (12/157 例)	3.2% (5/156 例)	8.2% (13/158 例)
	12 週超	2.0% (3/147 例)	1.4% (2/142 例)	3.3% (4/122 例)

(): 症例数

(表 2.5.5-6 を引用)

さらに, 本薬の長期投与時における安全性評価をするため, 臨床第 2/3 相長期投与試験 (309 試験) の結果を以下に示した (308 試験と 309 試験の併合解析, RPZ 長期継続投与群は最大 76 週間投与, RPZ 新規投与群は最大 52 週間投与)。表 1.8.2-5 に示したとおり, 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。

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。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は 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。また, 心血管イベントに関連する重篤な有害事象 (虚血性疾患, 心不全, 脳血管障害に分類される事象) は, RPZ 10 mg 群に 4 例 (狭心症, 硬膜下血腫及, 頸動脈狭窄及び脳梗塞が各 1 例), RPZ 5 mg 群に 11 例 (狭心症 3 例, 冠動脈狭窄 2 例, 急性心筋梗塞, 心不全, 脳幹梗塞, 脳梗塞, 一過性脳虚血発作, ラクナ梗塞が各 1 例) であったが, いずれも治験薬との因果関係は否定された。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。

表 1.8.2-5 有害事象及び副作用の概要（安全性解析対象集団）（309 試験）

	RPZ 10 mg 群 (N=204)	RPZ 5 mg 群 (N=201)
有害事象	83.8% (171/204 例)	77.1% (155/201 例)
重篤な有害事象	14.7% (30/204 例)	16.4% (33/201 例)
中止に至った有害事象	8.8% (18/204 例)	8.0% (16/201 例)
副作用	13.7% (28/204 例)	8.0% (16/201 例)

(): 症例数

(表 2.5.5-8, 表 2.5.5-10 を引用)

また、表 1.8.2-6 に示したとおり、309 試験における年齢別（70 歳未満、70 歳以上）での有害事象及び副作用発現率に、一定の傾向は認められず、70 歳以上で発現率が顕著に高まることはなかった。同様に、投与時期別での有害事象及び副作用発現率に、一定の傾向は認められず、投与期間が長くなるに従い、発現率が高まることはなかった。

表 1.8.2-6 年齢別, 投与時期別の有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団) (309 試験)

		RPZ 10 mg 群 (N=204)	RPZ 5 mg 群 (N=201)
有害事象	70 歳未満	82.6% (76/92 例)	78.7% (74/94 例)
	70 歳以上	84.8% (95/112 例)	75.7% (81/107 例)
副作用	70 歳未満	12.0% (11/92 例)	6.4% (6/94 例)
	70 歳以上	15.2% (17/112 例)	9.3% (10/107 例)
有害事象	投与 1 週～12 週	43.6% (89/204 例)	34.8% (70/201 例)
	投与 12 週～24 週	38.5% (74/192 例)	35.8% (67/187 例)
	投与 24 週～36 週	42.9% (73/170 例)	40.5% (64/158 例)
	投与 36 週～52 週	46.5% (74/159 例)	45.2% (66/146 例)
	投与 52 週～64 週	35.1% (39/111 例)	34.9% (37/106 例)
	投与 64 週超	32.2% (28/87 例)	43.7% (38/87 例)
副作用	投与 1 週～12 週	6.9% (14/204 例)	2.5% (5/201 例)
	投与 12 週～24 週	3.6% (7/192 例)	1.1% (2/187 例)
	投与 24 週～36 週	2.9% (5/170 例)	5.1% (8/156 例)
	投与 36 週～52 週	1.9% (3/159 例)	2.7% (4/146 例)
	投与 52 週～64 週	0.0% (0/111 例)	0.0% (0/104 例)
	投与 64 週超	1.1% (1/87 例)	1.1% (1/87 例)

(): 症例数

(表 2.5.5-12 を引用)

以上のとおり, 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に, RPZ 10 mg 又は RPZ 5 mg を 1 日 1 回長期投与 (RPZ 長期継続投与群; 最大 76 週間投与, RPZ 新規投与群; 最大 52 週間投与) した場合の安全性上の問題点は認められなかった。

なお, RPZ 10 mg 投与については, 国内及び外国において逆流性食道炎の維持療法で長期投与の安全性が確立されている。

(4)まとめ

臨床第 2/3 相二重盲検比較試験 (308 試験) において, 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%, テブレノン群で 21.7%であり, RPZ 10 mg 群及び RPZ 5 mg 群はともにテブ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。また, 副次評価項目 (上部消化管出血, 胃及び十二指腸の粘膜傷害, 逆流性食道炎, 上腹部症状) についても, 両群はテブレノン群と比較して, 有意に優れた効果を示した。さらに, 臨床第 2/3 相長期投与試験 (309 試験) において, 投与 24 週以降, 本薬を 308 試験と同じ投与群のまま最大 52 週間継続投与した場合, 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。よって, RPZ 10 mg 又は RPZ 5 mg を 24 週間以上 (最大 76 週間) 長期投与した際にも胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制効果は維持されていることが確認された。なお, 投与 24 週以降, テブレノン群を本薬に切り替えて, RPZ 10 mg 又は RPZ 5 mg を投与した新規投与群では, 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。

RPZ 10 mg 群及び RPZ 5 mg 群の有効性比較については, テブレノン群に対する潰瘍再発のハザード比 (0.05 vs. 0.11), 潰瘍再発時期, 再発した潰瘍の重症度, 胃粘膜傷害の重症度等, 308 試験における両群の上部消化管粘膜傷害に対する発症抑制効果を総合的に判断すると, 疾患マネジメント上, 特に重要な導入にあたる最初の 24 週間においては, RPZ 5 mg 群に比べて RPZ 10 mg 群の方が高い有効性を示す傾向が認められた。また, 臨床薬理試験 (040 試験) の結果から, RPZ 5 mg 群に比べて RPZ 10 mg 群の胃酸分泌抑制効果は, CYP2C19 遺伝子型によらず, より強力であった。

安全性については, テブレノン群と比較して, RPZ 10 mg 群及び RPZ 5 mg 群の有害事象や副作用の発現率及び発現事象の内訳に明らかな差異はなく (投与 24 週まで), さらに RPZ 10 mg 又は RPZ 5 mg を最大 76 週間長期投与した時, 本薬と低用量アスピリンとの併用に特段の問題がないことが確認された。

用法・用量を設定するにあたっては, 前述したように, RPZ 5 mg/日投与は潰瘍再発抑制の最大効果を発揮していないという分析に加え, 実際の日常診療を考慮する必要がある。すなわち, 日常診療下では高齢者も多く, 併用薬や合併症が様々であり, 潰瘍発症のリスク因子を複数併せ持つ易再発性の患者が多数存在すると想定される。また, 潰瘍再発例は 1 例でも少ない方が好ましいこと, 潰瘍や出血性病変の発症は胃及び十二指腸粘膜傷害の悪化と密接につながっていることを考慮すると, 低用量アスピリン服用者の長期にわたる疾患マネジメントにおいて, 胃及び十二指腸粘膜傷害の発症抑制及び潰瘍再発の時期遅延と重症度の最小化に最も適切かつ有効であると示唆され, また安全性にも問題のない RPZ 10 mg/日の用量が当該適応の中心用量と考える。ただし, RPZ 5 mg/日についても, RPZ 10 mg/日とともに 308 試験の主要目的を達成しており, また類薬 PPI であるランソプラゾール 15 mg/日 (Kaplan-Meier 法による累積潰瘍再発率が 181 日時点で 2.1%, 361 日時点で 3.7%; 公開済みのタケプロン CTD 参照) の国内治験成績とほぼ同等であることから, 今回の承認事項一部変更申請にあたっては, 両用量の設定が妥当であると判断した。

以上から、本効能・効果に対する用法・用量を「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又は10 mgを1日1回経口投与する。」と設定した。

なお、専門協議後照会事項にて、RPZ 5 mg/日が中心用量である旨の機構見解が示されたため、用法・用量を「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。」に改めた。

<参考文献>

- Lanas A, Scheiman J. Low-dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention and treatment. Curr Med Res Opin. 2007;23(1):163-73.
- 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.

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意案及びその設定根拠を次頁に記載した。なお、改訂前（現行）はパリエット錠 10 mg 添付文書（2013 年 10 月改訂，第 25 版）の「使用上の注意」を指す。

改 訂 前（現 行）	改 訂 後（下線部：変更箇所）
【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. アタザナビル硫酸塩、リルビピリン塩酸塩を投与中の患者 〔「相互作用」の項参照〕	【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. アタザナビル硫酸塩、リルビピリン塩酸塩を投与中の患者 〔「相互作用」の項参照〕
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者 (2) 肝障害のある患者 〔肝硬変患者で肝性脳症の報告がある。〕 (3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者 (2) 肝障害のある患者 〔肝硬変患者で肝性脳症の報告がある。〕 (3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
2. 重要な基本的注意 (1) 治療にあたっては経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめること。 (2) 本剤の投与中には、血液像や肝機能に注意し、定期的に血液学的検査・血液生化学的検査を行うことが望ましい。また、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (3) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症については、長期の使用経験が十分でないので、維持療法には用いないことが望ましい。 (4) 逆流性食道炎の維持療法については、再発・再燃を繰り返す患者に対し行うこととし、本来、維持療法の必要のない患者に行うことのないよう留意すること。また、食事制限、アルコール摂取制限等の生活習慣の改善が図られ、寛解状態が長期にわたり継続する場合には休薬を考慮すること。なお、維持療法中は定期的に内視鏡検査を実施するなど観察を十分に行うことが望ましい。 (5) 非びらん性胃食道逆流症については、問診により胸やけ、呑酸等の酸逆流症状が繰り返しみられること（1週間あたり2日以上）を確認のうえ投与すること。なお、本剤の投与が胃癌、食道癌等の悪性腫瘍及び他の消化器疾患による症状を隠蔽することがあるので、内視鏡検査等によりこれらの疾患でないことを確認すること。 (6) 非びらん性胃食道逆流症の治療については、投与開始2週後を目安として効果を確認し、症状の改善傾向が認められない場合には、酸逆流以外の原因が考えられるため他の適切な治療への変更を検討すること。 (7) 本剤をヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に用いる際には、除菌治療に用いられる他の薬剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。	2. 重要な基本的注意 (1) 治療にあたっては経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめること。 (2) 本剤の投与中には、血液像や肝機能に注意し、定期的に血液学的検査・血液生化学的検査を行うことが望ましい。また、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (3) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症については、長期の使用経験が十分でないので、維持療法には用いないことが望ましい。 (4) 逆流性食道炎の維持療法については、再発・再燃を繰り返す患者に対し行うこととし、本来、維持療法の必要のない患者に行うことのないよう留意すること。また、食事制限、アルコール摂取制限等の生活習慣の改善が図られ、寛解状態が長期にわたり継続する場合には休薬を考慮すること。なお、維持療法中は定期的に内視鏡検査を実施するなど観察を十分に行うことが望ましい。 (5) 非びらん性胃食道逆流症については、問診により胸やけ、呑酸等の酸逆流症状が繰り返しみられること（1週間あたり2日以上）を確認のうえ投与すること。なお、本剤の投与が胃癌、食道癌等の悪性腫瘍及び他の消化器疾患による症状を隠蔽することがあるので、内視鏡検査等によりこれらの疾患でないことを確認すること。 (6) 非びらん性胃食道逆流症の治療については、投与開始2週後を目安として効果を確認し、症状の改善傾向が認められない場合には、酸逆流以外の原因が考えられるため他の適切な治療への変更を検討すること。 (7) 本剤をヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に用いる際には、除菌治療に用いられる他の薬剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。

設 定 根 拠
変更箇所なし（パリエット錠 10 mg の現行の「使用上の注意」に準じた）
変更箇所なし（パリエット錠 10 mg の現行の「使用上の注意」に準じた）
変更箇所なし（パリエット錠 10 mg の現行の「使用上の注意」に準じた）

改 訂 前（現 行）			改 訂 後（下線部：変更箇所）		
3. 相互作用 本剤の代謝には肝代謝酵素チトクローム P450 2C19（CYP2C19）及び 3A4（CYP3A4）の関与が認められている（「薬物動態」の項参照）。また、本剤の胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を促進又は抑制することがある。			3. 相互作用 本剤の代謝には肝代謝酵素チトクローム P450 2C19（CYP2C19）及び 3A4（CYP3A4）の関与が認められている（【薬物動態】の項参照）。また、本剤の胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を促進又は抑制することがある。		
(1) 併用禁忌（併用しないこと）			(1) 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩（レイアタツ）	アタザナビルの作用が減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内 pH が上昇し、アタザナビルの溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下するおそれがある。	アタザナビル硫酸塩（レイアタツ）	アタザナビルの作用が減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内 pH が上昇し、アタザナビルの溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下するおそれがある。
リルピビリン塩酸塩（エジュラント）	リルピビリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内 pH が上昇し、リルピビリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピビリンの血中濃度が低下することがある。	リルピビリン塩酸塩（エジュラント）	リルピビリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内 pH が上昇し、リルピビリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピビリンの血中濃度が低下することがある。
(2) 併用注意（併用に注意すること）			(2) 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン メチルジゴキシン	相手薬剤の血中濃度が上昇することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内 pH が上昇し、相手薬剤の吸収を促進する。	ジゴキシン メチルジゴキシン	相手薬剤の血中濃度が上昇することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内 pH が上昇し、相手薬剤の吸収を促進する。
イトラコナゾール ゲフィチニブ	相手薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内 pH が上昇し、相手薬剤の吸収を抑制するおそれがある。	イトラコナゾール ゲフィチニブ	相手薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内 pH が上昇し、相手薬剤の吸収を抑制するおそれがある。
水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム含有の制酸剤	本剤単独投与に比べ制酸剤同時服用、制酸剤投与 1 時間後服用で平均血漿中濃度曲線下面積がそれぞれ 8%、6%低下したとの報告がある。		水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム含有の制酸剤	本剤単独投与に比べ制酸剤同時服用、制酸剤投与 1 時間後服用で平均血漿中濃度曲線下面積がそれぞれ 8%、6%低下したとの報告がある。	
メトトレキサート	メトトレキサートの血中濃度が上昇することがある。高用量のメトトレキサートを投与する場合は、一時的に本剤の投与を中止することを考慮すること。	機序は不明である。	メトトレキサート	メトトレキサートの血中濃度が上昇することがある。高用量のメトトレキサートを投与する場合は、一時的に本剤の投与を中止することを考慮すること。	機序は不明である。

設 定 根 拠
変更箇所なし（パリエット錠 10 mg の現行の「使用上の注意」に準じた）

改 訂 前（現 行）	改 訂 後（下線部：変更箇所）
4. 副作用 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非びらん性胃食道逆流症 承認時までの試験では、総症例 1,992 例中、241 例（12.1%）の副作用（臨床検査値異常を含む）が報告されている。その主なものは ALT（GPT）の上昇 29 件（1.5%）、AST（GOT）の上昇 21 件（1.1%）、LDH の上昇 18 件（0.9%）であった。製造販売後の調査・試験では、総症例 7,020 例中、299 例（4.3%）の副作用（臨床検査値異常を含む）が報告されている。その主なものは下痢 19 件（0.3%）、Al - P の上昇 19 件（0.3%）、便秘 16 件（0.2%）であった（再審査終了時）。 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 承認時までの試験（ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 3 剤投与）では、総症例 508 例中、205 例（40.35%）の副作用が報告されている。その主なものは下痢 93 件（18.3%）、軟便 52 件（10.2%）、味覚異常 25 件（4.9%）であった。 製造販売後の調査（ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 3 剤投与）では、総症例 3,789 例中、166 例（4.38%）の副作用が報告されている。その主なものは、下痢 66 件（1.7%）、発疹 22 件（0.6%）、味覚異常 20 件（0.5%）であった（再審査終了時）。 プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの 3 剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない（承認時）。 胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はメトロニダゾールの 3 剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない（承認時）。	4. 副作用 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非びらん性胃食道逆流症 承認時までの試験では、総症例 1,992 例中、241 例（12.1%）の副作用（臨床検査値異常を含む）が報告されている。その主なものは ALT（GPT）の上昇 29 件（1.5%）、AST（GOT）の上昇 21 件（1.1%）、LDH の上昇 18 件（0.9%）であった。製造販売後の調査・試験では、総症例 7,020 例中、299 例（4.3%）の副作用（臨床検査値異常を含む）が報告されている。その主なものは下痢 19 件（0.3%）、Al - P の上昇 19 件（0.3%）、便秘 16 件（0.2%）であった（再審査終了時）。 <u>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</u> <u>承認時までの試験では、総症例数 405 例中、44 例（10.9%）の副作用（臨床検査値異常を含む）が報告されている。その主なものは下痢 6 件（1.5%）、便秘 5 件（1.2%）であった。</u> 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 承認時までの試験（ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 3 剤投与）では、総症例 508 例中、205 例（40.35%）の副作用が報告されている。その主なものは下痢 93 件（18.3%）、軟便 52 件（10.2%）、味覚異常 25 件（4.9%）であった。 製造販売後の調査（ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 3 剤投与）では、総症例 3,789 例中、166 例（4.38%）の副作用が報告されている。その主なものは、下痢 66 件（1.7%）、発疹 22 件（0.6%）、味覚異常 20 件（0.5%）であった（再審査終了時）。 プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの 3 剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない（承認時）。 胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はメトロニダゾールの 3 剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない（承認時）。

設 定 根 拠
臨床第 2/3 相二重盲検比較試験（308 試験）及び臨床第 2/3 相長期投与試験（309 試験）の結果、副作用（臨床検査値異常含む）が認められた症例は RPZ 5 mg 群で 201 例中 16 例（8.0%）、RPZ 10 mg 群で 204 例中 28 例（13.7%）であった。2 群を合算して、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制における副作用は 405 例中 44 例（10.9%）とし、主なものを記載した。

改 訂 前（現 行）	改 訂 後（下線部：変更箇所）
(1)重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 2) 汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、溶血性貧血 汎血球減少（頻度不明）、無顆粒球症（頻度不明）、血小板減少（0.1%未満）、溶血性貧血（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 劇症肝炎（頻度不明）、肝機能障害（0.1～5%未満）、黄疸（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 4) 間質性肺炎 間質性肺炎（0.1%未満）があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 5) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens - Johnson 症候群）（頻度不明）、多形紅斑等（頻度不明）の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 6) 急性腎不全、間質性腎炎 急性腎不全（頻度不明）、間質性腎炎（頻度不明）があらわれることがあるので、腎機能検査（BUN、クレアチニン等）に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 7) 低ナトリウム血症 低ナトリウム血症（頻度不明）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 8) 横紋筋融解症 筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。	(1)重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 2) 汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、溶血性貧血 汎血球減少（頻度不明）、無顆粒球症（頻度不明）、血小板減少（0.1%未満）、溶血性貧血（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 劇症肝炎（頻度不明）、肝機能障害（0.1～5%未満）、黄疸（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 4) 間質性肺炎 間質性肺炎（0.1%未満）があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 5) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens - Johnson 症候群）（頻度不明）、多形紅斑等（頻度不明）の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 6) 急性腎不全、間質性腎炎 急性腎不全（頻度不明）、間質性腎炎（頻度不明）があらわれることがあるので、腎機能検査（BUN、クレアチニン等）に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 7) 低ナトリウム血症 低ナトリウム血症（頻度不明）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 8) 横紋筋融解症 筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

設 定 根 拠
変更箇所なし（パリエット錠 10 mg の現行の「使用上の注意」に準じた）

改 訂 前 (現 行)	改 訂 後 (下線部：変更箇所)																																																																
(2)重大な副作用（類薬） 類薬（オメプラゾール）で以下の副作用が報告されている。 1)視力障害 視力障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 2)錯乱状態 せん妄、異常行動、失見当識、幻覚、不安、焦燥、攻撃性等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 (3)その他の副作用 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非びらん性胃食道逆流症 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 <table><tr><th></th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>過敏症</td><td>発疹、痒感</td><td>蕁麻疹</td><td></td></tr><tr><td>血液</td><td>白血球減少、白血球増加、好酸球増多、貧血</td><td>赤血球減少、好中球増多、リンパ球減少</td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td>AST (GOT)、ALT (GPT)、Al - P、γ - GTP、LDH の上昇</td><td>総ビリルビンの上昇</td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>血圧上昇、動悸</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>便秘、下痢、腹部膨満感、嘔気</td><td>腹痛、苦味、口内炎、カンジダ症、胃もたれ、口渇、食欲不振、鼓腸</td><td>舌炎、嘔吐</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>頭痛</td><td>めまい、ふらつき、眠気、四肢脱力、知覚鈍麻、握力低下、口のもつれ、失見当識</td><td>せん妄、昏睡</td></tr><tr><td>その他</td><td>総コレステロール・中性脂肪・BUN の上昇、蛋白尿、血中TSH 増加</td><td>浮腫、倦怠感、発熱、脱毛症、しびれ感、CK (CPK) の上昇</td><td>かすみ目、目のちらつき、関節痛、筋肉痛、高アンモニウム血症、低マグネシウム血症、女性化乳房</td></tr></table> 表中の頻度表示は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の成績に基づく。		0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	過敏症	発疹、痒感	蕁麻疹		血液	白血球減少、白血球増加、好酸球増多、貧血	赤血球減少、好中球増多、リンパ球減少		肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、Al - P、γ - GTP、LDH の上昇	総ビリルビンの上昇		循環器		血圧上昇、動悸		消化器	便秘、下痢、腹部膨満感、嘔気	腹痛、苦味、口内炎、カンジダ症、胃もたれ、口渇、食欲不振、鼓腸	舌炎、嘔吐	精神神経系	頭痛	めまい、ふらつき、眠気、四肢脱力、知覚鈍麻、握力低下、口のもつれ、失見当識	せん妄、昏睡	その他	総コレステロール・中性脂肪・BUN の上昇、蛋白尿、血中TSH 増加	浮腫、倦怠感、発熱、脱毛症、しびれ感、CK (CPK) の上昇	かすみ目、目のちらつき、関節痛、筋肉痛、高アンモニウム血症、低マグネシウム血症、女性化乳房	(2)重大な副作用（類薬） 類薬（オメプラゾール）で以下の副作用が報告されている。 1)視力障害 視力障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 2)錯乱状態 せん妄、異常行動、失見当識、幻覚、不安、焦燥、攻撃性等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 (3)その他の副作用 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非びらん性胃食道逆流症、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 <table><tr><th></th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>過敏症</td><td>発疹、痒感</td><td>蕁麻疹</td><td></td></tr><tr><td>血液</td><td>白血球減少、白血球増加、好酸球増多、貧血</td><td>赤血球減少、好中球増多、リンパ球減少</td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td>AST (GOT)、ALT (GPT)、Al - P、γ - GTP、LDH の上昇</td><td>総ビリルビンの上昇</td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>血圧上昇、動悸</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>便秘、下痢、腹部膨満感、嘔気</td><td>腹痛、苦味、口内炎、カンジダ症、胃もたれ、口渇、食欲不振、鼓腸</td><td>舌炎、嘔吐</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>頭痛</td><td>めまい、ふらつき、眠気、四肢脱力、知覚鈍麻、握力低下、口のもつれ、失見当識</td><td>せん妄、昏睡</td></tr><tr><td>その他</td><td>総コレステロール・中性脂肪・BUN の上昇、蛋白尿、血中TSH 増加</td><td>かすみ目、浮腫、倦怠感、発熱、脱毛症、しびれ感、CK (CPK) の上昇</td><td>目のちらつき、関節痛、筋肉痛、高アンモニウム血症、低マグネシウム血症、女性化乳房</td></tr></table> 表中の頻度表示は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の成績に基づく。		0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	過敏症	発疹、痒感	蕁麻疹		血液	白血球減少、白血球増加、好酸球増多、貧血	赤血球減少、好中球増多、リンパ球減少		肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、Al - P、γ - GTP、LDH の上昇	総ビリルビンの上昇		循環器		血圧上昇、動悸		消化器	便秘、下痢、腹部膨満感、嘔気	腹痛、苦味、口内炎、カンジダ症、胃もたれ、口渇、食欲不振、鼓腸	舌炎、嘔吐	精神神経系	頭痛	めまい、ふらつき、眠気、四肢脱力、知覚鈍麻、握力低下、口のもつれ、失見当識	せん妄、昏睡	その他	総コレステロール・中性脂肪・BUN の上昇、蛋白尿、血中TSH 増加	かすみ目、浮腫、倦怠感、発熱、脱毛症、しびれ感、CK (CPK) の上昇	目のちらつき、関節痛、筋肉痛、高アンモニウム血症、低マグネシウム血症、女性化乳房
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明																																																														
過敏症	発疹、痒感	蕁麻疹																																																															
血液	白血球減少、白血球増加、好酸球増多、貧血	赤血球減少、好中球増多、リンパ球減少																																																															
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、Al - P、γ - GTP、LDH の上昇	総ビリルビンの上昇																																																															
循環器		血圧上昇、動悸																																																															
消化器	便秘、下痢、腹部膨満感、嘔気	腹痛、苦味、口内炎、カンジダ症、胃もたれ、口渇、食欲不振、鼓腸	舌炎、嘔吐																																																														
精神神経系	頭痛	めまい、ふらつき、眠気、四肢脱力、知覚鈍麻、握力低下、口のもつれ、失見当識	せん妄、昏睡																																																														
その他	総コレステロール・中性脂肪・BUN の上昇、蛋白尿、血中TSH 増加	浮腫、倦怠感、発熱、脱毛症、しびれ感、CK (CPK) の上昇	かすみ目、目のちらつき、関節痛、筋肉痛、高アンモニウム血症、低マグネシウム血症、女性化乳房																																																														
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明																																																														
過敏症	発疹、痒感	蕁麻疹																																																															
血液	白血球減少、白血球増加、好酸球増多、貧血	赤血球減少、好中球増多、リンパ球減少																																																															
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、Al - P、γ - GTP、LDH の上昇	総ビリルビンの上昇																																																															
循環器		血圧上昇、動悸																																																															
消化器	便秘、下痢、腹部膨満感、嘔気	腹痛、苦味、口内炎、カンジダ症、胃もたれ、口渇、食欲不振、鼓腸	舌炎、嘔吐																																																														
精神神経系	頭痛	めまい、ふらつき、眠気、四肢脱力、知覚鈍麻、握力低下、口のもつれ、失見当識	せん妄、昏睡																																																														
その他	総コレステロール・中性脂肪・BUN の上昇、蛋白尿、血中TSH 増加	かすみ目、浮腫、倦怠感、発熱、脱毛症、しびれ感、CK (CPK) の上昇	目のちらつき、関節痛、筋肉痛、高アンモニウム血症、低マグネシウム血症、女性化乳房																																																														

設 定 根 拠
変更箇所なし（パリエット錠 10 mg の現行の「使用上の注意」に準じた） 臨床第 2/3 相二重盲検比較試験（308 試験）及び臨床第 2/3 相長期投与試験（309 試験）の結果、405 例中 44 例（10.9%）56 件の副作用が発現した（件数；同一症例での同一事象の重複を除く）。本治験及びこれまでの国内治験、製造販売後調査・試験（母数 9417 例）における全ての副作用の発現状況を勘案し、内容変更の必要性を検討した。 重大な副作用 肝機能異常が 3 件認められたが、現行の「使用上の注意」に肝機能障害が既に記載され、発現頻度にも変更がないことから、修正は必要ないと判断した。 過敏症 湿疹が 2 件、そう痒症が 1 件認められたが、現行の「使用上の注意」には既に発疹、癢痒感が記載され、発現頻度にも変更がないことから、修正は必要ないと判断した。 血 液 白血球増加、貧血、リンパ球減少が 1 件認められたが、現行の「使用上の注意」には既に記載され、発現頻度にも変更がないことから、修正は必要ないと判断した。 肝 臓 血中ビリルビン増加及び血中乳酸脱水素酵素増加が各 1 件ずつ認められたが、現行の「使用上の注意」には既に総ビリルビンの上昇及び LDH の上昇が記載され、発現頻度にも変更がないことから、修正は必要ないと判断した。 循環器 高血圧が 1 件認められたが、現行の「使用上の注意」には既に血圧上昇が記載され、発現頻度にも変更がないことから、修正は必要ないと判断した。 消化器 下痢が 6 件、便秘が 5 件、口内炎及び食道カンジダ症が各 3 件、下腹部痛が 1 件認められたが、現行の「使用上の注意」には既に記載され（食道カンジダ症はカンジダ症が、下腹部痛は腹痛が該当）、発現頻度にも変更がないことから、修正は必要ないと判断した。 精神神経系 該当事象なし その他 霧視が 1 件認められたが、現行の「使用上の注意」には既にかすみ目が頻度不明として記載されている。発現頻度が確定したことから、かすみ目の頻度を 0.1%未満に変更した。血中甲状腺刺激ホルモン増加が 3 件認められたが、現行の「使用上の注意」には既に血中 TSH 増加が記載され、発現頻度にも変更がないことから、修正は必要ないと判断した。胃ポリープが 1 件認められたが、現行の「使用上の注意」には既に「その他の注意」として記載されていることから、追加の必要はないと判断した。 現行の「使用上の注意」に記載されていない未知事象として、鼻咽頭炎が 4 件、心房細動、頻脈、回転性めまい、胃腸出血（重篤）、痔出血、急性胆嚢炎（重篤）、せつ、胃腸炎、鼻炎、胸椎骨折、遊離サイロキシン減少、高尿酸血症、緊張性膀胱、鼻閉、脂漏性皮膚炎、皮脂欠乏症、末梢冷感が各 1 件ずつ認められた。しかし、これまでの累積調査・試験母数（9417 例）を考慮すると、発現頻度が低いこと、また発現した事象は被験者の既往歴や合併症、発現時の身体状況等との関連性も疑われることから、現時点では本項への追加は不要と判断した。（なお、添付文書に記載済みのめまいは浮動性めまいを表す）

改 訂 前（現 行）	改 訂 後（下線部：変更箇所）																																																
ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 <table><tr><th></th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th></tr><tr><td>過敏症</td><td>発疹、蕁麻疹</td><td>痒痒感</td></tr><tr><td>血液</td><td>白血球減少</td><td>好酸球増多、好中球減少、リンパ球減少、リンパ球増多、血小板減少、白血球増加</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>AST(GOT)、ALT(GPT)、<u>γ-GTP</u>の上昇</td><td>Al-P、LDHの上昇</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>動悸、血圧上昇</td></tr><tr><td>消化器</td><td>下痢、軟便、味覚異常、腹痛、腹部膨満感、嘔気、便秘、舌炎、胃部不快感、鼓腸放屁</td><td>口渇、口内炎、胸やけ、口唇炎、痔核、食道炎、食欲不振、腸炎</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>頭痛</td><td>めまい</td></tr><tr><td>その他</td><td>中性脂肪の上昇</td><td>顔面浮腫、倦怠感、舌のしびれ感、熱感、蛋白尿、眼圧上昇、手足のしびれ感、尿酸の上昇、尿糖異常、勃起増強</td></tr></table> 表中の頻度表示は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与の承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の成績に基づく。		0.1～5%未満	0.1%未満	過敏症	発疹、蕁麻疹	痒痒感	血液	白血球減少	好酸球増多、好中球減少、リンパ球減少、リンパ球増多、血小板減少、白血球増加	肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、 <u>γ-GTP</u> の上昇	Al-P、LDHの上昇	循環器		動悸、血圧上昇	消化器	下痢、軟便、味覚異常、腹痛、腹部膨満感、嘔気、便秘、舌炎、胃部不快感、鼓腸放屁	口渇、口内炎、胸やけ、口唇炎、痔核、食道炎、食欲不振、腸炎	精神神経系	頭痛	めまい	その他	中性脂肪の上昇	顔面浮腫、倦怠感、舌のしびれ感、熱感、蛋白尿、眼圧上昇、手足のしびれ感、尿酸の上昇、尿糖異常、勃起増強	ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 <table><tr><th></th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th></tr><tr><td>過敏症</td><td>発疹、蕁麻疹</td><td>痒痒感</td></tr><tr><td>血液</td><td>白血球減少</td><td>好酸球増多、好中球減少、リンパ球減少、リンパ球増多、血小板減少、白血球増加</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>AST(GOT)、ALT(GPT)、<u>γ-GTP</u>の上昇</td><td>Al-P、LDHの上昇</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>動悸、血圧上昇</td></tr><tr><td>消化器</td><td>下痢、軟便、味覚異常、腹痛、腹部膨満感、嘔気、便秘、舌炎、胃部不快感、鼓腸放屁</td><td>口渇、口内炎、胸やけ、口唇炎、痔核、食道炎、食欲不振、腸炎</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>頭痛</td><td>めまい</td></tr><tr><td>その他</td><td>中性脂肪の上昇</td><td>顔面浮腫、倦怠感、舌のしびれ感、熱感、蛋白尿、眼圧上昇、手足のしびれ感、尿酸の上昇、尿糖異常、勃起増強</td></tr></table> 表中の頻度表示は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与の承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の成績に基づく。		0.1～5%未満	0.1%未満	過敏症	発疹、蕁麻疹	痒痒感	血液	白血球減少	好酸球増多、好中球減少、リンパ球減少、リンパ球増多、血小板減少、白血球増加	肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、 <u>γ-GTP</u> の上昇	Al-P、LDHの上昇	循環器		動悸、血圧上昇	消化器	下痢、軟便、味覚異常、腹痛、腹部膨満感、嘔気、便秘、舌炎、胃部不快感、鼓腸放屁	口渇、口内炎、胸やけ、口唇炎、痔核、食道炎、食欲不振、腸炎	精神神経系	頭痛	めまい	その他	中性脂肪の上昇	顔面浮腫、倦怠感、舌のしびれ感、熱感、蛋白尿、眼圧上昇、手足のしびれ感、尿酸の上昇、尿糖異常、勃起増強
	0.1～5%未満	0.1%未満																																															
過敏症	発疹、蕁麻疹	痒痒感																																															
血液	白血球減少	好酸球増多、好中球減少、リンパ球減少、リンパ球増多、血小板減少、白血球増加																																															
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、 <u>γ-GTP</u> の上昇	Al-P、LDHの上昇																																															
循環器		動悸、血圧上昇																																															
消化器	下痢、軟便、味覚異常、腹痛、腹部膨満感、嘔気、便秘、舌炎、胃部不快感、鼓腸放屁	口渇、口内炎、胸やけ、口唇炎、痔核、食道炎、食欲不振、腸炎																																															
精神神経系	頭痛	めまい																																															
その他	中性脂肪の上昇	顔面浮腫、倦怠感、舌のしびれ感、熱感、蛋白尿、眼圧上昇、手足のしびれ感、尿酸の上昇、尿糖異常、勃起増強																																															
	0.1～5%未満	0.1%未満																																															
過敏症	発疹、蕁麻疹	痒痒感																																															
血液	白血球減少	好酸球増多、好中球減少、リンパ球減少、リンパ球増多、血小板減少、白血球増加																																															
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、 <u>γ-GTP</u> の上昇	Al-P、LDHの上昇																																															
循環器		動悸、血圧上昇																																															
消化器	下痢、軟便、味覚異常、腹痛、腹部膨満感、嘔気、便秘、舌炎、胃部不快感、鼓腸放屁	口渇、口内炎、胸やけ、口唇炎、痔核、食道炎、食欲不振、腸炎																																															
精神神経系	頭痛	めまい																																															
その他	中性脂肪の上昇	顔面浮腫、倦怠感、舌のしびれ感、熱感、蛋白尿、眼圧上昇、手足のしびれ感、尿酸の上昇、尿糖異常、勃起増強																																															
5. 高齢者への投与 本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多く、副作用があらわれることがあるので、消化器症状等の副作用（「副作用」の項参照）があらわれた場合は休薬するなど慎重に投与すること。	5. 高齢者への投与 本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多く、副作用があらわれることがあるので、消化器症状等の副作用（「副作用」の項参照）があらわれた場合は休薬するなど慎重に投与すること。																																																

設 定 根 拠
変更箇所なし（パリエット錠 10 mg の現行の「使用上の注意」に準じた）
変更箇所なし（パリエット錠 10 mg の現行の「使用上の注意」に準じた）

改 訂 前（現 行）	改 訂 後（下線部：変更箇所）
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 [動物実験（ラット経口 400mg/kg、ウサギ静注 30mg/kg）で胎児毒性（ラットで化骨遅延、ウサギで体重の低下、化骨遅延）が報告されている。また、ラットにラベプラゾールナトリウム（25mg/kg/日）、アモキシシリン水和物（400mg/kg/日以上）及びクラリスロマイシン（50mg/kg/日以上）を 4 週間併用投与した試験で、雌で栄養状態の悪化が認められている。] (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。 [動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。]	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 [動物実験（ラット経口 400mg/kg、ウサギ静注 30mg/kg）で胎児毒性（ラットで化骨遅延、ウサギで体重の低下、化骨遅延）が報告されている。また、ラットにラベプラゾールナトリウム（25mg/kg/日）、アモキシシリン水和物（400mg/kg/日以上）及びクラリスロマイシン（50mg/kg/日以上）を 4 週間併用投与した試験で、雌で栄養状態の悪化が認められている。] (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。 [動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。]
7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
8. 適用上の注意 (1) 服用時 本剤は腸溶錠であり、服用にあたっては、噛んだり、砕いたりせずに、のみくだすよう注意すること。 (2) 薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）	8. 適用上の注意 (1) 服用時 本剤は腸溶錠であり、服用にあたっては、噛んだり、砕いたりせずに、のみくだすよう注意すること。 (2) 薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

設 定 根 拠
変更箇所なし（パリエット錠 10 mg の現行の「使用上の注意」に準じた）
変更箇所なし（パリエット錠 10 mg の現行の「使用上の注意」に準じた）
変更箇所なし（パリエット錠 10 mg の現行の「使用上の注意」に準じた）

改 訂 前（現 行）	改 訂 後（下線部：変更箇所）
9. その他の注意 (1) ラットに 5mg/kg 以上を 2 年間経口投与した毒性試験において、雌で胃にカルチノイドの発生がみられたとの報告がある。 (2) 動物実験（ラット経口投与 25mg/kg 以上）で甲状腺重量及び血中サイロキシンの増加が報告されているので、使用にあたっては甲状腺機能に注意する。 (3) 本剤の長期投与中に良性の胃ポリープを認めたとの報告がある。 (4) 海外における複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターによる治療において骨粗鬆症に伴う股関節骨折、手関節骨折、脊椎骨折のリスク増加が報告されている。特に、高用量及び長期間（1 年以上）の治療を受けた患者で、骨折のリスクが増加した。 (5) 海外における主に入院患者を対象とした複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターを投与した患者においてクロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染のリスク増加が報告されている。 (6) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意：ラベプラゾールナトリウム等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼気試験の判定が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼気試験による除菌判定を行う場合は、これらの薬剤の投与終了後 4 週以降の時点で実施することが望ましい。 (7) ラットに類薬であるランソプラゾール（50mg/kg/日）、アモキシシリン水和物（500mg/kg/日）及びクラリスロマイシン（160mg/kg/日）を併用投与した試験で、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。	9. その他の注意 (1) ラットに 5mg/kg 以上を 2 年間経口投与した毒性試験において、雌で胃にカルチノイドの発生がみられたとの報告がある。 (2) 動物実験（ラット経口投与 25mg/kg 以上）で甲状腺重量及び血中サイロキシンの増加が報告されているので、使用にあたっては甲状腺機能に注意する。 (3) 本剤の長期投与中に良性の胃ポリープを認めたとの報告がある。 (4) 海外における複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターによる治療において骨粗鬆症に伴う股関節骨折、手関節骨折、脊椎骨折のリスク増加が報告されている。特に、高用量及び長期間（1 年以上）の治療を受けた患者で、骨折のリスクが増加した。 (5) 海外における主に入院患者を対象とした複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターを投与した患者においてクロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染のリスク増加が報告されている。 (6) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意：ラベプラゾールナトリウム等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼気試験の判定が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼気試験による除菌判定を行う場合は、これらの薬剤の投与終了後 4 週以降の時点で実施することが望ましい。 (7) ラットに類薬であるランソプラゾール（50mg/kg/日）、アモキシシリン水和物（500mg/kg/日）及びクラリスロマイシン（160mg/kg/日）を併用投与した試験で、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。

設 定 根 拠
変更箇所なし（パリエット錠 10 mg の現行の「使用上の注意」に準じた）

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 一般的名称に係る文書

1995 年 11 月 28 日付薬研第 45 号にて、以下のとおり通知された。

一般的名称 (IAN)

英名 : Rabeprazole Sodium

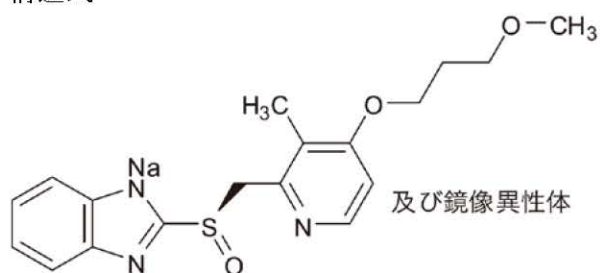
和名 : ラベプラゾールナトリウム

化学名

英名 : Monosodium(*RS*)-2-([4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]methyl)sulfinyl)-1*H*-benzoimidazole

和名 : 2-([4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル}メチル]スルフィニル)-1*H*-ベンズイミダゾール ナトリウム

構造式



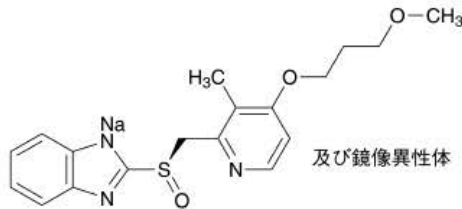
1.9.2 WHO drug information

一般的名称 (INN) : rabeprazole

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

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

[現行]

化学名・別名	2-([4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチル)スルフィニル)-1H-ベンズイミダゾール (別名ラベプラゾール), その塩類及びその製剤
構造式	 及び鏡像異性体
効能・効果	胃潰瘍, 十二指腸潰瘍, 吻合部潰瘍, 逆流性食道炎, Zollinger-Ellison 症候群, 非びらん性胃食道逆流症 下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍, 十二指腸潰瘍, 胃 MALT リンパ腫, 特発性血小板減少性紫斑病, 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃, ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎
用法・用量	胃潰瘍, 十二指腸潰瘍, 吻合部潰瘍, Zollinger-Ellison 症候群 通常, 成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与するが, 病状により 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与することができる。なお, 通常, 胃潰瘍, 吻合部潰瘍では 8 週間まで, 十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。 逆流性食道炎 逆流性食道炎の治療においては, 通常, 成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与するが, 病状により 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与することができる。なお, 通常, 8 週間までの投与とする。また, プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合, 1 回 10 mg 又は 1 回 20 mg を 1 日 2 回, さらに 8 週間経口投与することができる。ただし, 1 回 20 mg 1 日 2 回投与は重度の粘膜傷害を有する場合に限る。 再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては, 通常, 成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。 非びらん性胃食道逆流症 通常, 成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお, 通常, 4 週間までの投与とする。 ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 通常, 成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10 mg, アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg (力価) 及びクラリスロマイシンとして 1 回 200 mg (力価) の 3 剤を同時に 1 日 2 回, 7 日間経口投与する。 なお, クラリスロマイシンは, 必要に応じて適宜増量することができる。ただし, 1 回 400 mg (力価) 1 日 2 回を上限とする。 プロトンポンプインヒビター, アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 3 剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は, これに代わる治療として, 通常, 成人にはラベプラゾールナトリウム

	として 1 回 10 mg, アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg (力価) 及び メトロニダゾールとして 1 回 250 mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回, 7 日間経口 投与する。				
劇薬等の指定					
市販名及び 有効成分・分量	原体： パリエット (ラベプラゾールナトリウム) 製剤： パリエット錠 10 mg (1 錠中ラベプラゾールナトリウム 10 mg を含有) パリエット錠 20 mg (1 錠中ラベプラゾールナトリウム 20 mg を含有)				
毒性	急性				
	動物種	投与 (処置) 経路, 期間	投与量 (mg/kg/日)	試験結果 (mg/kg/日)	
	マウス	経口, 単回	629～3000	LD50 : 雄 : 1206 雌 : 1012	
		静脈内, 単回	131～320	LD50 雄 : 220 雌 : 237	
	ラット	経口, 単回	655～2000	LD50 : 雄 : 1447 雌 : 1322	
		静脈内, 単回	98～300	LD50 : 雄 : 157 雌 : 152	
	イヌ	経口	80, 400, 2000	MLD (最小致死量) : >2000	
	亜急性				
	動物種	投与 (処置) 経路, 期間	投与量 (mg/kg/日)	毒性学的 無影響量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	経口, 13 週間+5 週間休薬	1, 5, 25, 100	5	血中総コレステ ロール・リン脂 質の増加, 肝重 量の増加, 胸腺 重量の減少, 甲 状腺濾胞上皮の 肥大
	イヌ	経口, 13 週間+5 週あるいは 13 週間休薬	0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30	10	下痢, 胸腺重量 の減少
	慢性				
	動物種	投与 (処置) 経路, 期間	投与量 (mg/kg/日)	毒性学的 無影響量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	経口, 52 週間+26 週間休薬	1, 5, 25	5	血中サイロキシ ンの増加, 肝細 胞の肥大, 甲状 腺重量の増加, 腎重量の増加
	イヌ	経口, 52 週間+26 週間休薬	0.2, 1, 5	1	貧血

副作用	胃潰瘍，十二指腸潰瘍，吻合部潰瘍，逆流性食道炎，Zollinger-Ellison 症候群，非びらん性胃食道逆流症 副作用発現率（臨床検査値異常を含む）：540 例／9012 例=5.99%																																	
	発現件数が 15 件以上の事象 <table> <tr> <th>副作用名</th><th>件数</th></tr> <tr> <td>胃ポリープ</td><td>48 件</td></tr> <tr> <td>アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>44 件</td></tr> <tr> <td>高ガストリン血症</td><td>37 件</td></tr> <tr> <td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>35 件</td></tr> <tr> <td>下痢</td><td>32 件</td></tr> <tr> <td>便秘</td><td>32 件</td></tr> <tr> <td>γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加</td><td>29 件</td></tr> <tr> <td>血中アルカリホスファターゼ増加</td><td>29 件</td></tr> <tr> <td>血中乳酸脱水素酵素増加</td><td>23 件</td></tr> <tr> <td>腹部膨満</td><td>19 件</td></tr> <tr> <td>血中甲状腺刺激ホルモン増加</td><td>18 件</td></tr> <tr> <td>肝機能異常</td><td>16 件</td></tr> <tr> <td>白血球数減少</td><td>16 件</td></tr> <tr> <td>頭痛</td><td>15 件</td></tr> <tr> <td>血中トリグリセリド増加</td><td>15 件</td></tr> <tr> <td>血中尿素増加</td><td>15 件</td></tr> </table>	副作用名	件数	胃ポリープ	48 件	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	44 件	高ガストリン血症	37 件	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	35 件	下痢	32 件	便秘	32 件	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	29 件	血中アルカリホスファターゼ増加	29 件	血中乳酸脱水素酵素増加	23 件	腹部膨満	19 件	血中甲状腺刺激ホルモン増加	18 件	肝機能異常	16 件	白血球数減少	16 件	頭痛	15 件	血中トリグリセリド増加	15 件	血中尿素増加
副作用名	件数																																	
胃ポリープ	48 件																																	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	44 件																																	
高ガストリン血症	37 件																																	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	35 件																																	
下痢	32 件																																	
便秘	32 件																																	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	29 件																																	
血中アルカリホスファターゼ増加	29 件																																	
血中乳酸脱水素酵素増加	23 件																																	
腹部膨満	19 件																																	
血中甲状腺刺激ホルモン増加	18 件																																	
肝機能異常	16 件																																	
白血球数減少	16 件																																	
頭痛	15 件																																	
血中トリグリセリド増加	15 件																																	
血中尿素増加	15 件																																	
会社	エーザイ株式会社 原体・製剤：製造																																	

[変更 (新効能医薬品, 新用量医薬品)]

化学名・別名	
構造式	
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, <u>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</u> 下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍, 十二指腸潰瘍, 胃 MALT リンパ腫, 特発性血小板減少性紫斑病, 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃, ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎
用法・用量	胃潰瘍, 十二指腸潰瘍, 吻合部潰瘍, Zollinger-Ellison 症候群 通常, 成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与するが, 病状により 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与することができる。なお, 通常, 胃潰瘍, 吻合部潰瘍では 8 週間まで, 十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。 逆流性食道炎 逆流性食道炎の治療においては, 通常, 成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与するが, 病状により 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与することができる。なお, 通常, 8 週間までの投与とする。また, プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合, 1 回 10 mg 又は 1 回 20 mg を 1 日 2 回, さらに 8 週間経口投与することができる。ただし, 1 回 20 mg 1 日 2 回投与は重度の粘膜傷害を有する場合に限る。 再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては, 通常, 成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。 非びらん性胃食道逆流症 通常, 成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお, 通常, 4 週間までの投与とする。 <u>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</u> <u>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, 効果不十分な場合は 1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与することができる。</u> ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 通常, 成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10 mg, アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg (力価) 及びクラリスロマイシンとして 1 回 200 mg (力価) の 3 剤を同時に 1 日 2 回, 7 日間経口投与する。 なお, クラリスロマイシンは, 必要に応じて適宜増量することができる。ただし, 1 回 400 mg (力価) 1 日 2 回を上限とする。 プロトンポンプインヒビター, アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 3 剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は, これに代わる治療として, 通常, 成人にはラベプラゾールナトリウム

	として 1 回 10 mg, アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg (力価) 及びメトロニダゾールとして 1 回 250 mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回, 7 日間経口投与する。																																								
劇薬等の指定																																									
市販名及び有効成分・分量	原体: パリエット (ラベプラゾールナトリウム) 製剤: パリエット錠 5 mg (1 錠中ラベプラゾールナトリウム 5 mg を含有) パリエット錠 10 mg (1 錠中ラベプラゾールナトリウム 10 mg を含有) パリエット錠 20 mg (1 錠中ラベプラゾールナトリウム 20 mg を含有)																																								
毒性																																									
副作用	胃潰瘍, 十二指腸潰瘍, 吻合部潰瘍, 逆流性食道炎, Zollinger-Ellison 症候群, 非びらん性胃食道逆流症 副作用発現率 (臨床検査値異常を含む): 540 例/9012 例=5.99% 発現件数が 15 件以上の事象 <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用名</th><th>件数</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>胃ポリープ</td><td>48 件</td></tr> <tr><td>アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>44 件</td></tr> <tr><td>高ガストリン血症</td><td>37 件</td></tr> <tr><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>35 件</td></tr> <tr><td>下痢</td><td>32 件</td></tr> <tr><td>便秘</td><td>32 件</td></tr> <tr><td>γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加</td><td>29 件</td></tr> <tr><td>血中アルカリホスファターゼ増加</td><td>29 件</td></tr> <tr><td>血中乳酸脱水素酵素増加</td><td>23 件</td></tr> <tr><td>腹部膨満</td><td>19 件</td></tr> <tr><td>血中甲状腺刺激ホルモン増加</td><td>18 件</td></tr> <tr><td>肝機能異常</td><td>16 件</td></tr> <tr><td>白血球数減少</td><td>16 件</td></tr> <tr><td>頭痛</td><td>15 件</td></tr> <tr><td>血中トリグリセリド増加</td><td>15 件</td></tr> <tr><td>血中尿素増加</td><td>15 件</td></tr> </tbody> </table> 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 副作用発現率 (臨床検査値異常を含む): 44 例/405 例=10.9% 発現件数が 5 件以上の事象 <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用名</th><th>件数</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>下痢</td><td>6 件</td></tr> <tr><td>便秘</td><td>5 件</td></tr> </tbody> </table>	副作用名	件数	胃ポリープ	48 件	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	44 件	高ガストリン血症	37 件	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	35 件	下痢	32 件	便秘	32 件	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	29 件	血中アルカリホスファターゼ増加	29 件	血中乳酸脱水素酵素増加	23 件	腹部膨満	19 件	血中甲状腺刺激ホルモン増加	18 件	肝機能異常	16 件	白血球数減少	16 件	頭痛	15 件	血中トリグリセリド増加	15 件	血中尿素増加	15 件	副作用名	件数	下痢	6 件	便秘	5 件
副作用名	件数																																								
胃ポリープ	48 件																																								
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	44 件																																								
高ガストリン血症	37 件																																								
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	35 件																																								
下痢	32 件																																								
便秘	32 件																																								
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	29 件																																								
血中アルカリホスファターゼ増加	29 件																																								
血中乳酸脱水素酵素増加	23 件																																								
腹部膨満	19 件																																								
血中甲状腺刺激ホルモン増加	18 件																																								
肝機能異常	16 件																																								
白血球数減少	16 件																																								
頭痛	15 件																																								
血中トリグリセリド増加	15 件																																								
血中尿素増加	15 件																																								
副作用名	件数																																								
下痢	6 件																																								
便秘	5 件																																								
会社																																									

第3部 品質に関する文書

番号	添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
1	3.2.P.1	製剤及び処方(パリエット錠 5 mg, 錠剤)	エーザイ株式会社	—	—	国内	社内報	評価資料
2	3.2.P.2.1	製剤成分(パリエット錠 5 mg, 錠剤)	エーザイ株式会社	—	—	国内	社内報	評価資料
3	3.2.P.2.2	製剤(パリエット錠 5 mg, 錠剤)	エーザイ株式会社	■■■■■	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
4	3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯(パリエット錠 5 mg, 錠剤)	エーザイ株式会社	■■■■■	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
5	3.2.P.2.4	容器及び施栓系(パリエット錠 5 mg, 錠剤)	エーザイ株式会社	—	—	国内	社内報	評価資料
6	3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴(パリエット錠 5 mg, 錠剤)	エーザイ株式会社	—	—	国内	社内報	評価資料
7	3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性 (パリエット錠 5 mg, 錠剤)	エーザイ株式会社	—	—	国内	社内報	評価資料
8	3.2.P.3.1	製造者(パリエット錠 5 mg, 錠剤)	エーザイ株式会社	—	—	国内	社内報	評価資料
9	3.2.P.3.2	製造処方(パリエット錠 5 mg, 錠剤)	エーザイ株式会社	—	—	国内	社内報	評価資料
10	3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール (パリエット錠 5 mg, 錠剤)	エーザイ株式会社	—	—	国内	社内報	評価資料
11	3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理 (パリエット錠 5 mg, 錠剤)	エーザイ株式会社	—	—	国内	社内報	評価資料
12	3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価 (パリエット錠 5 mg, 錠剤)	エーザイ株式会社	—	—	国内	社内報	評価資料
13	3.2.P.4.1	規格及び試験方法(パリエット錠 5 mg, 錠剤)	エーザイ株式会社	—	—	国内	社内報	評価資料
14	3.2.P.4.2	試験方法(分析方法)(パリエット錠 5 mg, 錠剤)	エーザイ株式会社	—	—	国内	社内報	評価資料
15	3.2.P.4.3	試験方法(分析方法)のバリデーション (パリエット錠 5 mg, 錠剤)	エーザイ株式会社	—	—	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
16	3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性(パリエット錠 5 mg, 錠剤)	エーザイ株式会社	—	—	国内	社内報	評価資料
17	3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤(パリエット錠 5 mg, 錠剤)	エーザイ株式会社	—	—	国内	社内報	評価資料
18	3.2.P.4.6	新規添加剤(パリエット錠 5 mg, 錠剤)	エーザイ株式会社	—	—	国内	社内報	評価資料
19	3.2.P.5.1	規格及び試験方法(パリエット錠 5 mg, 錠剤)	エーザイ株式会社	—	—	国内	社内報	評価資料
20	3.2.P.5.2	試験方法(分析方法)(パリエット錠 5 mg, 錠剤)	エーザイ株式会社	—	—	国内	社内報	評価資料
21	3.2.P.5.3	試験方法(分析方法)のバリデーション (パリエット錠 5 mg, 錠剤)	エーザイ株式会社	■	エーザイ株式会社 株式会社サンプラネット	国内	社内報	評価資料
22	3.2.P.5.4	ロット分析(パリエット錠 5 mg, 錠剤)	エーザイ株式会社	■	エーザイ株式会社 株式会社サンプラネット	国内	社内報	評価資料
23	3.2.P.5.5	不純物の特性(パリエット錠 5 mg, 錠剤)	エーザイ株式会社	—	—	国内	社内報	評価資料
24	3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性(パリエット錠 5 mg, 錠剤)	エーザイ株式会社	■	エーザイ株式会社 株式会社サンプラネット	国内	社内報	評価資料
25	3.2.P.6	標準品又は標準物質(パリエット錠 5 mg, 錠剤)	エーザイ株式会社	—	—	国内	社内報	評価資料
26	3.2.P.7	容器及び施栓系(パリエット錠 5 mg, 錠剤)	エーザイ株式会社	—	—	国内	社内報	評価資料
27	3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論(パリエット錠 5 mg, 錠剤)	エーザイ株式会社	—	—	国内	社内報	評価資料
28	3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (パリエット錠 5 mg, 錠剤)	エーザイ株式会社	—	—	国内	社内報	評価資料
29	3.2.P.8.3	安定性データ(パリエット錠 5 mg, 錠剤)	エーザイ株式会社	■	エーザイ株式会社 株式会社サンプラネット	国内	社内報	評価資料

第4部 非臨床試験報告書

4.2.1 薬理試験

番号	添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
1	4.2.1.1.1	Effect of Rabeprazole Sodium on Aspirin induced Gastric Mucosal Lesion in Rats (P110566)	Cheng-jun Ma	2011.11-2012.2	Mitsubishi Chemical Medience Corporation	国内	社内報	評価資料

第5部 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

番号	添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
1	5.3.1.1	E3810-ET10mg及びE3810-ET5mgの生物学的同等性試験	エーザイ株式会社	■	エーザイ株式会社 株式会社サンブラネット	国内	社内報	評価資料
2	5.3.1.2	E3810-ET10mg及びE3810-ET5mgの生物学的同等性試験の 溶出試験法バリデーション結果の報告	エーザイ株式会社	■	エーザイ株式会社 株式会社サンブラネット	国内	社内報	評価資料

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

番号	添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
1	5.3.4.1.1	日本人健康成人男性を対象としたE3810の臨床薬理試験 (040試験；臨床薬理試験)	エーザイ株式会社	2010.9-2010.12	関野病院	国内	社内報	評価資料

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

番号	添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
1	5.3.5.1.1	低用量アスピリン投与患者に対するE3810併用投与時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二重盲検比較試験（308試験；臨床第2/3相二重盲検比較試験）	エーザイ株式会社	2011.7-2013.3	国立大学法人北海道大学病院 他計63施設	国内	社内報	評価資料
2	5.3.5.2.1	低用量アスピリン投与患者に対するE3810の長期併用投与時の安全性及び胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制効果を検討する長期投与試験（309試験；臨床第2/3相長期投与試験）	エーザイ株式会社	2011.12-2013.12	国立大学法人北海道大学病院 他計62施設	国内	社内報	評価資料

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

番号	添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
1	5.3.6.1	E3810治験薬概要書（低用量アスピリン潰瘍）第■版（発行日20■年■月■日）	エーザイ株式会社	—	—	国内・ 外国	社内報	—
2	5.3.6.2	Periodic Safety Update Report（調査対象期間：2011年10月14日～2012年10月13日）	エーザイ株式会社	2011.10-2012.10	—	国内・ 外国	社内報	—

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

番号	添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
1	5.3.7.1	症例一覧表（040試験；臨床薬理試験）	エーザイ株式会社	2010.9-2010.12	関野病院	国内	社内報	評価資料
2	5.3.7.2	症例一覧表（308試験；臨床第2/3相二重盲検比較試験）	エーザイ株式会社	2011.7-2013.3	国立大学法人北海道大学病院 他計63施設	国内	社内報	評価資料
3	5.3.7.3	有害事象一覧表（040試験；臨床薬理試験）	エーザイ株式会社	2010.9-2010.12	関野病院	国内	社内報	評価資料
4	5.3.7.4	有害事象一覧表（308試験；臨床第2/3相二重盲検比較試験）	エーザイ株式会社	2011.7-2013.3	国立大学法人北海道大学病院 他計63施設	国内	社内報	評価資料
5	5.3.7.5	重篤な有害事象一覧表（040試験；臨床薬理試験）	エーザイ株式会社	2010.9-2010.12	関野病院	国内	社内報	評価資料
6	5.3.7.6	重篤な有害事象一覧表（308試験；臨床第2/3相二重盲検比較試験）	エーザイ株式会社	2011.7-2013.3	国立大学法人北海道大学病院 他計63施設	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
7	5.3.7.7	被験者ごとの個々の臨床検査値の一覧表（040試験；臨床薬理試験）	エーザイ株式会社	2010.9-2010.12	関野病院	国内	社内報	評価資料
8	5.3.7.8	被験者ごとの個々の臨床検査値の一覧表（308試験；臨床第2/3相二重盲検比較試験）	エーザイ株式会社	2011.7-2013.3	国立大学法人北海道大学病院 他計63施設	国内	社内報	評価資料
9	5.3.7.9	臨床検査値の散布図（040試験；臨床薬理試験）	エーザイ株式会社	2010.9-2010.12	関野病院	国内	社内報	評価資料
10	5.3.7.10	臨床検査値の箱ひげ図（308試験；臨床第2/3相二重盲検比較試験）	エーザイ株式会社	2011.7-2013.3	国立大学法人北海道大学病院 他計63施設	国内	社内報	評価資料
11	5.3.7.11	症例一覧表（309試験；臨床第2/3相長期投与試験）	エーザイ株式会社	2011.12-2013.12	国立大学法人北海道大学病院 他計62施設	国内	社内報	評価資料
12	5.3.7.12	有害事象一覧表（309試験；臨床第2/3相長期投与試験）	エーザイ株式会社	2011.12-2013.12	国立大学法人北海道大学病院 他計62施設	国内	社内報	評価資料

13	5.3.7.13	重篤な有害事象一覧表（309試験；臨床第2/3相長期投与試験）	エーザイ株式会社	2011.12-2013.12	国立大学法人北海道大学病院 他計62施設	国内	社内報	評価資料
14	5.3.7.14	被験者ごとの個々の臨床検査値の一覧表（309試験；臨床第2/3相長期投与試験）	エーザイ株式会社	2011.12-2013.12	国立大学法人北海道大学病院 他計62施設	国内	社内報	評価資料
15	5.3.7.15	臨床検査値の箱ひげ図（309試験；臨床第2/3相長期投与試験）	エーザイ株式会社	2011.12-2013.12	国立大学法人北海道大学病院 他計62施設	国内	社内報	評価資料

5.4 参考文献

番号	添付資料 番号	タイトル
1	5.4.2.5.1	IMSジャパントップラインデータリリース. 2006年上期(1月～6月)医療(処方)データ.
2	5.4.2.5.2	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
3	5.4.2.5.3	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.
4	5.4.2.5.4	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	5.4.2.5.5	Nakayama M, Iwakiri R, Hara M, Ootani H, Shimoda R, Tsunada S, Sakata H, Fujimoto K. Low-dose aspirin is a prominent cause of bleeding ulcers in patients who underwent emergency endoscopy. J Gastroenterol. 2009;44(9):912-8.
6	5.4.2.5.6	Taha AS, Angerson WJ, Knill-Jones RP, Blatchford O. Upper gastrointestinal haemorrhage associated with low-dose aspirin and anti-thrombotic drugs - a 6-year analysis and comparison with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22(4):285-9.
7	5.4.2.5.7	Yasue H, Ogawa H, Tanaka H, Miyazaki S, Hattori R, Saito M, Ishikawa K, Masuda Y, Yamaguchi T, Motomiya T, Tamura Y. 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.
8	5.4.2.5.8	Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, Saito Y; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA. 2008;300(18):2134-41. Erratum in: JAMA. 2009;301(18):1882.
9	5.4.2.5.9	Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med. 1999;340(24):1888-99.
10	5.4.2.5.10	大島忠之, 三輪洋人. 低用量アスピリンと従来型NSAIDの胃粘膜傷害機序. Helicobacter Research. 2009;13(2):22-27.
11	5.4.2.5.11	Mashita Y, Taniguchi M, Yokota A, Tanaka A, Takeuchi K. Oral but not parenteral aspirin upregulates COX-2 expression in rat stomachs. a relationship between COX-2 expression and PG deficiency. Digestion. 2006;73(2-3):124-32.
12	5.4.2.5.12	竹内孝治, 天々瀬紀久子, 越智暁夢, 西尾光. 動物実験におけるアスピリン胃粘膜傷害. Helicobacter Research. 2009;13(2):47-52.
13	5.4.2.5.13	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.

番号	添付資料 番号	タイトル
14	5.4.2.5.14	Elliott SL, Ferris RJ, Giraud AS, Cook GA, Skeljo MV, Yeomans ND. Indomethacin damage to rat gastric mucosa is markedly dependent on luminal pH. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1996;23(5):432-4.
15	5.4.2.5.15	Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. Lancet. 2002;359(9300):14-22.
16	5.4.2.5.16	Ootani H, Iwakiri R, Shimoda R, Nakahara S, Amemori S, Fujise T, Kikkawa A, Tsunada S, Sakata H, Fujimoto K. Role of Helicobacter pylori infection and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in bleeding peptic ulcers in Japan. J Gastroenterol. 2006;41(1):41-6.
17	5.4.2.5.17	Sakamoto C, Sugano K, Ota S, Sakaki N, Takahashi S, Yoshida Y, et al. Case-control study on the association of upper gastrointestinal bleeding and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Japan. Eur J Clin Pharmacol. 2006;62(9):765-72.
18	5.4.2.5.18	Lanas A, Scheiman J. Low-dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention and treatment. Curr Med Res Opin. 2007;23(1):163-73.
19	5.4.2.5.19	荒川哲男, 藤原靖弘, 渡辺俊雄, 富永和作, 谷川徹也, 押谷伸英. 変貌したNSAIDs関連病変の考え方. 消化器内視鏡. 2008;20(2):140-53.
20	5.4.2.5.20	Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. BMJ. 2000;321(7270):1183-7.
21	5.4.2.5.21	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.
22	5.4.2.5.22	Yeomans ND, Lanas 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.
23	5.4.2.5.23	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.
24	5.4.2.5.24	小川久雄. 低用量アスピリンによる上腹部症状及びgastroesophageal reflux disease (GERD). CLINICIAN. 2010;586(92):193-201.
25	5.4.2.5.25	Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, Sheehan J, Koff RS, Shapiro S. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. Lancet. 1996;348(9039):1413-6.
26	5.4.2.5.26	Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. Eur Heart J. 2006;27(22):2667-74.
27	5.4.2.5.27	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.
28	5.4.2.5.28	Irani S, Krevsky B, Desipio J, Kim-Jaffe J, Maqbool S, Fisher RS. Rapid protection of the gastroduodenal mucosa against aspirin-induced damage by rabeprazole.. Aliment Pharmacol Ther. 2008;27(6):498-503.

番号	添付資料 番号	タイトル
29	5.4.2.5.29	Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Moretti U, Laporte JR; Spanish-Italian Collaborative Group for the Epidemiology of Gastrointestinal Bleeding. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. Aliment Pharmacol Ther. 2006;23(2):235-42.
30	5.4.2.5.30	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.
31	5.4.2.5.31	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.
32	5.4.2.5.32	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.
33	5.4.2.5.33	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.
34	5.4.2.5.34	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.
35	5.4.2.5.35	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.
36	5.4.2.5.36	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.
37	5.4.2.5.37	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.
38	5.4.2.5.38	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.
39	5.4.2.5.39	Miner Jr P, Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. Am J Gastroenterol. 2003;98(12):2616-20.
40	5.4.2.5.40	Dupont I, Berthou F, Bodenez P, Bardou L, Guirriec C, Stephan N, et al. Involvement of cytochromes P-450 2E1 and 3A4 in the 5-hydroxylation of salicylate in humans. Drug Metab Dispos. 1999;27(3):322-6.
41	5.4.2.5.41	Yasuda S, Horai Y, Tomono Y, Nakai H, Yamato C, Manabe K. et al. Comparison of the kinetic disposition and metabolism of E3810, a new proton pump inhibitor, and omeprazole in relation to S-mephenytoin 4'-hydroxylation status. Clin Pharmacol Ther. 1995;58(2):143-54.
42	5.4.2.5.42	Vandenbranden M, Ring BJ, Binkley SN, Wrighton SA. Interaction of human liver cytochromes P450 <i>in vitro</i> with LY307640, a gastric proton pump inhibitor. Pharmacogenetics. 1996;6(1):81-91.
43	5.4.2.5.43	Nagata Y, Inomata J, Kinoshita M, Kurokawa K, Aburadani I, Maruyama M, et al. Impact of proton pump inhibitors or famotidine on the antiplatelet actions during dual-antiplatelet therapy in Japanese patients. Cardiovasc Interv Ther. 2013;28(1):22-9.

番号	添付資料 番号	タイトル
44	5.4.2.5.44	Uotani T, Sugimoto M, Nishino M, Kodaira C, Yamade M, Sahara S, et al. Ability of rabeprazole to prevent gastric mucosal damage from clopidogrel and low doses of aspirin depends on CYP2C19 genotype. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10(8):879-85.
45	5.4.2.5.45	Yasu T, Ikee R, Miyasaka Y, Chubachi H, Saito S. Efficacy and safety of concomitant use of rabeprazole during dual-antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin after drug-eluting stent implantation: A retrospective cohort study. Yakugaku Zasshi. 2010;130(12):1743-50.
46	5.4.2.5.46	Hsiao F-Y, Mullins CD, Wen Y-W, Huang W-F, Chen P-F, Tsai Y-W. Relationship between cardiovascular outcomes and proton pump inhibitor use in patients receiving dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. Pharmacoepidemiol Drug Safety. 2011;20(10):1043-9.
47	5.4.2.5.47	Charlot M, Grove EL, Hansen PR, Olesen JB, Ahlehoff O, Selmer C, et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. Br Med J. 2011;342:d2690.
48	5.4.2.5.48	Würtz M, Grove EL, Kristensen SD, Hvas A-M. The antiplatelet effect of aspirin is reduced by proton pump inhibitors in patients with coronary artery disease. Heart. 2010;96(5):368-71.
49	5.4.2.5.49	奥山正嗣, 富永和作, 谷川徹也, 斯波将次, 渡辺俊雄, 藤原靖弘, 押谷伸英, 樋口和秀, 荒川哲男. NSAID胃粘膜傷害 予防・治療 抗潰瘍薬の投与 防御因子増強薬. 日本臨床. 2007;65(10):1850-55.
50	5.4.2.5.50	Murakami M, Oketani K, Fujisaki H, Wakabayashi T, Ohgo T. Antiulcer effect of geranylgeranylacetone, a new acyclic polyisoprenoid on experimentally induced gastric and duodenal ulcers in rats. Arzneimittel-Forschung. 1981;31(I)5:799-804.
51	5.4.2.5.51	Murakami M, Oketani K, Fujisaki H, Wakabayashi T. Effect of geranylgeranylacetone (GGA) on gastric lesions induced by topical aspirin plus HCl. Jpn J Pharmacol. 1982;32(5):921-924.
52	5.4.2.5.52	柳川明, 大矢直子, 松井秀樹, 赤沼喜美子, 高野恵雄, 原本俊一ら. 非ステロイド抗炎症剤投与による胃・十二指腸障害とデプレノンおよびH2ブロッカーの予防効果. 臨床と研究. 1990;67(3):941-6.
53	5.4.2.5.53	多田正弘, 佐貫むつみ, 白石裕美, 荻田幹夫, 柳井秀雄, 沖田極. NSAID起因性胃粘膜障害発生に関するH.pyloriの意義ならびにデプレノンの抑制効果. 臨床と研究. 1994;71(10):225-30.
54	5.4.2.5.54	Kubota T, Chiba K, Ishizaki T. Genotyping of S-mephenytoin 4'-hydroxylation in an extended Japanese population. Clin Pharmacol Ther. 1996;60(6):661-6.
55	5.4.2.7.1	「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン(2009年改訂版)」循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008年度合同研究班報告) 2011/12/21更新版
56	5.4.2.7.2	「心筋梗塞二次予防に関するガイドライン(2011年改訂版)」循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2010年度合同研究班報告) 2013/4/25更新版
57	5.4.2.7.3	脳卒中治療ガイドライン(2009)
58	5.4.2.7.4	Würtz M, Grove EL. Combining aspirin and proton pump inhibitors: for whom the warning bell tolls? Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012;8(9):1051-55.

番号	添付資料 番号	タイトル
59	5.4.2.7.5	Sung JJY, Lau JYW, Ching JYL, Wu JCY, Lee YT, Chiu PWY, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. Ann Intern Med. 2010;152(1):1-9.
60	5.4.2.7.6	Steg PG, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Atar D, Badimon L, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2011;32(15):1854-64.
61	5.4.2.7.7	Gilard M, Arnaud B, Cornily J-C, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: The randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLOpidogrel Aspirin) study. J Am Coll Cardiol. 2008;51(3):256-60.
62	5.4.2.7.8	Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. JAMA. 2009;301(9):937-44.
63	5.4.2.7.9	Adamopoulos AB, Sakizlis GN, Nasothimiou EG, Anastasopoulou I, Anastasakou E, Kotsi P, et al. Do proton pump inhibitors attenuate the effect of aspirin on platelet aggregation? A randomized crossover study. J Cardiovasc Pharmacol. 2009;54(2):163-8.
64	5.4.2.7.10	Iñarra P, Esteva F, Cornudella R, Lanas A. Omeprazole does not interfere with the antiplatelet effect of low-dose aspirin in man. Scand J Gastroenterol. 2000;35(3):242-6.
65	5.4.2.7.11	Niazi M, Andersson T, Naucler E, Sundin M, Næsdal J. Evaluation of the pharmacokinetic interaction between esomeprazole (40 mg) and acetylsalicylic acid (325 mg) in healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol Ther. 2009;47(9):564-9.
66	5.4.2.7.12	Bardou M, Barkun AN, Hamza S, Le Ray I, Goirand F. Pharmacokinetic and clinical evaluation of esomeprazole and ASA for the prevention of gastroduodenal ulcers in cardiovascular patients. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012;8(9):1199-208.
67	5.4.2.7.13	Andersson T, Morrison D, Nagy P, Pisupati J, Schettler J, Warner TD. Evaluation of the pharmacodynamics of acetylsalicylic acid 81 mg with or without esomeprazole 20 mg in healthy volunteers. Am J Cardiovasc Drugs. 2012;12(4):217-24.
68	5.4.2.7.14	O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. Lancet. 2009;374(9694):989-97.
69	5.4.2.7.15	Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. New Engl J Med. 2010;363(20):1909-17.
70	5.4.2.7.16	Douglas JJ, Evans SJW, Hingorani AD, Grosso AM, Timmis A, Hemingway H, et al. Clopidogrel and interaction with proton pump inhibitors: comparison between cohort and within person study designs. Br Med J. 2012;345:e4388.
71	5.4.2.7.17	岡崎和一. 第3章消化性潰瘍の診断 内視鏡所見. 最新医学別冊 新しい診断と治療のABC6 消化性潰瘍 消化器1(編集浅香正博): 最新医学社;2002:87-94.
72	5.4.2.7.18	長屋匡信, 赤松泰次. 消化管出血に対する戦略. 臨床消化器内科. 2009;24(8):1093-100.
73	5.4.2.7.19	Lanza FL, Royer GL Jr, Nelson RS, Chen TT, Seckman CE, Rack MF. A comparative endoscopic evaluation of the damaging effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents on the gastric and duodenal mucosa. Am J Gastroenterol. 1981;75(1):17-21.

番号	添付資料 番号	タイトル
74	5.4.2.7.20	Lanza F, Peace K, Gustitus L, Rack MF, Dickson B. A blinded endoscopic comparative study of misoprostol versus sucralfate and placebo in the prevention of aspirin-induced gastric and duodenal ulceration. Am J Gastroenterol. 1988;83(2):143-6.
75	5.4.2.7.21	星原芳雄. 逆流性食道炎－新しい視点－逆流性食道炎の診断(内視鏡). 消化器セミナー72. へるす出版. 1998(9):83-94.

提出すべき資料がない項目リスト

第3部 品質に関する文書

3.2.S	原薬
3.2.A	その他
3.2.R	各極の要求資料
3.3	参考文献

第4部 非臨床試験報告書

4.2.2	薬物動態試験
4.2.3	毒性試験
4.3	参考文献

第5部 臨床試験報告書

5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書