

ネキシウムカプセル 10 mg、
同カプセル 20 mg、
ネキシウム懸濁用顆粒分包 10 mg、
同懸濁用顆粒分包 20 mg

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アストラゼネカ株式会社に帰属するものであり、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。

アストラゼネカ株式会社

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

版番号：■

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ネキシウム®カプセル

ネキシウム®懸濁用顆粒分包

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

目次	頁
目次	2
略語及び専門用語一覧表	3
1.5.1 はじめに	4
1.5.2 開発の背景	9
1.5.2.1 小児における開発の背景	9
1.5.2.2 懸濁用顆粒剤の開発の背景	10
1.5.3 開発の経緯	10
1.5.3.1 治験相談	10
1.5.3.1.1 小児開発における治験相談	10
1.5.3.1.2 懸濁用顆粒剤における治験相談	11
1.5.3.2 品質	11
1.5.3.3 非臨床	11
1.5.3.4 臨床試験	11
1.5.3.4.1 国内第 I/III 相試験（D961TC00002 試験）	14
1.5.3.4.1.1 有効性の要約	14
1.5.3.4.1.2 安全性の要約	14
1.5.3.4.2 国内第 I 相臨床薬理試験（D961TC00004 試験）	14
1.5.4 申請効能以外の臨床開発	15

表目次

表 1	臨床データパッケージ：評価資料	12
表 2	臨床データパッケージ：参考資料	12

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
AU	Anastomotic ulcer：吻合部潰瘍
D961H	Esomeprazole magnesium hydrate：エソメプラゾールマグネシウム水和物
DU	Duodenal ulcer：十二指腸潰瘍
EGD	Esophagogastroduodenoscopy：上部消化管内視鏡検査
EPZ	Esomeprazole (the <i>S</i> -enantiomer of the racemate omeprazole)：エソメプラゾール（オメプラゾールの <i>S</i> 体）
EU	European Union：欧州連合
GERD	Gastroesophageal reflux disease：胃食道逆流症
GU	Gastric ulcer：胃潰瘍
H2RA	H2 receptor antagonist：H2 受容体拮抗薬
MALT	Mucosa-associated lymphoid tissue
NERD	Non-erosive reflux disease：非びらん性胃食道逆流症
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug：非ステロイド性消炎鎮痛剤
OPZ	Omeprazole：オメプラゾール
PD	Pharmacodynamics：薬力学
PK	Pharmacokinetic (s)：薬物動態学／薬物動態／体内動態
PM	Poor metaboliser
PPI	Proton pump inhibitor：プロトンポンプ阻害薬
RE	Reflux esophagitis：逆流性食道炎
ZES	Zollinger-Ellison syndrome：Zollinger-Ellison 症候群
胃内 pH>4 の時間率	Percentage of time with intragastric pH>4 during 12 or 24 hours：12 時間又は 24 時間のうち胃内 pH が 4 を上回っていた時間の割合

1.5.1 はじめに

D961H は、AstraZeneca R&D Mölndal（スウェーデン）において開発された、オメプラゾール（OPZ）の一方の光学異性体（S-体）のみを含有するプロトンポンプ阻害剤（PPI）である。ネキシウム（D961H の日本における販売名）錠 20 mg 及び 40 mg は、成人を対象として 2000 年 3 月 10 日にスウェーデンで初めて承認され、その後、欧州連合（EU）、米国、カナダ、オーストラリア、南アメリカ及びアフリカの大半の国々、並びに中国を含むアジア諸国など世界 125 カ国以上で承認されている。

本邦では国内臨床開発プログラムに基づいて、ネキシウムカプセル 10 mg 及び 20 mg が胃潰瘍（GU）、十二指腸潰瘍（DU）、吻合部潰瘍（AU）、逆流性食道炎（RE）、非びらん性胃食道逆流症（NERD、ネキシウムカプセル 10 mg のみ）、Zollinger-Ellison 症候群（ZES）、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）投与時における GU 又は DU の再発抑制等を適応症として 2011 年 7 月 1 日に承認された。その後、ネキシウムカプセル 10 mg 及び 20 mg は、2012 年 6 月に「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」、2013 年 2 月に「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」の適応症が追加承認された。

今回、本邦における D961H の小児開発プログラムに基づき、D961H に関し、以下の 2 つの承認申請を行うに至った。

(a) 申請区分（8）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）としての承認申請

懸濁用顆粒剤の剤形追加を目的とした新医薬品承認申請

(b) 申請区分（6）新用量医薬品

小児に対する用法・用量の追加を目的とした承認事項一部変更承認申請

効能・効果（案）

臨床試験データに基づき、以下の下線部を追加した効能・効果を予定している。

<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

<ネキシウム懸濁用顆粒分包 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

<ネキシウム懸濁用顆粒分包 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

用法用量（案）

臨床試験データに基づき、以下の下線部を追加した用法・用量を予定している。

<ネキシウムカプセル 10 mg>

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

成人

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

小児

通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20 kg 未満では 1 回 10 mg を、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 10～20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。

○逆流性食道炎

成人

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

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

小児

通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20 kg 未満では 1 回 10 mg を、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 10～20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

○非びらん性胃食道逆流症

成人

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

小児

通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、4 週間までの投与とする。

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

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

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

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

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

<ネキシウムカプセル 20 mg>

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

成人

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

小児

通常、体重 20 kg 以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて 1 回 10～20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。

○逆流性食道炎

成人

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

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

小児

通常、体重 20 kg 以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて1回 10～20mg を1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

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

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

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

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

<ネキシウム懸濁用顆粒分包 10 mg>

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

成人

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

小児

通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20 kg 未満では1回 10 mg を、体重 20 kg 以上では症状に応じて1回 10～20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

○逆流性食道炎

成人

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

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

小児

通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20 kg 未満では1回 10 mg を、体重 20 kg 以上では症状に応じて1回 10～20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

○非びらん性胃食道逆流症

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 10 mg を用時水で懸濁して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。

小児

通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1回 10 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、4週間までの投与とする。

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

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

<ネキシウム懸濁用顆粒分包 20 mg>

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

成人

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

小児

通常、体重 20 kg 以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて1回 10～20mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

○逆流性食道炎

成人

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

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

小児

通常、体重 20 kg 以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて 1 回 10～20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。

○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

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

1.5.2 開発の背景

1.5.2.1 小児における開発の背景

D961H の国際小児臨床プログラムのデータを基に、小児の胃食道逆流症（GERD）の適応症が世界 75 カ国以上において承認されている。

本邦においても、消化管酸関連疾患を有する小児患者に対して PPI を使用することの医学的ニーズがあり、第 1 回小児薬物療法検討会議（平成 18 年 3 月 30 日）の開催にあたってとりまとめられた要望においても PPI に対してヘリコバクター・ピロリの除菌の補助及び胃食道逆流に対して日本小児栄養消化器肝臓学会から要望が出されている。しかし、本邦では小児の消化管酸関連疾患を適応症として承認されている医薬品は H2 受容体拮抗薬（H2RA）のロキサチジン酢酸エステル塩酸塩（2011 年 1 月小児適応追加承認）のみであり、成人で第一選択薬である PPI については、現時点で既承認の製品はない。また、ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩の適応症は小児（7 歳以上 15 歳未満）に対してのみであり、幼児（1 歳以上 7 歳未満）に対する適応症は有していない。

D961H は、同じ PPI である OPZ と比較してチトクロム P450（CYP）2C19 遺伝子多型による影響を受けにくい。また、D961H には今回あわせて剤形追加の申請をする懸濁用顆粒剤があり、カプセル剤又は錠剤のみの他の PPI よりも低年齢児等のカプセル剤や錠剤の服用が困難な患者に対しても大きな利点を有していることから、本邦においても小児患者に対する開発について検討することが望ましいと考え、GU、DU、AU、NERD、RE 又は ZES を有する又は有する疑いのある 1～14 歳の小児患者を対象に、安全性、薬物動態（PK）、薬力学（PD）及び上部消化器症状の評価による有効性を評価した国内第 I/III 相試験（D961TC00002 試験）を実施した。本試験において、D961H カプセル又は懸濁用顆粒 10 mg 又は 20 mg の 1 日 1 回 8 週間投与において安全性に関

する懸念は認められず、忍容性は良好であった。また、PK/PD 及び有効性の結果は、日本人小児患者に対して成人の有効性データを外挿することの妥当性を支持するものであったことから、申請区分（6）新用量医薬品として小児に対する用法・用量の追加を目的とした承認事項一部変更承認申請を行うに至った。

1.5.2.2 懸濁用顆粒剤の開発の背景

本邦において既承認のネキシウムカプセル 10 mg 及び 20 mg は、大きさ 5 号のカプセル製剤を経口投与するものである。一方、種々の年齢の小児患者に対しては、正確な投与を可能にし、服薬率を高めるために適切な小児用製剤が必要な場合がある。また、PPI は消化性潰瘍や RE をはじめとする酸関連疾患の治療に対して高い効果を示し汎用されているが、カプセル剤や錠剤の内服が難しい嚥下困難な成人の患者に対しても、懸濁用顆粒剤の有用性が期待される。

今回、日本人健康被験者を対象とした国内第 I 相臨床薬理試験（D961TC00001 試験及び D961TC00004 試験）により、D961H 懸濁用顆粒剤 20 mg と国内で既承認のネキシウムカプセル 20 mg との生物学的同等性を確認した。また、懸濁用顆粒剤の含量違い（10 mg 及び 20 mg）について、BE ガイドラインの別紙 2「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、懸濁用顆粒剤 10 mg 包及び 20 mg 包を用いて溶出試験を実施して、懸濁用顆粒の含量違い製剤（10 mg 及び 20 mg）の生物学的同等性を確認した。以上の結果に基づき、申請区分（6）新用量医薬品及び申請区分（8）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）としての承認申請を行うに至った。

1.5.3 開発の経緯

1.5.3.1 治験相談

1.5.3.1.1 小児開発における治験相談

本邦における D961H の小児プログラムを開始するため、20 年 月に 相談を実施した。本相談及びその後の協議において、機構より、 について助言を得た（第 1 部 1.13.2.1 相談の項参照）。その助言に基づき、 する症例数を明示した。

第 I/III 相試験の終盤にあたり、PM 例及び pH モニタリング実施例が必要数に達する前に最大症例数（50 例）に達することが判明したため、予定症例数に達した段階で第 I/III 相試験を一時中断し、組み入れた症例の解析結果及び補完データをもって 20 年に 相談を実施した。

本相談において、機構は、 ことを確認した（第 1 部 1.13.2.3 相談の項参照）。

1.5.3.1.2 懸濁用顆粒剤における治験相談

D961H 懸濁用顆粒剤 10 mg 包及び 20 mg 包を用いて実施した溶出試験結果から、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号）（以下、「後発医薬品ガイドライン」という。）及び別紙 2「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」（以下、「含量違いガイドライン」という。）に基づき

について確認するため、20 年に 相談を実施した。

後発医薬品ガイドライン及び含量違いガイドラインに基づき、

ことを確認した（第 1 部 1.13.2.2 相談の項参照）。

1.5.3.2 品質

ネキシウム懸濁用顆粒分包 10 mg 及び 20 mg は、アルミニウム袋に有効成分であるエソメプラゾールマグネシウム水和物を含むペレット、及び添加剤顆粒を分包した製剤である。エソメプラゾールマグネシウム水和物は[]であるため、ペレットには腸溶性コーティングを施している。ネキシウム懸濁用顆粒は、小児及びカプセル剤を服用することが困難な患者に適した製剤とすることを目的とし開発を行った。本剤は服用前に 1 包を取り、内容物の全量を取り出し、水に加えて懸濁液とする。添加剤顆粒の配合目的は、[]とすることである。

ネキシウム懸濁用顆粒分包 10 mg 及び 20 mg に用いたエソメプラゾールペレットは、既に製造販売承認を取得しているネキシウムカプセル 10 mg 及びネキシウムカプセル 20 mg に用いたエソメプラゾールペレットと同一である。包装形態は、10 mg 及び 20 mg のいずれも、同じ材質及び大きさのアルミニウム袋である。開発にあたり、一包中にエソメプラゾール（EPZ）としてそれぞれ 2.5 mg、5 mg 及び 40 mg を含有する製剤も検討に使用した。なお、申請製剤であるネキシウム懸濁用顆粒分包 10 mg 及び 20 mg における添加剤顆粒の充填量は同一である。

1.5.3.3 非臨床

OPZ に関する膨大な非臨床及び臨床成績と適切に関連づけられた EPZ の非臨床情報及び動物とヒトとの EPZ 曝露量比較により十分な安全域が認められたことから、EPZ の 20 又は 40 mg を成人に 1 日 1 回長期経口投与することに問題がないことがすでに結論されている。

青年及び成人における経口用 D961H の臨床使用の妥当性を裏付ける既存の資料に加えて、新生児／幼若動物を用いた EPZ の非臨床試験を実施した結果、D961H の推奨経口用量を投与した 1～14 歳の小児患者において、成人で認められている投与に起因する影響を超えるリスクはないものと考えられる。さらに、経口用 D961H の臨床使用の妥当性を裏付ける既存の資料は、ネキシウムの経口剤であるネキシウム懸濁用顆粒にも同様に適用できると考えられた。

1.5.3.4 臨床試験

本申請で用いる臨床データパッケージとして評価資料を表 1 に、参考資料を表 2 に示す。今回の申請では、小児適応については、GU、DU、AU、NERD、RE 又は ZES を有する又は有する疑

いのある 1～14 歳の小児患者を対象に、安全性、PK、PD 及び上部消化器症状の評価による有効性を評価した国内第 I/III 相試験（D961TC00002 試験）を、また、懸濁用顆粒剤については、健康成人男性を対象に投与後 24 時間の胃内 pH>4 の時間率の評価に基づいて D961H カプセル 20 mg に対する D961H 懸濁用顆粒剤 20 mg の生物学的同等性を検討した国内第 I 相臨床薬理試験（D961TC00004 試験）を評価資料として提出する。

表 1 臨床データパッケージ：評価資料

試験の相 実施地域	提出 目的	試験番号 CTD 番号	試験デザイン	用量/投与期間	対象患者/無作為割付 例数
第 I/III 相 日本	有効性 安全性 PK PD	D961TC00002 5.3.5.2.1	非盲検、 並行群間、 多施設共同	被験薬：D961H 懸濁用顆 粒剤 10 mg、D961H カプ セル 10 mg 又は 20 mg qd 投与期間：8 週間	GU、DU、AU、 NERD、RE 又は ZES を有する又は有する 疑いのある 1～14 歳 の小児患者：50 例
第 I 相 日本	安全性 PD PK	D961TC00004 5.3.1.2.2	単一施設、 非盲検、 無作為化、 2 期クロス オーバー	被験薬：D961H 懸濁用顆 粒剤 20 mg 又は D961H カ プセル 20 mg qd 投与期間：5 日間×2 期 (少なくとも 14 日間の休 薬期間をはさむ)	CYP2C19 の遺伝子型 が homo EM である日 本人健康成人男性： 34 例

AU：吻合部潰瘍、DU：十二指腸潰瘍、GU：胃潰瘍、NERD：非びらん性胃食道逆流症、PD：薬力学、PK：薬物動態、qd：1 日 1 回投与、RE：逆流性食道炎、ZES：Zollinger-Ellison 症候群

表 2 臨床データパッケージ：参考資料

試験の相 実施地域	提出 目的	試験番号 CTD 番号	試験デザイン	用量/投与期間	対象患者/無作為割付 例数
第 I 相 海外	安全性 PK	D9614C00094 5.3.3.2.1	単一施設、 非盲検、 無作為化	被験薬：D961H カプセル 20 mg 又は 40 mg qd 投与期間：8 日間	GERD 又は症候性 GERD を有する 12～17 歳の小児 患者：28 例
第 I 相 海外	安全性 PK	D9614C00099 5.3.3.2.2	単一施設、 非盲検、 無作為化	被験薬：1～5 歳児は D961H カプセル 5 mg 又は 10 mg、6～11 歳児は D961H カプセル 10 mg 又 は 20 mg qd 投与期間：5 日間	GERD 又は症候性 GERD を有する 1 ～11 歳の小児患 者：31 例
探索的治 療 海外	有効性 安全性 PK PD	SH-NEC-0001 5.3.4.2.1	単一施設、 単盲検、 無作為化、 並行群間	被験薬：D961H 0.25 mg/kg 及び 1.0 mg/kg カプセル qd 投与期間：7/8 日間	24 時間 pH モニタ リングにより症候 性 GERD の確定 診断を受けた 1～ 24 カ月齢の外来 患者である乳児： 50 例

表 2 臨床データパッケージ：参考資料

試験の相 実施地域	提出 目的	試験番号 CTD 番号	試験デザイン	用量/投与期間	対象患者/無作為 割付例数
探索的治 療 海外	有効性 安全性 PK PD	SH-NEC-0002 5.3.4.2.2	単一施設、 非盲検	被験薬：D961H 0.5 mg/kg カプセル qd 投与期間：7 日間	24 時間 pH モニタ リングにより症候 性 GERD の確定 診断を受けた早産 児及び新生児（在 胎齢 32 週以上か ら在胎 38 週間後 1 カ月未満の過期 産まで）：26 例
第 III 相 海外	有効性 安全性	D9614C00097 5.3.5.1.1	多施設共同、 二重盲検、 無作為化、 並行群間	被験薬：D961H カプセル 5 mg、10 mg 又は 20 mg （8 kg 以上 20 kg 未満児は D961H 5 mg 又は 10 mg、 20 kg 以上児は D961H 10 mg 又は 20 mg） qd 投与期間：8 週間	内視鏡検査により GERD が認められ た 1～11 歳の小児 患者：109 例
第 III 相 海外	有効性 安全性	D9614C00098 5.3.5.1.2	多施設共同、 二重盲検、 無作為化、 並行群間	被験薬：D961H カプセル 20 mg 又は 40 mg qd 投与期間：8 週間	GERD と診断され た 12～17 歳の小 児患者：149 例
第 III 相 海外	有効性 安全性	D9614C00096 5.3.5.1.3	多施設共同、 無作為化、 二重盲検、 プラセボ対 照、 並行群間	被験薬：D961H 2.5 mg（3 ～5 kg 児）、5 mg（>5～ 7.5 kg 児）又は 10 mg （>7.5～12 kg 児） qd 対照薬：プラセボ 投与期間：6 週間	GERD と疑われる 又は症候性 GERD と臨床的に診断さ れた、又は内視鏡 により GERD が 確認された月齢 1 ～11 カ月の乳児 ：80 例
薬剤疫学 試験 海外	実医療 での長 期安全 性	D9612N00014 5.3.5.4.1	英国 Health Improvement Network database を用 いた前向き薬 剤疫学試験	D961H、その他の PPI 及 び H2RA 追跡期間：最長 18 カ月	20 年 月～ 20 年 月の期 間中に D961H、 他の PPI 又は H2RA を処方され た 0～18 歳の患者 ：16,077 例

表 2 臨床データパッケージ：参考資料

試験の相 実施地域	提出 目的	試験番号 CTD 番号	試験デザイン	用量/投与期間	対象患者/無作為 割付例数
薬剤疫学 試験 海外	実医療 での長 期安全 性	D9612N00016 5.3.5.4.2	オランダ PHARMO Database Network を用 いた前向き薬 剤疫学試験	D961H、その他の PPI 及 び H2RA 追跡期間：最長 18 カ月	2008 年 9 月～ 2011 年 8 月の期 間中に D961H、 他の PPI 又は H2RA を処方され た 0～18 歳の患者 ：23,470 例
第 I 相 日本	安全性 PK	D961TC00001 5.3.1.2.1	単一施設、 非盲検、 無作為化、 2 期クロスオ ーバー	被験薬：D961H 懸濁用顆 粒剤 20 mg 又は D961H カ プセル 20 mg qd 投与期間：5 日間×2 期 (少なくとも 14 日間の休 薬期間をはさむ)	CYP2C19 の遺伝 子型が homo EM である日本人健康 成人男性：48 例

GERD：胃食道逆流症、H2RA：H2 受容体拮抗薬、PD：薬力学、PK：薬物動態、PPI：プロトンポンプ阻害薬、
qd：1 日 1 回投与

1.5.3.4.1 国内第 I/III 相試験（D961TC00002 試験）

1.5.3.4.1.1 有効性の要約

国内第 I/III 相試験（試験 D961TC00002）の結果から有効性に関する以下の結論が導かれた

小児患者への 8 週間投与により上部消化器症状は改善した。上部消化管内視鏡検査（EGD）所見を含むこれらのデータより、D961H 10 mg 及び 20 mg の 1 日 1 回投与は日本人小児患者において有効であることが示唆された。

また、PK/PD 及び有効性の結果は、日本人小児患者に対して成人の有効性データを外挿することの妥当性を支持するものであった。

1.5.3.4.1.2 安全性の要約

国内第 I/III 相試験（試験 D961TC00002）の結果から安全性に関する以下の結論が導かれた。

胃関連疾患を有する 1～14 歳の日本人小児患者において、D961H カプセル又は懸濁用顆粒 10 mg 又は 20 mg の 1 日 1 回 8 週間投与において安全性に関する懸念は認められず、忍容性は良好であった。

1.5.3.4.2 国内第 I 相臨床薬理試験（D961TC00004 試験）

懸濁用顆粒剤（20 mg）と既承認のカプセル製剤（20 mg）の生物学的同等性を検討した。両製剤を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、最終投与後 24 時間における胃内 pH>4 の時間率を比較したところ、胃内 pH>4 の時間率の幾何平均の比（懸濁用顆粒剤／カプセル製剤）は 0.96（90%信頼

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

区間：0.85～1.07）となり、事前に設定していた生物学的同等性の許容域である 90%信頼区間（0.8～1.25）の範囲内に含まれていた。この結果に基づいて、懸濁用顆粒剤とカプセル製剤は、胃内 pH に対する効果において生物学的に同等であると考えられた。また、D961H 懸濁用顆粒剤において臨床的に問題となる結果は得られなかった。

1.5.4 申請効能以外の臨床開発

現在、本邦において、

を計画中である。

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

版番号：■

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ネキシウム[®]カプセル

ネキシウム[®]懸濁用顆粒分包

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

目次	頁
目次.....	2
1.6.1 外国における使用状況.....	3
1.6.2 主要国の添付文書の概要.....	4

表目次

表 1	主要国の承認状況	3
表 2	主要国で小児に対する用法・用量が承認された年月.....	3
表 3	主要国の添付文書の概要	5

1.6.1 外国における使用状況

2016 年 10 月現在、エソメプラゾールマグネシウム水和物はスウェーデン、米国、英国を含む世界 125 カ国以上で承認されている。主要国での承認状況の詳細を表 1 に示した。また、小児に対する用法・用量が承認された年月を表 2 に示した。

表 1 主要国の承認状況

国名	販売名	承認年月日
スウェーデン	NEXIUM 20 mg enterotabletter NEXIUM 40 mg enterotabletter (英訳) NEXIUM 20 mg gastro-resistant tablets NEXIUM 40 mg gastro-resistant tablets	2000 年 3 月 10 日
	Nexium 10 mg enterogranulat till oral suspension, dospåse (英訳) NEXIUM 10 mg gastro-resistant granules for oral suspension, sachet	2007 年 11 月 23 日
英国	Nexium 20 mg Tablets Nexium 40 mg Tablets	2000 年 7 月 27 日
	NEXIUM 10 mg gastro-resistant granules for oral suspension, sachet	2008 年 7 月 28 日
米国	Nexium DELAYED-RELEASE CAPSULES 20 mg Nexium DELAYED-RELEASE CAPSULES 40 mg	2001 年 2 月 20 日
	Nexium FOR DELAYED-RELEASE ORAL SUSPENSION 20 mg Nexium FOR DELAYED-RELEASE ORAL SUSPENSION 40 mg	2006 年 10 月 20 日
	Nexium FOR DELAYED-RELEASE ORAL SUSPENSION 10 mg	2008 年 2 月 27 日
	Nexium FOR DELAYED-RELEASE ORAL SUSPENSION 2.5 mg Nexium FOR DELAYED-RELEASE ORAL SUSPENSION 5 mg	2011 年 12 月 15 日

表 2 主要国で小児に対する用法・用量が承認された年月

国名	小児（12~17 歳）に対する用法・用量の承認月	小児及び幼児（1~11 歳）に対する用法・用量の承認月
スウェーデン	2006 年 7 月	2007 年 11 月
英国	2007 年 5 月	2008 年 7 月
米国	2006 年 4 月	2008 年 2 月

1.6 外国における使用状況等に関する資料
一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

1.6.2 主要国の添付文書の概要

米国及び欧州の添付文書の概要を表 3に示す。原文は企業中核データシート（CCDS）と共に添付資料とした。

表 3 主要国の添付文書の概要

国名	米国	欧州 (granules for oral suspension, sachet)	欧州 (tablets)
販売名	NEXIUM® (esomeprazole magnesium) delayed-release capsules, for oral use NEXIUM® (esomeprazole magnesium) for delayed-release oral suspension	Nexium 10mg gastro-resistant granules for oral suspension, sachet	Nexium 20 mg gastro-resistant tablets Nexium 40 mg gastro-resistant tablets
効能・効果	- 胃食道逆流症の治療（びらん性食道炎の治療、びらん性食道炎治療後の維持療法、症候性胃食道逆流症） - 非ステロイド性抗炎症薬起因性の胃潰瘍のリスク軽減 - 十二指腸潰瘍の再発リスクの軽減を目的としたヘリコバクター・ピロリの除菌 - Zollinger-Ellison 症候群などの胃酸分泌過多症	経口懸濁液の主な適応症は以下のとおりである。 小児患者 1～11 歳の小児 胃食道逆流症 - 内視鏡的に確認されたびらん性逆流性食道炎の治療 - 症候性胃食道逆流症 4 歳超の小児 ヘリコバクター・ピロリ起因性十二指腸潰瘍の治療における抗菌剤との併用 成人及び12 歳以上の思春期患者 12 歳以上の患者を対象とする適応症については、本剤腸溶錠の SmPC（欧州添付文書）を参照すること。 経口懸濁液は、崩壊させた腸溶錠の嚥下が困難な患者にも使用できる。	成人に対する錠剤の適応症は以下のとおりである。 胃食道逆流症 - びらん性食道炎の治療 - 食道炎治療後の再発防止のための長期維持療法 - 症候性胃食道逆流症 ヘリコバクター・ピロリの除菌における抗菌剤との併用 - ヘリコバクター・ピロリ起因性十二指腸潰瘍の治療 - ヘリコバクター・ピロリ起因性潰瘍患者における消化性潰瘍再発の予防 非ステロイド性抗炎症薬の継続投与が必要な患者 - 非ステロイド性抗炎症薬起因性胃潰瘍の治療 - 非ステロイド性抗炎症薬起因性胃潰瘍及び十二指腸潰瘍のリスクがある患者における予防 消化性潰瘍による再出血予防のための静注製剤投与後の長期治療 Zollinger-Ellison 症候群の治療

表 3 主要国の添付文書の概要

国名	米国	欧州（granules for oral suspension, sachet）	欧州（tablets）
			12 歳以上の思春期患者を対象とする錠剤の適応症は以下のとおりである。：胃食道逆流症 ・びらん性食道炎の治療 ・食道炎治癒後の再発防止のための長期維持療法 ・症候性胃食道逆流症 ヘリコバクター・ピロリ起因性十二指腸潰瘍の治療における抗菌剤との併用
用法 ・ 用量	本剤は、経口徐放性カプセル又は経口徐放性懸濁剤調製用の分包として提供する。各推奨用量を表 1 に示す。本剤は食事の 1 時間前までに服用すること。 PPI（プロトンポンプ阻害剤）の投与期間は、添付文書に定められた適応症と投与頻度に関する安全性及び有効性データ、並びに各患者の医学的必要性に基づいたものであること。PPI の投与は、そのベネフィットがリスクを上回る場合にのみ開始、継続すること。 表 1：ネキシウムの推奨用量	小児 1～11 歳で体重 10 kg 以上の小児 胃食道逆流症 ・内視鏡的に確認されたびらん性逆流性食道炎の治療 体重 10 kg 以上 20 kg 未満：1 日 1 回 10 mg を 8 週間投与する。 体重 20 kg 以上：1 日 1 回 10 mg 又は 20 mg を 8 週間投与する。 ・症候性胃食道逆流症 1 日 1 回 10 mg を 8 週間まで投与する。 1mg/kg/日を超える用量は検討していな	用量 成人 胃食道逆流症 ・びらん性食道炎の治療 1 日 1 回 40 mg を 4 週間投与する。 食道炎が未治癒の患者又は持続性の症状を有する患者には、さらに 4 週間の投与を行うことが望ましい。 ・食道炎治癒後の再発防止のための長期維持療法 1 日 1 回 20 mg を投与する。 ・症候性胃食道逆流症 食道炎のない患者に対しては 1 日 1 回

表 3 主要国の添付文書の概要

国名	米国			欧州（granules for oral suspension, sachet）	欧州（tablets）								
	適応症	用量	投与頻度	い。	20 mg を投与する。4 週間の治療後に症状がまだコントロールできていない場合には、患者の状態をさらに調査すること。症状が一旦改善すれば、1 日 1 回 20 mg の投与でその後の症状コントロールを行ってもよい。成人の場合は、必要に応じて 1 日 1 回 20 mg を頓用してもよい。ただし、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍を発症するリスクのある NSAID 投与中の患者に対しては、症状コントロールのための本剤の頓用は行わないことが望ましい。								
	胃食道逆流症（GERD）			4 歳超の小児 ヘリコバクター・ピロリ起因性十二指腸潰瘍の治療 適切な併用療法の選択にあたっては、菌の耐性、投与期間（通常は7日間、最長14日間）及び抗菌剤の適正使用に関する、各国及び各地域のガイダンスを考慮にいれること。投与は専門家による管理下で行うこと。 推奨用量は以下のとおりである。	ヘリコバクター・ピロリの除菌における抗菌剤との併用 ・ヘリコバクター・ピロリ起因性十二指腸潰瘍の治療 ・ヘリコバクター・ピロリ起因性潰瘍患者における消化性潰瘍再発の予防 ネキシウム 1 回 20 mg、アモキシシリン 1 回 1g、及びクラリスロマイシン 1 回 500 mg を同時に 1 日 2 回、7 日間投与する。 NSAID の継続投与が必要な患者 ・NSAID 起因性胃潰瘍の治療 通常、1 日 1 回 20 mg を投与する。なお、投与期間は 4～8 週間とする。 ・NSAID 起因性胃潰瘍及び十二指腸潰瘍のリスクがある患者における予防 1 日 1 回 20 mg を投与する。 消化性潰瘍による再出血予防のための静注製剤投与後の長期治療 消化性潰瘍による再出血予防のための静注製剤投与後、1 日 1 回 40 mg を 4								
	びらん性食道炎の治療	20 mg 又は 40 mg	1 日 1 回 4～8 週間 ¹										
	びらん性食道炎治療後の維持療法	20 mg	1 日 1 回 ²										
	症候性胃食道逆流症	20 mg	1 日 1 回 4 週間 ³										
	小児 GERD			<table><tr><th>体重</th><th>用法用量</th></tr><tr><td><30kg</td><td>2 剤の抗菌剤と併用：1 回にネキシウム 10mg、アモキシシリン 25mg/kg 及びクラリスロマイシン 7.5mg/kg を、1 日 2 回、1 週間投与。</td></tr><tr><td>30-40 kg</td><td>2 剤の抗菌剤と併用：1 回にネキシウム 20mg、アモキシシリン 750mg 及びクラリスロマイシン 7.5mg/kg を、1 日 2 回、1 週間投与。</td></tr><tr><td>>40kg</td><td>2 剤の抗菌剤と併用：1 回にネキシウム 20mg、アモキシシリン 1g 及びクラリスロマイシン 500mg を、1 日 2 回、1 週間投与。</td></tr></table>	体重	用法用量	<30kg	2 剤の抗菌剤と併用：1 回にネキシウム 10mg、アモキシシリン 25mg/kg 及びクラリスロマイシン 7.5mg/kg を、1 日 2 回、1 週間投与。	30-40 kg	2 剤の抗菌剤と併用：1 回にネキシウム 20mg、アモキシシリン 750mg 及びクラリスロマイシン 7.5mg/kg を、1 日 2 回、1 週間投与。	>40kg	2 剤の抗菌剤と併用：1 回にネキシウム 20mg、アモキシシリン 1g 及びクラリスロマイシン 500mg を、1 日 2 回、1 週間投与。	
体重	用法用量												
<30kg	2 剤の抗菌剤と併用：1 回にネキシウム 10mg、アモキシシリン 25mg/kg 及びクラリスロマイシン 7.5mg/kg を、1 日 2 回、1 週間投与。												
30-40 kg	2 剤の抗菌剤と併用：1 回にネキシウム 20mg、アモキシシリン 750mg 及びクラリスロマイシン 7.5mg/kg を、1 日 2 回、1 週間投与。												
>40kg	2 剤の抗菌剤と併用：1 回にネキシウム 20mg、アモキシシリン 1g 及びクラリスロマイシン 500mg を、1 日 2 回、1 週間投与。												
	12～17 歳												
	びらん性食道炎の治療	20 mg 又は 40 mg	1 日 1 回 4～8 週間										
	症候性 GERD	20 mg	1 日 1 回 4 週間										
	1～11 歳 ⁴												
	症候性 GERD の短期投与	10 mg	1 日 1 回 8 週間まで										
	びらん性食道炎の治療												
	体重 20 kg 未満	10 mg	1 日 1 回 8 週間まで										
	体重 20 kg 以上	10 mg 又は 20 mg	1 日 1 回 8 週間まで										
	1 か月～1 歳未満 ⁵												
	酸関連 GERD によるびらん性食道炎												
	体重 3 kg～5 kg	2.5 mg	1 日 1 回 6 週間まで										
	体重 5 kg 超 7.5 kg 以下	5 mg	1 日 1 回 6 週間まで										
	体重 7.5kg 超 12kg 以下	10 mg	1 日 1 回 6 週間まで										
	非ステロイド性抗炎症薬起因性の胃潰瘍の発症リスク軽減	20 mg 又は 40 mg	1 日 1 回 6 カ月間まで ²										
				1 歳未満の小児 1 歳未満の乳児を対象とするエソメプラゾールの臨床経験は限られており、投与は推奨されない。									

表 3 主要国の添付文書の概要

国名	米国	欧州 (granules for oral suspension, sachet)	欧州 (tablets)
	十二指腸潰瘍再発リスクの軽減を目的としたヘリコバクター・ピロリの除菌 3 剤療法 ネキシウム 40 mg 1 日 1 回 10 日まで アモキシシリン 1000 mg 1 日 2 回 10 日まで クラリスロマイシン 500 mg 1 日 2 回 10 日まで	成人及び 12 歳以上の思春期患者 12 歳以上の患者を対象とする用法用量については、本剤腸溶錠の SmPC（欧州添付文書）を参照すること。 特別な集団 腎障害患者 腎障害患者に対する用量調整の必要はない。ただし、使用経験が限られているため、重度の腎機能不全患者に使用する場合は慎重に投与すること。 肝障害患者 軽度から中等度の肝障害患者に対する用量調整の必要はない。ただし、12 歳以上の重度の肝障害患者に対してはネキシウム 20 mg を最高用量とし、これを超えて投与してはならない。小児（1-11 歳）の重度肝障害患者に対してはネキシウム 10 mg を最高用量とし、これを超えて投与してはならない。 高齢者 高齢者に対する用量調整の必要はない。 服用方法 10 mg を投与する場合、10 mg 分包の中身を全て 15 mL の水をいれたグラスに空ける。20 mg を投与する場合は、10 mg 分包 2 包の中身を全て 30 mL の水をいれたグラスに空ける。炭酸水は使用しないこと。顆粒が崩壊するまで攪拌した後、粘りがでるまで数分間放置する。再度攪拌してから 30 分以内に服用する。顆粒を噛んだり砕いたりしてはならない。さらに 15 mL の水	週間投与する。 Zollinger-Ellison 症候群の治療 初回用量としては、ネキシウム 1 日 2 回 40 mg を投与することが望ましい。その後、臨床的に妥当と判断される場合は、患者毎に用量を調整して治療を継続すること。これまでに得られた臨床データによると、大多数の患者はエソメプラゾール 1 日 80~160 mg の用量でコントロール可能である。1 日 80 mg を超える用量については、1 日 2 回に分けて投与すること。 特別な集団 腎障害患者 腎障害患者に対する用量調整の必要はない。ただし、使用経験が限られているため、重度の腎機能不全患者に使用する場合は慎重に投与すること。 肝障害患者 軽度から中等度の肝障害患者に対する用量調整の必要はない。ただし、重度の肝障害患者に対してはネキシウム 20 mg を最高用量とし、これを超えて投与してはならない。 高齢者 高齢者に対する用量調整の必要はない。 小児患者 12 歳以上の思春期患者 胃食道逆流症 ・逆流性食道炎の治療 1 日 1 回 40 mg を 4 週間投与する。
	Zollinger-Ellison 症候群などの胃酸分泌過多症 40 mg⁶ 1 日 2 回⁷ ¹ 大多数の患者は 4~8 週間で治癒する。4~8 週間で治癒しなかった患者については、さらに 4~8 週間投与することを考慮してもよい。 ² 6 カ月を超える比較試験は実施していない。 ³ 4 週間を経過しても症状が完全に消失しない場合は、さらに 4 週間投与することを考慮してもよい。 ⁴ 1 mg/kg/日を超える用量は検討していない。 ⁵ 1.33 mg/kg/日を超える用量は検討していない。 ⁶ 胃酸分泌過多症に対する本剤の用量は患者によって異なる。用量レジメンは各患者における必要性を鑑みて調整すること。 ⁷ 1 日 240 mg までの投与経験がある。 アモキシシリンとクラリスロマイシンの添付文書の、禁忌、警告、高齢者及び腎機能障害者への投与についても参照すること。 特定の集団		

表 3 主要国の添付文書の概要

国名	米国	欧州（granules for oral suspension, sachet）	欧州（tablets）																								
	肝機能不全の患者 軽度から中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A 及び B）患者には用量調節の必要はない。重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者の場合、本剤の投与は 20 mg を超えないこと。 各製剤について、投与経路と投与方法を表 2 に示す。 表 2：投与方法 <table><tr><th colspan="3">投与方法 （詳細な指示については本表下の説明を参照すること）</th></tr><tr><th>製剤</th><th>経路</th><th>投与方法</th></tr><tr><td>徐放性カプセル</td><td>経口</td><td>カプセルをそのまま飲みこむか、又はカプセルを開いて本剤をアップルソースに混ぜて投与する。</td></tr><tr><td>徐放性カプセル</td><td>鼻腔チューブ</td><td>カプセルを開いて顆粒をつぶさずにそのまま全てシリンジに移し、鼻腔チューブを介して投与する。</td></tr><tr><td>経口徐放性懸濁剤の調製</td><td>経口</td><td>2.5 mg 及び 5 mg については分包の中身を 5 mL の水に混ぜ粘りがでるまで 2～3 分放置する。攪拌して 30 分以内に服用する。 10 mg、20 mg、40 mg については、分包の中身を 15 mL の水に混ぜ、上記の投与方法にしたがう。</td></tr><tr><td>経口</td><td>鼻腔</td><td>2.5 mg 及び 5 mg について</td></tr></table>	投与方法 （詳細な指示については本表下の説明を参照すること）			製剤	経路	投与方法	徐放性カプセル	経口	カプセルをそのまま飲みこむか、又はカプセルを開いて本剤をアップルソースに混ぜて投与する。	徐放性カプセル	鼻腔チューブ	カプセルを開いて顆粒をつぶさずにそのまま全てシリンジに移し、鼻腔チューブを介して投与する。	経口徐放性懸濁剤の調製	経口	2.5 mg 及び 5 mg については分包の中身を 5 mL の水に混ぜ粘りがでるまで 2～3 分放置する。攪拌して 30 分以内に服用する。 10 mg、20 mg、40 mg については、分包の中身を 15 mL の水に混ぜ、上記の投与方法にしたがう。	経口	鼻腔	2.5 mg 及び 5 mg について	でグラスをすすいで顆粒を全て服用する。	食道炎が未治癒の患者又は持続性の症状を有する患者には、さらに 4 週間の投与を行うことが望ましい。 ・食道炎治癒後の再発防止のための長期維持療法 1 日 1 回 20 mg を投与する。 ・症候性胃食道逆流症 食道炎のない患者に対しては 1 日 1 回 20 mg を投与する。4 週間の治療後に症状がまだコントロールできていない場合には、患者の状態をさらに調査すること。症状が一旦改善すれば、1 日 1 回 20 mg の投与でその後の症状コントロールを行ってもよい。 ヘリコバクター・ピロリ起因性十二指腸潰瘍の治療 適切な併用療法の選択にあたっては、菌の耐性、投与期間（通常は 7 日間、最長 14 日間）及び抗菌剤の適正使用に関する、各国及び各地域のガイダンスを考慮に入れること。投与は専門家による管理下で行うこと。 推奨用量は以下のとおりである。 <table><tr><th>体重</th><th>用法用量</th></tr><tr><td>30-40 kg</td><td>2 剤の抗菌剤と併用：1 回にネキシウム 20mg、アモキシシリン 750mg 及びクラリスロマイシン 7.5mg/kg を、1 日 2 回、1 週間投与。</td></tr><tr><td>>40kg</td><td>2 剤の抗菌剤と併用：1 回にネキシウム 20mg、アモキシシリン 1g 及びクラリスロマイシン 500mg を、1 日 2 回、1 週間投与。</td></tr></table>	体重	用法用量	30-40 kg	2 剤の抗菌剤と併用：1 回にネキシウム 20mg、アモキシシリン 750mg 及びクラリスロマイシン 7.5mg/kg を、1 日 2 回、1 週間投与。	>40kg	2 剤の抗菌剤と併用：1 回にネキシウム 20mg、アモキシシリン 1g 及びクラリスロマイシン 500mg を、1 日 2 回、1 週間投与。
投与方法 （詳細な指示については本表下の説明を参照すること）																											
製剤	経路	投与方法																									
徐放性カプセル	経口	カプセルをそのまま飲みこむか、又はカプセルを開いて本剤をアップルソースに混ぜて投与する。																									
徐放性カプセル	鼻腔チューブ	カプセルを開いて顆粒をつぶさずにそのまま全てシリンジに移し、鼻腔チューブを介して投与する。																									
経口徐放性懸濁剤の調製	経口	2.5 mg 及び 5 mg については分包の中身を 5 mL の水に混ぜ粘りがでるまで 2～3 分放置する。攪拌して 30 分以内に服用する。 10 mg、20 mg、40 mg については、分包の中身を 15 mL の水に混ぜ、上記の投与方法にしたがう。																									
経口	鼻腔	2.5 mg 及び 5 mg について																									
体重	用法用量																										
30-40 kg	2 剤の抗菌剤と併用：1 回にネキシウム 20mg、アモキシシリン 750mg 及びクラリスロマイシン 7.5mg/kg を、1 日 2 回、1 週間投与。																										
>40kg	2 剤の抗菌剤と併用：1 回にネキシウム 20mg、アモキシシリン 1g 及びクラリスロマイシン 500mg を、1 日 2 回、1 週間投与。																										

表 3 主要国の添付文書の概要

国名	米国			欧州（granules for oral suspension, sachet）	欧州（tablets）
	徐放性懸濁剤の調製	チューブ又は胃管	は、シリンジに水 5 mL を入れ分包の中身を加える。シリンジを振り、粘りが出るまで 2～3 分放置する。シリンジを振ってから、30 分以内に鼻腔チューブ又は胃管を介して投与する。 10 mg、20 mg、40 mg については水 15 mL を入れ上記の投与方法にしたがう。		12歳未満の小児 1～11 歳の小児の用量についてはネキシウム経口懸濁液用顆粒剤の SmPC（欧州添付文書）を参照すること。 服用方法 錠剤を嚥んだり粉砕せずに、水と服用する。嚥下が困難な患者については、錠剤をコップ半杯の非炭酸水に懸濁して服用させることもできる。ただし、腸溶性コーティングが溶ける可能性があるため非炭酸水以外の液体を用いてはならない。錠剤が崩壊するまで攪拌し、直ちに又は調整後 30 分以内にペレットを懸濁した液体を飲ませること。その後、コップ半杯の水でコップをすすぎ飲み干すこと。ペレットを嚥んだり粉砕してはならない。 嚥下が不可能な患者については、錠剤を非炭酸水に懸濁し胃管チューブを通して服用させることもできる。ただし、シリンジ及びチューブは、試験によりその使用の適切性が十分に確認されたものを選択して用いることが重要である。
	<u>ネキシウム徐放性カプセル</u> ネキシウム徐放性カプセルはそのまま飲みこむこと。 あるいは、カプセルを飲み込むことが困難な患者の場合は、ボールにテーブルスプーン 1 杯分のアップルソースを入れ、本剤徐放性カプセルを開いて中の顆粒を注意深くアップルソースの上に空ける。顆粒とアップルソースを混ぜ、直ちに飲み込む。後日の使用のために保存しておいてはならない。使用するアップルソースは熱くないこと。また、嚥まずに飲み込めるよう充分軟らかいものを用いること。顆粒は嚥んだり砕いたりしてはならない。顆粒とアップルソースを混ぜたものを使いきらなかった場合は、直ちに残分を廃棄すること。 鼻腔チューブを留置している患者の場合、本剤徐放性カプセルを開いて顆粒をそのまま、カテーテルを装着した 60 mL シリンジ				

表 3 主要国の添付文書の概要

国名	米国	欧州 (granules for oral suspension, sachet)	欧州 (tablets)
	に空け、水 50 mL と混ぜる。鼻腔チューブを使用して本剤を投与する場合、カテーテルを装着したシリンジのみを使用することが重要である。プランジャーを戻してシリンジを 15 秒間、強く振る。シリンジの先端を上に向けた状態で持ち、先端部に顆粒が残っていないか確認する。鼻腔チューブにシリンジを接続し、シリンジの中身を鼻腔チューブを介して胃内に投与する。顆粒の投与後、鼻腔チューブに水を追加し速やかに流す。顆粒が溶出又は崩壊している場合は投与しないこと。 上記のように混ぜた本剤は調整後すぐに使用すること。 <u>ネキシウム経口徐放性懸濁剤</u> ネキシウム経口徐放性懸濁剤は、以下の要領で投与する。 ・本剤 2.5 mg、5 mg 分包の中身を、5 mL の水を入れた容器に空ける。10 mg、20 mg、40 mg については、分包の中身を 15 mL の水を入れた容器に空ける。 ・かき混ぜる。 ・2～3 分放置して粘りを出す。 ・攪拌して 30 分以内に服用する。 ・服用後、容器内に本剤が残留している場合は、さらに水を加えて攪拌しすぐに服用する。 ・2 分包を服用する必要がある場合は、水を倍量加えて上記と同様に混ぜるか、担当の薬剤師もしくは医師による混ぜ方の指示		

表 3 主要国の添付文書の概要

国名	米国	欧州（granules for oral suspension, sachet）	欧州（tablets）
	に従う。 鼻腔チューブ又は胃管を留置している患者の場合、本剤の経口徐放性懸濁剤を以下の要領で投与してもよい。 ・水 5mL を、カテーテルと接続しているシリンジに入れ、本剤 2.5 mg 又は 5 mg 分包の中身を加える。10 mg、20 mg、40 mg については、シリンジに水 15 mL を入れること。鼻腔チューブ又は胃管を介して本剤を投与する場合、カテーテルと接続しているシリンジのみを用いることが重要である。 ・直ちにシリンジを振り、粘りが出るまで 2～3 分放置する。 ・シリンジを振り、フレンチサイズ 6 以上の鼻腔チューブ又は胃管を介して、30 分以内に胃に投与する。 ・さらに同量の水（5 mL 又は 15 mL）をシリンジに入れる。 ・シリンジを振って中に残っている本剤を、鼻腔チューブ又は胃管を介して胃まで速やかに流し込む。		
使用上の注意	禁忌 本剤は、置換ベンゾイミダゾール又は本製剤の成分に対する過敏症が既知である患者に対しては禁忌である。過敏症反応とは、アナフィラキシー、アナフィラキシーショック、血管浮腫、気管支痙攣、急性間質性腎炎、及び蕁麻疹などである。 本剤との併用が適応となっている抗菌薬（クラリスロマイシン及びアモキシシリ	禁忌 本剤の有効成分、置換ベンゾイミダゾール、又は賦形剤の項に記載する添加剤のいずれかに対する過敏症を有する者。 本剤をネルフィナビルと併用投与しないこと。	禁忌 本剤の有効成分、置換ベンゾイミダゾール、又は賦形剤の項に記載する添加剤のいずれかに対する過敏症を有する者。 本剤をネルフィナビルと併用投与しないこと。

表 3 主要国の添付文書の概要

国名	米国	欧州（granules for oral suspension, sachet）	欧州（tablets）
	ン）の禁忌に関する情報については、各薬剤の添付文書の禁忌の項を参照のこと。 警告及び使用上の注意 ・胃悪性腫瘍 成人において、本剤の投与により症状が寛解しても、胃悪性腫瘍の可能性を除外するものではない。成人患者において、症状の寛解が不十分又は PPI の投与終了後早期に症状が再発した場合、追加で経過観察及び診断検査を実施することを考慮すること。高齢患者の場合は、内視鏡検査も考慮すること。 ・急性間質性腎炎 本剤を含む PPI を服用した患者において急性間質性腎炎が認められている。急性間質性腎炎は PPI 投与中のどの時点でも発現する可能性があり、一般に特発性過敏性反応に起因している。急性間質性腎炎が発現した場合は本剤の投与を中止すること ・クロストリジウム・ディフィシル関連下痢症 公表されている観察研究より、本剤のような PPI により、特に入院患者においてクロストリジウム・ディフィシル関連下痢症のリスクが増加する可能性が示唆されている。改善しない下痢が認められた場合は本疾患の診断について考慮すること。PPI による治療は、対象となる病状に対して適切な、最低用量及び最短期間とするこ	警告及び使用上の注意 警告症状（例：意図せぬ重大な体重減少、再発性の嘔吐、嚥下障害、吐血、及びメレナ）が発現した場合、あるいは胃潰瘍の発症又はその疑いがある場合は、本剤による治療により症状が緩和され診断が遅れる可能性があるため、悪性腫瘍でないことを確認すること。 長期投与 長期投与（特に 1 年を超える投与）を受ける患者に対しては、定期的な調査を行うこと。長期投与の対象は成人及び思春期患者（12 歳以上）である。 頓用 頓用にて本剤を服用している患者に対しては、症状の特徴が変わった場合は医師の診察を受けるように指導を行うこと。なお、小児に対する頓用を検討したことはないの、小児患者に対する頓用は推奨されない。 ヘリコバクター・ピロリの除菌 エソメプラゾールをヘリコバクター・ピロリの除菌を目的として処方する場合は、3 剤療法に用いる薬剤すべてに対する薬物相互作用の可能性を考慮すること。クラリスロマイシンは CYP3A4 の強力な阻害剤であるため、シサプリド等 CYP3A4 により代謝される他剤を併用している患者に 3 剤療法	警告及び使用上の注意 警告症状（例：意図せぬ重大な体重減少、再発性の嘔吐、嚥下障害、吐血、及びメレナ）が発現した場合、あるいは胃潰瘍の発症又はその疑いがある場合は、本剤による治療により症状が緩和され診断が遅れる可能性があるため、悪性腫瘍でないことを確認すること。 長期投与 長期投与（特に 1 年を超える投与）を受ける患者に対しては、定期的な調査を行うこと。 頓用 頓用にて本剤を服用している患者に対しては、症状の特徴が変わった場合は医師の診察を受けるように指導を行うこと。 ヘリコバクター・ピロリの除菌 エソメプラゾールをヘリコバクター・ピロリの除菌を目的として処方する場合は、3 剤療法に用いる薬剤すべてに対する薬物相互作用の可能性を考慮すること。クラリスロマイシンは CYP3A4 の強力な阻害剤であるため、シサプリド等 CYP3A4 により代謝される他剤を併用している患者に 3 剤療法を実施する場合は、クラリスロマイシンとの併用禁忌及び薬物相互作用の可能性を考慮すること。

表 3 主要国の添付文書の概要

国名	米国	欧州（granules for oral suspension, sachet）	欧州（tablets）
	と。 クロストリジウム・ディフィシル関連下痢症（CDAD）は、ほぼすべての抗菌薬について報告されている。特に本剤との併用が適応となっている抗菌薬（クラリスロマイシン及びアモキシシリン）に関する詳細については、各薬剤の添付文書の警告および使用上の注意の項を参照のこと。 ・骨折 公表されているいくつかの観察研究において、PPI による治療が骨粗鬆症に伴う股関節部骨折、手関節骨折、脊椎骨折のリスクを増加させることが示されている。1 日複数回投与と定義された高用量および長期間（1 年以上）の PPI 治療を受けた患者において、骨折のリスクが増加した。治療状況に合わせて最低用量および最短の期間で PPI 治療を行うべきである。骨粗鬆症に伴う骨折のリスクがある患者については、確立された治療ガイドラインに沿った管理を行うべきである。 ・皮膚エリテマトーデス及び全身性エリテマトーデス エソメプラゾールを含む PPI を服用している患者において、皮膚エリテマトーデス（CLE）及び全身性エリテマトーデス（SLE）が報告されている。これらの発現は、新規及び既存の自己免疫疾患の悪化のいずれも含まれる。PPI 誘発性エリテマト	を実施する場合は、クラリスロマイシンとの併用禁忌及び薬物相互作用の可能性を考慮すること。 消化管感染 PPI の投与により、サルモネラ菌やカンピロバクター菌などによる胃腸感染症のリスクがわずかに増加する可能性がある。 ビタミン B12 の吸収 エソメプラゾールは、全ての胃酸分泌抑制剤と同様に、低酸症又は無酸症によりビタミン B12（シアノコバラミン）の吸収を低下させる場合がある。長期投与の際には、ビタミン B12 の体内貯蔵量が減少している患者又はビタミン B12 の吸収低下の危険因子を有する患者においてこのことを考慮すること。 低マグネシウム血症 3 カ月以上（ほとんどの場合は 1 年間）エソメプラゾールなどのプロトンポンプ阻害剤（PPI）の投与を受けている患者において重度の低マグネシウム血症が報告されている。疲労、テタニー、譫妄、痙攣、浮動性めまい及び心室性不整脈のような重篤な低マグネシウム血症の徴候が発現する可能性があるが、これらの徴候は潜行性に始まり見落される可能性がある。低マグネシウム血症を発症した患者の大半が、マグネシウム補充及び PPI の投与中止後に改善した。 長期投与が予測される場合、あるいはジゴ	消化管感染 PPI の投与により、サルモネラ菌やカンピロバクター菌などによる胃腸感染症のリスクがわずかに増加する可能性がある。 ビタミン B12 の吸収 エソメプラゾールは、全ての胃酸分泌抑制剤と同様に、低酸症又は無酸症によりビタミン B12（シアノコバラミン）の吸収を低下させる場合がある。長期投与の際には、ビタミン B12 の体内貯蔵量が減少している患者又はビタミン B12 の吸収低下の危険因子を有する患者においてこのことを考慮すること。 低マグネシウム血症 3 カ月以上（ほとんどの場合は 1 年間）エソメプラゾールなどのプロトンポンプ阻害剤（PPI）の投与を受けている患者において重度の低マグネシウム血症が報告されている。疲労、テタニー、譫妄、痙攣、浮動性めまい及び心室性不整脈のような重篤な低マグネシウム血症の徴候が発現する可能性があるが、これらの徴候は潜行性に始まり見落される可能性がある。低マグネシウム血症を発症した患者の大半が、マグネシウム補充及び PPI の投与中止後に改善した。 長期投与が予測される場合、あるいはジゴキシンや低マグネシウム血症を発現させる恐れのある薬剤（利尿剤など）を PPI と併用する場合、医療従事者は PPI 投与開始前及び投与開始後定期的にマグネシウム濃度

表 3 主要国の添付文書の概要

国名	米国	欧州 (granules for oral suspension, sachet)	欧州 (tablets)
	一デスの多くは CLE であった。 PPI 投与例に認められた CLE の主な病型は亜急性 CLE (SCLE) で、幼児から高齢者までの患者に、薬剤を数週間から数年間、継続投与したときに発現した。一般に、組織学的所見を認めるが、臓器病変はない。 PPI 服用例における全身性エリテマトーデス (SLE) の報告は、CLE に比して少ない。PPI による SLE は通常、非薬剤性 SLE より軽度である。また、SLE の多くは、主に若年成人から高齢患者において投与開始の数日から数年後に発現した。患者の多くは発疹を呈するが、関節痛及び血球減少症も報告されている。 医学的に必要な期間を超えて PPI を投与しないこと。本剤を服用している患者に CLE 又は SLE と一致する症状・兆候が認められた場合は、投与を中止し、適切な専門医に紹介し評価してもらうこと。患者の大半は、PPI の中止のみで 4～12 週間で改善を示す。血清検査 (ANA 等) で陽性を示す場合があり、血清検査高値の回復には臨床兆候の回復以上に時間を要することもある。 ・クロピドグレルとの相互作用 本剤とクロピドグレルとの併用は避けること。クロピドグレルはプロドラッグであり、その血小板凝集阻害作用は専ら活性代謝物によるものである。クロピドグレルの活性代謝物への代謝は、たとえばエソメプ	キシンや低マグネシウム血症を発現させる恐れのある薬剤 (利尿剤など) を PPI と併用する場合、医療従事者は PPI 投与開始前及び投与開始後定期的にマグネシウム濃度を測定することを検討すること。 骨折のリスク プロトンポンプ阻害剤は、特に高用量で長期間 (1 年超) 使用される場合、主に高齢者において又は他の既知の危険因子が存在する場合に、股関節部、手首関節及び脊椎の骨折のリスクがやや増加する可能性がある。観察研究において、プロトンポンプ阻害剤により骨折の全体的なリスクが 10～40%増加する可能性があることが示されている。このようなリスク増加は、他の危険因子が原因である場合もある。骨粗鬆症のリスクがある患者は現行の治療ガイドラインに沿った治療を受け、ビタミン D とカルシウムを十分量摂取する必要がある。 亜急性皮膚エリテマトーデス (SCLE) PPI 投与後ごく稀に SCLE が発現することがある。病変が、特に日光に曝露する部分の皮膚に認められた場合、また、関節痛を伴う場合は、速やかに医療機関を受診するよう患者に指示し、医療従事者は本剤の投与中止を検討すること。PPI 投与後に SCLE を発症した症例では、その後別の PPI によっても SCLE の発症リスクが高まる可能性がある。 他剤との併用	を測定することを検討すること。 骨折のリスク プロトンポンプ阻害剤は、特に高用量で長期間 (1 年超) 使用される場合、主に高齢者において又は他の既知の危険因子が存在する場合に、股関節部、手首関節及び脊椎の骨折のリスクがやや増加する可能性がある。観察研究において、プロトンポンプ阻害剤により骨折の全体的なリスクが 10～40%増加する可能性があることが示されている。このようなリスク増加は、他の危険因子が原因である場合もある。骨粗鬆症のリスクがある患者は現行の治療ガイドラインに沿った治療を受け、ビタミン D とカルシウムを十分量摂取する必要がある。 亜急性皮膚エリテマトーデス (SCLE) PPI 投与後ごく稀に SCLE が発現することがある。病変が、特に日光に曝露する部分の皮膚に認められた場合、また、関節痛を伴う場合は、速やかに医療機関を受診するよう患者に指示し、医療従事者は本剤の投与中止を検討すること。PPI 投与後に SCLE を発症した症例では、その後別の PPI によっても SCLE の発症リスクが高まる可能性がある。 他剤との併用 エソメプラゾールとアタザナビルとの併用投与は推奨されない。アタザナビルと PPI との併用が不可避と判断される場合は、リトナビル 100 mg に加えアタザナビルを

表 3 主要国の添付文書の概要

国名	米国	欧州 (granules for oral suspension, sachet)	欧州 (tablets)
	ラゾールのような CYP2C19 活性を阻害する薬剤との併用により減弱される可能性がある。クロピドグレルとエソメプラゾール 40 mg との併用によりクロピドグレルの薬理活性が減弱される。本剤を使用するときは、別の抗血小板療法を検討すること。 ・シアノコバラミン（ビタミン B12）欠乏胃酸分泌抑制剤を長期間（例えば 3 年以上）連日投与した場合、低酸症又は無酸症によるシアノコバラミン（ビタミン B12）の吸収不良に至る可能性がある。しかし、胃酸分泌抑制剤の投与に伴うシアノコバラミン欠乏の発現を報告した文献は稀である。シアノコバラミン欠乏と一致する臨床症状が認められた場合は本疾患の診断を考慮すること。 ・低マグネシウム血症 PPI を 3 カ月以上投与したとき、稀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いる。多くは投与開始 1 年後にみられている。重篤な有害事象として、テタニー、不整脈、発作などがある。多くの場合、低マグネシウム血症の治療にはマグネシウム補充と PPI の投与中止が必要である。 長期投与が予測される場合、あるいはジゴキシンや低マグネシウム血症を発現させる恐れのある薬剤（利尿剤など）を PPI と併用する場合、医療従事者は PPI 投与開始前	エソメプラゾールとアタザナビルの併用投与は推奨されない。アタザナビルと PPI との併用が不可避と判断される場合は、リトナビル 100 mg に加えアタザナビルの 400 mg まで増量するとともに、注意深く臨床的観察を行うことが推奨される。また、この場合エソメプラゾールは 20 mg を超えないようにすること。 エソメプラゾールは、CYP2C19 を阻害する。エソメプラゾールでの治療を開始あるいは中止する際には、CYP2C19 を介して代謝される薬剤との薬物相互作用の可能性を考慮すること。クロピドグレルとエソメプラゾールとで薬物相互作用が認められている。この薬物相互作用の臨床的意義は不明確である。注意事項として、エソメプラゾールとクロピドグレルとの併用は避けること。 エソメプラゾールを頓用にて処方する場合は、エソメプラゾールの血漿中濃度の変動による他剤との薬物相互作用の可能性を考慮すること。 白糖及びグルコース 本剤は白糖及びグルコースを含有する。果糖不耐症、グルコース・ガラクトース吸収不良、又はスクラーゼ・イソマルターゼ欠損症等のまれな遺伝性疾患を有する患者には投与しないこと。 臨床検査への影響	400 mg まで増量するとともに、注意深く臨床的観察を行うことが推奨される。また、この場合エソメプラゾールは 20 mg を超えないようにすること。 エソメプラゾールは、CYP2C19 を阻害する。エソメプラゾールでの治療を開始あるいは中止する際には、CYP2C19 を介して代謝される薬剤との薬物相互作用の可能性を考慮すること。クロピドグレルとエソメプラゾールとで薬物相互作用が認められている。この薬物相互作用の臨床的意義は不明確である。注意事項として、エソメプラゾールとクロピドグレルとの併用は避けること。 エソメプラゾールを頓用にて処方する場合は、エソメプラゾールの血漿中濃度の変動による他剤との薬物相互作用の可能性を考慮すること。 白糖 本剤は白糖を含有する。果糖不耐症、グルコース・ガラクトース吸収不良、又はスクラーゼ・イソマルターゼ欠損症等のまれな遺伝性疾患を有する患者には投与しないこと。 臨床検査への影響 クロモグラニン A (CgA) 濃度の上昇により神経内分泌腫瘍の検査に影響する可能性がある。このような可能性を避けるため、エソメプラゾールの投与を、CgA 測定の少

表 3 主要国の添付文書の概要

国名	米国	欧州 (granules for oral suspension, sachet)	欧州 (tablets)
	及び投与開始後定期的にマグネシウム濃度を測定することを検討すること。 ・セントジョーンズワートやリファンピシンとの相互作用 CYP2C19 や CYP3A4 を誘導する薬剤（セントジョーンズワートやリファンピシンなど）はエソメプラゾール血中濃度を大幅に低下させるおそれがある。セントジョーンズワートやリファンピシンとの併用は避けること。 ・神経内分泌腫瘍の診断検査への影響 薬剤誘導性の胃内酸性度低下により血清中クロモグラニン A (CgA) 濃度が上昇する。CgA 濃度が上昇すると神経内分泌腫瘍の診断検査で偽陽性となる可能性がある。医療従事者は CgA 濃度測定の前 14 日以上前に一時的にエソメプラゾールの投与を中止し、初回の CgA 検査値が高値であった場合は再検査を検討すること。（モニタリングの目的等で）連続して検査を行う場合は、検査毎に基準値が異なる可能性があるため、同じ機関において検査を実施すること。 ・メトトレキサートとの相互作用 文献より、PPI とメトトレキサート（おもに高用量、メトトレキサート添付文書参照。）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長時間上	クロモグラニン A (CgA) 濃度の上昇により神経内分泌腫瘍の検査に影響する可能性がある。このような可能性を避けるため、エソメプラゾールの投与を、CgA 測定の少なくとも 5 日前から中断すること。初回測定後、CgA 又はガストリンの濃度が基準値に回復しない場合は、プロトンポンプ阻害剤を 14 日間中断して測定を繰り返すこと。	なくとも 5 日前から中断すること。初回測定後、CgA 又はガストリンの濃度が基準値に回復しない場合は、プロトンポンプ阻害剤を 14 日間中断して測定を繰り返すこと。

表 3 主要国の添付文書の概要

国名	米国	欧州 (granules for oral suspension, sachet)	欧州 (tablets)
	昇しメトトレキサートの毒性発現に至る可能性が示唆されている。高用量のメトトレキサートを投与する場合、患者によってはPPIの一時的な中断を検討してもよい。		
	相互作用 ・抗レトロウイルス療法との相互作用 アタザナビル及びネルフィナビルと PPI との併用は推奨されない。アタザナビルを PPI と併用投与した場合、アタザナビルの血漿中濃度が大幅に低下し、治療効果の減弱と薬剤耐性の獲得が予測される。サキナビルを PPI と併用投与した場合、サキナビルの血漿中濃度が増加して毒性が増大する可能性があり、減量が必要となる場合がある。 抗レトロウイルス薬の中にはエソメプラゾールのラセミ体であるオメプラゾールとの相互作用が報告されているものがある。当該相互作用の臨床上的重要性や機序は必ずしも解明されていない。オメプラゾール投与中に胃 pH が上昇することにより、抗レトロウイルス薬の吸収が変化することが考えられる。他の相互作用の機序としては、CYP2C19 を介したものがある。 アタザナビル及びネルフィナビルの血中濃度低下 アタザナビルやネルフィナビルのようないくつかの抗レトロウイルス薬については、オメプラゾールと併用したとき、血清中濃度が低下したとの報告がある。ネルフィナビル (1250 mg、1 日 2 回) とオメプラゾール (40 mg、1 日 1 回) を反復投与したとき、ネルフィナビルと M8 の AUC が 36%	相互作用 エソメプラゾールが他剤の薬物動態に及ぼす影響 プロテアーゼ阻害剤 オメプラゾールはいくつかのプロテアーゼ阻害剤と相互作用を有することが報告されている。当該相互作用の臨床的重要性や機序は必ずしも判明していない。オメプラゾール投与中に胃内 pH が上昇することによりプロテアーゼ阻害剤の吸収が変化することが考えられる。その他に考えられる相互作用の機序は、CYP2C19 阻害によるものである。 アタザナビルとネルフィナビルについては、オメプラゾールとの併用時に血清中濃度が低下することが報告されており、併用は推奨されない。オメプラゾール (40 mg1 日 1 回) とアタザナビル 300 mg/リトナビル 100 mg を健康被験者に併用投与したとき、アタザナビルの曝露量が著しく低下した (AUC、C_{max}、C_{min} で約 75%)。アタザナビルの用量を 400 mg に増量しても、オメプラゾールによるアタザナビル曝露量の変化を補完するには至らなかった。オメプラゾール (20 mg1 日 1 回) とアタザナビル 400 mg/リトナビル 100 mg を健康被験者に投与したとき、オメプラゾール (20 mg1	相互作用 エソメプラゾールが他剤の薬物動態に及ぼす影響 プロテアーゼ阻害剤 オメプラゾールはいくつかのプロテアーゼ阻害剤と相互作用を有することが報告されている。当該相互作用の臨床的重要性や機序は必ずしも判明していない。オメプラゾール投与中に胃内 pH が上昇することによりプロテアーゼ阻害剤の吸収が変化することが考えられる。その他に考えられる相互作用の機序は、CYP2C19 阻害によるものである。 アタザナビルとネルフィナビルについては、オメプラゾールとの併用時に血清中濃度が低下することが報告されており、併用は推奨されない。オメプラゾール (40 mg1 日 1 回) とアタザナビル 300 mg/リトナビル 100 mg を健康被験者に併用投与したとき、アタザナビルの曝露量が著しく低下した (AUC、C_{max}、C_{min} で約 75%)。アタザナビルの用量を 400 mg に増量しても、オメプラゾールによるアタザナビル曝露量の変化を補完するには至らなかった。オメプラゾール (20 mg1 日 1 回) とアタザナビル 400 mg/リトナビル 100 mg を健康被験者に投与したとき、オメプラゾール (20 mg1

表 3 主要国の添付文書の概要

国名	米国	欧州 (granules for oral suspension, sachet)	欧州 (tablets)
	と 92%、C_{max} が 37%と 89%、C_{min} が 39%と 75%、それぞれ低下した。アタザナビル (400 mg、1 日 1 回) とオメプラゾール (40 mg、1 日 1 回、アタザナビル投与の 2 時間前) を反復投与したとき、AUC が 94%、C_{max} が 96%、C_{min} が 95%低下した。したがって、オメプラゾールとアタザナビルやネルフィナビルのような薬剤との併用は、推奨されない。 <i>サキナビルの血中濃度上昇</i> サキナビルなどその他の抗レトロウイルス薬については、サキナビル/リトナビル (1000/100 mg) を 1 日 2 回 15 日間反復投与し、うち 11 日目から 15 日目までオメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回併用投与したとき、血清中濃度が AUC で 82%、C_{max} で 75%、C_{min} で 106%増加したとの報告がある。したがって、本剤と併用する場合はサキナビルの毒性について臨床及び臨床検査値のモニタリングをすることが推奨される。安全性の観点から患者毎にサキナビルの減量を考慮すること。 また、オメプラゾールと併用しても血清中濃度が変化しない抗レトロウイルス薬も報告されている。 ・生物学的利用率が胃 pH の影響を受ける可能性のある薬剤 エソメプラゾールは胃酸分泌に影響することから、胃 pH が生物学的利用率の重要な決定因子である薬剤の吸収を低下させる可能性がある。胃内酸性度を低下させる他の薬剤と同様に、本剤との併用により、ケト	日 1 回) を投与せずアタザナビル 300 mg/リトナビル 100 mg1 日 1 回のみを投与したときと比較して、アタザナビルの曝露量が約 30%減少した。また、オメプラゾール (40 mg1 日 1 回) との併用により、ネルフィナビルの AUC、C_{max}、C_{min} が平均 36～39%減少し、薬理活性代謝物 M8 の AUC、C_{max}、C_{min} は平均 75～92%減少した。オメプラゾール及びエソメプラゾールは薬力学作用と薬物動態プロファイルが類似していることから、エソメプラゾールとアタザナビルの併用投与は推奨されない。また、エソメプラゾールとネルフィナビルの併用投与は禁忌である。 サキナビル (リトナビルと併用) については、オメプラゾール (40 mg1 日 1 回) と併用投与したとき、血清中濃度が増加したこと (80～100%) が報告されている。オメプラゾール 20 mg1 日 1 回と併用したとき、ダルナビル (リトナビルと併用) と amprenavir (リトナビルと併用) の曝露量には影響はみられなかった。また、エソメプラゾール 20 mg1 日 1 回と併用したときも、amprenavir (単独及びリトナビルとの併用) の曝露量に影響はみられなかった。オメプラゾール 40 mg1 日 1 回と併用投与したときのロピナビル (リトナビルとの併用) の曝露量にも影響はみられなかった。 メトトレキサート PPI との併用投与により、一部の患者でメトトレキサートの濃度が上昇したと報告さ	日 1 回) を投与せずアタザナビル 300 mg/リトナビル 100 mg1 日 1 回のみを投与したときと比較して、アタザナビルの曝露量が約 30%減少した。また、オメプラゾール (40 mg1 日 1 回) との併用により、ネルフィナビルの AUC、C_{max}、C_{min} が平均 36～39%減少し、薬理活性代謝物 M8 の AUC、C_{max}、C_{min} は平均 75～92%減少した。オメプラゾール及びエソメプラゾールは薬力学作用と薬物動態プロファイルが類似していることから、エソメプラゾールとアタザナビルの併用投与は推奨されない。また、エソメプラゾールとネルフィナビルの併用投与は禁忌である。 サキナビル (リトナビルと併用) については、オメプラゾール (40 mg1 日 1 回) と併用投与したとき、血清中濃度が増加したこと (80～100%) が報告されている。オメプラゾール 20 mg1 日 1 回と併用したとき、ダルナビル (リトナビルと併用) と amprenavir (リトナビルと併用) の曝露量には影響はみられなかった。また、エソメプラゾール 20 mg1 日 1 回と併用したときも、amprenavir (単独及びリトナビルとの併用) の曝露量に影響はみられなかった。オメプラゾール 40 mg1 日 1 回と併用投与したときのロピナビル (リトナビルとの併用) の曝露量にも影響はみられなかった。 メトトレキサート PPI との併用投与により、一部の患者でメトトレキサートの濃度が上昇したと報告さ

表 3 主要国の添付文書の概要

国名	米国	欧州 (granules for oral suspension, sachet)	欧州 (tablets)
	コナゾール、アタザナビル、鉄塩、エルロチニブ及びミコフェノール酸モフェチル (MMF) 等の薬剤の吸収が低下し、ジゴキシン等の薬剤の吸収が増加する可能性がある。エソメプラゾールはオメプラゾールの光学異性体であり、オメプラゾール (20 mg/日) とジゴキシンを健康被験者に併用投与したところ、ジゴキシンの生物学的利用率が 10% (2 例では 30%) 上昇した。ジゴキシンと NEXIUM を併用した場合、ジゴキシンの全身暴露量が上昇することが予測される。したがって、ジゴキシンと NEXIUM を併用する場合、患者のモニタリングが必要となる場合がある。 健康被験者及び臓器移植を受けた患者にオメプラゾールと MMF を併用投与したとき、恐らく胃 pH の上昇による MMF の溶解度低下のため、活性代謝物ミコフェノール酸 (MPA) の曝露量が低下したとの報告がある。NEXIUM と MMF を投与されている移植患者において MPA の曝露量が低下したときの、拒絶反応に対する影響の臨床的重要性は確立されていない。MMF を投与されている臓器移植患者に対しては NEXIUM を慎重に投与すること。 ・肝代謝/チトクローム P-450 による代謝経路への影響 エソメプラゾールは CYP2C19 及び CYP3A4 により肝臓で広範な代謝を受ける。In vitro 及び in vivo 試験から、エソメプラゾールは CYP1A2、2A6、2C9、2D6、2E1、3A4 を阻害する可能性は低いことが	れている。高用量のメトトレキサートを投与する場合、エソメプラゾールの一時的な中断を検討してもよい。 タクロリムス エソメプラゾールとの併用投与によりタクロリムスの血清中濃度が上昇するとの報告がある。タクロリムスの血中濃度及び腎機能 (クレアチニンクリアランス) のモニタリングを強化し、必要に応じてタクロリムスの用量を調整すること。 吸収が pH に依存する薬剤 胃内酸度により吸収が影響を受ける薬剤の場合は、エソメプラゾールや他の PPI の投与による胃酸分泌抑制により薬剤の吸収が低下又は上昇することがある。胃内酸度を低下させる他の薬剤と同様、エソメプラゾールとの併用によりケトコナゾール、イトラコナゾール及びエルロチニブの吸収が低下することがあり、ジゴキシンの吸収が上昇することがある。オメプラゾール (20 mg/日) とジゴキシンを健康被験者に併用投与したところ、ジゴキシンの生物学的利用率が 10% (10 例中 2 例では 30%まで) 上昇した。ジゴキシンの毒性の報告は稀である。しかし、高用量のエソメプラゾールを高齢者に投与する場合は注意が必要である。この場合、ジゴキシン投与による薬物治療のモニタリングを強化すべきである。 CYP2C19 で代謝される薬剤	れている。高用量のメトトレキサートを投与する場合、エソメプラゾールの一時的な中断を検討してもよい。 タクロリムス エソメプラゾールとの併用投与によりタクロリムスの血清中濃度が上昇するとの報告がある。タクロリムスの血中濃度及び腎機能 (クレアチニンクリアランス) のモニタリングを強化し、必要に応じてタクロリムスの用量を調整すること。 吸収が pH に依存する薬剤 胃内酸度により吸収が影響を受ける薬剤の場合は、エソメプラゾールや他の PPI の投与による胃酸分泌抑制により薬剤の吸収が低下又は上昇することがある。胃内酸度を低下させる他の薬剤と同様、エソメプラゾールとの併用によりケトコナゾール、イトラコナゾール及びエルロチニブの吸収が低下することがあり、ジゴキシンの吸収が上昇することがある。オメプラゾール (20 mg/日) とジゴキシンを健康被験者に併用投与したところ、ジゴキシンの生物学的利用率が 10% (10 例中 2 例では 30%まで) 上昇した。ジゴキシンの毒性の報告は稀である。しかし、高用量のエソメプラゾールを高齢者に投与する場合は注意が必要である。この場合、ジゴキシン投与による薬物治療のモニタリングを強化すべきである。 CYP2C19 で代謝される薬剤

表 3 主要国の添付文書の概要

国名	米国	欧州 (granules for oral suspension, sachet)	欧州 (tablets)
	示されている。これらの CYP 酵素により代謝される薬剤とは、臨床的に重要な相互作用は予測されていない。薬物相互作用試験から、エソメプラゾールはフェニトイン、ワルファリン、キニジン、クラリスロマイシン及びアモキシシリンとは臨床的に重要な相互作用のないことが示された。しかし市販後に、ワルファリンとエソメプラゾールを併用した患者から、プロトロンビンの変化が報告されている。INR 及びプロトロンビン時間の増加は、出血異常あるいは死亡に至る可能性すらある。PPI とワルファリンを併用投与する場合、INR 及びプロトロンビン時間の増加についてのモニタリングが必要となる可能性がある。エソメプラゾールは主要な代謝酵素である CYP2C19 を阻害する可能性がある。エソメプラゾール 30 mg と CYP2C19 の基質であるジアゼパムを併用したとき、ジアゼパムのクリアランスが 45%低下した。 ・クロピドグレル クロピドグレルは一部 CYP2C19 により活性代謝物に代謝される。エソメプラゾール 40 mg との併用により、クロピドグレル活性代謝物の血漿中濃度が低下し血小板凝集阻害作用が減弱する。本剤とクロピドグレルの併用は避けること。本剤を使用するときは、別の抗血小板療法を検討すること。オメプラゾールは CYP2C19 の阻害剤である。クロスオーバーデザインの試験で 20 例の健康被験者にオメプラゾール 1 日 40 mg を 1 週間投与したとき、シロスタゾ	エソメプラゾールは自身の主要な代謝酵素である CYP2C19 を阻害する。したがって、エソメプラゾールを、ジアゼパム、シタロプラム、イミプラミン、クロミプラミン、及びフェニトイン等 CYP2C19 で代謝される薬剤と併用した場合にこれら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性があり、このため減量が必要な場合がある。特に、エソメプラゾールを頓用にて処方する場合は減量を考慮すること。 ジアゼパム CYP2C19 の基質であるジアゼパムをエソメプラゾール 30 mg と併用したとき、ジアゼパムのクリアランスが 45%低下した。 フェニトイン フェニトインを服用中のでんかん患者にエソメプラゾール 40 mg を併用したとき、フェニトインのトラフ濃度は 13%上昇した。エソメプラゾールとの併用を開始又は中止する場合は、フェニトインの血漿中濃度を測定することが望ましい。 ボリコナゾール ボリコナゾール (CYP2C19 の基質) をオメプラゾール (1 日 1 回 40 mg) と併用したとき、オメプラゾールによりボリコナゾールの C_{max} 及び AUC_t がそれぞれ 15%及び 41%上昇した。 シロスタゾール オメプラゾールとエソメプラゾールは	エソメプラゾールは自身の主要な代謝酵素である CYP2C19 を阻害する。したがって、エソメプラゾールを、ジアゼパム、シタロプラム、イミプラミン、クロミプラミン、及びフェニトイン等 CYP2C19 で代謝される薬剤と併用した場合にこれら薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性があり、このため減量が必要な場合がある。特に、エソメプラゾールを頓用にて処方する場合は減量を考慮すること。 ジアゼパム CYP2C19 の基質であるジアゼパムをエソメプラゾール 30 mg と併用したとき、ジアゼパムのクリアランスが 45%低下した。 フェニトイン フェニトインを服用中のでんかん患者にエソメプラゾール 40 mg を併用したとき、フェニトインのトラフ濃度は 13%上昇した。エソメプラゾールとの併用を開始又は中止する場合は、フェニトインの血漿中濃度を測定することが望ましい。 ボリコナゾール ボリコナゾール (CYP2C19 の基質) をオメプラゾール (1 日 1 回 40 mg) と併用したとき、オメプラゾールによりボリコナゾールの C_{max} 及び AUC_t がそれぞれ 15%及び 41%上昇した。 シロスタゾール オメプラゾールとエソメプラゾールは

表 3 主要国の添付文書の概要

国名	米国	欧州 (granules for oral suspension, sachet)	欧州 (tablets)
	ールの C_{max} と AUC がそれぞれ 18%と 26%上昇した。シロスタゾールの活性代謝物のひとつで未変化体の 4～7 倍の活性を有する 3,4-dihydro-cilostazol の C_{max} と AUC はそれぞれ 29%と 69%上昇した。シロスタゾールとエソメプラゾールを併用する場合、シロスタゾール及び上記活性代謝物の血中濃度が上昇することが予測される。したがって、シロスタゾールの用量を 100 mg 1 日 2 回から 50 mg 1 日 2 回に減量することを検討すべきである。 エソメプラゾールと、ポリコナゾールなど CYP2C19 と CYP3A4 を共に阻害する薬剤を併用した場合、エソメプラゾールの曝露量が 2 倍以上に増加する可能性がある。エソメプラゾールの用量調節は通常不要であるが、240 mg/日までの高用量を必要とすることのある Zollinger-Ellison's 症候群患者では用量調節が考慮される場合がある。 CYP2C19 又は CYP3A4、あるいはそのいずれも誘導する薬剤（リファンピシンなど）により血清中エソメプラゾール濃度が低下する場合がある。エソメプラゾールはオメプラゾールの光学異性体であるが、オメプラゾールは CYP3A4 の誘導剤であるセントジョーンズワートとの相互作用が報告されている。健康男性被験者 12 例を対象としたクロスオーバー試験において、セントジョーンズワート（300mg、1 日 3 回を 14 日間）は CYP2C19 poor metaboliser（C_{max} と AUC でそれぞれ 37.5%、37.9%の低下）、extensive metaboliser（同 49.6%、43.9%）においてオメプラゾールの	CYP2C19 の阻害剤である。クロスオーバー試験において健康被験者にオメプラゾールを 40 mg の用量で投与したところ、シロスタゾールの C_{max} と AUC がそれぞれ 18%と 26%上昇し、シロスタゾールの活性代謝物の 1 つは C_{max} と AUC がそれぞれ 29%と 69%上昇した。 シサプリド 健康成人にシサプリドとエソメプラゾール 40 mg を併用投与したとき、血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）が 32%増加し、終末相半減期（t_{1/2}）が 31%延長したが、シサプリドの最高血漿中濃度の有意な上昇は認められなかった。健康成人において、シサプリド単独投与に認められた QTc 間隔のわずかな延長は、エソメプラゾールとの併用でさらに延長することはなかった。 ワルファリン 臨床試験においてワルファリンによる治療中の患者にエソメプラゾール 40 mg を併用投与したとき、血液凝固時間は許容範囲内にあった。しかし、ワルファリンと併用したときに臨床上問題となる凝固能検査（INR）の上昇が認められた症例が市販後に報告されていることから、ワルファリン又は他のクマリン誘導体と併用する際には、投与開始時及び終了時に頻繁に INR を実施することが推奨されている。 クロピドグレル 健康被験者を対象とした試験の結果から、	CYP2C19 の阻害剤である。クロスオーバー試験において健康被験者にオメプラゾールを 40 mg の用量で投与したところ、シロスタゾールの C_{max} と AUC がそれぞれ 18%と 26%上昇し、シロスタゾールの活性代謝物の 1 つは C_{max} と AUC がそれぞれ 29%と 69%上昇した。 シサプリド 健康成人にシサプリドとエソメプラゾール 40 mg を併用投与したとき、血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）が 32%増加し、終末相半減期（t_{1/2}）が 31%延長したが、シサプリドの最高血漿中濃度の有意な上昇は認められなかった。健康成人において、シサプリド単独投与に認められた QTc 間隔のわずかな延長は、エソメプラゾールとの併用でさらに延長することはなかった。 ワルファリン 臨床試験においてワルファリンによる治療中の患者にエソメプラゾール 40 mg を併用投与したとき、血液凝固時間は許容範囲内にあった。しかし、ワルファリンと併用したときに臨床上問題となる凝固能検査（INR）の上昇が認められた症例が市販後に報告されていることから、ワルファリン又は他のクマリン誘導体と併用する際には、投与開始時及び終了時に頻繁に INR を実施することが推奨されている。 クロピドグレル 健康被験者を対象とした試験の結果から、

表 3 主要国の添付文書の概要

国名	米国	欧州 (granules for oral suspension, sachet)	欧州 (tablets)
	全身暴露量を有意に低下させた。セントジョーンズワートやリファピシンとネキシウムとの併用は避けること。 ・神経内分泌腫瘍の診断検査への影響 薬剤による胃内酸性度の低下により、腸クロム親和性細胞様細胞の過形成、及びクロモグラニン A の血中濃度の上昇がみられ、神経内分泌腫瘍の診断検査に影響する場合がある。 ・タクロリムスとの併用 エソメプラゾールとタクロリムスを併用した場合、タクロリムスの血清中濃度が上昇する可能性がある。 ・クラリスロマイシンとの併用 エソメプラゾール、クラリスロマイシン及びアモキシシリンを併用したとき、エソメプラゾールと 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他剤とを併用したとき、相互作用により重篤な副作用が発現する可能性がある。[クラリスロマイシンの添付文書、警告及び使用上の注意の項参照] このような相互作用から、クラリスロマイシンはいくつかの薬剤と併用禁忌となっている。[クラリスロマイシンの添付文書、禁忌の項参照] ・メトトレキサートとの併用 症例報告、ポピュレーションファーマコキネティクス試験の公表論文、及びレトロス	クロピドグレル（開始負荷用量 300mg / 維持用量 75 mg/日）とエソメプラゾール（40mg /日、経口投与）との薬物動態学的（PK）/薬力学的（PD）相互作用により、クロピドグレルの活性代謝物の曝露量が平均 40%減少し、（ADP による）血小板凝集の最大阻害率が平均 14%低下することが示された。 健康被験者を対象とした試験においてエソメプラゾール 20mg と ASA81mg の配合剤をクロピドグレルと併用投与したとき、クロピドグレルの活性代謝物の曝露量がクロピドグレルを単独投与した場合と比較して約 40%減少した。しかし、同じ被験者において、クロピドグレルを単独投与した場合と、クロピドグレルと（エソメプラゾール + ASA の）配合剤を併用投与した場合とで（ADP による）血小板凝集の最大阻害率は同一であった。 エソメプラゾールの PK/PD 相互作用の臨床的意義については、重大な心血管系イベントに関して観察試験及び臨床試験の両試験から報告されているデータには、一貫性がない。使用上の注意として、クロピドグレルとの併用は避けること。 臨床問題となるような相互作用を示さなかった薬剤 アモキシシリン及びキニジン エソメプラゾールは、アモキシシリン又はキニジンの体内動態に臨床問題となるような影響を及ぼさなかった。	クロピドグレル（開始負荷用量 300mg / 維持用量 75 mg/日）とエソメプラゾール（40mg /日、経口投与）との薬物動態学的（PK）/薬力学的（PD）相互作用により、クロピドグレルの活性代謝物の曝露量が平均 40%減少し、（ADP による）血小板凝集の最大阻害率が平均 14%低下することが示された。 健康被験者を対象とした試験においてエソメプラゾール 20mg と ASA81mg の配合剤をクロピドグレルと併用投与したとき、クロピドグレルの活性代謝物の曝露量がクロピドグレルを単独投与した場合と比較して約 40%減少した。しかし、同じ被験者において、クロピドグレルを単独投与した場合と、クロピドグレルと（エソメプラゾール + ASA の）配合剤を併用投与した場合とで（ADP による）血小板凝集の最大阻害率は同一であった。 エソメプラゾールの PK/PD 相互作用の臨床的意義については、重大な心血管系イベントに関して観察試験及び臨床試験の両試験から報告されているデータには、一貫性がない。使用上の注意として、クロピドグレルとの併用は避けること。 臨床問題となるような相互作用を示さなかった薬剤 アモキシシリン及びキニジン エソメプラゾールは、アモキシシリン又はキニジンの体内動態に臨床問題となるような影響を及ぼさなかった。

表 3 主要国の添付文書の概要

国名	米国	欧州 (granules for oral suspension, sachet)	欧州 (tablets)
	ペクティブ分析から、PPI とメトトレキサート（主に高用量、メトトレキサート添付文書参照。）の併用によりメトトレキサート及び/又はその代謝物であるヒドロキシメトトレキサートの血清中濃度が長時間上昇する可能性が示唆されている。しかし、メトトレキサートと PPI の薬物相互作用を検討した正規の試験は実施されていない。	ナプロキセン及びロフェコキシブ エソメプラゾールとナプロキセン又はロフェコキシブとの併用投与について検討したところ、短期試験において、臨床上問題となる薬物動態学的相互作用は認められなかった。 エソメプラゾールの薬物動態に与える他剤の影響 <i>CYP2C19</i> 及び/又は <i>CYP3A4</i> を阻害する薬剤 エソメプラゾールは <i>CYP2C19</i> 及び <i>CYP3A4</i> により代謝を受ける。エソメプラゾールと <i>CYP3A4</i> の阻害剤であるクラリスロマイシン（1 日 2 回 500 mg）の併用投与により、エソメプラゾールの曝露量（AUC）が 2 倍に増加した。エソメプラゾールと <i>CYP2C19</i> 及び <i>CYP 3A4</i> 両方を阻害する薬剤との併用により、エソメプラゾールの曝露量は 2 倍以上増加する可能性がある。オメプラゾールでは、<i>CYP2C19</i> 及び <i>CYP 3A4</i> を阻害するボリコナゾールとの併用により、オメプラゾールの AUC_{τ} が 280%増加した。上記のいずれの場合においても、エソメプラゾールの定期的な用量調節の必要はないが、重度の肝障害患者への投与時及び長期投与を行う場合には、用量調節を考慮すること。長期投与の対象は成人及び思春期患者（12 歳以上）である。 <i>CYP2C19</i> 及び/又は <i>CYP3A4</i> を誘導する薬剤	ナプロキセン及びロフェコキシブ エソメプラゾールとナプロキセン又はロフェコキシブとの併用投与について検討したところ、短期試験において、臨床上問題となる薬物動態学的相互作用は認められなかった。 エソメプラゾールの薬物動態に与える他剤の影響 <i>CYP2C19</i> 及び/又は <i>CYP3A4</i> を阻害する薬剤 エソメプラゾールは <i>CYP2C19</i> 及び <i>CYP3A4</i> により代謝を受ける。エソメプラゾールと <i>CYP3A4</i> の阻害剤であるクラリスロマイシン（1 日 2 回 500 mg）の併用投与により、エソメプラゾールの曝露量（AUC）が 2 倍に増加した。エソメプラゾールと <i>CYP2C19</i> 及び <i>CYP 3A4</i> 両方を阻害する薬剤との併用により、エソメプラゾールの曝露量は 2 倍以上増加する可能性がある。オメプラゾールでは、<i>CYP2C19</i> 及び <i>CYP 3A4</i> を阻害するボリコナゾールとの併用により、オメプラゾールの AUC_{τ} が 280%増加した。上記のいずれの場合においても、エソメプラゾールの定期的な用量調節の必要はないが、重度の肝障害患者への投与時及び長期投与を行う場合には、用量調節を考慮すること。 <i>CYP2C19</i> 及び/又は <i>CYP3A4</i> を誘導する薬剤 <i>CYP2C19</i> 及び <i>CYP3A4</i> あるいはそのいずれかの誘導剤（リファンピシンやセントジ

表 3 主要国の添付文書の概要

国名	米国	欧州（granules for oral suspension, sachet）	欧州（tablets）
		CYP2C19 及び CYP3A4 あるいはそのいずれかの誘導剤（リファンピシンやセントジョーンズワートなど）によりエソメプラゾールの代謝が促進され、血清中濃度が低下する可能性がある。 小児における検討 相互作用試験は成人においてのみ実施している。	ヨーンズワートなど）によりエソメプラゾールの代謝が促進され、血清中濃度が低下する可能性がある。 小児における検討 相互作用試験は成人においてのみ実施している。
	妊婦への投与 リスクに関する要約 妊婦を対象とした適切で十分に管理された本剤の試験は実施していない。エソメプラゾールはオメプラゾールの S-アイソマーである。現在得られている疫学的データからは、妊娠 3 カ月目までにオメプラゾールを投与した妊婦において、重大な先天性奇形や有害な妊娠転帰のリスクの増加は示されなかった。生殖発生試験において、オメプラゾールをラット及びウサギに、経口臨床用量である 40mg の約 3.4～34 倍まで投与したとき（体重 60kg のヒトにおける体表面積換算）、用量依存的な胚致死性が認められた。エソメプラゾールの生殖発生試験において、エソメプラゾールマグネシウムをラット及びウサギに、経口臨床用量である 40mg のそれぞれ 68 倍と 42 倍まで投与したが、催奇形性は認められなかった。（体重 60kg のヒトにおける体表面積換算）。経口臨床用量である 40mg の約 34 倍以上の用量を妊娠及び授乳期間の大半において投与したラットの次世代において、骨形態	生殖能に対する影響、妊婦及び授乳婦への投与 妊婦 本剤を妊婦に投与した十分な臨床データはない。複数の疫学試験において、ラセミ体であるオメプラゾールが妊婦に投与されたが、先天性異常及び胎児への毒性は示唆されていない。動物試験においてエソメプラゾールを投与したが、胚・胎児の発生に対する直接又は間接的な有害な影響は示唆されていない。動物試験においてラセミ体を投与したが、妊娠、分娩、又は出生児の発育に対する直接的又は間接的な有害な影響は示唆されていない。妊婦への本剤の投与は慎重に行うこと。 妊婦を対象とする適切な量のデータ（300～1000 例の妊娠の転帰）より、エソメプラゾールによる催奇形性（malformative toxicity）又は胎児/新生児毒性は示されていない。	生殖能に対する影響、妊婦及び授乳婦への投与 妊婦 本剤を妊婦に投与した十分な臨床データはない。複数の疫学試験において、ラセミ体であるオメプラゾールが妊婦に投与されたが、先天性異常及び胎児への毒性は示唆されていない。動物試験においてエソメプラゾールを投与したが、胚・胎児の発生に対する直接又は間接的な有害な影響は示唆されていない。動物試験においてラセミ体を投与したが、妊娠、分娩、又は出生児の発育に対する直接的又は間接的な有害な影響は示唆されていない。妊婦への本剤の投与は慎重に行うこと。 妊婦を対象とする適切な量のデータ（300～1000 例の妊娠の転帰）より、エソメプラゾールによる催奇形性（malformative toxicity）又は胎児/新生児毒性は示されていない。

表 3 主要国の添付文書の概要

国名	米国	欧州（granules for oral suspension, sachet）	欧州（tablets）
	の変化がみられた。なお、母動物への投与が妊娠期間に限られた場合、次世代の骨端軟骨形態に対する影響は出生後いずれの時期でも認められなかった[データ参照]。 本薬の対象集団全般における重要な先天性欠損及び流産のリスクは不明である。いずれにしても妊娠には先天性欠損、流産・死産又はその他の有害な妊娠転帰のリスクがある。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重要な先天性欠損及び流産のリスクはそれぞれ 2%から 4%、15%から 20%と予測されている。 データ 臨床データ エソメプラゾールはオメプラゾールの S-アイソマーである。疫学試験 4 試験において、母親が妊娠期間中に、オメプラゾールに曝露した乳児、及び H₂ 受容体拮抗薬に曝露した乳児及びその他の対照群における先天性奇形の割合を比較した。 1995～1999 年にみられた妊娠のうち約 99%をカバーしている Swedish Medical Birth Registry をもとにしたポピュレーションベースの後ろ向きコホート疫学試験より、母親が妊娠中にオメプラゾールを使用した 955 例の乳児（824 例の母親が妊娠 3 カ月目まで、うち 39 例はその後も曝露、131 例は妊娠 4 カ月目以降に曝露）について報告されている。子宮内でオメプラゾールに曝露し、奇形、低出生体重、低 Apgar スコア又は入院した乳児の例数は、全体集団にみられる例数と同様であった。心室中	動物試験より、生殖毒性について直接的又は間接的な有害作用は認められていない。 授乳婦 エソメプラゾールが母乳中へ移行するか否かは不明である。エソメプラゾールの新生児/乳児に対する影響について十分な情報はない。エソメプラゾールは授乳期には投与しないこと。 生殖能 ラセミ体であるオメプラゾールを経口投与した動物試験において、生殖能に対する影響は示されていない。 車の運転及び機械の操作に対する影響 車の運転及び機械の操作に対するエソメプラゾールの影響はわずかであるが、浮動性めまい（稀：uncommon）や霧視（極めて稀：rare）などの副作用が報告されていることから、影響が認められた場合は車の運転及び機械の操作を行わないこと。	動物試験より、生殖毒性について直接的又は間接的な有害作用は認められていない。 授乳婦 エソメプラゾールが母乳中へ移行するか否かは不明である。エソメプラゾールの新生児/乳児に対する影響について十分な情報はない。エソメプラゾールは授乳期には投与しないこと。 生殖能 ラセミ体であるオメプラゾールを経口投与した動物試験において、生殖能に対する影響は示されていない。 車の運転及び機械の操作に対する影響 車の運転及び機械の操作に対するエソメプラゾールの影響はわずかであるが、浮動性めまい（稀：uncommon）や霧視（極めて稀：rare）などの副作用が報告されていることから、影響が認められた場合は車の運転及び機械の操作を行わないこと。

表 3 主要国の添付文書の概要

国名	米国	欧州 (granules for oral suspension, sachet)	欧州 (tablets)
	隔欠損の乳児の例数及び死産児の例数は、全体集団で予測される例数よりもオメプラゾールに曝露した乳児のほうがわずかに高かった。 1996～2009 年のデンマークにおけるすべての生児出生をカバーしているポピュレーションベースの後ろ向きコホート試験より、母親が妊娠 3 カ月目までにオメプラゾールを使用した 1800 例の生児出生及び母親が PPI を使用しなかった 837317 例の生児出生について報告されている。母親が妊娠 3 カ月目までにオメプラゾールを使用した乳児における先天性欠損全般の割合は 2.9%、母親が妊娠 3 か月までに PPI を用いなかった乳児における割合は 2.6%であった。 後ろ向きコホート試験より、妊娠 3 カ月目までに H₂ ブロッカー又はオメプラゾールを使用した 689 例（オメプラゾールは 134 例）の妊婦及び妊娠 3 カ月目までにいずれにも曝露しなかった 1572 例の妊婦について報告されている。全体的な奇形の割合は、妊娠 3 カ月目までのオメプラゾール、H₂ 受容体拮抗薬曝露、及び曝露なしでそれぞれ、3.6%、5.5%、4.1%であった。 小規模な前向き観察コホート試験において、妊娠中にオメプラゾールに曝露した（89%は妊娠 3 カ月目までの曝露）113 例について追跡した。重大な先天性奇形の割合はオメプラゾール群で 4%、催奇形性物質に曝露していない対照群で 2%、疾患を合わせた対照群で 2.8%と報告されている。自然流産及び人工中絶、早産、出産時		

表 3 主要国の添付文書の概要

国名	米国	欧州 (granules for oral suspension, sachet)	欧州 (tablets)
	の新生児在胎期間、及び出生時平均体重は、いずれの群でも類似したものであった。 いくつかの試験から、200 例の妊婦を対象に全身麻酔下での帝王切開の前処置としてオメプラゾールを経口又は静注で単回投与したとき、明らかな短期の有害作用は認められなかったと報告されている。 前臨床データ オメプラゾール オメプラゾールを器官形成期のラット及びウサギにそれぞれ、138mg/kg/day（体表面積換算でヒトに 40 mg を経口投与したときの約 34 倍）及び 69.1mg/kg/day（体表面積換算でヒトに 40 mg を経口投与したときの約 34 倍）経口投与した生殖発生試験において、オメプラゾールの催奇形性の可能性を示すエビデンスは得られなかった。器官形成期のウサギにオメプラゾールを 6.9～69.1mg/kg/day（対表面積換算で 40mg の経口臨床用量を投与したときの約 3.4～34 倍）の用量範囲で投与したとき、用量に関連した胚致死性、胎児吸収、妊娠中断の増加が認められた。ラットにオメプラゾール 13.8～138.0mg/kg/day（対表面積換算で 40mg の経口臨床用量を投与したときの約 3.4～34 倍）を交尾前から授乳期まで投与したとき、次世代に用量に関連した胚/胎児毒性及び出生後発生毒性が認められた。 エソメプラゾール		

表 3 主要国の添付文書の概要

国名	米国	欧州 (granules for oral suspension, sachet)	欧州 (tablets)
	器官形成期のラットに 280 mg/kg/日（体表面積換算でヒトに 40 mg を経口投与したときの約 68 倍）又はウサギに 86 mg/kg/日（体表面積換算でヒトに 40 mg を経口投与したときの約 41 倍）を経口投与する生殖発生試験を実施したところ、エソメプラゾールによる胚胎児発生への影響は認められなかった。 エソメプラゾールマグネシウム 14～280 mg/kg/日（体表面積換算でヒトに 40 mg を経口投与したときの約 3.4～68 倍）をラットに経口投与して、追加のエンドポイントとして骨の発育を評価する出生前後の発育毒性試験を実施したところ、138 mg/kg/日（体表面積換算でヒトに 40 mg を経口投与したときの約 34 倍）以上の用量で出生前/出生後早期（出生から離乳まで）の生存率が低下した。また、69 mg/kg/日（体表面積換算でヒトに 40 mg を経口投与したときの約 17 倍）以上の用量で、離乳直後の時期に体重及び体重増加量の減少、並びに神経行動発達及び全身の発達に遅延が明白に認められた。さらに、14 mg/kg/日（体表面積換算でヒトに 40 mg を経口投与したときの約 3.4 倍）以上の用量で、大腿骨長、皮質骨幅及び皮質骨厚の減少、脛骨成長板厚の減少、及び軽微から軽度の骨髄の低細胞性が認められた。エソメプラゾールマグネシウムを 138 mg/kg/日（体表面積換算でヒトに 40 mg を経口投与したときの約 34 倍）以上の用量でラットに投与したとき、次世代に大腿骨骨端軟骨		

1.6 外国における使用状況等に関する資料

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

表 3 主要国の添付文書の概要

国名	米国	欧州 (granules for oral suspension, sachet)	欧州 (tablets)
	の形成不全が認められた。 出生前後の毒性試験において妊娠及び授乳ラットにエソメプラゾールマグネシウム 14～280 mg/kg/日（体表面積換算でヒトに 40 mg を経口投与したときの約 3.4～68 倍）を経口投与したとき、母動物の骨に影響がみられた。妊娠 7 日目から出産後 21 日目の離乳期までのラットに投与したとき、エソメプラゾールマグネシウム 138 mg/kg/日（体表面積換算でヒトに 40 mg を経口投与したときの約 34 倍）以上の用量で、母動物の大腿部重量に統計的に有意な最大 14%の減少（プラセボ投与例に比して）が認められた。 エソメプラゾールストロンチウムを投与したラットの出生前後発育試験（エソメプラゾールマグネシウムの試験と等モル濃度を使用）においても、母動物及び仔動物に関する結果は上記と同様のものであった。 エソメプラゾールマグネシウム 280mg/kg/day（体表面積換算でヒトに 40 mg を経口投与したときの約 68 倍）を妊娠 7 日目又は 16 日目から出産まで経口投与したラットの発生毒性試験において、仔動物の骨の発達を出生後 2 日目から成獣まで追跡評価した。母動物への投与が妊娠期間に限られた場合、次世代の骨端軟骨形態に対する影響は出生後いずれの時期でも認められなかった 授乳婦への投与 リスクに関する要約 エソメプラゾールはオメプラゾールの S-ア		

1.6 外国における使用状況等に関する資料

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

表 3 主要国の添付文書の概要

国名	米国	欧州 (granules for oral suspension, sachet)	欧州 (tablets)
	イソマーであり、限られたデータから、オメプラゾールはヒト母乳中に移行する可能性があることが示唆されている。エソメプラゾールの乳児あるいは母乳産生に対する影響に関する臨床データは得られてない。発育及び健康に対する授乳の有用性については、母親におけるネキシウムの必要性及び乳児に対しネキシウム又は母親の基礎疾患がもたらす悪影響の可能性を考慮すること。 小児への投与 本剤の安全性及び有効性は、1～17 歳の小児患者を対象とした GERD 短期治療（最長 8 週間）において確立されている。また、1 カ月から 1 歳未満の乳児の患者を対象とした酸関連 GERD による逆流性食道炎の短期治療（最長 6 週間）においても本剤の安全性及び有効性は確立されている。しかし、1 カ月未満の新生児の患者における本剤の安全性と有効性は確立していない。 1～17 歳の患者 1～17 歳の小児及び思春期の患者を対象とした GERD 短期治療（最長 8 週間）のための本剤の使用は、成人を対象とした適切で十分に管理された試験、及び小児及び思春期の患者を対象に実施した安全性及び薬物動態試験の結果を外挿することにより支持されている。その他の小児への使用については、安全性と有効性は確立していない。 1 カ月から 1 歳未満までの乳児における酸関連 GERD による逆流性食道炎		

表 3 主要国の添付文書の概要

国名	米国	欧州 (granules for oral suspension, sachet)	欧州 (tablets)
	1 カ月から 1 歳未満までの乳児を対象とした酸関連 GERD による逆流性食道炎の治療（最長 6 週間）のための本剤の使用は、成人を対象とした適切で十分に管理された試験、及び小児患者を対象に実施した安全性、薬物動態、及び薬力学試験の結果を外挿することにより支持されている。 1 カ月から 1 歳未満までの乳児における症候性 GERD 生後 1～11 カ月までの患者 98 例を対象として症状悪化による中止率を検討した多施設、無作為化、二重盲検、比較試験では、本剤とプラセボ間で中止率に統計的な有意差はなかった。組み入れた患者は、GERD の疑い、症候性 GERD、又は内視鏡的に確認された GERD のいずれかに診断された患者であった。98 例中 20 例に内視鏡検査を実施し、6 例でベースライン時の内視鏡により逆流性食道炎が確認されている。2 週間の非盲検期間中、全例に本剤の経口徐放性懸濁剤を 1 日 1 回投与した。 予め定義した症状寛解がみられた 80 例を二重盲検期間に組み入れ、本剤とプラセボに同率に無作為割り付けし、さらに 4 週間投与した。この 4 週間の投与－中止期間における、無作為化から症状増悪による試験中止までの期間によって有効性を評価した。 生後 1 歳未満の乳児の GERD 患者における薬物動態及び薬力学について、以下の情報が得られている。本剤 1 mg/kg を 1 日 1 回投与した乳児（1～11 カ月まで）では、胃内 pH が 4 を超えた時間率はベースライン		

表 3 主要国の添付文書の概要

国名	米国	欧州 (granules for oral suspension, sachet)	欧州 (tablets)
	の 29%から 7 日目の 69%に増加した。これは成人でみられた薬力学的作用と類似している。生後 2 歳までは、見かけのクリアランス (CL/F) は年齢に伴い増加する。 <i>0～1 カ月の新生児</i> 新生児に本剤を経口投与した時の見かけのクリアランス (CL/F) の幾何平均 (範囲) は 0.55L/h/kg (0.25-1.6L/h/kg) であった。 新生児における本剤の安全性と有効性は確立していない。 <i>幼若動物データ</i> 幼若ラット毒性試験において、マグネシウム塩及びストロンチウム塩のエソメプラゾールを、体表面積換算でヒトの 1 日用量 40 mg の 34～68 倍の用量を投与したところ、高用量で死亡例の増加が認められ、全用量で体重、体重増加量、大腿部重量及び大腿骨長の減少、及び全般的な成長遅延が認められた。 高齢者への投与 臨床試験で本剤を投与した全患者のうち、65～74 歳の患者は 1459 例で、75 歳以上の患者は 354 例であった。 高齢者と非高齢者で安全性と有効性に関して全般的な違いは認められず、上記以外の臨床使用経験に関する報告からも、高齢者と非高齢者で効果の違いは認められていない。しかし、本剤に対する感受性がより高い高齢者の存在は否定できない。		

表 3 主要国の添付文書の概要

国名	米国	欧州（granules for oral suspension, sachet）	欧州（tablets）																																
	副作用 以下の重篤な副作用について、添付文書中の本項以降及びその他の項に記載した。 ・急性間質性腎炎 ・クロストリジウム・ディフィシル関連下痢症 ・骨折 ・皮膚エリテマトーデス及び全身性エリテマトーデス ・シアノコバラミン（ビタミン B12）欠乏症 ・低マグネシウム血症 ・臨床試験 臨床試験は様々な条件下で実施されているため、ある薬剤の臨床試験でみられた副作用の発現率と他剤の臨床試験でみられた発現率とを直接比較することは不可能であり、また、臨床試験での発現率が実医療での発現率を反映していない可能性もある。 成人 本剤の安全性は、米国で 8500 例以上、欧州とカナダで 6500 例以上を含め、世界各国の臨床試験で 15000 例以上（18～84 歳）の患者において評価されている。また、2900 例以上に、最長 6～12 カ月の長期投与試験で本剤を投与している。短期及び長期投与試験のいずれにおいても、本剤の忍容性は概ね良好であった。 本剤 20mg を 1240 例に、40mg を 2434 例に、オメプラゾール 20mg を 3008 例に投与した無作為化比較試験を 4 試験実施して、逆流性食道炎の初期治療の安全性を評	副作用 安全性プロファイルの要約 臨床試験（及び市販後使用経験）においてもっとも多く報告されている副作用は頭痛、腹痛、下痢、悪心等である。また、製剤、適応症、年齢層及び患者集団が異なっても、安全性プロファイルは同様である。用量依存性の副作用は認められていない。 副作用一覧 エソメプラゾールの臨床試験プログラム又は市販後調査から下記の副作用（疑わしいものを含む）が報告されたが、用量に関連した副作用は認められなかった。副作用はその発現頻度に応じて分類される（very common >1/10；common ≥1/100, <1/10；uncommon ≥1/1000, <1/100；rare ≥1/10000, <1/1000；very rare <1/10000；not known 得られたデータからは算出不可）。 <table><tr><th>System Organ Class</th><th>発現頻度</th><th>副作用</th></tr><tr><td rowspan="2">血液およびリンパ系障害</td><td>Rare</td><td>白血球減少症、血小板減少症</td></tr><tr><td>Very rare</td><td>無顆粒球症、汎血球減少症</td></tr><tr><td>免疫系障害</td><td>Rare</td><td>過敏症反応（例；発熱、血管浮腫、アナフィラキシー反応/ショック）</td></tr><tr><td rowspan="2">代謝および栄養障害</td><td>Uncommon</td><td>末梢性浮腫</td></tr><tr><td>Rare</td><td>低ナトリウム血症</td></tr></table>	System Organ Class	発現頻度	副作用	血液およびリンパ系障害	Rare	白血球減少症、血小板減少症	Very rare	無顆粒球症、汎血球減少症	免疫系障害	Rare	過敏症反応（例；発熱、血管浮腫、アナフィラキシー反応/ショック）	代謝および栄養障害	Uncommon	末梢性浮腫	Rare	低ナトリウム血症	副作用 安全性プロファイルの要約 臨床試験（及び市販後使用経験）においてもっとも多く報告されている副作用は頭痛、腹痛、下痢、悪心等である。また、製剤、適応症、年齢層及び患者集団が異なっても、安全性プロファイルは同様である。用量依存性の副作用は認められていない。 副作用一覧 エソメプラゾールの臨床試験プログラム又は市販後調査から下記の副作用（疑わしいものを含む）が報告されたが、用量に関連した副作用は認められなかった。副作用はその発現頻度に応じて分類される（very common >1/10；common ≥1/100, <1/10；uncommon ≥1/1000, <1/100；rare ≥1/10000, <1/1000；very rare <1/10000；not known 得られたデータからは算出不可）。 <table><tr><th>System Organ Class</th><th>発現頻度</th><th>副作用</th></tr><tr><td rowspan="2">血液およびリンパ系障害</td><td>Rare</td><td>白血球減少症、血小板減少症</td></tr><tr><td>Very rare</td><td>無顆粒球症、汎血球減少症</td></tr><tr><td>免疫系障害</td><td>Rare</td><td>過敏症反応（例；発熱、血管浮腫、アナフィラキシー反応/ショック）</td></tr><tr><td rowspan="2">代謝および栄養障害</td><td>Uncommon</td><td>末梢性浮腫</td></tr><tr><td>Rare</td><td>低ナトリウム血症</td></tr></table>	System Organ Class	発現頻度	副作用	血液およびリンパ系障害	Rare	白血球減少症、血小板減少症	Very rare	無顆粒球症、汎血球減少症	免疫系障害	Rare	過敏症反応（例；発熱、血管浮腫、アナフィラキシー反応/ショック）	代謝および栄養障害	Uncommon	末梢性浮腫	Rare	低ナトリウム血症
System Organ Class	発現頻度	副作用																																	
血液およびリンパ系障害	Rare	白血球減少症、血小板減少症																																	
	Very rare	無顆粒球症、汎血球減少症																																	
免疫系障害	Rare	過敏症反応（例；発熱、血管浮腫、アナフィラキシー反応/ショック）																																	
代謝および栄養障害	Uncommon	末梢性浮腫																																	
	Rare	低ナトリウム血症																																	
System Organ Class	発現頻度	副作用																																	
血液およびリンパ系障害	Rare	白血球減少症、血小板減少症																																	
	Very rare	無顆粒球症、汎血球減少症																																	
免疫系障害	Rare	過敏症反応（例；発熱、血管浮腫、アナフィラキシー反応/ショック）																																	
代謝および栄養障害	Uncommon	末梢性浮腫																																	
	Rare	低ナトリウム血症																																	

表 3 主要国の添付文書の概要

国名	米国	欧州（granules for oral suspension, sachet）			欧州（tablets）		
	価した。最も高頻度（1%以上）に発現した副作用は上記 3 群のいずれでも頭痛（それぞれ 5.5、5、3.8）と下痢（3 群間で差は無かった）であった。悪心、鼓腸、腹痛、便秘及び口内乾燥が、本剤又はオメプラゾールを投与した患者に同様の頻度で認められた。 本剤と関連する可能性あり、又は恐らく関連するとされた、その他の副作用（1%未満）を、器官別に以下に示す。 全身障害：腹部腫脹、アレルギー反応、無力症、背部痛、胸痛、胸骨下胸痛、顔面浮腫、末梢性浮腫、ほてり、疲労、発熱、インフルエンザ様疾患、全身性浮腫、下肢浮腫、倦怠感、疼痛、悪寒 循環器系障害：潮紅、高血圧、頻脈 内分泌系障害：甲状腺腫 胃腸障害：便通不規則、便秘増悪、消化不良、嚥下障害、胃腸異形成、心窩部痛、おくび、食道障害、排便頻回、胃腸炎、胃腸出血、消化管症状（詳細分類なし）、しゃっくり、メレナ、口の障害、咽頭障害、直腸障害、血清ガストリン増加、舌障害、舌浮腫、潰瘍性口内炎、嘔吐 聴覚障害：耳痛、耳鳴 血液系障害：貧血、低色素性貧血、頸部リンパ節症、鼻出血、白血球増加症、白血球減少症、血小板減少症 肝臓系障害：ビリルビン血症、肝機能異常、血清 GOT 増加、血清 GPT 増加 代謝および栄養障害：糖尿、高尿酸血症、低ナトリウム血症、アルカリホスファターゼ増加、口渇、ビタミン B12 欠乏、体重増		Not known	低マグネシウム血症。重度の低マグネシウム血症は、低カルシウム血症と相互に関連している可能性がある。また、低マグネシウム血症は、低カリウム血症を伴う場合がある。		Not known	低マグネシウム血症。重度の低マグネシウム血症は、低カルシウム血症と相互に関連している可能性がある。また、低マグネシウム血症は、低カリウム血症を伴う場合がある。
		精神障害	Uncommon	不眠	精神障害	Uncommon	不眠
			Rare	激越、錯乱、うつ病		Rare	激越、錯乱、うつ病
			Very rare	攻撃性、幻覚		Very rare	攻撃性、幻覚
		神経系障害	Common	頭痛	神経系障害	Common	頭痛
			Uncommon	浮動性めまい、錯感覚、傾眠		Uncommon	浮動性めまい、錯感覚、傾眠
			Rare	味覚障害		Rare	味覚障害
		眼障害	Rare	霧視	眼障害	Rare	霧視
		耳および迷路障害	Uncommon	回転性めまい	耳および迷路障害	Uncommon	回転性めまい
		呼吸器、胸部および縦隔障害	Rare	気管支痙攣	呼吸器、胸部および縦隔障害	Rare	気管支痙攣
		胃腸障害	Common	腹痛、便秘、下痢、鼓腸、悪心/嘔吐、胃底腺ポリープ（良性）	胃腸障害	Common	腹痛、便秘、下痢、鼓腸、悪心/嘔吐、胃底腺ポリープ（良性）
			Uncommon	口内乾燥		Uncommon	口内乾燥
			Rare	口内炎、消化器カンジダ症		Rare	口内炎、消化器カンジダ症

表 3 主要国の添付文書の概要

国名	米国	欧州（granules for oral suspension, sachet）			欧州（tablets）		
	加、体重減少 筋骨格系障害：関節痛、関節炎増悪、関節障害、筋痙攣、線維筋痛症候群、ヘルニア、リウマチ性多発筋痛 神経系・精神障害：食欲不振、無感情、食欲亢進、錯乱、うつ病の増悪、浮動性めまい、筋緊張亢進、神経過敏、感覚鈍麻、インポテンシ、不眠症、片頭痛、片頭痛増悪、錯感覚、睡眠障害、傾眠、振戦、回転性めまい、視野欠損 生殖器官系障害：月経困難症、月経障害、膣炎 呼吸器系障害：喘息増悪、咳嗽、呼吸困難、喉頭浮腫、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎 皮膚および付属器障害：ざ瘡、血管浮腫、皮膚炎、そう痒症、肛門周囲そう痒症、発疹、紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹、皮膚の炎症、多汗、蕁麻疹 特殊感覚器障害：中耳炎、嗅覚錯誤、味覚消失、味覚倒錯 泌尿器系障害：尿検査異常、アルブミン尿、膀胱炎、排尿困難、真菌感染、血尿、排尿頻回、モニリア症、性器モニリア症、多尿 視覚系障害：結膜炎、視覚異常 臨床試験において患者の 1%以下に、本剤との関連性の有無に関わらず臨床的に重大である可能性のある臨床検査値の変動が、以下の項目について認められた。 クレアチニン、尿酸、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ、ALT、AST、ヘモグロビン、白血球数、血小板、血清ガストリ	肝胆道系障害	Not known	顕微鏡的大腸炎	肝胆道系障害	Not known	顕微鏡的大腸炎
			Uncommon	肝酵素増加		Uncommon	肝酵素増加
			Rare	黄疸を伴う/伴わない肝炎		Rare	黄疸を伴う/伴わない肝炎
		皮膚および皮下組織障害	Very rare	肝不全、肝疾患の既往歴を有する患者における脳症	皮膚および皮下組織障害	Very rare	肝不全、肝疾患の既往歴を有する患者における脳症
			Uncommon	皮膚炎、そう痒症、皮疹、蕁麻疹		Uncommon	皮膚炎、そう痒症、皮疹、蕁麻疹
			Rare	脱毛症、光線過敏		Rare	脱毛症、光線過敏
		筋骨格系、結合組織障害	Very rare	多形紅斑、ステイーンズ・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症（TEN）	筋骨格系、結合組織障害	Very rare	多形紅斑、ステイーンズ・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症（TEN）
			Not known	亜急性皮膚エリテマトーデス		Not known	亜急性皮膚エリテマトーデス
			Uncommon	股関節部、手首関節及び脊椎の骨折	筋骨格系、結合組織障害	Uncommon	股関節部、手首関節及び脊椎の骨折
		腎および尿路障害	Rare	関節痛、筋痛		Rare	関節痛、筋痛
			Very rare	筋力低下		Very rare	筋力低下
			Very rare	間質性腎炎（一部の患者では同時に腎不全が報告されている）	腎および尿路障害	Very rare	間質性腎炎（一部の患者では同時に腎不全が報告されている）
		生殖系および乳房障害	Very rare	女性化乳房	生殖系および乳房障害	Very rare	女性化乳房
		全身障害および投与局所様態	Rare	倦怠感、多汗	全身障害および投与局所様態	Rare	倦怠感、多汗

表 3 主要国の添付文書の概要

国名	米国	欧州（granules for oral suspension, sachet）	欧州（tablets）
	ン、カリウム、ナトリウム、サイロキシ ン、及び甲状腺刺激ホルモンの増加。また、ヘモグロビン、白血球数、血小板、カリウム、ナトリウム、サイロキシンの減少も認められた。 副作用として報告のあった内視鏡所見は以下のものである。 十二指腸炎、食道炎、食道狭窄、食道潰瘍形成、食道静脈瘤、胃潰瘍、胃炎、ヘルニア、良性ポリープ又は小結節、バレット食道、及び粘膜変色。 6 カ月の維持療法期間中に認められた、投与に関連した副作用の発現頻度は、プラセボにおける頻度と同様であった。最長 12 カ月までの維持療法期間中に認められた副作用の種類は、短期間に認められたものと違いはなかった。 710 例の患者を対象に症候性胃食道逆流症の治療を検討するプラセボ対照試験を 2 試験実施した。本剤と関連する可能性あり、又は恐らく関連するとされた主な副作用は、下痢（4.3%）、頭痛（3.8%）、腹痛（3.8%）であった。 小児 本剤の安全性はまた、1～17 歳の小児・思春期の患者 316 例を対象として症候性 GERD 治療を検討した 4 試験でも評価されている。1～11 歳の小児患者 109 例において最も多く（1%以上）報告された副作用は、下痢（2.8%）、頭痛（1.9%）及び傾眠（1.9%）であった。12～17 歳の患者 149 例において最も多く（2%以上）報告された副作用は、頭痛（8.1%）、腹痛	疑わしい副作用の報告 医薬品の承認後、副作用が疑われる場合は報告することが重要である。それにより、当該薬剤のベネフィット・リスクバランスが継続的にモニタリングされることとなる。医療従事者は、副作用が疑われる場合はすべて、Appendix V に記載された各国の報告制度を通して報告することが求められる。	疑わしい副作用の報告 医薬品の承認後、副作用が疑われる場合は報告することが重要である。それにより、当該薬剤のベネフィット・リスクバランスが継続的にモニタリングされることとなる。医療従事者は、副作用が疑われる場合はすべて、Appendix V に記載された各国の報告制度を通して報告することが求められる。

表 3 主要国の添付文書の概要

国名	米国	欧州 (granules for oral suspension, sachet)	欧州 (tablets)
	(2.7%)、下痢 (2%) 及び悪心 (2%) であった。 また、1 歳未満の乳児の患者 167 例を対象とした 3 試験でも本剤の安全性は評価されている。生後 1 カ月までの新生児の患者 26 例を対象とした試験では、本剤に関連する事象は認められなかった。1 カ月から 11 カ月までの乳児の患者 43 例を対象とした試験において最も多く (5%以上) 報告された事象は因果関係の有無によらず、易刺激性及び嘔吐であった。また、1 カ月から 11 カ月までの乳児の患者 98 例に最長 6 週間本剤を投与した試験 (本剤を 2 週間投与後プラセボ群に割り付けられた 39 例を含む) において本剤に関連する事象として、腹痛 (1%)、吐き戻し (1%)、頻呼吸 (1%) 及び ALT 上昇 (1%) が 4 例に認められた。 小児患者において安全性に関する新たな懸念は認められなかった。 ・アモキシシリン及びクラリスロマイシンとの併用療法 本剤とアモキシシリン及びクラリスロマイシンを併用した臨床試験において、当該の併用投与特有の副作用が新たに認められることはなかった。認められた副作用は、本剤、クラリスロマイシン、あるいはアモキシシリンの単独投与時に報告されたものに限られていた。 10 日間の 3 剤併用療法で最も高頻度に認められた副作用は、下痢 (9.2%)、味覚倒錯 (6.6%)、及び腹痛 (3.7%) であった。		

表 3 主要国の添付文書の概要

国名	米国	欧州（granules for oral suspension, sachet）	欧州（tablets）
	本剤単独投与時に比べて 3 剤併用投与時により高頻度に認められた副作用はなかった。 クラリスロマイシン又はアモキシシリンの副作用の詳細については、各添付文書の副作用の項を参照すること。 本剤とアモキシシリン及びクラリスロマイシンを併用した臨床試験において、当該の併用投与時に特に臨床検査値異常が増加することはなかった。 クラリスロマイシン又はアモキシシリンの臨床検査値の変動に関する詳細については、各添付文書の副作用の項を参照すること。 ・市販後の使用経験 本剤の承認後に確認された副作用は以下のとおりである。これらの副作用は症例数が特定できない患者集団から自発的に報告されたものであることから、その正確な発現頻度を推測したり、薬剤との因果関係を確定することは不可能である。報告された副作用を器官分類別に以下に記す。 血液およびリンパ系障害：無顆粒球症、汎血球減少症 眼障害：霧視 胃腸障害：膣炎、口内炎、顕微鏡的大腸炎 胆肝道系障害：肝不全、黄疸を伴う/伴わない肝炎 免疫系障害：アナフィラキシー反応/ショック、全身性エリテマトーデス 感染症および寄生虫症：消化器カンジダ症、クロストリジウム・ディフィシル関連下痢症		

1.6 外国における使用状況等に関する資料

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

表 3 主要国の添付文書の概要

国名	米国	欧州（granules for oral suspension, sachet）	欧州（tablets）
	代謝および栄養障害：低カルシウム血症及び/又は低カリウム血症を伴うもしくは伴わない低マグネシウム血症 筋骨格および結合組織障害：筋力低下、筋肉痛、骨折 神経系障害：肝性脳症、味覚障害 精神障害：攻撃性、激越、うつ病、幻覚 腎および尿路障害：間質性腎炎 生殖系および乳房障害：女性化乳房 呼吸器、胸郭および縦隔障害：気管支痙攣 皮膚および皮下組織障害：脱毛症、多形紅斑、多汗症、光線過敏症、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症（時に致死性的）、皮膚エリテマトーデス		
作成年月	2016 年 12 月	2017 年 5 月	2017 年 5 月

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

NEXIUM® (esomeprazole magnesium) delayed-release capsules, for oral use

NEXIUM® (esomeprazole magnesium) for delayed-release oral suspension

Initial U.S. Approval: 1989 (omeprazole)

RECENT MAJOR CHANGES

Warnings and Precautions, Atrophic Gastritis (5.2) removed 10/2016
Warnings and Precautions, Cutaneous and Systemic Lupus Erythematosus (5.5) 10/2016

INDICATIONS AND USAGE

NEXIUM is a proton pump inhibitor indicated for the following:

- Treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD). (1.1)
- Risk reduction of NSAID-associated gastric ulcer. (1.2)
- *H. pylori* eradication to reduce the risk of duodenal ulcer recurrence. (1.3)
- Pathological hypersecretory conditions, including Zollinger-Ellison syndrome. (1.4)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Indication	Dose	Frequency
Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)		
Adults	20 mg or 40 mg	Once daily for 4 to 8 weeks
12 to 17 years	20 mg or 40 mg	Once daily for up to 8 weeks
1 to 11 years	10 mg or 20 mg	Once daily for up to 8 weeks
1 month to less than 1 year: 2.5 mg, 5 mg or 10 mg (based on weight). Once daily, up to 6 weeks for erosive esophagitis (EE) due to acid-mediated GERD only.		
Risk Reduction of NSAID-Associated Gastric Ulcer		
	20 mg or 40 mg	Once daily for up to 6 months
<i>H. pylori</i> Eradication (Triple Therapy):		
NEXIUM	40 mg	Once daily for 10 days
Amoxicillin	1000 mg	Twice daily for 10 days
Clarithromycin	500 mg	Twice daily for 10 days
Pathological Hypersecretory Conditions		
	40 mg	Twice daily

See full prescribing information for administration options. (2)
Patients with severe liver impairment-do not exceed dose of 20 mg. (2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- NEXIUM Delayed-Release Capsules: 20 mg and 40 mg. (3)
- NEXIUM For Delayed-Release Oral Suspension: 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, and 40 mg. (3)

CONTRAINDICATIONS

Patients with known hypersensitivity to proton pump inhibitors (PPIs) (angioedema and anaphylaxis have occurred). (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- **Gastric Malignancy:** In adults, symptomatic response does not preclude the presence of gastric malignancy. Consider additional follow-up and diagnostic testing. (5.1)
- **Acute Interstitial Nephritis:** Observed in patients taking PPIs. (5.2)

- ***Clostridium difficile*-Associated Diarrhea:** PPI therapy may be associated with increased risk. (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)
- **Cutaneous and Systemic Lupus Erythematosus:** Mostly cutaneous; new onset or exacerbation of existing disease; discontinue NEXIUM and refer to specialist for evaluation. (5.5)
- **Interaction with Clopidogrel:** Avoid concomitant use of NEXIUM. (5.6)
- **Cyanocobalamin (Vitamin B-12) Deficiency:** Daily long-term use (e.g., longer than 3 years) may lead to malabsorption or a deficiency of cyanocobalamin. (5.7)
- **Hypomagnesemia:** Reported rarely with prolonged treatment with PPIs. (5.8)
- **Interaction with St. John's Wort or Rifampin:** Avoid concomitant use of NEXIUM. (5.9, 7.3)
- **Interactions with Diagnostic Investigations for Neuroendocrine Tumors:** Increased chromogranin A (CgA) levels may interfere with diagnostic investigations for neuroendocrine tumors, temporarily stop NEXIUM at least 14 days before assessing CgA levels. (5.10, 12.2)
- **Interaction with Methotrexate:** Concomitant use with PPIs may elevate and/or prolong serum concentrations of methotrexate and/or its metabolite, possibly leading to toxicity. With high dose methotrexate administration, consider temporary withdrawal of NEXIUM. (5.11, 7.7)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (6.1):

- Adults (≥ 18 years) (incidence ≥1%) are headache, diarrhea, nausea, flatulence, abdominal pain, constipation, and dry mouth.
- Pediatric (1 to 17 years) (incidence ≥2%) are headache, diarrhea, abdominal pain, nausea, and somnolence.
- Pediatric (1 month to less than 1 year) (incidence 1%) are abdominal pain, regurgitation, tachypnea, and increased ALT.

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact AstraZeneca at 1-800-236-9933 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- May affect plasma levels of antiretroviral drugs – use with atazanavir and nelfinavir is not recommended; if saquinavir is used with NEXIUM, monitor for toxicity and consider saquinavir dose reduction. (7.1)
- May interfere with drugs for which gastric pH affects bioavailability (e.g., ketoconazole, iron salts, erlotinib, digoxin and mycophenolate mofetil). Patients treated with NEXIUM and digoxin may need to be monitored for digoxin toxicity. (7.2)
- Combined inhibitor of CYP2C19 and 3A4 may raise esomeprazole levels. (7.3)
- Clopidogrel: NEXIUM decreases exposure to the active metabolite of clopidogrel. (7.3)
- May increase systemic exposure of cilostazol and an active metabolite. Consider dose reduction. (7.3)
- Tacrolimus: NEXIUM may increase serum levels of tacrolimus. (7.5)
- Methotrexate: NEXIUM may increase serum levels of methotrexate. (7.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide

Revised: 12/2016

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS***1 INDICATIONS AND USAGE**

- 1.1 Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)
- 1.2 Risk Reduction of NSAID-Associated Gastric Ulcer
- 1.3 *H. pylori* Eradication to Reduce the Risk of Duodenal Ulcer Recurrence
- 1.4 Pathological Hypersecretory Conditions Including Zollinger-Ellison Syndrome

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

- 5.1 Presence of Gastric Malignancy
- 5.2 Acute Interstitial Nephritis
- 5.3 *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea
- 5.4 Bone Fracture
- 5.5 Cutaneous and Systemic Lupus Erythematosus
- 5.6 Interaction with Clopidogrel
- 5.7 Cyanocobalamin (Vitamin B-12) Deficiency
- 5.8 Hypomagnesemia
- 5.9 Interaction with St. John's Wort or Rifampin
- 5.10 Interactions with Diagnostic Investigations for Neuroendocrine Tumors
- 5.11 Interaction with Methotrexate

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Interference with Antiretroviral Therapy
- 7.2 Drugs for Which Gastric pH Can Affect Bioavailability
- 7.3 Effects on Hepatic Metabolism/Cytochrome P-450 Pathways
- 7.4 Interactions with Investigations of Neuroendocrine Tumors

7.5 Tacrolimus

7.6 Combination Therapy with Clarithromycin

7.7 Methotrexate

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.2 Lactation

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

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

12.1 Mechanism of Action

12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

12.4 Microbiology

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 Esophagitis

14.2 Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)

14.3 Pediatric Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)

14.4 Risk Reduction of NSAID-Associated Gastric Ulcer

14.5 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) Eradication in Patients with Duodenal Ulcer Disease

14.6 Pathological Hypersecretory Conditions Including Zollinger-Ellison Syndrome

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 Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)***Healing of Erosive Esophagitis*

NEXIUM is indicated for the short-term treatment (4 to 8 weeks) in the healing and symptomatic resolution of diagnostically confirmed erosive esophagitis. For those patients who have not healed after 4 to 8 weeks of treatment, an additional 4 to 8 week course of NEXIUM may be considered.

In infants 1 month to less than 1 year, NEXIUM is indicated for short-term treatment (up to 6 weeks) of erosive esophagitis due to acid-mediated GERD.

Maintenance of Healing of Erosive Esophagitis

NEXIUM is indicated to maintain symptom resolution and healing of erosive esophagitis. Controlled studies do not extend beyond 6 months.

Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease

NEXIUM is indicated for short-term treatment (4 to 8 weeks) of heartburn and other symptoms associated with GERD in adults and children 1 year or older.

1.2 Risk Reduction of NSAID-Associated Gastric Ulcer

NEXIUM is indicated for the reduction in the occurrence of gastric ulcers associated with continuous NSAID therapy in patients at risk for developing gastric ulcers. Patients are considered to be at risk due to their age (≥ 60) and/or documented history of gastric ulcers. Controlled studies do not extend beyond 6 months.

1.3 *H. pylori* Eradication to Reduce the Risk of Duodenal Ulcer Recurrence

Triple Therapy (NEXIUM plus amoxicillin and clarithromycin): NEXIUM, in combination with amoxicillin and clarithromycin, is indicated for the treatment of patients with *H. pylori* infection and duodenal ulcer disease (active or history of 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 [Dosage and Administration \(2\)](#) and [Clinical Studies \(14\)](#)].

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 \(12.4\)](#) and the prescribing information for clarithromycin].

1.4 Pathological Hypersecretory Conditions Including Zollinger-Ellison Syndrome

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

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

NEXIUM is supplied as delayed-release capsules for oral administration or in packets for preparation of delayed-release oral suspensions. The recommended dosages are outlined in Table 1. NEXIUM should be taken at least one hour before meals.

The duration of proton pump inhibitor administration should be based on available safety and efficacy data specific to the defined indication and dosing frequency, as described in the prescribing information, and individual patient medical needs. Proton pump inhibitor treatment should only be initiated and continued if the benefits outweigh the risks of treatment.

Table 1: Recommended Dosage Schedule for NEXIUM

Indication	Dose	Frequency
Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)		
Healing of Erosive Esophagitis	20 mg or 40 mg	Once Daily for 4 to 8 Weeks ¹
Maintenance of Healing of Erosive Esophagitis	20 mg	Once Daily ²
Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease	20 mg	Once Daily for 4 Weeks ³
Pediatric GERD		
12 to 17 Year Olds		
Healing of Erosive Esophagitis	20 mg or 40 mg	Once Daily for 4 to 8 Weeks
Symptomatic GERD	20 mg	Once Daily for 4 Weeks
1 to 11 Year Olds⁴		
Short-term Treatment of Symptomatic GERD	10 mg	Once Daily for up to 8 Weeks
Healing of Erosive Esophagitis		
weight < 20 kg	10 mg	Once Daily for 8 Weeks
weight ≥ 20 kg	10 mg or 20 mg	Once Daily for 8 Weeks
1 month to < 1 year old⁵		
Erosive Esophagitis due to acid-mediated GERD		
weight 3 kg to 5 kg	2.5 mg	Once Daily for up to 6 Weeks
weight > 5 kg to 7.5 kg	5 mg	Once Daily for up to 6 Weeks

weight >7.5 kg to 12 kg	10 mg	Once Daily for up to 6 Weeks
Risk Reduction of NSAID-Associated Gastric Ulcer	20 mg or 40 mg	Once Daily for up to 6 months ²
<i>H. pylori</i> Eradication to Reduce the Risk of Duodenal Ulcer Recurrence		
Triple Therapy:		
NEXIUM	40 mg	Once Daily for 10 Days
Amoxicillin	1000 mg	Twice Daily for 10 Days
Clarithromycin	500 mg	Twice Daily for 10 Days
Pathological Hypersecretory Conditions Including Zollinger-Ellison Syndrome	40 mg ⁶	Twice Daily ⁷

1. [See [Clinical Studies \(14.1\)](#)] The majority of patients are healed within 4 to 8 weeks. For patients who do not heal after 4 to 8 weeks, an additional 4 to 8 weeks of treatment may be considered.
2. Controlled studies did not extend beyond six months.
3. If symptoms do not resolve completely after 4 weeks, an additional 4 weeks of treatment may be considered.
4. Doses over 1 mg/kg/day have not been studied.
5. Doses over 1.33 mg/kg/day have not been studied.
6. The dosage of NEXIUM in patients with pathological hypersecretory conditions varies with the individual patient. Dosage regimens should be adjusted to individual patient needs.
7. Doses up to 240 mg daily have been administered [see [Drug Interactions \(7\)](#)].

Please refer to amoxicillin and clarithromycin prescribing information for Contraindications, Warnings, and dosing in elderly and renally-impaired patients.

Specific Populations

Hepatic Insufficiency

In patients with mild to moderate liver impairment (Child-Pugh Classes A and B), no dosage adjustment is necessary. For patients with severe liver impairment (Child-Pugh Class C), a dose of 20 mg of NEXIUM should not be exceeded [see [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)].

Directions for use specific to the route and available methods of administration for each of these dosage forms are presented in Table 2.

Table 2: Administration Options

Administration Options (See text following table for additional instructions.)		
Dosage Form	Route	Options
Delayed-Release Capsules	Oral	Capsule can be swallowed whole. -or- Capsule can be opened and mixed with applesauce.
Delayed-Release Capsules	Nasogastric Tube	Capsule can be opened and the intact granules emptied into a syringe and delivered through the nasogastric tube.
For Delayed-Release Oral Suspension	Oral	For the 2.5 mg and 5 mg strengths, mix the contents of packet with 5 mL of water, leave 2 to 3 minutes to thicken, stir and drink within 30 minutes. For the 10 mg, 20 mg and 40 mg strengths, mix contents of packet with 15 mL of water, and follow the instructions above.
For Delayed-Release Oral	Nasogastric or Gastric Tube	For the 2.5 mg and 5 mg strengths, add 5 mL of water to a syringe and then add contents of packet. Shake the syringe; leave 2 to 3 minutes to thicken. Shake the

Suspension		syringe and inject through the nasogastric or gastric tube within 30 minutes. For the 10 mg, 20 mg and 40 mg strengths, add 15 mL of water, and follow the instructions above.
------------	--	--

NEXIUM Delayed-Release Capsules

NEXIUM Delayed-Release Capsules should be swallowed whole.

Alternatively, for patients who have difficulty swallowing capsules, one tablespoon of applesauce can be added to an empty bowl and the NEXIUM Delayed-Release Capsule can be opened, and the granules inside the capsule carefully emptied onto the applesauce. The granules should be mixed with the applesauce and then swallowed immediately: do not store for future use. The applesauce used should not be hot and should be soft enough to be swallowed without chewing. The granules should not be chewed or crushed. If the granules/applesauce mixture is not used in its entirety, the remaining mixture should be discarded immediately.

For patients who have a nasogastric tube in place, NEXIUM Delayed-Release Capsules can be opened and the intact granules emptied into a 60 mL catheter tipped syringe and mixed with 50 mL of water. It is important to only use a catheter tipped syringe when administering NEXIUM through a nasogastric tube. Replace the plunger and shake the syringe vigorously for 15 seconds. Hold the syringe with the tip up and check for granules remaining in the tip. Attach the syringe to a nasogastric tube and deliver the contents of the syringe through the nasogastric tube into the stomach. After administering the granules, the nasogastric tube should be flushed with additional water. Do not administer the granules if they have dissolved or disintegrated.

The mixture must be used immediately after preparation.

NEXIUM For Delayed-Release Oral Suspension

NEXIUM For Delayed-Release Oral Suspension should be administered as follows:

- Empty the contents of a 2.5 mg or 5 mg packet into a container containing 5 mL of water. For the 10 mg, 20 mg, and 40 mg strengths, the contents of a packet should be emptied into a container containing 15 mL of water.
- Stir.
- Leave 2 to 3 minutes to thicken.
- Stir and drink within 30 minutes.
- If any medicine remains after drinking, add more water, stir, and drink immediately.
- In cases where there is a need to use two packets, they may be mixed in a similar way by adding twice the required amount of water or follow the mixing instructions provided by your pharmacist or doctor.

For patients who have a nasogastric or gastric tube in place, NEXIUM For Delayed-Release Oral Suspension can be administered as follows:

- Add 5 mL of water to a catheter tipped syringe and then add the contents of a 2.5 mg or 5 mg NEXIUM packet. For the 10 mg, 20 mg, and 40 mg strengths, the volume of water in the syringe should be 15 mL. It is important to only use a catheter tipped syringe when administering NEXIUM through a nasogastric tube or gastric tube.
- Immediately shake the syringe and leave 2 to 3 minutes to thicken.
- Shake the syringe and inject through the nasogastric or gastric tube, French size 6 or larger, into the stomach within 30 minutes.
- Refill the syringe with an equal amount of water (5 mL or 15 mL).
- Shake and flush any remaining contents from the nasogastric or gastric tube into the stomach.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

NEXIUM Delayed-Release Capsules, 20 mg - opaque, hard gelatin, amethyst colored capsules with two radial bars in yellow on the cap and NEXIUM 20 mg in yellow on the body.

NEXIUM Delayed-Release Capsules, 40 mg - opaque, hard gelatin, amethyst colored capsules with three radial bars in yellow on the cap and NEXIUM 40 mg in yellow on the body.

NEXIUM For Delayed-Release Oral Suspension, 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg or 40 mg - unit dose packet containing a fine yellow powder, consisting of white to pale brownish esomeprazole granules and pale yellow inactive granules.

4 CONTRAINDICATIONS

NEXIUM is contraindicated in patients with known hypersensitivity to substituted benzimidazoles or to any component of the formulation. Hypersensitivity reactions may include anaphylaxis, anaphylactic shock, angioedema, bronchospasm, acute interstitial nephritis, and urticaria [*see [Adverse Reactions \(6\)](#)*].

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

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Presence of Gastric Malignancy

In adults, symptomatic response to therapy with NEXIUM does not preclude the presence of gastric malignancy. Consider additional follow-up and diagnostic testing in adult patients who have a suboptimal response or an early symptomatic relapse after completing treatment with a PPI. In older patients, also consider an endoscopy.

5.2 Acute Interstitial Nephritis

Acute interstitial nephritis has been observed in patients taking PPIs including NEXIUM. Acute interstitial nephritis may occur at any point during PPI therapy and is generally attributed to an idiopathic hypersensitivity reaction. Discontinue NEXIUM if acute interstitial nephritis develops [*see [Contraindications \(4\)](#)*].

5.3 *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea

Published observational studies suggest that PPI therapy like NEXIUM 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 NEXIUM, refer to Warnings and Precautions section of the corresponding prescribing information.

5.4 Bone Fracture

Several published observational studies suggest that proton pump inhibitor (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 Cutaneous and Systemic Lupus Erythematosus

Cutaneous lupus erythematosus (CLE) and systemic lupus erythematosus (SLE) have been reported in patients taking PPIs, including esomeprazole. These events have occurred as both new onset and an exacerbation of existing autoimmune disease. The majority of PPI-induced lupus erythematosus cases were CLE.

The most common form of CLE reported in patients treated with PPIs was subacute CLE (SCLE) and occurred within weeks to years after continuous drug therapy in patients ranging from infants to the elderly. Generally, histological findings were observed without organ involvement.

Systemic lupus erythematosus (SLE) is less commonly reported than CLE in patients receiving PPIs. PPI associated SLE is usually milder than non-drug induced SLE. Onset of SLE typically occurred within days to years after initiating treatment primarily in patients ranging from young adults to the elderly. The majority of patients presented with rash; however, arthralgia and cytopenia were also reported.

Avoid administration of PPIs for longer than medically indicated. If signs or symptoms consistent with CLE or SLE are noted in patients receiving NEXIUM, discontinue the drug and refer the patient to the appropriate specialist for evaluation. Most patients improve with discontinuation of the PPI alone in 4 to 12 weeks. Serological testing (e.g., ANA) may be positive and elevated serological test results may take longer to resolve than clinical manifestations.

5.6 Interaction with Clopidogrel

Avoid concomitant use of NEXIUM with clopidogrel. Clopidogrel is a prodrug. Inhibition of platelet aggregation by clopidogrel is entirely due to an active metabolite. The metabolism of clopidogrel to its active metabolite can be impaired by use with concomitant medications, such as esomeprazole, that inhibit CYP2C19 activity. Concomitant use of clopidogrel with 40 mg esomeprazole reduces the pharmacological activity of clopidogrel. When using NEXIUM consider alternative anti-platelet therapy [*see Drug Interactions (7.3) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

5.7 Cyanocobalamin (Vitamin B-12) Deficiency

Daily treatment with any acid-suppressing medications over a long period of time (e.g., longer than 3 years) may lead to malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B-12) caused by hypo- or achlorhydria. Rare reports of cyanocobalamin deficiency occurring with acid-suppressing therapy have been reported in the literature. This diagnosis should be considered if clinical symptoms consistent with cyanocobalamin deficiency are observed.

5.8 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), health care professionals may consider monitoring magnesium levels prior to initiation of PPI treatment and periodically [*see Adverse Reactions (6.2)*].

5.9 Interaction with St. John's Wort or Rifampin

Drugs which induce CYP2C19 or CYP3A4 (such as St. John's Wort or rifampin) can substantially decrease esomeprazole concentrations [*see Drug Interactions (7.3)*]. Avoid concomitant use of NEXIUM with St. John's Wort or rifampin.

5.10 Interactions with Diagnostic Investigations for Neuroendocrine Tumors

Serum chromogranin A (CgA) levels increase secondary to drug-induced decreases in gastric acidity. The increased CgA level may cause false positive results in diagnostic investigations for neuroendocrine tumors. Healthcare providers should temporarily stop esomeprazole treatment at least 14 days before assessing CgA levels and consider repeating the test if

initial CgA levels are high. If serial tests are performed (e.g., for monitoring), the same commercial laboratory should be used for testing, as reference ranges between tests may vary [see [Clinical Pharmacology \(12.2\)](#)].

5.11 Interaction 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

The following serious adverse reactions are described below and elsewhere in labeling:

- Acute Interstitial Nephritis [see [Warnings and Precautions \(5.2\)](#)]
- *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea [see [Warnings and Precautions \(5.3\)](#)]
- Bone Fracture [see [Warnings and Precautions \(5.4\)](#)]
- Cutaneous and Systemic Lupus Erythematosus [see [Warnings and Precautions \(5.5\)](#)]
- Cyanocobalamin (Vitamin B-12) Deficiency [see [Warnings and Precautions \(5.7\)](#)]
- Hypomagnesemia [see [Warnings and Precautions \(5.8\)](#)]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely 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.

Adults

The safety of NEXIUM was evaluated in over 15,000 patients (aged 18 to 84 years) in clinical trials worldwide including over 8,500 patients in the United States and over 6,500 patients in Europe and Canada. Over 2,900 patients were treated in long-term studies for up to 6-12 months. In general, NEXIUM was well tolerated in both short and long-term clinical trials.

The safety in the treatment of healing of erosive esophagitis was assessed in four randomized comparative clinical trials, which included 1,240 patients on NEXIUM 20 mg, 2,434 patients on NEXIUM 40 mg, and 3,008 patients on omeprazole 20 mg daily. The most frequently occurring adverse reactions ($\geq 1\%$) in all three groups were headache (5.5, 5, and 3.8, respectively) and diarrhea (no difference among the three groups). Nausea, flatulence, abdominal pain, constipation, and dry mouth occurred at similar rates among patients taking NEXIUM or omeprazole.

Additional adverse reactions that were reported as possibly or probably related to NEXIUM with an incidence $<1\%$ are listed below by body system:

Body as a Whole: abdomen enlarged, allergic reaction, asthenia, back pain, chest pain, substernal chest pain, facial edema, peripheral edema, hot flushes, fatigue, fever, flu-like disorder, generalized edema, leg edema, malaise, pain, rigors;

Cardiovascular: flushing, hypertension, tachycardia;

Endocrine: goiter;

Gastrointestinal: bowel irregularity, constipation aggravated, dyspepsia, dysphagia, dysplasia GI, epigastric pain, eructation, esophageal disorder, frequent stools, gastroenteritis, GI hemorrhage, GI symptoms not otherwise specified, hiccup, melena, mouth disorder, pharynx disorder, rectal disorder, serum gastrin increased, tongue disorder, tongue edema, ulcerative stomatitis, vomiting;

Hearing: earache, tinnitus;

Hematologic: anemia, anemia hypochromic, cervical lymphadenopathy, epistaxis, leukocytosis, leukopenia, thrombocytopenia;

Hepatic: bilirubinemia, hepatic function abnormal, SGOT increased, SGPT increased;

Metabolic/Nutritional: glycosuria, hyperuricemia, hyponatremia, increased alkaline phosphatase, thirst, vitamin B12 deficiency, weight increase, weight decrease;

Musculoskeletal: arthralgia, arthritis aggravated, arthropathy, cramps, fibromyalgia syndrome, hernia, polymyalgia rheumatica;

Nervous System/Psychiatric: anorexia, apathy, appetite increased, confusion, depression aggravated, dizziness, hypertonia, nervousness, hypoesthesia, impotence, insomnia, migraine, migraine aggravated, paresthesia, sleep disorder, somnolence, tremor, vertigo, visual field defect;

Reproductive: dysmenorrhea, menstrual disorder, vaginitis;

Respiratory: asthma aggravated, coughing, dyspnea, larynx edema, pharyngitis, rhinitis, sinusitis;

Skin and Appendages: acne, angioedema, dermatitis, pruritus, pruritus ani, rash, rash erythematous, rash maculo-papular, skin inflammation, sweating increased, urticaria;

Special Senses: otitis media, parosmia, taste loss, taste perversion;

Urogenital: abnormal urine, albuminuria, cystitis, dysuria, fungal infection, hematuria, micturition frequency, moniliasis, genital moniliasis, polyuria;

Visual: conjunctivitis, vision abnormal.

The following potentially clinically significant laboratory changes in clinical trials, irrespective of relationship to NEXIUM, were reported in $\leq 1\%$ of patients: increased creatinine, uric acid, total bilirubin, alkaline phosphatase, ALT, AST, hemoglobin, white blood cell count, platelets, serum gastrin, potassium, sodium, thyroxine and thyroid stimulating hormone [see [Clinical Pharmacology \(12\)](#)]. Decreases were seen in hemoglobin, white blood cell count, platelets, potassium, sodium, and thyroxine.

Endoscopic findings that were reported as adverse reactions include: duodenitis, esophagitis, esophageal stricture, esophageal ulceration, esophageal varices, gastric ulcer, gastritis, hernia, benign polyps or nodules, Barrett's esophagus, and mucosal discoloration.

The incidence of treatment-related adverse reactions during 6-month maintenance treatment was similar to placebo. There were no differences in types of related adverse reactions seen during maintenance treatment up to 12 months compared to short-term treatment.

Two placebo-controlled studies were conducted in 710 patients for the treatment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. The most common adverse reactions that were reported as possibly or probably related to NEXIUM were diarrhea (4.3%), headache (3.8%), and abdominal pain (3.8%).

Pediatrics

The safety of NEXIUM was evaluated in 316 pediatric and adolescent patients aged 1 to 17 years in four clinical trials for the treatment of symptomatic GERD [see [Clinical Studies \(14.2\)](#)]. In 109 pediatric patients aged 1 to 11 years, the most frequently reported (at least 1%) treatment-related adverse reactions in these patients were diarrhea (2.8%), headache

(1.9%) and somnolence (1.9%). In 149 pediatric patients aged 12 to 17 years the most frequently reported (at least 2%) treatment-related adverse reactions in these patients were headache (8.1%), abdominal pain (2.7%), diarrhea (2%), and nausea (2%).

The safety of NEXIUM was evaluated in 167 pediatric patients from birth to <1 year of age in three clinical trials [*see Clinical Studies (14.3)*]. In a study that included 26 pediatric patients aged birth to 1 month there were no treatment related adverse reactions. In a study that included 43 pediatric patients age 1 to 11 months, inclusive the most frequently reported (at least 5%) adverse reactions, irrespective of causality, were irritability and vomiting. In a study that included 98 pediatric patients, age 1 to 11 months, inclusive exposed to esomeprazole for up to 6 weeks (including 39 patients randomized to the withdrawal phase), there were 4 treatment-related adverse reactions: abdominal pain (1%), regurgitation (1%), tachypnea (1%), and increased ALT (1%).

No new safety concerns were identified in pediatric patients.

Combination Treatment with Amoxicillin and Clarithromycin

In clinical trials using combination therapy with NEXIUM plus amoxicillin and clarithromycin, no additional adverse reactions specific to these drug combinations were observed. Adverse reactions that occurred were limited to those observed when using NEXIUM, amoxicillin, or clarithromycin alone.

The most frequently reported drug-related adverse reactions for patients who received triple therapy for 10 days were diarrhea (9.2%), taste perversion (6.6%), and abdominal pain (3.7%). No treatment-emergent adverse reactions were observed at higher rates with triple therapy than were observed with NEXIUM alone.

For more information on adverse reactions with amoxicillin or clarithromycin, refer to their package inserts, Adverse Reactions sections.

In clinical trials using combination therapy with NEXIUM plus amoxicillin and clarithromycin, no additional increased laboratory abnormalities particular to these drug combinations were observed.

For more information on laboratory changes with amoxicillin or clarithromycin, refer to their package inserts, Adverse Reactions section.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of NEXIUM. 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. These reports are listed below by body system:

Blood and Lymphatic: agranulocytosis, pancytopenia;

Eye: blurred vision;

Gastrointestinal: pancreatitis; stomatitis; microscopic colitis;

Hepatobiliary: hepatic failure, hepatitis with or without jaundice;

Immune System: anaphylactic reaction/shock; systemic lupus erythematosus;

Infections and Infestations: GI candidiasis; *Clostridium difficile*-associated diarrhea;

Metabolism and nutritional disorders: hypomagnesemia, with or without hypocalcemia and/or hypokalemia;

Musculoskeletal and Connective Tissue: muscular weakness, myalgia, bone fracture;

Nervous System: hepatic encephalopathy, taste disturbance;

Psychiatric: aggression, agitation, depression, hallucination;

Renal and Urinary: interstitial nephritis;

Reproductive System and Breast: gynecomastia;

Respiratory, Thoracic, and Mediastinal: bronchospasm;

Skin and Subcutaneous Tissue: alopecia, erythema multiforme, hyperhidrosis, photosensitivity, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis (some fatal), cutaneous lupus erythematosus.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Interference with Antiretroviral Therapy

Concomitant use of atazanavir and nelfinavir with proton pump inhibitors is not recommended. Co-administration of atazanavir with proton pump inhibitors is expected to substantially decrease atazanavir plasma concentrations and may result in a loss of therapeutic effect and the development of drug resistance. Co-administration of saquinavir with proton pump inhibitors is expected to increase saquinavir concentrations, which may increase toxicity and require dose reduction.

Omeprazole, of which esomeprazole is an enantiomer, has been reported to interact with some antiretroviral drugs. The clinical importance and the mechanisms behind these interactions are not always known. Increased gastric pH during omeprazole treatment may change the absorption of the antiretroviral drug. Other possible interaction mechanisms are via CYP2C19.

Reduced concentrations of atazanavir and nelfinavir

For some antiretroviral drugs, such as atazanavir and nelfinavir, decreased serum levels have been reported when given together with omeprazole. Following multiple doses of nelfinavir (1250 mg, twice daily) and omeprazole (40 mg daily), AUC was decreased by 36% and 92%, $C_{\max}$ by 37% and 89% and $C_{\min}$ by 39% and 75% respectively for nelfinavir and M8. Following multiple doses of atazanavir (400 mg, daily) and omeprazole (40 mg, daily, 2 hours before atazanavir), AUC was decreased by 94%, $C_{\max}$ by 96%, and $C_{\min}$ by 95%. Concomitant administration with omeprazole and drugs such as atazanavir and nelfinavir is therefore not recommended.

Increased concentrations of saquinavir

For other antiretroviral drugs, such as saquinavir, elevated serum levels have been reported, with an increase in AUC by 82%, in $C_{\max}$ by 75%, and in $C_{\min}$ by 106%, following multiple dosing of saquinavir/ritonavir (1000/100 mg) twice daily for 15 days with omeprazole 40 mg daily co-administered days 11 to 15. Therefore, clinical and laboratory monitoring for saquinavir toxicity is recommended during concurrent use with NEXIUM. Dose reduction of saquinavir should be considered from the safety perspective for individual patients.

There are also some antiretroviral drugs of which unchanged serum levels have been reported when given with omeprazole.

7.2 Drugs for Which Gastric pH Can Affect Bioavailability

Due to its effects on gastric acid secretion, esomeprazole can reduce the absorption of drugs where gastric pH is an important determinant of their bioavailability. Like with other drugs that decrease the intragastric acidity, the absorption of drugs such as ketoconazole, atazanavir, iron salts, erlotinib, and mycophenolate mofetil (MMF) can decrease, while the absorption of drugs such as digoxin can increase during treatment with esomeprazole. Esomeprazole is an enantiomer of omeprazole. Concomitant treatment with omeprazole (20 mg daily) and digoxin in healthy subjects increased the

bioavailability of digoxin by 10% (30% in two subjects). Co-administration of digoxin with NEXIUM is expected to increase the systemic exposure of digoxin. Therefore, patients may need to be monitored when digoxin is taken concomitantly with NEXIUM.

Co-administration of omeprazole in healthy subjects and in transplant patients receiving MMF has been reported to reduce the exposure to the active metabolite, mycophenolic acid (MPA), possibly due to a decrease in MMF solubility at an increased gastric pH. The clinical relevance of reduced MPA exposure on organ rejection has not been established in transplant patients receiving NEXIUM and MMF. Use NEXIUM with caution in transplant patients receiving MMF [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

7.3 Effects on Hepatic Metabolism/Cytochrome P-450 Pathways

Esomeprazole is extensively metabolized in the liver by CYP2C19 and CYP3A4. *In vitro* and *in vivo* studies have shown that esomeprazole is not likely to inhibit CYPs 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, and 3A4. No clinically relevant interactions with drugs metabolized by these CYP enzymes would be expected. Drug interaction studies have shown that esomeprazole does not have any clinically significant interactions with phenytoin, warfarin, quinidine, clarithromycin, or amoxicillin.

However, postmarketing reports of changes in prothrombin measures have been received among patients on concomitant warfarin and esomeprazole therapy. Increases in INR and prothrombin time may lead to abnormal bleeding and even death. Patients treated with proton pump inhibitors and warfarin concomitantly may need to be monitored for increases in INR and prothrombin time.

Esomeprazole may potentially interfere with CYP2C19, the major esomeprazole metabolizing enzyme. Co-administration of esomeprazole 30 mg and diazepam, a CYP2C19 substrate, resulted in a 45% decrease in clearance of diazepam.

Clonidogrel

Clonidogrel is metabolized to its active metabolite in part by CYP2C19. Concomitant use of esomeprazole 40 mg results in reduced plasma concentrations of the active metabolite of clonidogrel and a reduction in platelet inhibition. Avoid concomitant administration of NEXIUM with clonidogrel. When using NEXIUM, consider use of alternative anti-platelet therapy [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

Omeprazole acts as an inhibitor of CYP2C19. Omeprazole, given in doses of 40 mg daily for one week to 20 healthy subjects in cross-over study, increased C_{max} and AUC of cilostazol by 18% and 26% respectively. C_{max} and AUC of one of its active metabolites, 3,4-dihydrocilostazol, which has 4-7 times the activity of cilostazol, were increased by 29% and 69%, respectively. Co-administration of cilostazol with esomeprazole is expected to increase concentrations of cilostazol and its above mentioned active metabolite. Therefore, a dose reduction of cilostazol from 100 mg twice daily to 50 mg twice daily should be considered.

Concomitant administration of esomeprazole and a combined inhibitor of CYP2C19 and CYP3A4, such as voriconazole, may result in more than doubling of the esomeprazole exposure. Dose adjustment of esomeprazole is not normally required. However, in patients with Zollinger-Ellison's Syndrome, who may require higher doses up to 240 mg/day, dose adjustment may be considered.

Drugs known to induce CYP2C19 or CYP3A4 or both (such as rifampin) may lead to decreased esomeprazole serum levels. Omeprazole, of which esomeprazole is an enantiomer, has been reported to interact with St. John's Wort, an inducer of CYP3A4. In a cross-over study in 12 healthy male subjects, St. John's Wort (300 mg three times daily for 14 days) significantly decreased the systemic exposure of omeprazole in CYP2C19 poor metabolisers (C_{max} and AUC decreased by 37.5% and 37.9%, respectively) and extensive metabolisers (C_{max} and AUC decreased by 49.6 % and 43.9%, respectively). Avoid concomitant use of St. John's Wort or rifampin with NEXIUM.

7.4 Interactions with Investigations of Neuroendocrine Tumors

Drug-induced decrease in gastric acidity results in enterochromaffin-like cell hyperplasia and increased Chromogranin A levels which may interfere with investigations for neuroendocrine tumors [see [Warnings and Precautions \(5.10\)](#) and [Clinical Pharmacology \(12.2\)](#)].

7.5 Tacrolimus

Concomitant administration of esomeprazole and tacrolimus may increase the serum levels of tacrolimus.

7.6 Combination Therapy with Clarithromycin

Co-administration of esomeprazole, clarithromycin, and amoxicillin has resulted in increases in the plasma levels of esomeprazole and 14-hydroxyclearithromycin [see [Clinical Pharmacology \(12.4\)](#)].

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*].

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 \(5.11\)](#)].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate and well-controlled studies with NEXIUM in pregnant women. Esomeprazole is the S-isomer of omeprazole. Available epidemiologic data fail to demonstrate an increased risk of major congenital malformations or other adverse pregnancy outcomes with first trimester omeprazole use. Reproduction studies in rats and rabbits resulted in dose-dependent embryo-lethality at omeprazole doses that were approximately 3.4 to 34 times an oral human dose of 40 mg (based on a body surface area for a 60 kg person).

Teratogenicity was not observed in animal reproduction studies with administration of oral esomeprazole magnesium in rats and rabbits with doses about 68 times and 42 times, respectively, an oral human dose of 40 mg (based on a body surface area basis for a 60 kg person). Changes in bone morphology were observed in offspring of rats dosed through most of pregnancy and lactation at doses equal to or greater than approximately 34 times an oral human dose of 40 mg. When maternal administration was confined to gestation only, there were no effects on bone physal morphology in the offspring at any age [see Data].

The estimated background risks of major birth defects and miscarriage for the indicated population are unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Human Data

Esomeprazole is the S-isomer of omeprazole. Four epidemiological studies compared the frequency of congenital abnormalities among infants born to women who used omeprazole during pregnancy with the frequency of abnormalities among infants of women exposed to H₂-receptor antagonists or other controls.

A population-based retrospective cohort epidemiological study from the Swedish Medical Birth Registry, covering approximately 99% of pregnancies, from 1995 to 1999, reported on 955 infants (824 exposed during the first trimester with 39 of these exposed beyond first trimester, and 131 exposed after the first trimester) whose mothers used omeprazole during pregnancy. The number of infants exposed in utero to omeprazole that had any malformation, low birth weight, low Apgar score, or hospitalization was similar to the number observed in this population. The number of infants born with ventricular septal defects and the number of stillborn infants was slightly higher in the omeprazole-exposed infants than the expected number in this population.

A population-based retrospective cohort study covering all live births in Denmark from 1996 to 2009, reported on 1,800 live births whose mothers used omeprazole during the first trimester of pregnancy and 837,317 live births whose mothers did not use any proton pump inhibitor. The overall rate of birth defects in infants born to mothers with first trimester exposure to omeprazole was 2.9% and 2.6% in infants born to mothers not exposed to any proton pump inhibitor during the first trimester.

A retrospective cohort study reported on 689 pregnant women exposed to either H₂-blockers or omeprazole in the first trimester (134 exposed to omeprazole) and 1,572 pregnant women unexposed to either during the first trimester. The overall malformation rate in offspring born to mothers with first trimester exposure to omeprazole, an H₂-blocker, or were unexposed was 3.6%, 5.5%, and 4.1% respectively.

A small prospective observational cohort study followed 113 women exposed to omeprazole during pregnancy (89% with first trimester exposures). The reported rate of major congenital malformations was 4% in the omeprazole group, 2% in controls exposed to non-teratogens, and 2.8% in disease paired controls. Rates of spontaneous and elective abortions, preterm deliveries, gestational age at delivery, and mean birth weight were similar among the groups.

Several studies have reported no apparent adverse short-term effects on the infant when single dose oral or intravenous omeprazole was administered to over 200 pregnant women as premedication for cesarean section under general anesthesia.

Animal Data

Omeprazole

Reproductive studies conducted with omeprazole in rats at oral doses up to 138 mg/kg/day (about 34 times an oral human dose of 40 mg on a body surface area basis) and in rabbits at doses up to 69.1 mg/kg/day (about 34 times an oral human dose of 40 mg on a body surface area basis) during organogenesis did not disclose any evidence for a teratogenic potential of omeprazole. In rabbits, omeprazole in a dose range of 6.9 to 69.1 mg/kg/day (about 3.4 to 34 times an oral human dose of 40 mg on a body surface area basis) administered during organogenesis produced dose-related increases in embryo-lethality, fetal resorptions, and pregnancy disruptions. In rats, dose-related embryo/fetal toxicity and postnatal developmental toxicity were observed in offspring resulting from parents treated with omeprazole at 13.8 to 138.0 mg/kg/day (about 3.4 to 34 times an oral human dose of 40 mg on a body surface area basis), administered prior to mating through the lactation period.

Esomeprazole

No effects on embryo-fetal development were observed in reproduction studies with esomeprazole magnesium in rats at oral doses up to 280 mg/kg/day (about 68 times an oral human dose of 40 mg on a body surface area basis) or in rabbits at oral doses up to 86 mg/kg/day (about 41 times an oral human dose of 40 mg on a body surface area basis) administered during organogenesis.

A pre- and postnatal developmental toxicity study in rats with additional endpoints to evaluate bone development was performed with esomeprazole magnesium at oral doses of 14 to 280 mg/kg/day (about 3.4 to 68 times an oral human dose of 40 mg on a body surface area basis). Neonatal/early postnatal (birth to weaning) survival was decreased at doses equal to or greater than 138 mg/kg/day (about 34 times an oral human dose of 40 mg on a body surface area basis). Body weight and body weight gain were reduced and neurobehavioral or general developmental delays in the immediate post-weaning timeframe were evident at doses equal to or greater than 69 mg/kg/day (about 17 times an oral human dose of 40 mg on a body surface area basis). In addition, decreased femur length, width and thickness of cortical bone, decreased thickness of the tibial growth plate and minimal to mild bone marrow hypocellularity were noted at doses equal to or greater than 14 mg/kg/day (about 3.4 times an oral human dose of 40 mg on a body surface area basis). Physeal dysplasia in the femur was observed in offspring of rats treated with oral doses of esomeprazole magnesium at doses equal to or greater than 138 mg/kg/day (about 34 times an oral human dose of 40 mg on a body surface area basis).

Effects on maternal bone were observed in pregnant and lactating rats in a pre- and postnatal toxicity study when esomeprazole magnesium was administered at oral doses of 14 to 280 mg/kg/day (about 3.4 to 68 times an oral human dose of 40 mg on a body surface area basis). When rats were dosed from gestational day 7 through weaning on postnatal day 21, a statistically significant decrease in maternal femur weight of up to 14% (as compared to placebo treatment) was observed at doses equal to or greater than 138 mg/kg/day (about 34 times an oral human dose of 40 mg on a body surface area basis).

A pre- and postnatal development study in rats with esomeprazole strontium (using equimolar doses compared to esomeprazole magnesium study) produced similar results in dams and pups as described above.

A follow up developmental toxicity study in rats with further time points to evaluate pup bone development from postnatal day 2 to adulthood was performed with esomeprazole magnesium at oral doses of 280 mg/kg/day (about 68 times an oral human dose of 40 mg on a body surface area basis) where esomeprazole administration was from either gestational day 7 or gestational day 16 until parturition. When maternal administration was confined to gestation only, there were no effects on bone physeal morphology in the offspring at any age.

8.2 Lactation

Risk Summary

Esomeprazole is the S-isomer of omeprazole and limited data suggest that omeprazole may be present in human milk. There are no clinical data on the effects of esomeprazole on the breastfed infant or on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for NEXIUM and any potential adverse effects on the breastfed infant from NEXIUM or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of NEXIUM have been established in pediatric patients 1 to 17 years of age for short-term treatment (up to eight weeks) of GERD. The safety and effectiveness of NEXIUM have been established in pediatric patients 1 month to less than 1 year for short-term treatment (up to 6 weeks) of erosive esophagitis due to acid-mediated GERD. However, the safety and effectiveness of NEXIUM have not been established in patients less than 1 month of age.

1 to 17 years of age

Use of NEXIUM in pediatric and adolescent patients 1 to 17 years of age for short-term treatment (up to eight weeks) of GERD is supported by extrapolation of results from adequate and well-controlled studies for adults and safety and pharmacokinetic studies performed in pediatric and adolescent patients [*see Dosage and Administration (2), Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.3)*]. The safety and effectiveness of NEXIUM for other pediatric uses have not been established.

Erosive esophagitis due to acid-mediated GERD in infants 1 month to less than one year of age

Use of NEXIUM in pediatric patients 1 month to less than 1 year of age for treatment (up to 6 weeks) of erosive esophagitis due to acid-mediated GERD is supported by extrapolation of results from adequate and well-controlled studies for adults and safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic studies performed in pediatric patients [*see Dosage and Administration (2), Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.3)*].

Symptomatic GERD in infants 1 month to less than one year of age

There was no statistically significant difference between NEXIUM and placebo in the rate of discontinuation due to symptom worsening in a multicenter, randomized, double-blind, controlled, treatment-withdrawal study of 98 patients ages 1 to 11 months, inclusive. Patients were enrolled if they had either a clinical diagnosis of suspected GERD, symptomatic GERD, or endoscopically proven GERD. Twenty of 98 enrolled patients underwent endoscopy, and 6 patients were found to have erosive esophagitis on endoscopy at baseline. All patients received NEXIUM Delayed-Release Oral Suspension once daily during a two-week, open-label phase of the study.

There were 80 patients who attained a pre-specified level of symptom improvement and who entered the double-blind phase, in which they were randomized in equal proportions to receive NEXIUM or placebo for the next four weeks. Efficacy was assessed by observing the time from randomization to study discontinuation due to symptom worsening during the four-week, treatment-withdrawal phase.

The following pharmacokinetic and pharmacodynamic information was obtained in pediatric patients with GERD aged birth to less than one year of age. In infants (1 to 11 months old, inclusive) given NEXIUM 1 mg/kg once daily, the percent time with intragastric pH > 4 increased from 29% at baseline to 69% on Day 7, which is similar to the pharmacodynamic effect in adults [*see Clinical Pharmacology (12.2)*]. Apparent clearance (CL/F) increases with age in pediatric patients from birth to 2 years of age.

Neonates 0 to 1 month of age

Following administration of oral NEXIUM in neonates the geometric mean (range) for the apparent clearance (CL/F) was 0.55 L/h/kg (0.25-1.6 L/h/kg).

The safety and effectiveness of NEXIUM in neonates have not been established.

Juvenile Animal Data

In a juvenile rat toxicity study, esomeprazole was administered with both magnesium and strontium salts at oral doses about 34 to 68 times a daily human dose of 40 mg based on body surface area. Increases in death were seen at the high dose, and at all doses of esomeprazole, there were decreases in body weight, body weight gain, femur weight and femur length, and decreases in overall growth [*see Nonclinical Toxicology (13.2)*].

8.5 Geriatric Use

Of the total number of patients who received NEXIUM in clinical trials, 1459 were 65 to 74 years of age and 354 patients were ≥ 75 years of age.

No overall differences in safety and efficacy were observed between the elderly and younger individuals, 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.

10 OVERDOSAGE

A single oral dose of esomeprazole at 510 mg/kg (about 124 times the human dose on a body surface area basis), was lethal to rats. The major signs of acute toxicity were reduced motor activity, changes in respiratory frequency, tremor, ataxia, and intermittent clonic convulsions.

The symptoms described in connection with deliberate NEXIUM overdose (limited experience of doses in excess of 240 mg/day) are transient. Single doses of 80 mg of esomeprazole were uneventful. Reports of overdosage with omeprazole in

humans may also be relevant. Doses ranged up to 2,400 mg (120 times the usual recommended clinical dose). Manifestations were variable, but included confusion, drowsiness, blurred vision, tachycardia, nausea, diaphoresis, flushing, headache, dry mouth, and other adverse reactions similar to those seen in normal clinical experience (see omeprazole package insert - *Adverse Reactions*). No specific antidote for esomeprazole is known. Since esomeprazole is extensively protein bound, it is not expected to be removed by dialysis. In the event of overdose, treatment should be symptomatic and supportive.

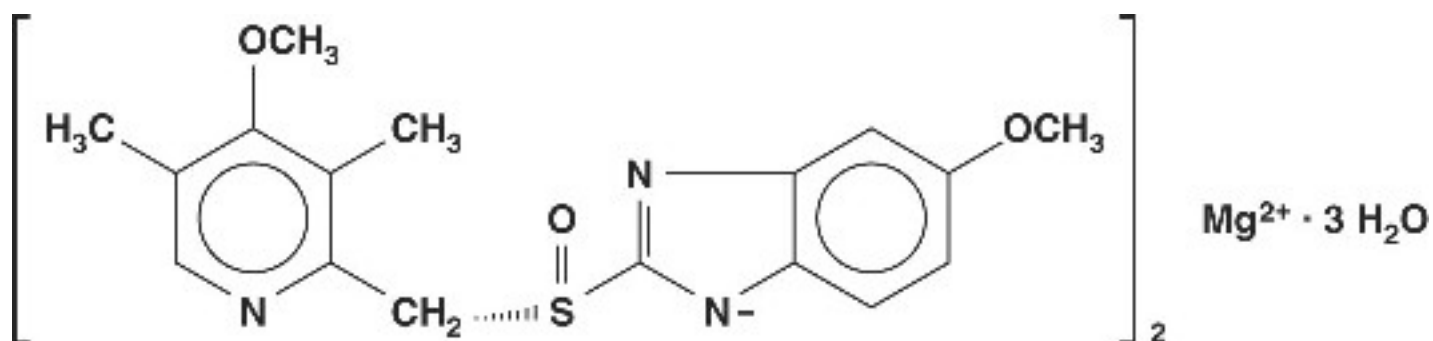
As with the management of any overdose, the possibility of multiple drug ingestion should be considered. For current information on treatment of any drug overdose contact a Poison Control Center at 1-800-222-1222.

11 DESCRIPTION

The active ingredient in the proton pump inhibitor NEXIUM® (esomeprazole magnesium) Delayed-Release Capsules for oral administration and NEXIUM (esomeprazole magnesium) For Delayed-Release Oral Suspension is bis(5-methoxy-2-[(S)-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole-1-yl) magnesium trihydrate.

Esomeprazole is the S-isomer of omeprazole, which is a mixture of the S- and R- isomers. (Initial U.S. approval of esomeprazole magnesium: 2001). Its molecular formula is $(C_{17}H_{18}N_3O_3S)_2Mg \cdot 3 H_2O$ with molecular weight of 767.2 as a trihydrate and 713.1 on an anhydrous basis. The structural formula is:

Figure 1



The magnesium salt is a white to slightly colored crystalline powder. It contains 3 moles of water of solvation and is slightly soluble in water. The stability of esomeprazole magnesium is a function of pH; it rapidly degrades in acidic media, but it has acceptable stability under alkaline conditions. At pH 6.8 (buffer), the half-life of the magnesium salt is about 19 hours at 25°C and about 8 hours at 37°C.

NEXIUM is supplied in delayed-release capsules and in packets for a delayed-release oral suspension. Each delayed-release capsule contains 20 mg, or 40 mg of esomeprazole (present as 22.3 mg, or 44.5 mg esomeprazole magnesium trihydrate) in the form of enteric-coated granules with the following inactive ingredients: glyceryl monostearate 40-55, hydroxypropyl cellulose, hypromellose, magnesium stearate, methacrylic acid copolymer type C, polysorbate 80, sugar spheres, talc, and triethyl citrate. The capsule shells have the following inactive ingredients: gelatin, FD&C Blue #1, FD&C Red #40, D&C Red #28, titanium dioxide, shellac, ethyl alcohol, isopropyl alcohol, n-butyl alcohol, propylene glycol, sodium hydroxide, polyvinyl pyrrolidone, and D&C Yellow #10.

Each packet of NEXIUM For Delayed-Release Oral Suspension contains 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, or 40 mg of esomeprazole, in the form of the same enteric-coated granules used in NEXIUM Delayed-Release Capsules, and also inactive granules. The inactive granules are composed of the following ingredients: dextrose, xanthan gum, crospovidone, citric acid, iron oxide, and hydroxypropyl cellulose. The esomeprazole granules and inactive granules are constituted with water to form a suspension and are given by oral, nasogastric, or gastric administration.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Esomeprazole is a proton pump inhibitor that suppresses gastric acid secretion by specific inhibition of the H^+/K^+ -ATPase in the gastric parietal cell. The S- and R-isomers of omeprazole are protonated and converted in the acidic compartment of the parietal cell forming the active inhibitor, the achiral sulphenamide. By acting specifically on the proton pump, esomeprazole blocks the final step in acid production, thus reducing gastric acidity. This effect is dose-related up to a daily dose of 20 to 40 mg and leads to inhibition of gastric acid secretion.

12.2 Pharmacodynamics

Antisecretory Activity

The effect of NEXIUM on intragastric pH was determined in patients with symptomatic gastroesophageal reflux disease in two separate studies. In the first study of 36 patients, NEXIUM 40 mg and 20 mg capsules were administered over 5 days. The results are shown in the Table 3:

Table 3: Effect on Intragastric pH on Day 5 (N=36)

Parameter	NEXIUM 40 mg	NEXIUM 20 mg
% Time Gastric pH >4 ¹ (Hours)	70% ² (16.8 h)	53% (12.7 h)
Coefficient of variation	26%	37%
Median 24 Hour pH	4.9 ²	4.1
Coefficient of variation	16%	27%

¹. Gastric pH was measured over a 24-hour period

². $p < 0.01$ NEXIUM 40 mg vs. NEXIUM 20 mg

In a second study, the effect on intragastric pH of NEXIUM 40 mg administered once daily over a five day period was similar to the first study, (% time with pH > 4 was 68% or 16.3 hours).

Serum Gastrin Effects

The effect of NEXIUM on serum gastrin concentrations was evaluated in approximately 2,700 patients in clinical trials up to 8 weeks and in over 1,300 patients for up to 6 to 12 months. The mean fasting gastrin level increased in a dose-related manner. This increase reached a plateau within two to three months of therapy and returned to baseline levels within four weeks after discontinuation of therapy.

Increased gastrin causes enterochromaffin-like cell hyperplasia and increased serum Chromogranin A (CgA) levels. The increased CgA levels may cause false positive results in diagnostic investigations for neuroendocrine tumors. Healthcare providers should temporarily stop esomeprazole treatment at least 14 days before assessing CgA levels and consider repeating the test if initial CgA levels are high.

Enterochromaffin-like (ECL) Cell Effects

In 24-month carcinogenicity studies of omeprazole in rats, a dose-related significant occurrence of gastric ECL cell carcinoid tumors and ECL cell hyperplasia was observed in both male and female animals [see [Nonclinical Toxicology \(13.1\)](#)]. Carcinoid tumors have also been observed in rats subjected to fundectomy or long-term treatment with other proton pump inhibitors or high doses of H_2 -receptor antagonists.

Human gastric biopsy specimens have been obtained from more than 3,000 patients (both children and adults) treated with omeprazole in long-term clinical trials. The incidence of ECL cell hyperplasia in these studies increased with time; however, no case of ECL cell carcinoids, dysplasia, or neoplasia has been found in these patients.

In over 1,000 patients treated with NEXIUM (10, 20 or 40 mg/day) up to 6 to 12 months, the prevalence of ECL cell hyperplasia increased with time and dose. No patient developed ECL cell carcinoids, dysplasia, or neoplasia in the gastric mucosa.

Endocrine Effects

NEXIUM had no effect on thyroid function when given in oral doses of 20 or 40 mg for 4 weeks. Other effects of NEXIUM on the endocrine system were assessed using omeprazole studies. Omeprazole given in oral doses of 30 or 40 mg for 2 to 4 weeks had no effect on carbohydrate metabolism, circulating levels of parathyroid hormone, cortisol, estradiol, testosterone, prolactin, cholecystokinin, or secretin.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

NEXIUM Delayed-Release Capsules and NEXIUM For Delayed-Release Oral Suspension contain a bioequivalent enteric-coated granule formulation of esomeprazole magnesium. Bioequivalency is based on a single dose (40 mg) study in 94 healthy male and female volunteers under fasting condition. After oral administration, peak plasma levels ($C_{\max}$) occur at approximately 1.5 hours ($T_{\max}$). The $C_{\max}$ increases proportionally when the dose is increased, and there is a three-fold increase in the area under the plasma concentration-time curve (AUC) from 20 to 40 mg. At repeated once-daily dosing with 40 mg, the systemic bioavailability is approximately 90% compared to 64% after a single dose of 40 mg. The mean exposure (AUC) to esomeprazole increases from 4.32 $\mu\text{mol}\cdot\text{hr}/\text{L}$ on Day 1 to 11.2 $\mu\text{mol}\cdot\text{hr}/\text{L}$ on Day 5 after 40 mg once daily dosing.

The AUC after administration of a single 40 mg dose of NEXIUM is decreased by 43% to 53% after food intake compared to fasting conditions. NEXIUM should be taken at least one hour before meals.

The pharmacokinetic profile of NEXIUM was determined in 36 patients with symptomatic gastroesophageal reflux disease following repeated once daily administration of 20 mg and 40 mg capsules of NEXIUM over a period of five days. The results are shown in the Table 4:

Table 4: Pharmacokinetic Parameters of NEXIUM on Day 5 Following Oral Dosing for 5 Days

Parameter ¹ (CV)	NEXIUM 40 mg	NEXIUM 20 mg
AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h}/\text{L}$)	12.6 (42%)	4.2 (59%)
$C_{\max}$ ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	4.7 (37%)	2.1 (45%)
$T_{\max}$ (h)	1.6	1.6
$t_{1/2}$ (h)	1.5	1.2

¹. Values represent the geometric mean, except the $T_{\max}$, which is the arithmetic mean; CV = Coefficient of variation

Distribution

Esomeprazole is 97% bound to plasma proteins. Plasma protein binding is constant over the concentration range of 2 to 20 $\mu\text{mol}/\text{L}$. The apparent volume of distribution at steady state in healthy volunteers is approximately 16 L.

Elimination

Metabolism

Esomeprazole is extensively metabolized in the liver by the cytochrome P450 (CYP) enzyme system. The metabolites of esomeprazole lack antisecretory activity. The major part of esomeprazole's metabolism is dependent upon the CYP2C19 isoenzyme, which forms the hydroxy and desmethyl metabolites. The remaining amount is dependent on CYP3A4 which forms the sulphone metabolite. CYP2C19 isoenzyme exhibits polymorphism in the metabolism of esomeprazole, since

some 3% of Caucasians and 15 to 20% of Asians lack CYP2C19 and are termed Poor Metabolizers. At steady state, the ratio of AUC in Poor Metabolizers to AUC in the rest of the population (Extensive Metabolizers) is approximately 2.

Following administration of equimolar doses, the S- and R-isomers are metabolized differently by the liver, resulting in higher plasma levels of the S- than of the R-isomer.

Excretion

The plasma elimination half-life of esomeprazole is approximately 1 to 1.5 hours. Less than 1% of parent drug is excreted in the urine. Approximately 80% of an oral dose of esomeprazole is excreted as inactive metabolites in the urine, and the remainder is found as inactive metabolites in the feces.

Combination Therapy with Antimicrobials

Esomeprazole magnesium 40 mg once daily was given in combination with clarithromycin 500 mg twice daily and amoxicillin 1000 mg twice daily for 7 days to 17 healthy male and female subjects. The mean steady state AUC and C_{max} of esomeprazole increased by 70% and 18%, respectively during triple combination therapy compared to treatment with esomeprazole alone. The observed increase in esomeprazole exposure during co-administration with clarithromycin and amoxicillin is not expected to produce significant safety concerns.

The pharmacokinetic parameters for clarithromycin and amoxicillin were similar during triple combination therapy and administration of each drug alone. However, the mean AUC and C_{max} for 14-hydroxycarithromycin increased by 19% and 22%, respectively, during triple combination therapy compared to treatment with clarithromycin alone. This increase in exposure to 14-hydroxycarithromycin is not considered to be clinically significant.

Concomitant Use with Clopidogrel

Results from a crossover study in healthy subjects have shown a pharmacokinetic interaction between clopidogrel (300 mg loading dose/75 mg daily maintenance dose) and esomeprazole (40 mg p.o. once daily) when co-administered for 30 days. Exposure to the active metabolite of clopidogrel was reduced by 35% to 40% over this time period.

Pharmacodynamic parameters were also measured and demonstrated that the change in inhibition of platelet aggregation was related to the change in the exposure to clopidogrel active metabolite.

Concomitant Use with Mycophenolate Mofetil

Administration of omeprazole 20 mg twice daily for 4 days and a single 1000 mg dose of MMF approximately one hour after the last dose of omeprazole to 12 healthy subjects in a cross-over study resulted in a 52% reduction in the C_{max} and 23% reduction in the AUC of MPA.

Specific Populations

Age: Geriatric Population

The AUC and C_{max} values were slightly higher (25% and 18%, respectively) in the elderly as compared to younger subjects at steady state. Dosage adjustment based on age is not necessary.

Age: Pediatric Population

1 to 11 Month of Age

The pharmacokinetic parameters following repeated dose administration of 1.0 mg/kg esomeprazole in 1 to 11 month old infants are summarized in Table 5.

Table 5: Summary of PK Parameters in 1 Month to < 1 Year Olds with GERD Following 7/8 Days of Once-Daily Oral Esomeprazole Treatment

	1 month to < 1 year
Parameter	1.0 mg/kg
AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$) (n=7) ¹	3.51
C _{ss,max} ($\mu\text{mol/L}$) (n=15) ¹	0.87
t _{1/2} (hours) (n=8) ¹	0.93
t _{max} (hours) (n=15) ²	3.0

1. Geometric mean

2. Median

Subsequent pharmacokinetic simulation analyses showed that a dosage regimen of 2.5 mg once-daily for pediatric patients with body weight 3 to 5 kg, 5.0 mg once-daily for >5 to 7.5 kg and 10 mg once-daily for >7.5 to 12 kg would achieve comparable steady-state plasma exposures (AUC) to that observed after 10 mg in 1 to 11 year olds, and 20 mg in 12 to 18 year-olds as well as adults.

1 to 11 Years of Age

The pharmacokinetics of esomeprazole were studied in pediatric patients with GERD aged 1 to 11 years. Following once daily dosing for 5 days, the total exposure (AUC) for the 10 mg dose in patients aged 6 to 11 years was similar to that seen with the 20 mg dose in adults and adolescents aged 12 to 17 years. The total exposure for the 10 mg dose in patients aged 1 to 5 years was approximately 30% higher than the 10 mg dose in patients aged 6 to 11 years. The total exposure for the 20 mg dose in patients aged 6 to 11 years was higher than that observed with the 20 mg dose in 12 to 17 year-olds and adults, but lower than that observed with the 40 mg dose in 12 to 17 year-olds and adults. See Table 6.

Table 6: Summary of PK Parameters in 1 to 11 Year Olds with GERD following 5 Days of Once-Daily Oral Esomeprazole Treatment

	1 to 5 Year Olds	6 to 11 Year Olds	
Parameter	10 mg (N=8)	10 mg (N=7)	20 mg (N=6)
AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$) ¹	4.83	3.70	6.28
C _{max} ($\mu\text{mol/L}$) ¹	2.98	1.77	3.73
t _{max} (h) ²	1.44	1.79	1.75
t _{1/2,z} (h) ¹	0.74	0.88	0.73
Cl/F (L/h) ¹	5.99	7.84	9.22

1. Geometric mean

2. Arithmetic mean

12 to 17 Years of Age

The pharmacokinetics of NEXIUM were studied in 28 adolescent patients with GERD aged 12 to 17 years inclusive, in a single center study. Patients were randomized to receive NEXIUM 20 mg or 40 mg once daily for 8 days. Mean C_{max} and AUC values of esomeprazole were not affected by body weight or age; and more than dose-proportional increases in mean C_{max} and AUC values were observed between the two dose groups in the study. Overall, NEXIUM pharmacokinetics in adolescent patients aged 12 to 17 years were similar to those observed in adult patients with symptomatic GERD. See Table 7.

Table 7: Comparison of PK Parameters in 12 to 17 Year Olds with GERD and Adults with Symptomatic GERD Following the Repeated Daily Oral Dose Administration of Esomeprazole¹

12 to 17 Year Olds (N=28)		Adults (N=36)	
20 mg	40 mg	20 mg	40 mg

AUC (μmol·h/L)	3.65	13.86	4.2	12.6
C _{max} (μmol/L)	1.45	5.13	2.1	4.7
t _{max} (h)	2.00	1.75	1.6	1.6
t _{1/2,z} (h)	0.82	1.22	1.2	1.5

Data presented are geometric means for AUC, C_{max} and t_{1/2,z}, and median value for t_{max}.

¹. Duration of treatment for 12 to 17 year olds and adults were 8 days and 5 days, respectively. Data were obtained from two independent studies.

Gender

The AUC and C_{max} values were slightly higher (13%) in females than in males at steady state. Dosage adjustment based on gender is not necessary.

Hepatic Insufficiency

The steady state pharmacokinetics of esomeprazole obtained after administration of 40 mg once daily to 4 patients each with mild (Child-Pugh Class A), moderate (Child-Pugh Class B), and severe (Child-Pugh Class C) liver insufficiency were compared to those obtained in 36 male and female GERD patients with normal liver function. In patients with mild and moderate hepatic insufficiency, the AUCs were within the range that could be expected in patients with normal liver function. In patients with severe hepatic insufficiency the AUCs were 2 to 3 times higher than in the patients with normal liver function. No dosage adjustment is recommended for patients with mild to moderate hepatic insufficiency (Child-Pugh Classes A and B). However, in patients with severe hepatic insufficiency (Child-Pugh Class C) a dose of 20 mg once daily should not be exceeded [see [Dosage and Administration \(2\)](#)].

Renal Insufficiency

The pharmacokinetics of NEXIUM in patients with renal impairment are not expected to be altered relative to healthy volunteers as less than 1% of esomeprazole is excreted unchanged in urine.

Other pharmacokinetic observations

Co-administration of oral contraceptives, diazepam, phenytoin, or quinidine did not seem to change the pharmacokinetic profile of esomeprazole.

Studies evaluating concomitant administration of esomeprazole and either naproxen (non-selective NSAID) or rofecoxib (COX-2 selective NSAID) did not identify any clinically relevant changes in the pharmacokinetic profiles of esomeprazole or these NSAIDs.

12.4 Microbiology

NEXIUM, amoxicillin, and clarithromycin triple therapy has been shown to be active against most strains of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) *in vitro* and in clinical infections [see [Indications and Usage \(1\)](#) and [Clinical Studies \(14\)](#)].

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

Pretreatment Resistance: Clarithromycin pretreatment resistance rate (MIC ≥ 1 mcg/mL) to *H. pylori* was 15% (66/445) at baseline in all treatment groups combined. A total of > 99% (394/395) of patients had *H. pylori* isolates that were considered to be susceptible (MIC ≤ 0.25 mcg/mL) to amoxicillin at baseline. One patient had a baseline *H. pylori* isolate with an amoxicillin MIC = 0.5 mcg/mL.

Clarithromycin Susceptibility Test Results and Clinical/Bacteriologic Outcomes: The baseline *H. pylori* clarithromycin susceptibility results and the *H. pylori* eradication results at the Day 38 visit are shown in the Table 8:

Table 8: Clarithromycin Susceptibility Test Results and Clinical/Bacteriological Outcomes¹ for Triple Therapy - (Esomeprazole magnesium 40 mg once daily/amoxicillin 1000 mg twice daily/clarithromycin 500 mg twice daily for 10 days)

Clarithromycin Pretreatment Results	<i>H. pylori</i> negative (Eradicated)	<i>H. pylori</i> positive (Not Eradicated) Post-treatment susceptibility results			
		S ²	I ²	R ²	No MIC
Susceptible ² 182	162	4	0	2	14
Intermediate ² 1	1	0	0	0	0
Resistant ² 29	13	1	0	13	2

¹ Includes only patients with pretreatment and post-treatment clarithromycin susceptibility test results

² Susceptible (S) MIC ≤ 0.25 mcg/mL, Intermediate (I) MIC = 0.5 mcg/mL, Resistant (R) MIC ≥ 1.0 mcg/mL

Patients not eradicated of *H. pylori* following NEXIUM/amoxicillin/clarithromycin triple therapy will likely have clarithromycin resistant *H. pylori* isolates. Therefore, clarithromycin susceptibility testing should be done, when possible. Patients with clarithromycin resistant *H. pylori* should not be re-treated with a clarithromycin-containing regimen.

Amoxicillin Susceptibility Test Results and Clinical/Bacteriological Outcomes:

In the NEXIUM/amoxicillin/clarithromycin clinical trials, 83% (176/212) of the patients in the NEXIUM/amoxicillin/clarithromycin treatment group who had pretreatment amoxicillin susceptible MICs (≤ 0.25 mcg/mL) were eradicated of *H. pylori*, and 17% (36/212) were not eradicated of *H. pylori*. Of the 36 patients who were not eradicated of *H. pylori* on triple therapy, 16 had no post-treatment susceptibility test results and 20 had post-treatment *H. pylori* isolates with amoxicillin susceptible MICs. Fifteen of the patients who were not eradicated of *H. pylori* on triple therapy also had post-treatment *H. pylori* isolates with clarithromycin resistant MICs. There were no patients with *H. pylori* isolates who developed treatment emergent resistance to amoxicillin.

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

Effects on Gastrointestinal Microbial Ecology: Decreased gastric acidity due to any means, including proton pump inhibitors, increases gastric counts of bacteria normally present in the gastrointestinal tract. Treatment with proton pump inhibitors may lead to slightly increased risk of gastrointestinal infections such as *Salmonella* and *Campylobacter* and possibly *Clostridium difficile* in hospitalized patients.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

The carcinogenic potential of NEXIUM was assessed using studies of omeprazole, of which esomeprazole is an enantiomer. In two 24-month oral carcinogenicity studies in rats, omeprazole at daily doses of 1.7, 3.4, 13.8, 44, and 140.8 mg/kg/day (about 0.4 to 34 times the human dose of 40 mg/day expressed on a body surface area basis) produced gastric ECL cell carcinoids in a dose-related manner in both male and female rats; the incidence of this effect was markedly higher in female rats, which had higher blood levels of omeprazole. Gastric carcinoids seldom occur in the untreated rat. In addition, ECL cell hyperplasia was present in all treated groups of both sexes. In one of these studies, female rats were treated with 13.8 mg omeprazole/kg/day (about 3.4 times the human dose of 40 mg/day on a body surface area basis) for 1 year, then followed for an additional year without the drug. No carcinoids were seen in these rats. An increased incidence of treatment-related ECL cell hyperplasia was observed at the end of 1 year (94% treated vs. 10% controls). By the second year the difference between treated and control rats was much smaller (46% vs. 26%) but still showed more hyperplasia in the treated group. Gastric adenocarcinoma was seen in one rat (2%). No similar tumor was seen in male or female rats treated for 2 years. For this strain of rat no similar tumor has been noted historically, but a finding involving only one

tumor is difficult to interpret. A 78-week mouse carcinogenicity study of omeprazole did not show increased tumor occurrence, but the study was not conclusive.

Esomeprazole was negative in the Ames mutation test, in the *in vivo* rat bone marrow cell chromosome aberration test, and the *in vivo* mouse micronucleus test. Esomeprazole, however, was positive in the *in vitro* human lymphocyte chromosome aberration test. Omeprazole was positive in the *in vitro* human lymphocyte chromosome aberration test, the *in vivo* mouse bone marrow cell chromosome aberration test, and the *in vivo* mouse micronucleus test.

The potential effects of esomeprazole on fertility and reproductive performance were assessed using omeprazole studies. Omeprazole at oral doses up to 138 mg/kg/day in rats (about 34 times the human dose of 40 mg/day on a body surface area basis) was found to have no effect on reproductive performance of parental animals.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Reproduction Studies

Reproduction studies have been performed in rats at oral doses up to 280 mg/kg/day (about 68 times an oral human dose of 40 mg on a body surface area basis) and in rabbits at oral doses up to 86 mg/kg/day (about 42 times an oral human dose of 40 mg on a body surface area basis) and have revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to esomeprazole [see [Use in Specific Populations \(8.1\)](#)].

Juvenile Animal Study

A 28-day toxicity study with a 14-day recovery phase was conducted in juvenile rats with esomeprazole magnesium at doses of 70 to 280 mg/kg/day (about 17 to 68 times a daily oral human dose of 40 mg on a body surface area basis). An increase in the number of deaths at the high dose of 280 mg/kg/day was observed when juvenile rats were administered esomeprazole magnesium from postnatal day 7 through postnatal day 35. In addition, doses equal to or greater than 140 mg/kg/day (about 34 times a daily oral human dose of 40 mg on a body surface area basis), produced treatment-related decreases in body weight (approximately 14%) and body weight gain, decreases in femur weight and femur length, and affected overall growth. Comparable findings described above have also been observed in this study with another esomeprazole salt, esomeprazole strontium, at equimolar doses of esomeprazole.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Healing of Erosive Esophagitis

The healing rates of NEXIUM 40 mg, NEXIUM 20 mg, and omeprazole 20 mg (the approved dose for this indication) were evaluated in patients with endoscopically diagnosed erosive esophagitis in four multicenter, double-blind, randomized studies. The healing rates at Weeks 4 and 8 were evaluated and are shown in the Table 9:

Table 9: Erosive Esophagitis Healing Rate (Life-Table Analysis)

Study	No. of Patients	Treatment Groups	Week 4	Week 8	Significance Level ¹
1	588	NEXIUM 20 mg	68.7%	90.6%	N.S.
	588	Omeprazole 20 mg	69.5%	88.3%	
2	654	NEXIUM 40 mg	75.9%	94.1%	p < 0.001
	656	NEXIUM 20 mg	70.5%	89.9%	p < 0.05
	650	Omeprazole 20 mg	64.7%	86.9%	
3	576	NEXIUM 40 mg	71.5%	92.2%	N.S.
	572	Omeprazole 20 mg	68.6%	89.8%	
4	1216	NEXIUM 40 mg	81.7%	93.7%	p < 0.001
	1209	Omeprazole 20 mg	68.7%	84.2%	

¹. log-rank test vs. omeprazole 20 mg

N.S. = not significant (p > 0.05)

In these same studies of patients with erosive esophagitis, sustained heartburn resolution and time to sustained heartburn resolution were evaluated and are shown in the Table 10:

Table 10: Sustained Resolution¹ of Heartburn (Erosive Esophagitis Patients)

Study	No. of Patients	Treatment Groups	Cumulative Percent ² with Sustained Resolution		Significance Level ³
			Day 14	Day 28	
1	573	NEXIUM 20 mg	64.3%	72.7%	N.S.
	555	Omeprazole 20 mg	64.1%	70.9%	
2	621	NEXIUM 40 mg	64.8%	74.2%	p <0.001
	620	NEXIUM 20 mg	62.9%	70.1%	N.S.
	626	Omeprazole 20 mg	56.5%	66.6%	
3	568	NEXIUM 40 mg	65.4%	73.9%	N.S.
	551	Omeprazole 20 mg	65.5%	73.1%	
4	1187	NEXIUM 40 mg	67.6%	75.1%	p <0.001
	1188	Omeprazole 20 mg	62.5%	70.8%	

¹. Defined as 7 consecutive days with no heartburn reported in daily patient diary.

². Defined as the cumulative proportion of patients who have reached the start of sustained resolution.

³. log-rank test vs. omeprazole 20 mg.

N.S. = not significant (p > 0.05)

In these four studies, the range of median days to the start of sustained resolution (defined as 7 consecutive days with no heartburn) was 5 days for NEXIUM 40 mg, 7 to 8 days for NEXIUM 20 mg and 7 to 9 days for omeprazole 20 mg.

There are no comparisons of 40 mg of NEXIUM with 40 mg of omeprazole in clinical trials assessing either healing or symptomatic relief of erosive esophagitis.

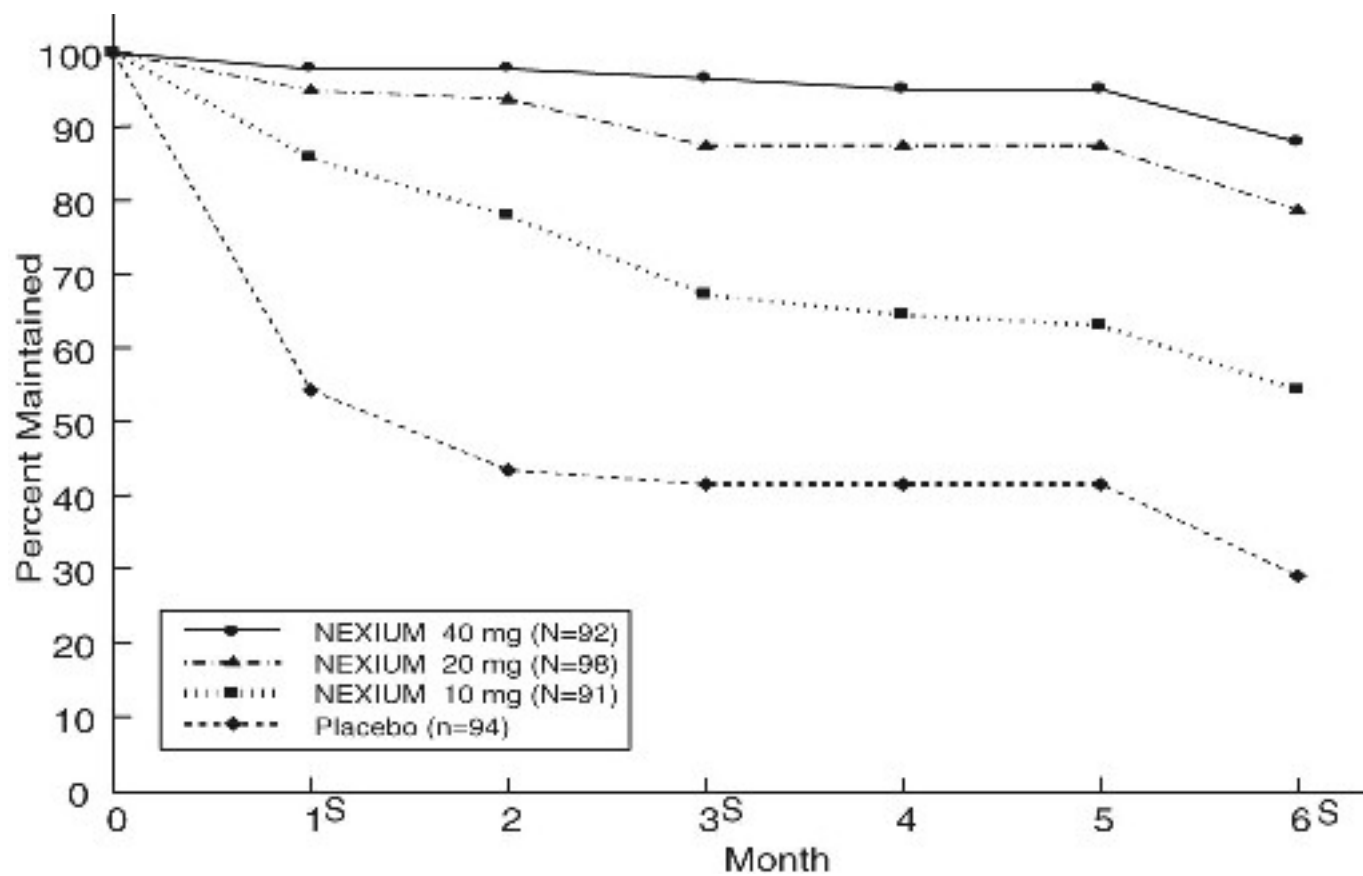
Long-Term Maintenance of Healing of Erosive Esophagitis

Two multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled 4-arm trials were conducted in patients with endoscopically confirmed, healed erosive esophagitis to evaluate NEXIUM 40 mg (n=174), 20 mg (n=180), 10 mg (n=168) or placebo (n=171) once daily over six months of treatment.

No additional clinical benefit was seen with NEXIUM 40 mg over NEXIUM 20 mg.

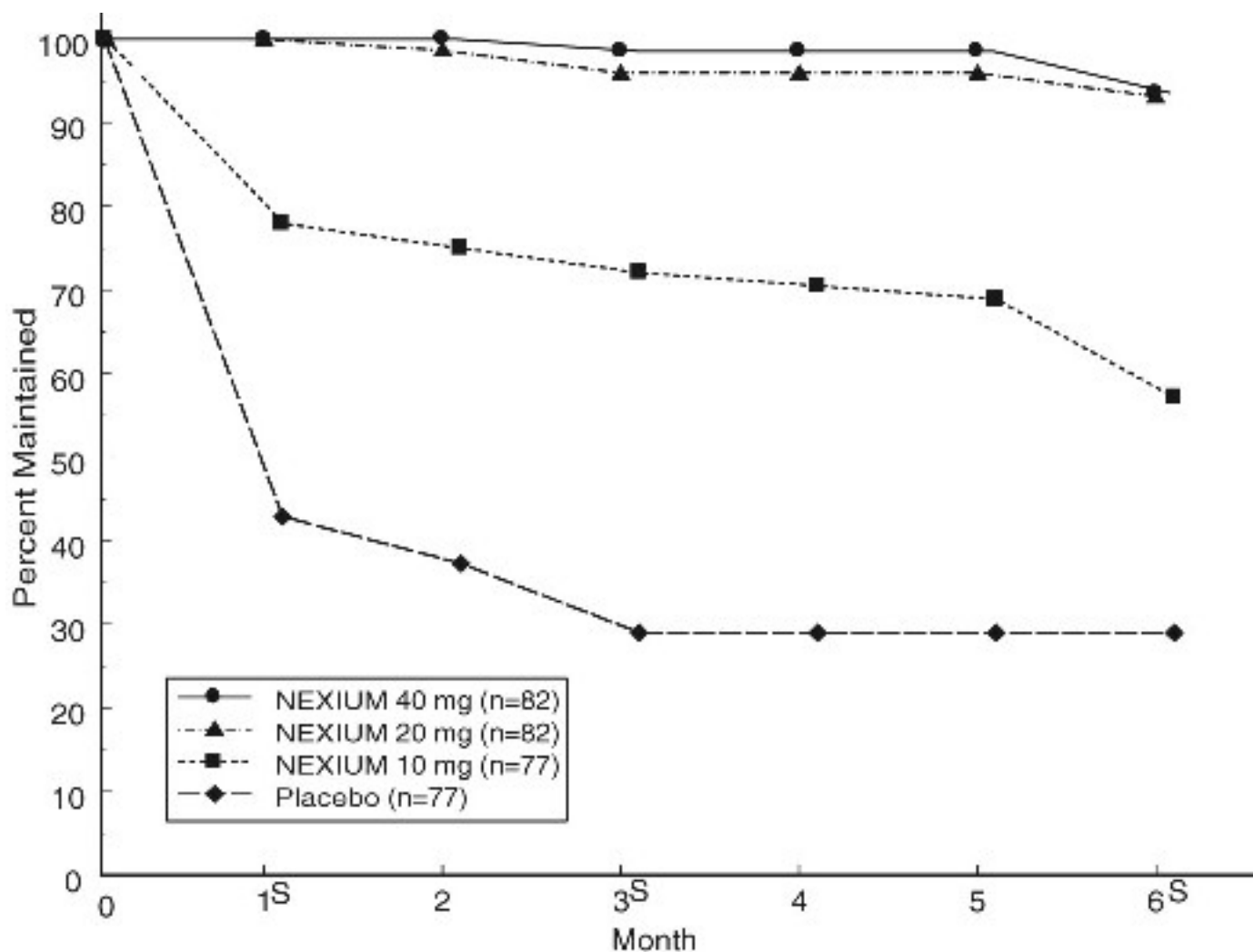
The percentages of patients that maintained healing of erosive esophagitis at the various time points are shown in the Figures 2 and 3:

Figure 2: Maintenance of Healing Rates by Month (Study 177)



s= scheduled visit

Figure 3: Maintenance of Healing Rates by Month (Study 178)



s= scheduled visit

Patients remained in remission significantly longer and the number of recurrences of erosive esophagitis was significantly less in patients treated with NEXIUM compared to placebo.

In both studies, the proportion of patients on NEXIUM who remained in remission and were free of heartburn and other GERD symptoms was well differentiated from placebo.

In a third multicenter open label study of 808 patients treated for 12 months with NEXIUM 40 mg, the percentage of patients that maintained healing of erosive esophagitis was 93.7% for six months and 89.4% for one year.

14.2 Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)

Two multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies were conducted in a total of 717 patients comparing four weeks of treatment with NEXIUM 20 mg or 40 mg once daily versus placebo for resolution of GERD symptoms. Patients had ≥ 6 -month history of heartburn episodes, no erosive esophagitis by endoscopy, and heartburn on at least four of the seven days immediately preceding randomization.

The percentage of patients that were symptom-free of heartburn was significantly higher in the NEXIUM groups compared to placebo at all follow-up visits (Weeks 1, 2, and 4).

No additional clinical benefit was seen with NEXIUM 40 mg over NEXIUM 20 mg.

The percent of patients symptom-free of heartburn by day are shown in the Figures 4 and 5:

Figure 4: Percent of Patients Symptom-Free of Heartburn by Day (Study 225)

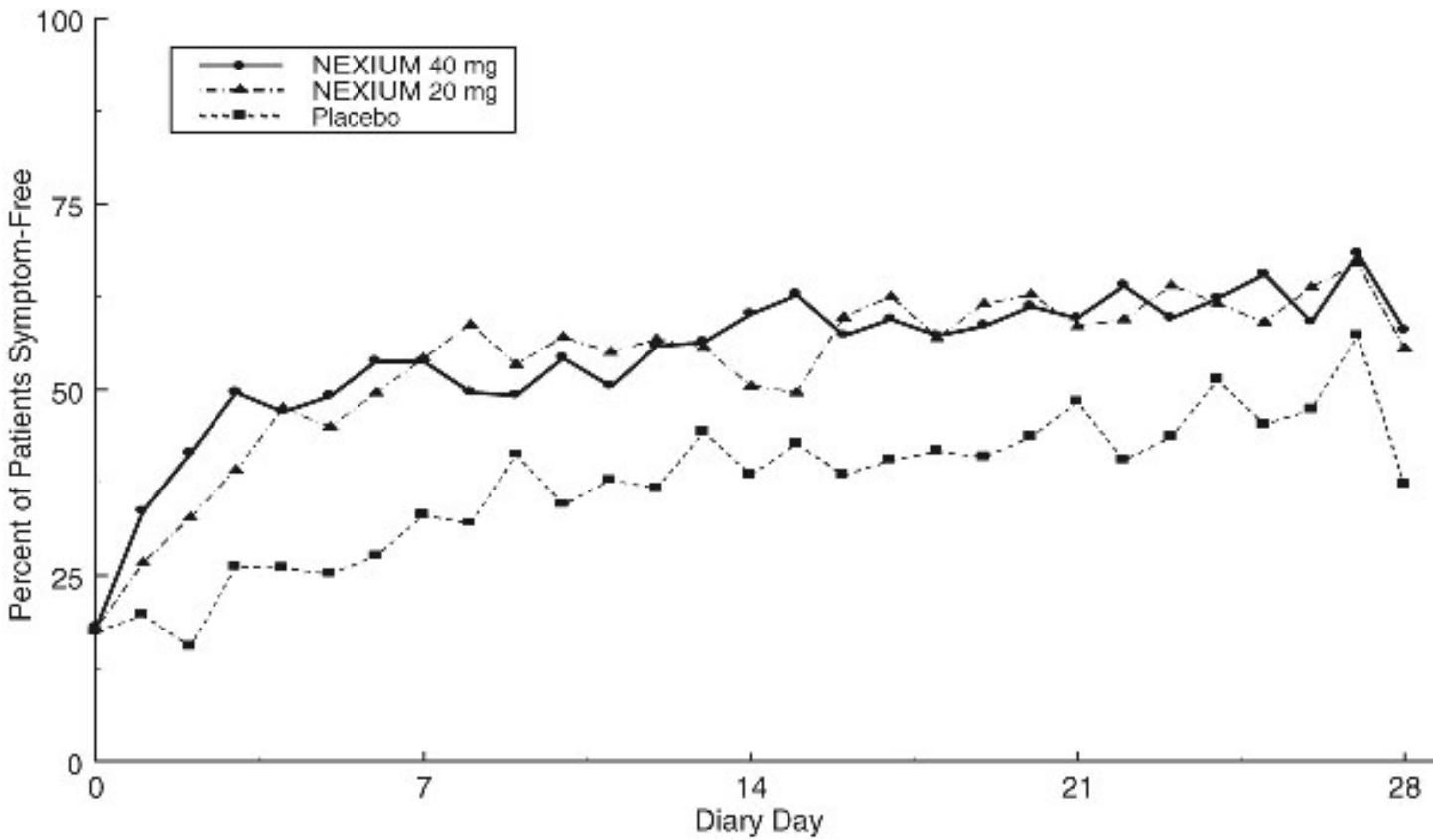
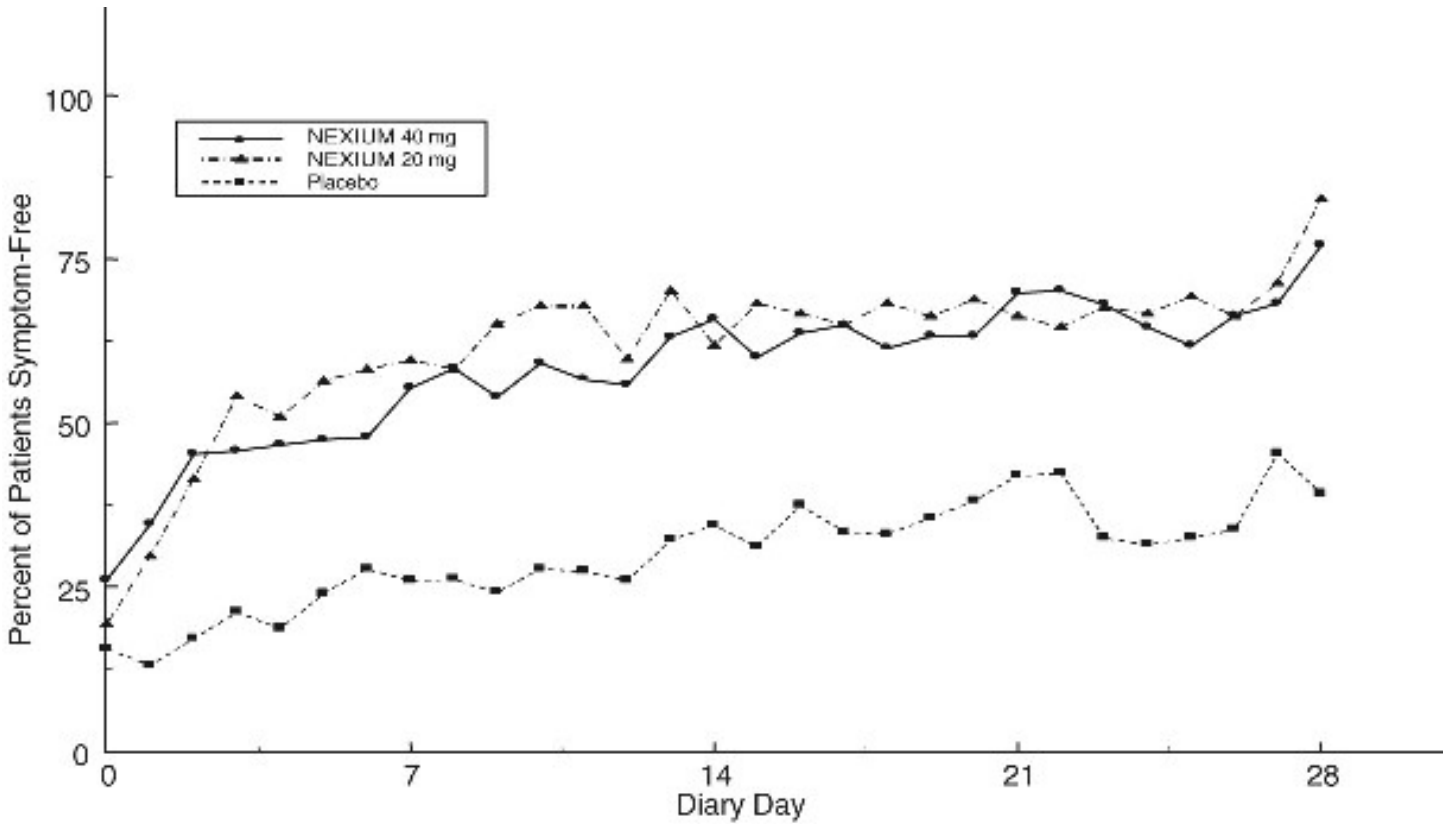


Figure 5: Percent of Patients Symptom-Free of Heartburn by Day (Study 226)



In three European symptomatic GERD trials, NEXIUM 20 mg and 40 mg and omeprazole 20 mg were evaluated. No significant treatment related differences were seen.

14.3 Pediatric Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)

1 to 11 Years of Age

In a multicenter, parallel-group study, 109 pediatric patients with a history of endoscopically-proven GERD (1 to 11 years of age; 53 female; 89 Caucasian, 19 Black, 1 Other) were treated with NEXIUM once daily for up to 8 weeks to evaluate safety and tolerability. Dosing by patient weight was as follows:

weight < 20 kg: once daily treatment with NEXIUM 5 mg or 10 mg

weight ≥ 20 kg: once daily treatment with NEXIUM 10 mg or 20 mg

Patients were endoscopically characterized as to the presence or absence of erosive esophagitis.

Of the 109 patients, 53 had erosive esophagitis at baseline (51 had mild, 1 moderate, and 1 severe esophagitis). Although most of the patients who had a follow up endoscopy at the end of 8 weeks of treatment healed, spontaneous healing cannot be ruled out because these patients had low grade erosive esophagitis prior to treatment, and the trial did not include a concomitant control.

12 to 17 Years of Age

In a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study, 149 adolescent patients (12 to 17 years of age; 89 female; 124 Caucasian, 15 Black, 10 Other) with clinically diagnosed GERD were treated with either NEXIUM 20 mg or NEXIUM 40 mg once daily for up to 8 weeks to evaluate safety and tolerability. Patients were not endoscopically characterized as to the presence or absence of erosive esophagitis.

14.4 Risk Reduction of NSAID-Associated Gastric Ulcer

Two multicenter, double-blind, placebo-controlled studies were conducted in patients at risk of developing gastric and/or duodenal ulcers associated with continuous use of non-selective and COX-2 selective NSAIDs. A total of 1429 patients were randomized across the 2 studies. Patients ranged in age from 19 to 89 (median age 66.0 years) with 70.7% female, 29.3% male, 82.9% Caucasian, 5.5% Black, 3.7% Asian, and 8.0% Others. At baseline, the patients in these studies were endoscopically confirmed not to have ulcers but were determined to be at risk for ulcer occurrence due to their age (≥60 years) and/or history of a documented gastric or duodenal ulcer within the past 5 years. Patients receiving NSAIDs and treated with NEXIUM 20 mg or 40 mg once-a-day experienced significant reduction in gastric ulcer occurrences relative to placebo treatment at 26 weeks. See Table 11. No additional benefit was seen with NEXIUM 40 mg over NEXIUM 20 mg. These studies did not demonstrate significant reduction in the development of NSAID-associated duodenal ulcer due to the low incidence.

Table 11: Cumulative Percentage of Patients without Gastric Ulcers at 26 Weeks

Study	No. of Patients	Treatment Group	% of Patients Remaining Gastric Ulcer Free ¹
1	191	NEXIUM 20 mg	95.4
	194	NEXIUM 40 mg	96.7
	184	Placebo	88.2
2	267	NEXIUM 20 mg	94.7
	271	NEXIUM 40 mg	95.3
	257	Placebo	83.3

¹. %= Life Table Estimate. Significant difference from placebo (p<0.01).

14.5 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) Eradication in Patients with Duodenal Ulcer Disease

Triple Therapy (NEXIUM/amoxicillin/clarithromycin): Two multicenter, randomized, double-blind studies were conducted using a 10 day treatment regimen. The first study (191) compared NEXIUM 40 mg once daily in combination with amoxicillin 1000 mg twice daily and clarithromycin 500 mg twice daily to NEXIUM 40 mg once daily plus clarithromycin 500 mg twice daily. The second study (193) compared NEXIUM 40 mg once daily in combination with amoxicillin 1000 mg twice daily and clarithromycin 500 mg twice daily to NEXIUM 40 mg once daily. *H. pylori* eradication rates, defined as at least two negative tests and no positive tests from CLOtest[®], histology and/or culture, at 4 weeks post-therapy were significantly higher in the NEXIUM plus amoxicillin and clarithromycin group than in the NEXIUM plus clarithromycin or NEXIUM alone group. The results are shown in Table 12:

Table 12: *H. pylori* Eradication Rates at 4 Weeks after 10 Day Treatment Regimen % of Patients Cured [95% Confidence Interval] (Number of Patients)

Study	Treatment Group	Per-Protocol ¹	Intent-to-Treat ²
191	NEXIUM plus amoxicillin and clarithromycin	84% ³ [78, 89] (n=196)	77% ³ [71, 82] (n=233)
	NEXIUM plus clarithromycin	55% [48, 62] (n=187)	52% [45, 59] (n=215)
193	NEXIUM plus amoxicillin and clarithromycin	85% ⁴ [74, 93] (n=67)	78% ⁴ [67, 87] (n=74)
	NEXIUM	5% [0, 23] (n=22)	4% [0, 21] (n=24)

^{1.} Patients were included in the analysis if they had *H. pylori* infection documented at baseline, had at least one endoscopically verified duodenal ulcer ≥ 0.5 cm in diameter at baseline or had a documented history of duodenal ulcer disease within the past 5 years, and were not protocol violators. Patients who dropped out of the study due to an adverse reaction related to the study drug were included in the analysis as not *H. pylori* eradicated.

^{2.} Patients were included in the analysis if they had documented *H. pylori* infection at baseline, had at least one documented duodenal ulcer at baseline, or had a documented history of duodenal ulcer disease, and took at least one dose of study medication. All dropouts were included as not *H. pylori* eradicated.

^{3.} $p < 0.05$ compared to NEXIUM plus clarithromycin.

^{4.} $p < 0.05$ compared to NEXIUM alone.

The percentage of patients with a healed baseline duodenal ulcer by 4 weeks after the 10 day treatment regimen in the NEXIUM plus amoxicillin and clarithromycin group was 75% (n=156) and 57% (n=60) respectively, in the 191 and 193 studies (per-protocol analysis).

14.6 Pathological Hypersecretory Conditions Including Zollinger-Ellison Syndrome

In a multicenter, open-label dose-escalation study of 21 patients (15 males and 6 females, 18 Caucasian and 3 Black, mean age of 55.5 years) with pathological hypersecretory conditions, such as Zollinger-Ellison Syndrome, NEXIUM significantly inhibited gastric acid secretion. Initial dose was 40 mg twice daily in 19/21 patients and 80 mg twice daily in 2/21 patients. Total daily doses ranging from 80 mg to 240 mg for 12 months maintained gastric acid output below the target levels of 10 mEq/h in patients without prior gastric acid-reducing surgery and below 5 mEq/hr in patients with prior gastric acid-reducing surgery. At the Month 12 final visit, 18/20 (90%) patients had Basal Acid Output (BAO) under satisfactory control (median BAO = 0.17 mmol/hr). Of the 18 patients evaluated with a starting dose of 40 mg twice daily, 13 (72%) had their BAO controlled with the original dosing regimen at the final visit. See Table 13.

Table 13: Adequate Acid Suppression at Final Visit by Dose Regimen

NEXIUM dose at the Month 12 visit	BAO under adequate control at the Month 12 visit (N=20) ¹
40 mg twice daily	13/15
80 mg twice daily	4/4
80 mg three times daily	1/1

¹ One patient was not evaluated.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

NEXIUM Delayed-Release Capsules, 20 mg, are opaque, hard gelatin, amethyst colored capsules with two radial bars in yellow on the cap and NEXIUM 20 mg in yellow on the body. They are supplied as follows:

NDC 0186-5020-31 unit of use bottles of 30

NDC 0186-5020-54 bottles of 90

NDC 0186-5020-82 bottles of 1000

NEXIUM Delayed-Release Capsules, 40 mg, are opaque, hard gelatin, amethyst colored capsules with three radial bars in yellow on the cap and NEXIUM 40 mg in yellow on the body. They are supplied as follows:

NDC 0186-5040-31 unit of use bottles of 30

NDC 0186-5040-54 bottles of 90

NDC 0186-5040-82 bottles of 1000

NEXIUM For Delayed-Release Oral Suspension is supplied as a unit dose packet containing a fine yellow powder, consisting of white to pale brownish esomeprazole granules and pale yellow inactive granules. NEXIUM unit dose packets are supplied as follows:

NDC 0186-4025-01 unit dose packages of 30: 2.5 mg packets

NDC 0186-4050-01 unit dose packages of 30: 5 mg packets

NDC 0186-4010-01 unit dose packages of 30: 10 mg packets

NDC 0186-4020-01 unit dose packages of 30: 20 mg packets

NDC 0186-4040-01 unit dose packages of 30: 40 mg packets

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15 to 30°C (59 to 86°F). [See USP Controlled Room Temperature]. Keep NEXIUM Delayed-Release Capsules container tightly closed. Dispense in a tight container if the NEXIUM Delayed-Release Capsules product package is subdivided.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Adverse Reactions

Advise patients to report to their healthcare provider if they experience any signs or symptoms consistent with:

- Hypersensitivity Reactions [*see [Contraindications \(4\)](#)*]
- Acute Interstitial Nephritis [*see [Warnings and Precautions \(5.2\)](#)*]
- *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea [*see [Warnings and Precautions \(5.3\)](#)*]
- Bone Fracture [*see [Warnings and Precaution \(5.4\)](#)*]
- Cutaneous and Systemic Lupus Erythematosus [*see [Warnings and Precautions \(5.5\)](#)*]
- Cyanocobalamin (Vitamin B-12) Deficiency [*see [Warnings and Precautions \(5.7\)](#)*]
- Hypomagnesemia [*see [Warnings and Precautions \(5.8\)](#)*]

Drug Interactions

- Advise patients to let you know if they are taking, or begin taking, other medications, because NEXIUM can interfere with antiretroviral drugs and drugs that are affected by gastric pH changes [*see [Drug Interactions \(7.1\)](#)*].

Administration

- Let patients know that antacids may be used while taking NEXIUM.
- Advise patients to take NEXIUM at least one hour before a meal.
- For patients who are prescribed NEXIUM Delayed-Release Capsules, advise them not to chew or crush the capsules.
- Advise patients that, if they open NEXIUM Delayed-Release Capsules to mix the granules with food, the granules should only be mixed with applesauce. Use with other foods has not been evaluated and is not recommended.
- For patients who are advised to open the NEXIUM Delayed-Release Capsules before taking them or who are prescribed NEXIUM For Delayed-Release Oral Suspension, instruct them in the proper technique for administration [*see [Dosage and Administration \(2\)](#)*] and tell them to follow the dosing instructions in the PATIENT INFORMATION insert included in the package. Instruct patients to rinse the syringe with water after each use.
- For patients who are prescribed NEXIUM For Delayed-Release Oral Suspension and need to use more than one packet for their dose, instruct them regarding the correct amount of water to use when mixing their dose.

Distributed by:

AstraZeneca Pharmaceuticals LP

Wilmington, DE 19850

NEXIUM and the color purple as applied to the capsule are registered trademarks of the AstraZeneca group of companies.

©AstraZeneca 2016

MEDICATION GUIDE

NEXIUM® (nex-e-um)

(esomeprazole magnesium)

Delayed-Release Capsules

NEXIUM® (nex-e-um)

(esomeprazole magnesium)

**For Delayed-Release
Oral Suspension**

Read the Medication Guide that comes with NEXIUM before you start taking NEXIUM and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking with your doctor about your medical condition or your treatment.

What is the most important information I should know about NEXIUM?

NEXIUM may help your acid-related symptoms, but you could still have serious stomach problems. Talk with your doctor.

NEXIUM can cause serious side effects, including:

- **A type of kidney problem (acute interstitial nephritis).** Some people who take proton pump inhibitor (PPI) medicines, including NEXIUM, may develop a kidney problem called acute interstitial nephritis that can happen at any time during treatment with NEXIUM. Call your doctor if you have a decrease in the amount that you urinate or if you have blood in your urine.
- **Diarrhea.** NEXIUM may increase your risk of getting severe diarrhea. This diarrhea may be caused by an infection (*Clostridium difficile*) in your intestines. Call your doctor right away if you have watery stool, stomach pain, and fever that does not go away.
- **Bone fractures.** People who take multiple daily doses of PPI medicines for a long period of time (a year or longer) may have an increased risk of fractures of the hip, wrist, or spine. You should take NEXIUM exactly as prescribed, at the lowest dose possible for your treatment and for the shortest time needed. Talk to your doctor about your risk of bone fracture if you take NEXIUM.
- **Certain types of lupus erythematosus.** Lupus erythematosus is an autoimmune disorder (the body's immune cells attack other cells or organs in the body). Some people who take PPI medicines, including NEXIUM, may develop certain types of lupus erythematosus or have worsening of the lupus they already have. Call your doctor right away if you have new or worsening joint pain or a rash on your cheeks or arms that gets worse in the sun.

NEXIUM can have other serious side effects. See “**What are the possible side effects of NEXIUM?**”

What is NEXIUM?

NEXIUM is a prescription medicine called a proton pump inhibitor (PPI). NEXIUM reduces the amount of acid in your stomach.

NEXIUM is used in adults:

- for 4 to 8 weeks to treat the symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD). NEXIUM may also be prescribed to heal acid-related damage to the lining of the esophagus (erosive esophagitis), and to help continue this healing. GERD happens when acid in your stomach backs up into the tube (esophagus) that connects your mouth to your stomach. This may cause a burning feeling in your chest or throat, sour taste, or burping.
- for up to 6 months to reduce the risk of stomach ulcers in some people taking pain medicines called non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).
- to treat patients with a stomach infection (*Helicobacter pylori*), along with the antibiotics amoxicillin and clarithromycin.
- for the long-term treatment of conditions where your stomach makes too much acid, including Zollinger-Ellison Syndrome. Zollinger-Ellison Syndrome is a rare condition in which the stomach produces a more than normal amount of acid.

For children and adolescents 1 year to 17 years of age, NEXIUM may be prescribed for up to 8 weeks for short-term treatment of GERD.

In children ages 1 month to less than 1 year of age, NEXIUM is only used to treat GERD with acid-related damage to the esophagus (erosive esophagitis) for up to 6 weeks.

It is not known if NEXIUM is effective in children under 1 month of age.

Who should not take NEXIUM?

Do not take NEXIUM if you:

- are allergic to esomeprazole magnesium or any of the ingredients in NEXIUM. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in NEXIUM.
- are allergic to any other PPI medicine.

What should I tell my doctor before taking NEXIUM?

Before you take NEXIUM, tell your doctor if you:

- have been told that you have low magnesium levels in your blood.
- have liver problems.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if NEXIUM can harm your unborn baby.
- are breastfeeding or planning to breastfeed. NEXIUM may pass into your breast milk. Talk to your doctor about the best way to feed your baby if you take NEXIUM.

Tell your doctor about all of the medicines you take, including prescription and non-prescription drugs, vitamins and herbal supplements. NEXIUM may affect how other medicines work, and other medicines may affect how NEXIUM works.

Especially tell your doctor if you take:

- warfarin (Coumadin, Jantoven)
- ketoconazole (Nizoral)
- voriconazole (Vfend)
- atazanavir (Reyataz)
- nelfinavir (Viracept)
- saquinavir (Fortovase)
- products that contain iron
- digoxin (Lanoxin)
- St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)

- Rifampin (Rimactane, Rifater, Rifamate)
- cilostazol (Pletal)
- diazepam (Valium)
- tacrolimus (Prograf)
- erlotinib (Tarceva)
- methotrexate
- clopidogrel (Plavix)
- myophenolate mofetil (Cellcept)

How should I take NEXIUM?

- Take NEXIUM exactly as prescribed by your doctor.
- Do not change your dose or stop NEXIUM without talking to your doctor.
- Take NEXIUM at least 1 hour before a meal.
- Swallow NEXIUM capsules whole. **Never chew or crush NEXIUM.**
- If you have difficulty swallowing NEXIUM capsules, you may open the capsule and empty the contents into a tablespoon of applesauce. Do not crush or chew the granules. Be sure to swallow the applesauce right away. Do not store it for later use.
- If you forget to take a dose of NEXIUM, take it as soon as you remember. If it is almost time for your next dose, do not take the missed dose. Take the next dose on time. Do not take a double dose to make up for a missed dose.
- If you take too much NEXIUM, call your doctor or local poison control center right away, or go to the nearest hospital emergency room.
- See the “Instructions for Use” at the end of this Medication Guide for instructions how to take NEXIUM For Delayed-Release Oral Suspension, and how to mix and give NEXIUM Delayed-Release Capsules and NEXIUM For Delayed-Release Oral Suspension, through a nasogastric tube or gastric tube.

What are the possible side effects of NEXIUM?

NEXIUM can cause serious side effects, including:

- See “What is the most important information I should know about NEXIUM?”
- **Vitamin B-12 deficiency.** NEXIUM reduces the amount of acid in your stomach. Stomach acid is needed to absorb vitamin B-12 properly. Talk with your doctor about the possibility of vitamin B-12 deficiency if you have been on NEXIUM for a long time (more than 3 years).
- **Low magnesium levels in your body.** Low magnesium can happen in some people who take a PPI medicine for at least 3 months. If low magnesium levels happen, it is usually after a year of treatment.

You may or may not have symptoms of low magnesium. **Tell your doctor right away if you have any of these symptoms:**

- seizures
- dizziness
- abnormal or fast heart beat
- jitteriness
- jerking movements or shaking (tremors)
- muscle weakness
- spasms of the hands and feet
- cramps or muscle aches
- spasm of the voice box

Your doctor may check the level of magnesium in your body before you start taking NEXIUM or during treatment if you will be taking NEXIUM for a long period of time.

The most common side effects with NEXIUM may include:

- headache
- diarrhea
- nausea
- gas
- abdominal pain
- constipation
- dry mouth
- drowsiness

Other side effects:

Serious allergic reactions. Tell your doctor if you get any of the following symptoms with NEXIUM:

- rash
- face swelling
- throat tightness
- difficulty breathing

Your doctor may stop NEXIUM if these symptoms happen.

Tell your doctor if you have any side effects that bother you or that do not go away. These are not all the possible side effects with NEXIUM.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store NEXIUM?

- Store NEXIUM at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Keep the container of NEXIUM closed tightly.

Keep NEXIUM and all medicines out of the reach of children.

General information about NEXIUM

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use NEXIUM for a condition for which it was not prescribed. Do not give NEXIUM to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

This Medication Guide summarizes the most important information about NEXIUM. If you would like more information, talk with your doctor. You can ask your pharmacist or doctor for information about NEXIUM that is written for health professionals.

For more information, go to www.purplepill.com or call 1-800-463-9486.

What are the ingredients in NEXIUM?

Active ingredient: esomeprazole magnesium trihydrate

Inactive ingredients in NEXIUM Delayed-Release Capsules (including the capsule shells): glyceryl monostearate 40-55, hydroxypropyl cellulose, hypromellose, magnesium stearate, methacrylic acid copolymer type C, polysorbate 80, sugar spheres, talc, triethyl citrate, gelatin, FD&C Blue #1, FD&C Red #40, D&C Red #28, titanium dioxide, shellac, ethyl alcohol, isopropyl alcohol, n-butyl alcohol, propylene glycol, sodium hydroxide, polyvinyl pyrrolidone, and D&C Yellow #10.

Inactive granules in NEXIUM For Delayed-Release Oral Suspension: dextrose, xanthan gum, crospovidone, citric acid, iron oxide, and hydroxypropyl cellulose.

Instructions for Use

For instructions on taking Delayed-Release Capsules, see the section of this leaflet called “**How should I take NEXIUM?**”

Take NEXIUM For Delayed-Release Oral Suspension as follows:

- NEXIUM For Delayed-Release Oral Suspension comes in foil packets containing 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, or 40 mg strengths.
- You should use an oral syringe to measure the amount of water needed to mix your dose. Ask your pharmacist for an oral syringe.
- If your prescribed dose is 2.5 mg or 5 mg, add 5 mL of water to a container, then add the contents of a foil packet containing the dose prescribed by your doctor.
- If your prescribed dose is 10 mg, 20 mg, or 40 mg, add 15 mL of water to a container, then add the contents of a foil packet containing the dose prescribed by your doctor.
- If you or your child are instructed to use more than one foil packet for the prescribed dose, follow the mixing instructions provided by your pharmacist or doctor.
- Stir.
- Leave 2 to 3 minutes to thicken.
- Stir and take dose within 30 minutes. If not used within 30 minutes, throw away this dose and mix a new dose.
- If any medicine remains after drinking, add more water, stir, and take dose right away.
- For young children, you can give the dose with an oral syringe. Rinse the oral syringe with water after each use.

NEXIUM Delayed-Release Capsules and NEXIUM For Delayed-Release Oral Suspension may be given through a nasogastric tube (NG tube) or gastric tube, as prescribed by your doctor. Follow the instructions below:

NEXIUM Delayed-Release Capsules:

- Open the capsule and empty the granules into a 60 mL catheter tipped syringe. Mix with 50 mL of water. Use only a catheter tipped syringe to give NEXIUM through a NG tube.
- Replace the plunger and shake the syringe well for 15 seconds. Hold the syringe with the tip up and check for granules in the tip.
- Give the medicine right away.
- Do not give the granules if they have dissolved or have broken into pieces.
- Attach the syringe to the NG tube. Give the medicine in the syringe through the NG tube into the stomach.
- After giving the granules, flush the NG tube with more water.

NEXIUM For Delayed-Release Oral Suspension:

- NEXIUM For Delayed-Release Oral Suspension comes in foil packets containing 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, or 40 mg strengths.
- Use only a catheter tipped syringe to give NEXIUM through a NG tube or gastric tube.

- If your prescribed dose is 2.5 mg or 5 mg, add 5 mL of water to a catheter tipped syringe, then add the contents of a foil packet containing the dose prescribed by your doctor.
- If your prescribed dose is 10 mg, 20 mg, or 40 mg, add 15 mL of water to a catheter tipped syringe, then add the contents of a foil packet containing the dose prescribed by your doctor.
- Shake the syringe right away and then leave it for 2 to 3 minutes to thicken.
- Shake the syringe and give the medicine through the NG or gastric tube (French size 6 or larger) into the stomach within 30 minutes.
- Refill the syringe with the same amount of water (either 5 mL or 15 mL of water depending on your dose).
- Shake the syringe and flush any remaining medicine from the NG tube or gastric tube into the stomach.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

AstraZeneca Pharmaceuticals LP

Wilmington, DE 19850

Revised 10/2016

NEXIUM is a registered trademark of the AstraZeneca group of companies.

©2016 AstraZeneca Pharmaceuticals LP. All rights reserved

SUMMARY OF THE PRODUCT CHARACTERISTICS

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Nexium 20 mg gastro-resistant tablets

Nexium 40 mg gastro-resistant tablets

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

20 mg: Each gastro-resistant tablet contains 22.3 esomeprazole magnesium trihydrate equivalent to 20 mg esomeprazole.

40 mg: Each gastro-resistant tablet contains 44.5 esomeprazole magnesium trihydrate equivalent to 40 mg esomeprazole.

Excipients(s) with known effect

20 mg: Each gastro-resistant tablet contains 28 mg sucrose

40 mg: Each gastro-resistant tablet contains 30 mg sucrose

For the full list of excipients, see section 6.1.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Gastro-resistant tablet

20 mg: A light pink, oblong, biconvex, film-coated tablet engraved 20 mg on one side and A/EH on the other side.

40 mg: A pink, oblong, biconvex, film-coated tablet engraved 40 mg on one side and A/EI on the other side.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Nexium tablets are indicated in adults for:

Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)

- treatment of erosive reflux esophagitis
- long-term management of patients with healed esophagitis to prevent relapse
- symptomatic treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD)

In combination with appropriate antibacterial therapeutic regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* and

- healing of *Helicobacter pylori* associated duodenal ulcer and
- prevention of relapse of peptic ulcers in patients with *Helicobacter pylori* associated ulcers

Patients requiring continued NSAID therapy

- Healing of gastric ulcers associated with NSAID therapy.
- Prevention of gastric and duodenal ulcers associated with NSAID therapy, in patients at risk.

Prolonged treatment after i.v. induced prevention of rebleeding of peptic ulcers.

Treatment of Zollinger Ellison Syndrome

Nexium tablets are indicated in adolescents from the age of 12 years for: Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)

- treatment of erosive reflux esophagitis
- long-term management of patients with healed esophagitis to prevent relapse
- symptomatic treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD)

In combination with antibiotics in treatment of duodenal ulcer caused by *Helicobacter pylori*

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adults

Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)

- treatment of erosive reflux esophagitis
40 mg once daily for 4 weeks.
An additional 4 weeks treatment is recommended for patients in whom esophagitis has not healed or who have persistent symptoms.
- long-term management of patients with healed esophagitis to prevent relapse
20 mg once daily.
- symptomatic treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD)
20 mg once daily in patients without esophagitis. If symptom control has not been achieved after 4 weeks, the patient should be further investigated. Once symptoms have resolved, subsequent symptom control can be achieved using 20 mg once daily. An on demand regimen taking 20 mg once daily, when needed, can be used. In NSAID treated patients at risk of developing gastric and duodenal ulcers, subsequent symptom control using an on demand regimen is not recommended.

*In combination with appropriate antibacterial therapeutic regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* and*

- healing of *Helicobacter pylori* associated duodenal ulcer and
- prevention of relapse of peptic ulcers in patients with *Helicobacter pylori* associated ulcers.
20 mg Nexium with 1 g amoxicillin and 500 mg clarithromycin, all twice daily for 7 days.

Patients requiring continued NSAID therapy

- healing of gastric ulcers associated with NSAID therapy
The usual dose is 20 mg once daily. The treatment duration is 4-8 weeks.
- prevention of gastric and duodenal ulcers associated with NSAID therapy in patients at risk
20 mg once daily.

Prolonged treatment after i.v. induced prevention of rebleeding of peptic ulcers.

40 mg once daily for 4 weeks after i.v. induced prevention of rebleeding of peptic ulcers.

Treatment of Zollinger Ellison Syndrome

The recommended initial dosage is Nexium 40 mg twice daily. The dosage should then be individually adjusted and treatment continued as long as clinically indicated. Based on the clinical data available, the majority of patients can be controlled on doses between 80 to 160 mg esomeprazole daily. With doses above 80 mg daily, the dose should be divided and given twice daily.

Special Populations

Renal impairment

Dose adjustment is not required in patients with impaired renal function. Due to limited experience in patients with severe renal insufficiency, such patients should be treated with caution (see section 5.2).

Hepatic impairment

Dose adjustment is not required in patients with mild to moderate liver impairment. For patients with severe liver impairment, a maximum dose of 20 mg Nexium should not be exceeded (see section 5.2).

Elderly

Dose adjustment is not required in the elderly.

Paediatric population

Adolescents from the age of 12 years

Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)

- treatment of erosive reflux esophagitis
40 mg once daily for 4 weeks.
An additional 4 weeks treatment is recommended for patients in whom esophagitis has not healed or who have persistent symptoms.
- long-term management of patients with healed esophagitis to prevent relapse
20 mg once daily.
- symptomatic treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD)
20 mg once daily in patients without esophagitis. If symptom control has not been achieved after 4 weeks, the patient should be further investigated. Once symptoms have resolved, subsequent symptom control can be achieved using 20 mg once daily.

Treatment of duodenal ulcer caused by Helicobacter pylori

When selecting appropriate combination therapy, consideration should be given to official national, regional and local guidance regarding bacterial resistance, duration of treatment (most commonly 7 days but sometimes up to 14 days), and appropriate use of antibacterial agents. The treatment should be supervised by a specialist.

The posology recommendation is:

Weight	Posology
30 - 40 kg	Combination with two antibiotics: Nexium 20 mg, amoxicillin 750 mg and clarithromycin 7.5 mg/kg body weight are all administered together twice daily for one week.
> 40 kg	Combination with two antibiotics: Nexium 20 mg, amoxicillin 1 g and clarithromycin 500 mg are all administered together twice daily for one week.

Children below the age of 12 years

For posology in patients aged 1 to 11 reference is made to the Nexium sachet SmPC.

Method of administration

The tablets should be swallowed whole with liquid. The tablets should not be chewed or crushed. For patients who have difficulty in swallowing the tablets can also be dispersed in half a glass of non-carbonated water. No other liquids should be used as the enteric coating may be dissolved. Stir until the tablets disintegrate and drink the liquid with the pellets immediately or within 30 minutes. Rinse the glass with half a glass of water and drink. The pellets must not be chewed or crushed.

For patients who cannot swallow, the tablets can be dispersed in non-carbonated water and administered through a gastric tube. It is important that the appropriateness of the selected syringe and tube is carefully tested. For preparation and administration instructions see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance, to substituted benzimidazoles or to any of the excipients listed in section 6.1.

Esomeprazole should not be used concomitantly with nelfinavir (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

In the presence of any alarm symptom (e.g. significant unintentional weight loss, recurrent vomiting, dysphagia, haematemesis or melaena) and when gastric ulcer is suspected or present, malignancy should be excluded, as treatment with Nexium may alleviate symptoms and delay diagnosis.

Long term use

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

On demand treatment

Patients on on-demand treatment should be instructed to contact their physician if their symptoms change in character.

Helicobacter pylori eradication

When prescribing esomeprazole for eradication of *Helicobacter pylori* possible drug interactions for all components in the triple therapy should be considered. Clarithromycin is a potent inhibitor of CYP3A4 and hence contraindications and interactions for clarithromycin should be considered when the triple therapy is used in patients concurrently taking other drugs metabolised via CYP3A4 such as cisapride.

Gastrointestinal infections

Treatment with proton pump inhibitors may lead to slightly increased risk of gastrointestinal infections such as Salmonella and Campylobacter (see section 5.1).

Absorption of vitamin B12

Esomeprazole, as all acid-blocking medicines, may reduce the absorption of vitamin B12 (cyanocobalamin) due to hypo- or achlorhydria. This should be considered in patients with reduced body stores or risk factors for reduced vitamin B12 absorption on long-term therapy.

Hypomagnesaemia

Severe hypomagnesaemia has been reported in patients treated with proton pump inhibitors (PPIs) like esomeprazole 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 PPI. For patients expected to be on prolonged treatment or who take PPIs with digoxin or drugs that may cause hypomagnesaemia (e.g. diuretics), healthcare professionals should consider measuring magnesium levels before starting PPI treatment and periodically during treatment.

Risk of fracture

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.

Subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE)

Proton pump inhibitors are associated with very infrequent cases of SCLE. If lesions occur, especially in sun-exposed areas of the skin, and if accompanied by arthralgia, the patient should seek medical help promptly and the health care professional should consider stopping Nexium. SCLE after previous treatment with a proton pump inhibitor may increase the risk of SCLE with other proton pump inhibitors.

Combination with other medicinal products

Co-administration of esomeprazole with atazanavir is not recommended (see section 4.5). If the combination of atazanavir with a proton pump inhibitor is judged unavoidable, close clinical monitoring is recommended in combination with an increase in the dose of atazanavir to 400 mg with 100 mg of ritonavir; esomeprazole 20 mg should not be exceeded.

Esomeprazole is a CYP2C19 inhibitor. When starting or ending treatment with esomeprazole, the potential for interactions with drugs metabolised through CYP2C19 should be considered. An interaction is observed between clopidogrel and esomeprazole (see section 4.5). The clinical relevance of this interaction is uncertain. As a precaution, concomitant use of esomeprazole and clopidogrel should be discouraged.

When prescribing esomeprazole for on demand therapy, the implications for interactions with other pharmaceuticals, due to fluctuating plasma concentrations of esomeprazole should be considered. See section 4.5.

Sucrose

This medicinal product contains sucrose. Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance, glucose-galactose malabsorption or sucrase-isomaltase insufficiency should not take this medicine.

Interference with laboratory tests

Increased Chromogranin A (CgA) level may interfere with investigations for neuroendocrine tumours. To avoid this interference, esomeprazole treatment should be stopped for at least 5 days before CgA measurements (see section 5.1). If CgA and gastrin levels have not returned to reference range after initial measurement, measurements should be repeated 14 days after cessation of proton pump inhibitor treatment.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of esomeprazole on the pharmacokinetics of other drugs

Protease inhibitors

Omeprazole has been reported to interact with some protease inhibitors. The clinical importance and the mechanisms behind these reported interactions are not always known. Increased gastric pH during omeprazole treatment may change the absorption of the protease inhibitors. Other possible interaction mechanisms are via inhibition of CYP 2C19.

For atazanavir and nelfinavir, decreased serum levels have been reported when given together with omeprazole and concomitant administration is not recommended. Co-administration of omeprazole (40 mg once daily) with atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg to healthy volunteers resulted in a substantial reduction in atazanavir exposure (approximately 75% decrease in AUC, $C_{\max}$ and $C_{\min}$). Increasing the atazanavir dose to 400 mg did not compensate for the impact of omeprazole on atazanavir exposure. The co-administration of omeprazole (20 mg qd) with atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg to healthy volunteers resulted in a decrease of approximately 30% in the atazanavir exposure as compared with the exposure observed with atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg qd without omeprazole 20 mg qd. Co-administration of omeprazole (40 mg qd) reduced mean nelfinavir AUC, $C_{\max}$ and $C_{\min}$ by 36–39 % and mean AUC, $C_{\max}$ and $C_{\min}$ for the pharmacologically active metabolite M8 was reduced by 75-92%. Due to the similar pharmacodynamic effects and pharmacokinetic properties of omeprazole and esomeprazole, concomitant administration with esomeprazole and atazanavir is not recommended (see section 4.4) and concomitant administration with esomeprazole and nelfinavir is contraindicated (see section 4.3).

For saquinavir (with concomitant ritonavir), increased serum levels (80-100%) have been reported during concomitant omeprazole treatment (40 mg qd). Treatment with omeprazole 20 mg qd had no effect on the exposure of darunavir (with concomitant ritonavir) and amprenavir (with concomitant ritonavir). Treatment with esomeprazole 20 mg qd had no effect on the exposure of amprenavir (with and without concomitant ritonavir). Treatment with omeprazole 40 mg qd had no effect on the exposure of lopinavir (with concomitant ritonavir).

Methotrexate

When given together with PPIs, methotrexate levels have been reported to increase in some patients. In high-dose methotrexate administration a temporary withdrawal of esomeprazole may need to be considered.

Tacrolimus

Concomitant administration of esomeprazole has been reported to increase the serum levels of tacrolimus. A reinforced monitoring of tacrolimus concentrations as well as renal function (creatinine clearance) should be performed, and dosage of tacrolimus adjusted if needed.

Medicinal products with pH dependent absorption

Gastric acid suppression during treatment with esomeprazole and other PPIs might decrease or increase the absorption of medicinal products with a gastric pH dependent absorption. As with other medicinal products that decrease intragastric acidity, the absorption of medicinal products such as ketoconazole, itraconazole and erlotinib can decrease and the absorption of digoxin can increase during treatment with esomeprazole. Concomitant treatment with omeprazole (20 mg daily) and digoxin in healthy subjects increased the bioavailability of digoxin by 10% (up to 30% in two out of ten subjects). Digoxin toxicity has been rarely reported. However, caution should be exercised when esomeprazole is given at high doses in elderly patients. Therapeutic drug monitoring of digoxin should then be reinforced.

Medicinal products metabolised by CYP2C19

Esomeprazole inhibits CYP2C19, the major esomeprazole metabolising enzyme. Thus, when esomeprazole is combined with drugs metabolised by CYP2C19, such as diazepam, citalopram, imipramine, clomipramine, phenytoin etc., the plasma concentrations of these drugs may be increased

and a dose reduction could be needed. This should be considered especially when prescribing esomeprazole for on demand therapy.

Diazepam

Concomitant administration of 30 mg esomeprazole resulted in a 45% decrease in clearance of the CYP2C19 substrate diazepam.

Phenytoin

Concomitant administration of 40 mg esomeprazole resulted in a 13% increase in trough plasma levels of phenytoin in epileptic patients. It is recommended to monitor the plasma concentrations of phenytoin when treatment with esomeprazole is introduced or withdrawn.

Voriconazole

Omeprazole (40 mg once daily) increased voriconazole (a CYP2C19 substrate) C_{max} and AUC_{τ} by 15% and 41%, respectively.

Cilostazol

Omeprazole as well as esomeprazole act as inhibitors of CYP2C19. Omeprazole, given in doses of 40 mg to healthy subjects in a cross-over study, increased C_{max} and AUC for cilostazol by 18% and 26% respectively, and one of its active metabolites by 29% and 69% respectively.

Cisapride

In healthy volunteers, concomitant administration of 40 mg esomeprazole resulted in a 32% increase in area under the plasma concentration-time curve (AUC) and a 31% prolongation of elimination half-life ($t_{1/2}$) but no significant increase in peak plasma levels of cisapride. The slightly prolonged QTc interval observed after administration of cisapride alone, was not further prolonged when cisapride was given in combination with esomeprazole (see also section 4.4).

Warfarin

Concomitant administration of 40 mg esomeprazole to warfarin-treated patients in a clinical trial showed that coagulation times were within the accepted range. However, post-marketing, a few isolated cases of elevated INR of clinical significance have been reported during concomitant treatment. Monitoring is recommended when initiating and ending concomitant esomeprazole treatment during treatment with warfarin or other coumarine derivatives.

Clopidogrel

Results from studies in healthy subjects have shown a pharmacokinetic (PK)/ pharmacodynamic (PD) interaction between clopidogrel (300 mg loading dose/75 mg daily maintenance dose) and esomeprazole (40 mg p.o.daily) resulting in decreased exposure to the active metabolite of clopidogrel by an average of 40% and resulting in decreased maximum inhibition of (ADP induced) platelet aggregation by an average of 14%.

When clopidogrel was given together with a fixed dose combination of esomeprazole 20 mg + ASA 81 mg compared to clopidogrel alone in a study in healthy subjects there was a decreased exposure by almost 40% of the active metabolite of clopidogrel. However, the maximum levels of inhibition of (ADP induced) platelet aggregation in these subjects were the same in the clopidogrel and the clopidogrel + the combined (esomeprazole + ASA) product groups.

Inconsistent data on the clinical implications of a PK/PD interaction of esomeprazole in terms of major cardiovascular events have been reported from both observational and clinical studies. As a precaution concomitant use of clopidogrel should be discouraged.

Investigated medicinal products with no clinically relevant interaction Amoxicillin and quinidine

Esomeprazole has been shown to have no clinically relevant effects on the pharmacokinetics of amoxicillin or quinidine.

Naproxen or rofecoxib

Studies evaluating concomitant administration of esomeprazole and either naproxen or rofecoxib did not identify any clinically relevant pharmacokinetic interactions during short-term studies.

Effects of other medicinal products on the pharmacokinetics of esomeprazole

Medicinal products which inhibit CYP2C19 and/or CYP3A4

Esomeprazole is metabolised by CYP2C19 and CYP3A4. Concomitant administration of esomeprazole and a CYP3A4 inhibitor, clarithromycin (500 mg b.i.d.), resulted in a doubling of the exposure (AUC) to esomeprazole. Concomitant administration of esomeprazole and a combined inhibitor of CYP2C19 and CYP 3A4 may result in more than doubling of the esomeprazole exposure. The CYP2C19 and CYP3A4 inhibitor voriconazole increased omeprazole AUC_τ by 280%. A dose adjustment of esomeprazole is not regularly required in either of these situations. However, dose adjustment should be considered in patients with severe hepatic impairment and if long-term treatment is indicated.

Medicinal products which induce CYP2C19 and/or CYP3A4

Drugs known to induce CYP2C19 or CYP3A4 or both (such as rifampicin and St. John's wort) may lead to decreased esomeprazole serum levels by increasing the esomeprazole metabolism.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Clinical data on exposed pregnancies with Nexium are insufficient. With the racemic mixture, omeprazole, data on a larger number of exposed pregnancies from epidemiological studies indicate no malformative nor foetotoxic effect. Animal studies with esomeprazole do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to embryonal/foetal development. Animal studies with the racemic mixture do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, parturition or postnatal development. Caution should be exercised when prescribing to pregnant women.

A moderate amount of data on pregnant women (between 300-1000 pregnancy outcomes) indicates no malformative or foeto/neonatal toxicity of esomeprazole.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).

Breastfeeding

It is not known whether esomeprazole is excreted in human breast milk. There is insufficient information on the effects of esomeprazole in newborns/infants. Esomeprazole should not be used during breastfeeding.

Fertility

Animal studies with the racemic mixture omeprazole, given by oral administration do not indicate effects with respect to fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Esomeprazole has minor influence on the ability to drive and use machines. Adverse reactions such as dizziness (uncommon) and blurred vision (rare) has been reported (see section 4.8). If affected patients should not drive or use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Headache, abdominal pain, diarrhoea and nausea are among those adverse reactions that have been most commonly reported in clinical trials (and also from post-marketing use). In addition, the safety profile is similar for different formulations, treatment indications, age groups and patient populations. No dose-related adverse reactions have been identified.

Tabulated list of adverse reactions

The following adverse drug reactions have been identified or suspected in the clinical trials programme for esomeprazole and post-marketing. None was found to be dose-related. The reactions are classified according to frequency: very common > 1/10; common $\geq 1/100$ to <1/10; uncommon $\geq 1/1000$ to <1/100; rare $\geq 1/10,000$ to <1/1,000; very rare <1/10,000; not known (cannot be estimated from the available data).

System Organ Class	Frequency	Undesirable Effect
Blood and lymphatic system disorders	Rare	Leukopenia, thrombocytopenia
	Very rare	Agranulocytosis, pancytopenia
Immune system disorders	Rare	Hypersensitivity reactions e.g. fever, angioedema and anaphylactic reaction/shock
Metabolism and nutrition disorders	Uncommon	Peripheral oedema
	Rare	Hyponatraemia
	Not known	Hypomagnesaemia (see section 4.4); severe hypomagnesaemia can correlate with hypocalcaemia. Hypomagnesaemia may also be associated with hypokalaemia.
Psychiatric disorders	Uncommon	Insomnia
	Rare	Agitation, confusion, depression
	Very rare	Aggression, hallucinations
Nervous system disorders	Common	Headache
	Uncommon	Dizziness, paraesthesia, somnolence
	Rare	Taste disturbance
Eye disorders	Rare	Blurred vision
Ear and labyrinth disorders	Uncommon	Vertigo
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Rare	Bronchospasm
Gastrointestinal disorders	Common	Abdominal pain, constipation, diarrhoea, flatulence, nausea/vomiting, fundic gland polyps (benign)
	Uncommon	Dry mouth
	Rare	Stomatitis, gastrointestinal candidiasis
	Not known	Microscopic colitis
Hepatobiliary disorders	Uncommon	Increased liver enzymes
	Rare	Hepatitis with or without jaundice

System Organ Class	Frequency	Undesirable Effect
	Very rare	Hepatic failure, encephalopathy in patients with pre-existing liver disease
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	Dermatitis, pruritus, rash, urticaria
	Rare	Alopecia, photosensitivity
	Very rare	Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis (TEN)
	Not known	Subacute cutaneous lupus erythematosus (see section 4.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Uncommon	Fracture of the hip, wrist or spine (see section 4.4)
	Rare	Arthralgia, myalgia
	Very rare	Muscular weakness
Renal and urinary disorders	Very rare	Interstitial nephritis; in some patients renal failure has been reported concomitantly.
Reproductive system and breast disorders	Very rare	Gynaecomastia
General disorders and administration site conditions	Rare	Malaise, increased sweating

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the **national reporting system** listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

There is very limited experience to date with deliberate overdose. The symptoms described in connection with 280 mg were gastrointestinal symptoms and weakness. Single doses of 80 mg esomeprazole were uneventful. No specific antidote is known. Esomeprazole is extensively plasma protein bound and is therefore not readily dialyzable. 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: Drugs for acid-related disorders, proton pump inhibitors, ATC code: A02B C05

Esomeprazole is the S-isomer of omeprazole and reduces gastric acid secretion through a specific targeted mechanism of action. It is a specific inhibitor of the acid pump in the parietal cell. Both the R- and S-isomer of omeprazole have similar pharmacodynamic activity.

Mechanism of action

Esomeprazole is a weak base and is concentrated and converted to the active form in the highly acidic environment of the secretory canaliculi of the parietal cell, where it inhibits the enzyme $H^+K^+-ATPase$ – the acid pump and inhibits both basal and stimulated acid secretion.

Pharmacodynamic effects

After oral dosing with esomeprazole 20 mg and 40 mg the onset of effect occurs within one hour. After repeated administration with 20 mg esomeprazole once daily for five days, mean peak acid output after pentagastrin stimulation is decreased 90% when measured 6-7 hours after dosing on day five.

After five days of oral dosing with 20 mg and 40 mg of esomeprazole, intragastric pH above 4 was maintained for a mean time of 13 hours and 17 hours, respectively over 24 hours in symptomatic GERD patients. The proportion of patients maintaining an intragastric pH above 4 for at least 8, 12 and 16 hours respectively were for esomeprazole 20 mg 76%, 54% and 24%. Corresponding proportions for esomeprazole 40 mg were 97%, 92% and 56%.

Using AUC as a surrogate parameter for plasma concentration, a relationship between inhibition of acid secretion and exposure has been shown.

Healing of reflux esophagitis with esomeprazole 40 mg occurs in approximately 78% of patients after four weeks, and in 93% after eight weeks.

One week treatment with esomeprazole 20 mg b.i.d. and appropriate antibiotics, results in successful eradication of *H. pylori* in approximately 90% of patients.

After eradication treatment for one week there is no need for subsequent monotherapy with antisecretory drugs for effective ulcer healing and symptom resolution in uncomplicated duodenal ulcers.

In a randomized, double blind, placebo-controlled clinical study, patients with endoscopically confirmed peptic ulcer bleeding characterised as Forrest Ia, Ib, IIa or IIb (9%, 43%, 38% and 10 % respectively) were randomized to receive Nexium solution for infusion (n=375) or placebo (n=389). Following endoscopic hemostasis, patients received either 80 mg esomeprazole as an intravenous infusion over 30 minutes followed by a continuous infusion of 8 mg per hour or placebo for 72 hours. After the initial 72 hour period, all patients received open-label 40 mg oral Nexium for 27 days for acid suppression. The occurrence of rebleeding within 3 days was 5.9% in the Nexium treated group compared to 10.3% for the placebo group. At 30 days post-treatment, the occurrence of rebleeding in the Nexium treated versus the placebo treated group 7.7% vs 13.6%.

During treatment with antisecretory medicinal products, serum gastrin increases in response to the decreased acid secretion. Also CgA increases due to decreased gastric acidity. The increased CgA level may interfere with investigations for neuroendocrine tumours. Available published evidence suggests that proton pump inhibitors should be discontinued between 5 days and 2 weeks prior to CgA measurements. This is to allow CgA levels that might be spuriously elevated following PPI treatment to return to reference range.

An increased number of ECL cells possibly related to the increased serum gastrin levels, have been observed in both children and adults during long term treatment with esomeprazole. The findings are considered to be of no clinical significance.

During long-term treatment with antisecretory drugs gastric glandular cysts have been reported to occur at a somewhat increased frequency. These changes are a physiological consequence of pronounced inhibition of acid secretion, are benign and appear to be reversible.

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

Clinical efficacy

In two studies with ranitidine as an active comparator, Nexium showed better effect in healing of gastric ulcers in patients using NSAIDs, including COX-2 selective NSAIDs.

In two studies with placebo as comparator, Nexium showed better effect in the prevention of gastric and duodenal ulcers in patients using NSAIDs (aged >60 and/or with previous ulcer), including COX-2 selective NSAIDs.

Paediatric population

In a study in paediatric GERD patients (<1 to 17 years of age) receiving long-term PPI treatment, 61% of the children developed minor degrees of ECL cell hyperplasia with no known clinical significance and with no development of atrophic gastritis or carcinoid tumours.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Esomeprazole is acid labile and is administered orally as enteric-coated granules. *In vivo* conversion to the R-isomer is negligible. Absorption of esomeprazole is rapid, with peak plasma levels occurring approximately 1-2 hours after dose. The absolute bioavailability is 64% after a single dose of 40 mg and increases to 89% after repeated once-daily administration. For 20 mg esomeprazole the corresponding values are 50% and 68% respectively. Food intake both delays and decreases the absorption of esomeprazole although this has no significant influence on the effect of esomeprazole on intragastric acidity.

Distribution

The apparent volume of distribution at steady state in healthy subjects is approximately 0.22 l/kg body weight. Esomeprazole is 97% plasma protein bound.

Biotransformation

Esomeprazole is completely metabolised by the cytochrome P450 system (CYP). The major part of the metabolism of esomeprazole is dependent on the polymorphic CYP2C19, responsible for the formation of the hydroxy- and desmethyl metabolites of esomeprazole. The remaining part is dependent on another specific isoform, CYP3A4, responsible for the formation of esomeprazole sulphone, the main metabolite in plasma.

Elimination

The parameters below reflect mainly the pharmacokinetics in individuals with a functional CYP2C19 enzyme, extensive metabolisers.

Total plasma clearance is about 17 l/h after a single dose and about 9 l/h after repeated administration. The plasma elimination half-life is about 1.3 hours after repeated once-daily dosing. Esomeprazole is completely eliminated from plasma between doses with no tendency for accumulation during once-daily administration.

The major metabolites of esomeprazole have no effect on gastric acid secretion. Almost 80% of an oral dose of esomeprazole is excreted as metabolites in the urine, the remainder in the faeces. Less than 1% of the parent drug is found in urine.

Linearity/non-linearity

The pharmacokinetics of esomeprazole has been studied in doses up to 40 mg b.i.d. The area under the plasma concentration-time curve increases with repeated administration of esomeprazole. This increase is dose-dependent and results in a more than dose proportional increase in AUC after repeated administration. This time - and dose-dependency is due to a decrease of first pass metabolism and

systemic clearance probably caused by an inhibition of the CYP2C19 enzyme by esomeprazole and/or its sulphone metabolite.

Special patient populations

Poor metabolisers

Approximately $2.9 \pm 1.5\%$ of the population lack a functional CYP2C19 enzyme and are called poor metabolisers. In these individuals the metabolism of esomeprazole is probably mainly catalysed by CYP3A4. After repeated once-daily administration of 40 mg esomeprazole, the mean area under the plasma concentration-time curve was approximately 100% higher in poor metabolisers than in subjects having a functional CYP2C19 enzyme (extensive metabolisers). Mean peak plasma concentrations were increased by about 60%. These findings have no implications for the posology of esomeprazole.

Gender

Following a single dose of 40 mg esomeprazole the mean area under the plasma concentration-time curve is approximately 30% higher in females than in males. No gender difference is seen after repeated once-daily administration. These findings have no implications for the posology of esomeprazole.

Hepatic impairment

The metabolism of esomeprazole in patients with mild to moderate liver dysfunction may be impaired. The metabolic rate is decreased in patients with severe liver dysfunction resulting in a doubling of the area under the plasma concentration-time curve of esomeprazole. Therefore, a maximum of 20 mg should not be exceeded in patients with severe dysfunction. Esomeprazole or its major metabolites do not show any tendency to accumulate with once-daily dosing.

Renal impairment

No studies have been performed in patients with decreased renal function. Since the kidney is responsible for the excretion of the metabolites of esomeprazole but not for the elimination of the parent compound, the metabolism of esomeprazole is not expected to be changed in patients with impaired renal function.

Elderly

The metabolism of esomeprazole is not significantly changed in elderly subjects (71-80 years of age).

Paediatric population

Adolescents 12-18 years:

Following repeated dose administration of 20 mg and 40 mg esomeprazole, the total exposure (AUC) and the time to reach maximum plasma drug concentration ($t_{\max}$) in 12 to 18 year-olds was similar to that in adults for both esomeprazole doses.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction and development. Adverse reactions not observed in clinical studies, but seen in animals at exposure levels similar to clinical exposure levels and with possible relevance to clinical use were as follows: Carcinogenicity studies in the rat with the racemic mixture have shown gastric ECL-cell hyperplasia and carcinoids. These gastric effects in the rat are the result of sustained, pronounced hypergastrinaemia secondary to reduced production of gastric acid and are observed after long-term treatment in the rat with inhibitors of gastric acid secretion.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Glycerol monostearate 40-55,
hypromellose,
hypromellose,
iron oxide (20 mg tablets: reddish-brown and yellow; 40 mg tablets: reddish brown) (E 172),
magnesium stearate,
methacrylic acid ethylacrylate copolymer (I:I) dispersion 30 per cent,
cellulose microcrystalline,
synthetic paraffin,
macrogols,
polysorbate 80,
crospovidone,
sodium stearyl fumarate,
sugar spheres (sucrose and maize starch),
talc,
titanium dioxide (E 171),
triethyl citrate.

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

3 years

Climate zones III-IV: 2 years for 40 mg tablets and 18 months for 20 mg tablets.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C.

Keep the container tightly closed (bottle) in order to protect from moisture. Store in the original package (blister) in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

- Polyethylene bottle with a tamper proof, polypropylene screw cap equipped with a desiccant capsule.
- Aluminium blister package.

20 mg, 40 mg: Bottles of 2, 5, 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100, 140(5x28) tablets.

20 mg, 40 mg: Blister packs in wallet and/or carton of 3, 7, 7x1, 14, 15, 25x1, 28, 30, 50x1, 56, 60, 90, 98, 100x1, 140 tablets.

Not all pack sizes may be marketed

6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements for disposal.

Administration through gastric tube

1. Put the tablet into an appropriate syringe and fill the syringe with approximately 25 ml water and approximately 5 ml air. For some tubes, dispersion in 50 ml water is needed to prevent the pellets from clogging the tube.
2. Immediately shake the syringe for approximately 2 minutes to disperse the tablet.
3. Hold the syringe with the tip up and check that the tip has not clogged.
4. Attach the syringe to the tube whilst maintaining the above position.
5. Shake the syringe and position it with the tip pointing down. Immediately inject 5-10 ml into the tube. Invert the syringe after injection and shake (the syringe must be held with the tip pointing up to avoid clogging of the tip).
6. Turn the syringe with the tip down and immediately inject another 5-10 ml into the tube. Repeat this procedure until the syringe is empty.
7. Fill the syringe with 25 ml of water and 5 ml of air and repeat step 5 if necessary to wash down any sediment left in the syringe. For some tubes, 50 ml water is needed.

7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER

[To be completed nationally]

8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

[To be completed nationally]

9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

[To be completed nationally]

10 DATE OF REVISION OF THE TEXT

[To be completed nationally]

Detailed information on this medicine is available on the web site of {MS/Agency}

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Nexium 10 mg gastro-resistant granules for oral suspension, sachet

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each sachet contains: 10 mg esomeprazole (as magnesium trihydrate).

Excipients with known effect

Each sachet contains 6.8 mg sucrose and 2.8 g glucose

For the full list of excipients, see section 6.1.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Gastro-resistant granules for oral suspension, sachet

Pale yellow fine granules. Brownish granules may be visible.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Nexium oral suspension is primarily indicated for:

Paediatric population

Children 1-11 years old

Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)

- treatment of endoscopically proven erosive reflux esophagitis
- symptomatic treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD)

Children over 4 years of age

In combination with antibiotics in treatment of duodenal ulcer caused by *Helicobacter pylori*

Adults and adolescents from the age of 12 years

For indications in patients from the age of 12 years reference is made to the Nexium gastro-resistant tablet SmPC.

Nexium oral suspension may also be used by patients having difficulty swallowing dispersed Nexium gastro-resistant tablets.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Paediatric population

Children 1 – 11 years with a bodyweight of ≥ 10 kg

Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)

- *Treatment of endoscopically proven erosive reflux esophagitis*
 - Weight ≥ 10 - < 20 kg: 10 mg once daily for 8 weeks.

- Weight ≥ 20 kg: 10 mg or 20 mg once daily for 8 weeks.
- *Symptomatic treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD)*
10 mg once daily for up to 8 weeks.

Doses over 1 mg/kg/day have not been studied.

Children over 4 years of age

Treatment of duodenal ulcer caused by Helicobacter pylori

When selecting appropriate combination therapy, consideration should be given to official national, regional and local guidance regarding bacterial resistance, duration of treatment (most commonly 7 days but sometimes up to 14 days), and appropriate use of antibacterial agents.

The treatment should be supervised by a specialist.

The posology recommendation is:

Weight	Posology
< 30 kg	Combination with two antibiotics: Nexium 10 mg, amoxicillin 25 mg/kg body weight and clarithromycin 7.5 mg/kg body weight are all administered together twice daily for one week.
30 - 40 kg	Combination with two antibiotics: Nexium 20 mg, amoxicillin 750 mg and clarithromycin 7.5 mg/kg body weight are all administered together twice daily for one week.
> 40 kg	Combination with two antibiotics: Nexium 20 mg, amoxicillin 1 g and clarithromycin 500 mg are all administered together twice daily for one week.

Children below the age of 1 year

The experience of treatment with esomeprazole in infants < 1 year is limited and treatment is therefore not recommended (see section 5.1).

Adults and adolescent from the age of 12 years

For posology in patients from the age of 12 years reference is made to the Nexium gastro-resistant tablet SmPC.

Special populations

Renal impairment

Dose adjustment is not required in patients with impaired renal function. Due to limited experience in patients with severe renal insufficiency, such patients should be treated with caution (see section 5.2).

Hepatic impairment

Dose adjustment is not required in patients with mild to moderate liver impairment. For patients ≥ 12 years with severe liver impairment, a maximum dose of 20 mg Nexium should not be exceeded. For children 1-11 years with severe liver impairment, a maximum dose of 10 mg should not be exceeded (see section 5.2).

Elderly

Dose adjustment is not required in the elderly.

Method of administration

For a 10 mg dose empty the contents of a 10 mg sachet into a glass containing 15 ml water. For a 20 mg dose empty the contents of two 10 mg sachets into a glass containing 30 ml water. Do not use carbonated water. Stir the contents until the granulate has been dispersed and leave for a few minutes to thicken. Stir again and drink within 30 minutes. The granules must not be chewed or crushed. Rinse with 15 ml water to obtain all granules.

For patients who have a nasogastric or gastric tube in place: see section 6.6 for preparation and administration instructions.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance, to substituted benzimidazoles or to any of the excipients listed in section 6.1.

Esomeprazole should not be used concomitantly with nelfinavir (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

In the presence of any alarm symptom (e.g. significant unintentional weight loss, recurrent vomiting, dysphagia, haematemesis or melaena) and when gastric ulcer is suspected or present, malignancy should be excluded, as treatment with Nexium may alleviate symptoms and delay diagnosis.

Long term use

Patients on long-term treatment (particularly those treated for more than a year) should be kept under regular surveillance. Long-term treatment is indicated in adults and adolescents (12 years and older, see section 4.1).

On demand treatment

Patients on on-demand treatment should be instructed to contact their physician if their symptoms change in character. On demand treatment has not been investigated in children and is therefore not recommended in this patient group.

Helicobacter Pylori eradication:

When prescribing esomeprazole for eradication of *Helicobacter pylori* possible drug interactions for all components in the triple therapy should be considered. Clarithromycin is a potent inhibitor of CYP3A4 and hence contraindications and interactions for clarithromycin should be considered when triple therapy is used in patients concurrently taking other drugs metabolised via CYP3A4, such as cisapride.

Gastrointestinal infections

Treatment with proton pump inhibitors may lead to a slightly increased risk of gastrointestinal infections such as *Salmonella* and *Campylobacter* (see section 5.1).

Absorption of vitamin B12

Esomeprazole, as all acid-blocking medicines, may reduce the absorption of vitamin B12 (cyanocobalamin) due to hypo- or achlorhydria. This should be considered in patients with reduced body stores or risk factors for reduced vitamin B12 absorption on long-term therapy.

Hypomagnesaemia

Severe hypomagnesaemia has been reported in patients treated with proton pump inhibitors (PPIs) like esomeprazole 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 PPI.

For patients expected to be on prolonged treatment or who take PPIs with digoxin or medicinal products that may cause hypomagnesaemia (e.g. diuretics), healthcare professionals should consider measuring magnesium levels before starting PPI treatment and periodically during treatment.

Risk of fractures

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.

Subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE)

Proton pump inhibitors are associated with very infrequent cases of SCLE. If lesions occur, especially in sun-exposed areas of the skin, and if accompanied by arthralgia, the patient should seek medical help promptly and the health care professional should consider stopping Nexium. SCLE after previous treatment with a proton pump inhibitor may increase the risk of SCLE with other proton pump inhibitors.

Combination with other medicinal products

Co-administration of esomeprazole with atazanavir is not recommended (see section 4.5). If the combination of atazanavir with a proton pump inhibitor is judged unavoidable, close clinical monitoring is recommended in combination with an increase in the dose of atazanavir to 400 mg with 100 mg of ritonavir; esomeprazole 20 mg should not be exceeded.

Esomeprazole is a CYP2C19 inhibitor. When starting or ending treatment with esomeprazole, the potential for interactions with medicinal products metabolised through CYP2C19 should be considered. An interaction is observed between clopidogrel and esomeprazole (see section 4.5). The clinical relevance of this interaction is uncertain. As a precaution, concomitant use of esomeprazole and clopidogrel should be discouraged.

When prescribing esomeprazole for on demand therapy, the implications for interactions with other pharmaceuticals, due to fluctuating plasma concentrations of esomeprazole should be considered (see section 4.5).

Sucrose and glucose

This medicinal product contains sucrose and glucose. Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance, glucose-galactose malabsorption or sucrase-isomaltase insufficiency should not take this medicine.

Interference with laboratory tests

Increased Chromogranin A (CgA) level may interfere with investigations for neuroendocrine tumours. To avoid this interference, esomeprazole treatment should be stopped for at least 5 days before CgA measurements (see section 5.1). If CgA and gastrin levels have not returned to reference range after initial measurement, measurements should be repeated 14 days after cessation of proton pump inhibitor treatment.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of esomeprazole on the pharmacokinetics of other medicinal products

Protease inhibitors

Omeprazole has been reported to interact with some protease inhibitors. The clinical importance and the mechanisms behind these reported interactions are not always known. Increased gastric pH during

omeprazole treatment may change the absorption of the protease inhibitors. Other possible interaction mechanisms are via inhibition of CYP 2C19.

For atazanavir and nelfinavir, decreased serum levels have been reported when given together with omeprazole and concomitant administration is not recommended. Co-administration of omeprazole (40 mg once daily) with atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg to healthy volunteers resulted in a substantial reduction in atazanavir exposure (approximately 75% decrease in AUC, $C_{\max}$ and $C_{\min}$). Increasing the atazanavir dose to 400 mg did not compensate for the impact of omeprazole on atazanavir exposure. The co-administration of omeprazole (20 mg qd) with atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg to healthy volunteers resulted in a decrease of approximately 30% in the atazanavir exposure as compared with the exposure observed with atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg qd without omeprazole 20 mg qd. Co-administration of omeprazole (40 mg qd) reduced mean nelfinavir AUC, $C_{\max}$ and $C_{\min}$ by 36–39 % and mean AUC, $C_{\max}$ and $C_{\min}$ for the pharmacologically active metabolite M8 was reduced by 75-92%. Due to the similar pharmacodynamic effects and pharmacokinetic properties of omeprazole and esomeprazole, concomitant administration with esomeprazole and atazanavir is not recommended (see section 4.4) and concomitant administration with esomeprazole and nelfinavir is contraindicated (see section 4.3).

For saquinavir (with concomitant ritonavir), increased serum levels (80-100%) have been reported during concomitant omeprazole treatment (40 mg qd). Treatment with omeprazole 20 mg qd had no effect on the exposure of darunavir (with concomitant ritonavir) and amprenavir (with concomitant ritonavir). Treatment with esomeprazole 20 mg qd had no effect on the exposure of amprenavir (with and without concomitant ritonavir). Treatment with omeprazole 40 mg qd had no effect on the exposure of lopinavir (with concomitant ritonavir).

Methotrexate

When given together with PPIs, methotrexate levels have been reported to increase in some patients. In high-dose methotrexate administration a temporary withdrawal of esomeprazole may need to be considered.

Tacrolimus

Concomitant administration of esomeprazole has been reported to increase the serum levels of tacrolimus. A reinforced monitoring of tacrolimus concentrations as well as renal function (creatinine clearance) should be performed, and dosage of tacrolimus adjusted if needed.

Medicinal products with pH dependent absorption

Gastric acid suppression during treatment with esomeprazole and other PPIs might decrease or increase the absorption of medicinal products with a gastric pH dependent absorption. As with other medicinal products that decrease intragastric acidity, the absorption of medicinal products such as ketoconazole, itraconazole and erlotinib can decrease and the absorption of digoxin can increase during treatment with esomeprazole. Concomitant treatment with omeprazole (20 mg daily) and digoxin in healthy subjects increased the bioavailability of digoxin by 10% (up to 30% in two out of ten subjects). Digoxin toxicity has been rarely reported. However, caution should be exercised when esomeprazole is given at high doses in elderly patients. Therapeutic drug monitoring of digoxin should then be reinforced.

Medicinal products metabolised by CYP2C19

Esomeprazole inhibits CYP2C19, the major esomeprazole metabolising enzyme. Thus, when esomeprazole is combined with medicinal products metabolised by CYP2C19, such as diazepam, citalopram, imipramine, clomipramine, phenytoin etc., the plasma concentrations of these medicinal products may be increased and a dose reduction could be needed. This should be considered especially when prescribing esomeprazole for on demand therapy.

Diazepam

Concomitant administration of 30 mg esomeprazole resulted in a 45% decrease in clearance of the CYP2C19 substrate diazepam.

Phenytoin

Concomitant administration of 40 mg esomeprazole resulted in a 13% increase in trough plasma levels of phenytoin in epileptic patients. It is recommended to monitor the plasma concentrations of phenytoin when treatment with esomeprazole is introduced or withdrawn.

Voriconazole

Omeprazole (40 mg once daily) increased voriconazole (a CYP2C19 substrate) C_{max} and AUC_{τ} by 15% and 41%, respectively.

Cilostazol

Omeprazole as well as esomeprazole act as inhibitors of CYP2C19. Omeprazole, given in doses of 40 mg to healthy subjects in a cross-over study, increased C_{max} and AUC for cilostazol by 18% and 26% respectively, and one of its active metabolites by 29% and 69% respectively.

Cisapride

In healthy volunteers, concomitant administration of 40 mg esomeprazole and cisapride resulted in a 32% increase in area under the plasma concentration-time curve (AUC) and a 31% prolongation of elimination half-life ($t_{1/2}$) but no significant increase in peak plasma levels of cisapride. The slightly prolonged QTc interval observed after administration of cisapride alone, was not further prolonged when cisapride was given in combination with esomeprazole (see section 4.4).

Warfarin

Concomitant administration of 40 mg esomeprazole to warfarin-treated patients in a clinical trial showed that coagulation times were within the accepted range. However, post-marketing, a few isolated cases of elevated INR of clinical significance have been reported during concomitant treatment. Monitoring is recommended when initiating and ending concomitant esomeprazole treatment, during treatment with warfarin or other coumarine derivatives.

Clopidogrel

Results from studies in healthy subjects have shown a pharmacokinetic (PK)/ pharmacodynamic (PD) interaction between clopidogrel (300 mg loading dose/75 mg daily maintenance dose) and esomeprazole (40 mg p.o.daily) resulting in decreased exposure to the active metabolite of clopidogrel by an average of 40% and resulting in decreased maximum inhibition of (ADP induced) platelet aggregation by an average of 14%.

When clopidogrel was given together with a fixed dose combination of esomeprazole 20 mg + ASA 81 mg compared to clopidogrel alone in a study in healthy subjects there was a decreased exposure by almost 40% of the active metabolite of clopidogrel. However, the maximum levels of inhibition of (ADP induced) platelet aggregation in these subjects were the same in the clopidogrel and the clopidogrel + the combined (esomeprazole + ASA) product groups.

Inconsistent data on the clinical implications of a PK/PD interaction of esomeprazole in terms of major cardiovascular events have been reported from both observational and clinical studies. As a precaution concomitant use of clopidogrel should be discouraged.

Investigated medicinal products with no clinically relevant interaction

Amoxicillin and quinidine

Esomeprazole has been shown to have no clinically relevant effects on the pharmacokinetics of amoxicillin or quinidine.

Naproxen or rofecoxib

Studies evaluating concomitant administration of esomeprazole and either naproxen or rofecoxib did not identify any clinically relevant pharmacokinetic interactions during short-term studies.

Effects of other medicinal products on the pharmacokinetics of esomeprazole

Medicinal products which inhibit CYP2C19 and/or CYP3A4

Esomeprazole is metabolised by CYP2C19 and CYP3A4. Concomitant administration of esomeprazole and a CYP3A4 inhibitor, clarithromycin (500 mg b.i.d.), resulted in a doubling of the exposure (AUC) to esomeprazole. Concomitant administration of esomeprazole and a combined inhibitor of CYP2C19 and CYP 3A4 may result in more than doubling of the esomeprazole exposure. The CYP2C19 and CYP3A4 inhibitor voriconazole increased omeprazole AUC_τ by 280%. A dose adjustment of esomeprazole is not regularly required in either of these situations. However, dose adjustment should be considered in patients with severe hepatic impairment and if long-term treatment is indicated. Long-term treatment is indicated in adults and adolescents (12 years and older, see section 4.1).

Medicinal products which induce CYP2C19 and/or CYP3A4

Medicinal products known to induce CYP2C19 or CYP3A4 or both (such as rifampicin and St. John's wort) may lead to decreased esomeprazole serum levels by increasing the esomeprazole metabolism.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Clinical data on exposed pregnancies with Nexium are insufficient. With the racemic mixture omeprazole, data on a larger number of exposed pregnancies from epidemiological studies indicate no malformative nor foetotoxic effect. Animal studies with esomeprazole do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to embryonal/fetal development. Animal studies with the racemic mixture do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, parturition or postnatal development. Caution should be exercised when prescribing to pregnant women.

A moderate amount of data on pregnant women (between 300-1000 pregnancy outcomes) indicates no malformative or foeto/neonatal toxicity of esomeprazole.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3)

Breastfeeding

It is not known whether esomeprazole is excreted in human breast milk. There is insufficient information on the effects of esomeprazole in newborns/infants. Esomeprazole should not be used during breastfeeding.

Fertility

Animal studies with the racemic mixture omeprazole, given by oral administration do not indicate effects with respect to fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Esomeprazole has minor influence on the ability to drive and use machines. Adverse reactions such as dizziness (uncommon) and blurred vision (rare) has been reported (see section 4.8). If affected patients should not drive or use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Headache, abdominal pain, diarrhoea and nausea are among those adverse reactions that have been most commonly reported in clinical trials (and also from post-marketing use). In addition, the safety profile is similar for different formulations, treatment indications, age groups and patient populations. No dose-related adverse reactions have been identified.

Tabulated list of adverse reactions

The following adverse drug reactions have been identified or suspected in the clinical trials programme for esomeprazole and post-marketing. None was found to be dose-related. The reactions are classified according to frequency: Very common $\geq 1/10$; common $\geq 1/100$ to $< 1/10$; uncommon $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$; rare $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$; very rare $< 1/10,000$; not known (cannot be estimated from the available data).

System Organ Class	Frequency	Undesirable Effect
Blood and lymphatic system disorders	Rare	Leukopenia, thrombocytopenia
	Very rare	Agranulocytosis, pancytopenia
Immune system disorders	Rare	Hypersensitivity reactions e.g. fever, angioedema and anaphylactic reaction/shock
Metabolism and nutrition disorders	Uncommon	Peripheral oedema
	Rare	Hyponatraemia
	Not known	Hypomagnesaemia (see section 4.4); severe hypomagnesaemia can correlate with hypocalcaemia. Hypomagnesaemia may also be associated with hypokalaemia.
Psychiatric disorders	Uncommon	Insomnia
	Rare	Agitation, confusion, depression
	Very rare	Aggression, hallucinations
Nervous system disorders	Common	Headache
	Uncommon	Dizziness, paraesthesia, somnolence
	Rare	Taste disturbance
Eye disorders	Rare	Blurred vision
Ear and labyrinth disorders	Uncommon	Vertigo
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Rare	Bronchospasm
Gastrointestinal disorders	Common	Abdominal pain, constipation, diarrhoea, flatulence, nausea/vomiting, fundic gland polyps (benign)
	Uncommon	Dry mouth
	Rare	Stomatitis, gastrointestinal candidiasis
	Not known	Microscopic colitis
Hepatobiliary disorders	Uncommon	Increased liver enzymes
	Rare	Hepatitis with or without jaundice
	Very rare	Hepatic failure, encephalopathy in patients with pre-existing liver disease
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	Dermatitis, pruritus, rash, urticaria
	Rare	Alopecia, photosensitivity
	Very rare	Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis (TEN)
	Not known	Subacute cutaneous lupus erythematosus (see section 4.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Uncommon	Fracture of the hip, wrist or spine (see section 4.4)

System Organ Class	Frequency	Undesirable Effect
	Rare	Arthralgia, myalgia
	Very rare	Muscular weakness
Renal and urinary disorders	Very rare	Interstitial nephritis; in some patients renal failure has been reported concomitantly.
Reproductive system and breast disorders	Very rare	Gynaecomastia
General disorders and administration site conditions	Rare	Malaise, increased sweating

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the **national reporting system** listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

There is very limited experience to date with deliberate overdose. The symptoms described in connection with 280 mg were gastrointestinal symptoms and weakness. Single doses of 80 mg esomeprazole were uneventful. No specific antidote is known. Esomeprazole is extensively plasma protein bound and is therefore not readily dialyzable. 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: Drugs for acid-related disorders, proton pump inhibitor, ATC code: A02B C05

Esomeprazole is the *S*-isomer of omeprazole and reduces gastric acid secretion through a specific targeted mechanism of action. It is a specific inhibitor of the acid pump in the parietal cell. Both the R- and S-isomer of omeprazole have similar pharmacodynamic activity.

Mechanism of action

Esomeprazole is a weak base and is concentrated and converted to the active form in the highly acidic environment of the secretory canaliculi of the parietal cell, where it inhibits the enzyme $H^+K^+-ATPase$ – the acid pump and inhibits both basal and stimulated acid secretion.

Pharmacodynamic effects

After oral dosing with esomeprazole 20 mg and 40 mg the onset of effect occurs within one hour. After repeated administration with 20 mg esomeprazole once daily for five days, mean peak acid output after pentagastrin stimulation is decreased 90% when measured 6 – 7 hours after dosing on day five.

After five days of oral dosing with 20 mg and 40 mg of esomeprazole, intragastric pH above 4 was maintained for a mean time of 13 hours and 17 hours, respectively over 24 hours in symptomatic GERD patients. The proportion of patients maintaining an intragastric pH above 4 for at least 8, 12 and 16 hours respectively were for esomeprazole 20 mg 76%, 54% and 24%. Corresponding proportions for esomeprazole 40 mg were 97%, 92% and 56%.

Using AUC as a surrogate parameter for plasma concentration, a relationship between inhibition of acid secretion and exposure has been shown.

Healing of reflux esophagitis with esomeprazole 40 mg occurs in approximately 78% of patients after four weeks, and in 93% after eight weeks.

During treatment with antisecretory medicinal products, serum gastrin increases in response to the decreased acid secretion. Also CgA increases due to decreased gastric acidity. The increased CgA level may interfere with investigations for neuroendocrine tumours. Available published evidence suggests that proton pump inhibitors should be discontinued between 5 days and 2 weeks prior to CgA measurements. This is to allow CgA levels that might be spuriously elevated following PPI treatment to return to reference range.

An increased number of ECL cells possibly related to the increased serum gastrin levels, have been observed in both children and adults during long term treatment with esomeprazole. The findings are considered to be of no clinical significance.

During long-term treatment with antisecretory medicinal products gastric glandular cysts have been reported to occur at a somewhat increased frequency. These changes are a physiological consequence of pronounced inhibition of acid secretion, are benign and appear to be reversible.

Decreased gastric acidity due to any means including proton pump inhibitors, increases gastric count of bacteria normally present in the gastrointestinal tract. Treatment with proton pump inhibitors may lead to a slightly increased risk of gastrointestinal infections such as *Salmonella* and *Campylobacter* and, in hospitalised patients, possibly also *Clostridium difficile*.

Paediatric population

GERD - 1 to 11 Years of Age

In a multicenter, parallel-group study, 109 paediatric patients with endoscopically proven GERD (1 to 11 years of age) were treated with NEXIUM once daily for up to 8 weeks to evaluate safety and tolerability. Dosing by patient weight was as follows:

Weight <20 kg: once daily treatment with esomeprazole 5 mg or 10 mg

Weight ≥20 kg: once daily treatment with esomeprazole 10 mg or 20 mg

Patients were endoscopically characterized as to the presence or absence of erosive esophagitis. Fifty-three patients had erosive esophagitis at baseline. Of the 45 patients who had follow-up endoscopy, 42 (93.3%) of these patients had their erosive esophagitis resolved (88.9%) or improved (4.4%) after 8 weeks of treatment.

GERD – 0 to 11 months of age

In a placebo-controlled study (98 patients aged 1-11 months) efficacy and safety in patients with signs and symptoms of GERD were evaluated. Esomeprazole 1 mg/kg once daily was given for 2 weeks (open-label phase) and 80 patients were included for an additional 4 weeks (double blind, treatment-withdrawal phase). There was no significant difference between esomeprazole and placebo for the primary endpoint time to discontinuation due to symptom worsening.

In a placebo-controlled study (52 patients aged < 1 month) efficacy and safety in patients with symptoms of GERD were evaluated. Esomeprazole 0.5 mg/kg once daily was given for a minimum of 10 days. There was no significant difference between esomeprazole and placebo in the primary endpoint, change from baseline of number of occurrences of symptoms of GERD.

Results from the paediatric studies further show that 0.5 mg/kg and 1.0 mg/kg esomeprazole in < 1 month old and 1 to 11 month old infants, respectively, reduced the mean percentage of time with intra-oesophageal pH < 4.

The safety profile appeared to be similar to that seen in adults.

In a study in paediatric GERD patients (<1 to 17 years of age) receiving long-term PPI treatment, 61% of the children developed minor degrees of ECL cell hyperplasia with no known clinical significance and with no development of atrophic gastritis or carcinoid tumours.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Esomeprazole is acid labile and is administered orally as enteric-coated granules. *In vivo* conversion to the R-isomer is negligible. Absorption of esomeprazole is rapid, with peak plasma levels occurring approximately 1-2 hours after dose. The absolute bioavailability is 64% after a single dose of 40 mg and increases to 89% after repeated once-daily administration. For 20 mg esomeprazole the corresponding values are 50% and 68%, respectively. Food intake both delays and decreases the absorption of esomeprazole although this has no significant influence on the effect of esomeprazole on intragastric acidity.

Distribution

The apparent volume of distribution at steady state in healthy subjects is approximately 0.22 l/kg body weight. Esomeprazole is 97% plasma protein bound.

Biotransformation

Esomeprazole is completely metabolised by the cytochrome P450 system (CYP). The major part of the metabolism of esomeprazole is dependent on the polymorphic CYP2C19, responsible for the formation of the hydroxy- and desmethyl metabolites of esomeprazole. The remaining part is dependent on another specific isoform, CYP3A4, responsible for the formation of esomeprazole sulphone, the main metabolite in plasma.

Elimination

The parameters below reflect mainly the pharmacokinetics in individuals with a functional CYP2C19 enzyme, extensive metabolisers.

Total plasma clearance is about 17 l/h after a single dose and about 9 l/h after repeated administration. The plasma elimination half-life is about 1.3 hours after repeated once-daily dosing. Esomeprazole is completely eliminated from plasma between doses with no tendency for accumulation during once-daily administration. The major metabolites of esomeprazole have no effect on gastric acid secretion. Almost 80% of an oral dose of esomeprazole is excreted as metabolites in the urine, the remainder in the faeces. Less than 1% of the parent drug is found in urine.

Linearity/non linearity

The pharmacokinetics of esomeprazole has been studied in doses up to 40 mg b.i.d. The area under the plasma concentration-time curve increases with repeated administration of esomeprazole. This increase is dose-dependent and results in a more than dose proportional increase in AUC after repeated administration. This time - and dose-dependency is due to a decrease of first pass metabolism and systemic clearance probably caused by an inhibition of the CYP2C19 enzyme by esomeprazole and/or its sulphone metabolite.

Special patient populations

Poor metabolisers

Approximately $2.9 \pm 1.5\%$ of the population lack a functional CYP2C19 enzyme and are called poor metabolisers. In these individuals the metabolism of esomeprazole is probably mainly catalysed by CYP3A4. After repeated once-daily administration of 40 mg esomeprazole, the mean area under the plasma concentration-time curve was approximately 100% higher in poor metabolisers than in subjects having a functional CYP2C19 enzyme (extensive metabolisers). Mean peak plasma concentrations were increased by about 60%. These findings have no implications for the posology of esomeprazole.

Gender

Following a single dose of 40 mg esomeprazole the mean area under the plasma concentration-time curve is approximately 30% higher in females than in males. No gender difference is seen after repeated once-daily administration. These findings have no implications for the posology of esomeprazole.

Hepatic impairment

The metabolism of esomeprazole in patients with mild to moderate liver dysfunction may be impaired. The metabolic rate is decreased in patients with severe liver dysfunction resulting in a doubling of the area under the plasma concentration-time curve of esomeprazole. Therefore, a maximum of 20 mg should not be exceeded in patients with severe dysfunction. Esomeprazole or its major metabolites do not show any tendency to accumulate with once-daily dosing.

Renal impairment

No studies have been performed in patients with decreased renal function. Since the kidney is responsible for the excretion of the metabolites of esomeprazole but not for the elimination of the parent compound, the metabolism of esomeprazole is not expected to be changed in patients with impaired renal function.

Elderly

The metabolism of esomeprazole is not significantly changed in elderly subjects (71-80 years of age).

Paediatric population

Adolescents 12-18 years:

Following repeated dose administration of 20 mg and 40 mg esomeprazole in adolescents 12-18 years of age, the total exposure (AUC) and the time to reach maximum plasma drug concentration ($t_{\max}$) was similar to that in adults.

Children 1 – 11 years:

Following repeated dose administration of 10 mg esomeprazole, the total exposure (AUC) was similar within the age range 1 to 11 years and the exposure was similar to the exposure seen with the 20 mg dose in adolescents and adults.

Following repeated dose administration of 20 mg esomeprazole, the total exposure (AUC) was higher in 6 to 11 year-olds compared to the same dose in adolescents and adults.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction and development. Adverse reactions not observed in clinical studies, but seen in animals at exposure levels similar to clinical exposure levels and with possible relevance to clinical use were as follows:

Carcinogenicity studies in the rat with the racemic mixture have shown gastric ECL-cell hyperplasia and carcinoids. These gastric effects in the rat are the result of sustained, pronounced hypergastrinaemia secondary to reduced production of gastric acid and are observed after long-term treatment in the rat with inhibitors of gastric acid secretion. No new or unexpected toxicity findings were observed in juvenile rats and dogs, after administration of esomeprazole for up to 3 months, as compared to the adult animals.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Esomeprazole granules:

Glycerol monostearate 40-55
Hydroxypropyl cellulose
Hypromellose
Magnesium stearate
Methacrylic acid –ethyl acrylate copolymer (1:1) dispersion 30%
Polysorbate 80
Sugar spheres (sucrose and maize starch)
Talc
Triethyl citrate

Excipient granules:

Citric acid anhydrous (for pH adjustment)
Crospovidone
Glucose
Hydroxypropyl cellulose
Yellow iron oxide (E172)
Xanthan gum

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years
To be used within 30 minutes after reconstitution.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Carton containing 28 or 30 sachets. Not all pack sizes may be marketed.

Sachets (containing granules): Laminate consisting of three layers: polyethylene terephthalate (PET), aluminium, low density polyethylene (LDPE) which protects the granules against moisture.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements for disposal.

For patients who have a nasogastric or gastric tube in place

1. For a 10 mg dose, add the contents of a 10 mg sachet into 15 ml of water
2. For a 20 mg dose add the contents of two 10 mg sachets into 30 ml of water.
3. Stir
4. Leave for a few minutes to thicken
5. Stir again
6. Draw the suspension into a syringe
7. Inject through the enteric tube, French size 6 or larger, into the stomach within 30 minutes after reconstitution.
8. Refill the syringe with 15 ml water for a 10 mg dose and 30 ml for a 20 mg dose.
9. Shake and flush any remaining contents from the enteric tube into the stomach

Any unused suspension should be discarded.

7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER

[To be completed nationally]

8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

[To be completed nationally]

9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

[To be completed nationally]

10 DATE OF REVISION OF THE TEXT

[To be completed nationally]

Detailed information on this medicinal product is available on the website of {name of MS/Agency}



CDS

Drug Substance Esomeprazole magnesium

Date [REDACTED]

Supersedes [REDACTED]

Core Data Sheet**NEXIUM™ tablets 20 mg and 40 mg****NEXIUM™ capsules 20 mg and 40 mg****NEXIUM™ granules for oral suspension 2.5 mg, 5 mg, 10 mg,
20 mg and 40 mg**

1.7 同種同効品一覧表

ネキシウム®カプセル

ネキシウム®懸濁用顆粒分包

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

1.7 同種同効品一覧表
一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

目次	頁
目次.....	2
1.7.1 同種同効品一覧表.....	3

表目次	
表 1 同種同効品一覧.....	4

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

1.7.1 同種同効品一覧表

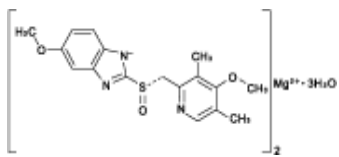
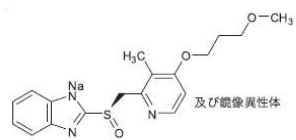
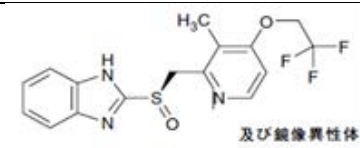
現在国内で使用されている同種同効品の一覧表を表 1に示した。

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

最新の添付文書を参照すること

表 1 同種同効品一覧

一般的名 称	エソメプラゾールマグネシウム水和物	ラベプラゾールナトリウム	ランソプラゾール
販売名	ネキシウムカプセル 10mg ネキシウムカプセル 20mg <u>ネキシウム懸濁用顆粒分包 10mg</u> <u>ネキシウム懸濁用顆粒分包 20mg</u>	パリエット錠 5mg パリエット錠 10mg パリエット錠 20mg	タケプロンカプセル 15 タケプロンカプセル 30 タケプロン OD 錠 15 タケプロン OD 錠 30
会社名	アストラゼネカ株式会社	エーザイ株式会社	武田薬品工業株式会社
承認 年月日	2011 年 7 月 1 日	錠 5mg：2014 年 12 月 26 日 錠 10mg、錠 20mg：1997 年 10 月 14 日	カプセル：1992 年 10 月 2 日 OD 錠：2002 年 3 月 11 日
規制 区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学 構造式		 及び鏡像異性体	 及び鏡像異性体
剤型・含 量	<ネキシウムカプセル 10mg、同 20mg> 白色～ごくうすい黄色の腸溶性顆粒である。 また、褐色の腸溶性顆粒を認めることがある。 <ネキシウム懸濁用顆粒分包 10mg、同 20mg> <u>白色～うすい黄色の顆粒剤。</u> <u>褐色の顆粒を認めることがある。</u>	淡黄色フィルムコーティング錠（腸溶錠） ラベプラゾールナトリウム 5mg、10mg、20mg	<タケプロンカプセル 15> 白色～わずかに褐色を帯びた白色の腸溶性顆粒を含 む白色の硬カプセル剤 ランソプラゾール 15mg <タケプロンカプセル 30> 白色～わずかに褐色を帯びた白色の腸溶性顆粒を含 む頭部がうすい橙色の不透明、胴部がうすい黄色の 不透明の硬カプセル剤 ランソプラゾール 30mg <タケプロン OD 錠 15、同 30> 素錠（腸溶性細粒を含む口腔内崩壊錠） 白色～帯黄白色の素錠で赤橙色～暗褐色の斑点があ る。

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名称	エソメプラゾールマグネシウム水和物	ラベプラゾールナトリウム	ランソプラゾール
効能・効果	<ネキシウムカプセル 10mg、ネキシウム懸濁用顆粒 分包 10mg> ○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 20mg、ネキシウム懸濁用顆粒 分包 20mg> ○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	<パリエット錠 5mg、同 10mg> 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 <パリエット錠 20mg> 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	ランソプラゾール 15mg、同 30mg <タケブロンカプセル 15> ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非びらん性胃食道逆流症、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 ○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎 <タケブロンカプセル 30> ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群 ○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎 <タケブロン 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

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名称	エソメプラゾールマグネシウム水和物	ラベプラゾールナトリウム	ランソプラゾール
			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 <タケブロン 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	1.非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合 関節リウマチ、変形性関節症等における疼痛管理等のために非ステロイド性抗炎症薬を長期継続投与している患者を投与対象とし、投与開始に際しては、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を確認すること。 2.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	<パリエット錠 5mg、同 10mg> 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	低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合 血栓・塞栓の形成抑制のために低用量のアスピリンを継続投与している患者を投与対象とし、投与開始に際しては、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を確認すること。 非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合 関節リウマチ、変形性関節症等における疼痛管理等のために非ステロイド性抗炎症薬を長期継続投与している患者を投与対象とし、投与開始に際しては、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を確認すること。 ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合 (1) 進行期胃 MALT リンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。 (2) 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名称	エソメプラゾールマグネシウム水和物	ラベプラゾールナトリウム	ランソプラゾール
	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。	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。 <パリエット錠 20mg> 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。	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。
用法・用量	<ネキシウムカプセル 10mg> ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群 成人 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。 小児 通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20 kg 未満では 1 回 10 mg を、<u>体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 10～20 mg を 1 日 1 回経口投与する。</u>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	<パリエット錠 5mg、同 10mg> 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群 通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与するが、病状により 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与することができる。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。 逆流性食道炎 <治療> 逆流性食道炎の治療においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与するが、病状により 1 回 20mg を	<タケブロンカプセル 15、同 30> ○ 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群の場合 通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30 mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。 ○ 逆流性食道炎の場合 通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常 8 週間までの投与とする。 さらに、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 15 mg を 1 日 1 回経口投与するが、効果不十分の場合は、1 日 1 回 30 mg

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名称	エソメプラゾールマグネシウム水和物	ラベプラゾールナトリウム	ランソプラゾール
	<u>週間までの投与とする。</u> ○逆流性食道炎 成人 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。 さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 10～20mg を 1 日 1 回経口投与する。 小児 <u>通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20 kg 未満では 1 回 10 mg を、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 10～20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。</u> ○非びらん性胃食道逆流症 成人 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、4 週間までの投与とする。 小児 <u>通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、4 週間までの投与とする。</u> ○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。 ○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制	1 日 1 回経口投与することができる。なお、通常、8 週間までの投与とする。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合、1 回 10mg 又は 1 回 20mg を 1 日 2 回、さらに 8 週間経口投与することができる。ただし、1 回 20mg 1 日 2 回投与は重度の粘膜傷害を有する場合に限る。 ＜維持療法＞ 再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。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逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 10mg を 1 日 2 回経口投与することができる。 非びらん性胃食道逆流症 通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、4 週間までの投与とする。 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 5mg を 1 日 1 回経口投与するが、効果不十分な場合は 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与することができる。 ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして 1 回 200mg（力価）の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日	を経口投与することができる。 ○非びらん性胃食道逆流症の場合（カプセル 15 のみ） 通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 15 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。 ○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合（カプセル 15 のみ） 通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。 ○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合（カプセル 15 のみ） 通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。 ○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合 通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30 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、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30 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

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名称	エソメプラゾールマグネシウム水和物	ラベプラゾールナトリウム	ランソプラゾール
	通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。 ○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして 1 回 200mg（力価）の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg（力価）1 日 2 回を上限とする。 プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 3 剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）及びメトロニダゾールとして 1 回 250mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。 <ネキシウムカプセル 20mg> ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群 成人 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。 小児 <u>通常、体重 20 kg 以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて 1 回 10～20mg</u>	間経口投与する。 なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg（力価）1 日 2 回を上限とする。 プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 3 剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）及びメトロニダゾールとして 1 回 250mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。 <パリエット錠 20mg> 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群 通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与するが、病状により 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与することができる。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。 逆流性食道炎 逆流性食道炎の治療においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与するが、病状により 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与することができる。なお、通常、8 週間までの投与とする。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場	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。 <タケブロン OD 錠 15、同 30> ○ 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群の場合 通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。 ○ 逆流性食道炎の場合 通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常 8 週間までの投与とする。 さらに、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 15mg を 1 日 1 回経口投与するが、効果不十分の場合は、1 日 1 回 30mg を経口投与することができる。 ○ 非びらん性胃食道逆流症の場合（OD 錠 15 のみ） 通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 15mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常 4 週間までの投与とする。 ○ 低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合（OD 錠 15 のみ） 通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 15mg を 1 日 1 回経口投与する。 ○ 非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合（OD 錠 15 のみ） 通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 15mg を 1 日 1 回経口投与する。

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名称	エソメプラゾールマグネシウム水和物	ラベプラゾールナトリウム	ランソプラゾール
	<u>を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。</u> ○逆流性食道炎 成人 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。 さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 10～20mg を 1 日 1 回経口投与する。 小児 <u>通常、体重 20 kg 以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて 1 回 10～20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。</u> ○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。 ○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。 ○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして 1 回 200mg（力価）の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必	合、1 回 10mg 又は 1 回 20mg を 1 日 2 回、さらに 8 週間経口投与することができる。ただし、1 回 20mg1 日 2 回投与は重度の粘膜傷害を有する場合に限る。	○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合 通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして 1 回 200mg（力価）の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。 なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg（力価）1 日 2 回を上限とする。プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 3 剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）及びメトロニダゾールとして 1 回 250mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名 称	エソメプラゾールマグネシウム水和物	ラベプラゾールナトリウム	ランソプラゾール
	要に応じて適宜増量することができる。ただし、 1 回 400mg（力価）1 日 2 回を上限とする。 プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 3 剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）及びメトロニダゾールとして 1 回 250mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。 <ネキシウム懸濁用顆粒分包 10mg> ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群 成人 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。 小児 通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20 kg 未満では 1 回 10 mg を、 体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 10～20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。 ○逆流性食道炎 成人 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。		

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名称	エソメプラゾールマグネシウム水和物	ラベプラゾールナトリウム	ランソプラゾール
	さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回 10～20mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。 小児 通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20 kg 未満では1回 10 mg を、 体重 20 kg 以上では症状に応じて1回 10～20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。 ○非びらん性胃食道逆流症 成人 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 10mg を用時水で懸濁して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。 小児 通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1回 10 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、4週間までの投与とする。 ○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。 ○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。 ○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20mg を用時水で懸濁して、アモキシシリン水和物とし		

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名 称	エソメプラゾールマグネシウム水和物	ラベプラゾールナトリウム	ランソプラゾール
	て 1 回 750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして 1 回 200mg（力価）の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg（力価）1 日 2 回を上限とする。 プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 3 剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を用時水で懸濁して、アモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）及びメトロニダゾールとして 1 回 250mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。 <ネキシウム懸濁用顆粒分包 20mg> ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群 成人 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。 小児 通常、体重 20 kg 以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて 1 回 10～20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。		

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名 称	エソメプラゾールマグネシウム水和物	ラベプラゾールナトリウム	ランソプラゾール
	○逆流性食道炎 成人 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。 さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 10～20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。 小児 通常、体重 20 kg 以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて 1 回 10～20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。 ○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。 ○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。 ○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を用時水で懸濁して、アモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして 1 回 200mg（力価）の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg（力価）1 日 2 回を上限とする。		

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名称	エソメプラゾールマグネシウム水和物	ラベプラゾールナトリウム	ランソプラゾール
	プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを用時水で懸濁して、アモキシシリン水和物として1回750mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。		
用法・用量に関連する使用上の注意	－	1. 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群の治療において、病状が著しい場合及び再発性・難治性の場合に1回20mgを1日1回投与することができる。 2. 逆流性食道炎の治療において、病状が著しい場合及び再発性・難治性の場合に1回20mgを1日1回投与することができる（再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合は除く）。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な患者に対し1回10mg又は1回20mgを1日2回、さらに8週間投与する場合は、内視鏡検査で逆流性食道炎が治癒していないことを確認すること。なお、本剤1回20mgの1日2回投与は、内視鏡検査で重度の粘膜傷害を確認した場合に限る〔「臨床成績」の項参照〕。	<タケブロンカプセル15、同30> 逆流性食道炎の維持療法において、1日1回30mgの投与は、1日1回15mg投与中に再発した例など15mgでは効果が不十分な場合に限る。 <タケブロンOD錠15、同30> (1) 逆流性食道炎の維持療法において、1日1回30mgの投与は、1日1回15mg投与中に再発した例など15mgでは効果が不十分な場合に限る。 (2) 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。（「適用上の注意」の項参照）
禁忌	1.本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 2.アタザナビル硫酸塩、リルピピリン塩酸塩を投与中の患者（「相互作用」の項参照）	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、リルピピリン塩酸塩を投与中の患者 〔「相互作用」の項参照〕	(1) 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者 (2) アタザナビル硫酸塩、リルピピリン塩酸塩を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
原則禁忌	－	－	－
使用上の注意	<ネキシウムカプセル10mg、同20mg> 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	<バリエット錠5mg、同10mg>	<タケブロンカプセル15、同30> 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名 称	エソメプラゾールマグネシウム水和物	ラベプラゾールナトリウム	ランソプラゾール
	(1)薬物過敏症の既往歴のある患者 (2)肝障害のある患者〔本剤は肝代謝型であり、血中濃度が高くなるおそれがある。〕（「薬物動態」の項参照） (3)高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 2.重要な基本的注意 (1)治療にあたっては、経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめること。また、血液像、肝機能、腎機能等に注意すること。 (2)逆流性食道炎の維持療法については、再発・再燃を繰り返す患者に対し投与することとし、本来維持療法の必要のない患者に投与することのないよう留意すること。また、維持療法中は定期的に内視鏡検査を実施するなど観察を十分に行うことが望ましい。なお、次の事項に十分注意すること。 1)再発の既往歴、症状の程度等を考慮して維持療法の用量を選択すること。 2)寛解状態が良好に保たれていると判断された場合は休薬又は減量を考慮すること。 3)1日10mgの維持療法で再発が認められた場合は1日20mgで再治療を行うこと。ただし、1日20mgの維持療法で再発が認められた場合、あるいは予期せぬ体重減少、吐血、嚥下障害等の症状が認められた場合は、改めて内視鏡検査等を行い、その結果に基づいて他の適切な治療法に切り替えることを考慮すること。 4)定期的に血液像、肝機能、腎機能等の検査を行うことが望ましい。 (3)非びらん性胃食道逆流症患者の治療を目的として本剤を投与する場合は、次の事項に十分注意する	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やプロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な患者に対し行うこととし、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又は減量を考慮すること。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	(1)薬物過敏症の既往歴のある患者 (2)肝障害のある患者〔本剤の代謝、排泄が遅延することがある。〕 (3)高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 2.重要な基本的注意 (1)治療にあたっては経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめること。 (2)胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍に使用する場合は、長期の使用経験は十分でないので、維持療法には用いないことが望ましい。 (3)逆流性食道炎の維持療法については、再発・再燃を繰り返す患者に対し投与することとし、本来維持療法の必要のない患者に投与することのないよう留意すること。また、1日1回30mg又は15mgの投与により寛解状態が長期にわたり継続する症例で、減量又は投与中止により再発するおそれがないと判断される場合は1日1回15mgに減量又は中止すること。なお、維持療法中は定期的に内視鏡検査を実施するなど観察を十分に行うことが望ましい。 (4)非びらん性胃食道逆流症の治療については、投与開始2週間後を目安として効果を確認し、症状の改善傾向が認められない場合には、酸逆流以外の原因が考えられるため他の適切な治療への変更を考慮すること（「その他の注意」の項参照）。 (5)非びらん性胃食道逆流症の治療については、問診により胸やけ、呑酸等の酸逆流症状が繰り返しみられること（1週間あたり2日以上）を確認のうえ投与すること。 なお、本剤の投与が胃癌、食道癌等の悪性腫瘍及

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名 称	エソメプラゾールマグネシウム水和物	ラベプラゾールナトリウム	ランソプラゾール																					
	こと。 1)投与に際しては問診により胸やけ、胃液逆流感等の酸逆流症状が繰り返し見られること（1週間あたり2日以上）を確認の上投与すること。なお、本剤の投与が胃癌、食道癌等の悪性腫瘍及び他の消化器疾患による症状を隠蔽することがあるので、内視鏡検査等によりこれらの疾患でないことを確認すること。 2)非びらん性胃食道逆流症の治療については、投与開始2週後を目安として効果を確認し、症状の改善傾向が認められない場合には、酸逆流以外の原因が考えられるため他の適切な治療への変更を考慮すること。 (4)本剤をヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に用いる際には、除菌治療に用いられる他の薬剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。 3.相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素 CYP2C19 及び一部 CYP3A4 で代謝される。 また、本剤の胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を上昇又は低下させることがある。 (1)併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アタザナビル硫酸塩（レイアタッツ）</td><td>アタザナビル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。</td><td>本剤の胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アタザナビル硫酸塩（レイアタッツ）	アタザナビル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃	性腫瘍及び他の消化器疾患による症状を隠蔽することがあるので、内視鏡検査等によりこれらの疾患でないことを確認すること。 (6)非びらん性胃食道逆流症の治療については、投与開始2週後を目安として効果を確認し、症状の改善傾向が認められない場合には、酸逆流以外の原因が考えられるため他の適切な治療への変更を検討すること。 (7)本剤をヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に用いる際には、除菌治療に用いられる他の薬剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。 3.相互作用 本剤の代謝には肝代謝酵素チトクローム P450 2C19（CYP2C19）及び 3A4（CYP3A4）の関与が認められている。〔「薬物動態」の項参照〕 また、本剤の胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を促進又は抑制することがある。 (1) 併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アタザナビル硫酸塩（レイアタッツ）</td><td>アタザナビルの作用が減弱するおそれがある。</td><td>本剤の胃酸分泌抑制作用により、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</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アタザナビル硫酸塩（レイアタッツ）	アタザナビルの作用が減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内 pH が上昇し、アタザナビルの溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下する	び他の消化器疾患による症状を隠蔽することがあるので、内視鏡検査等によりこれらの疾患でないことを確認すること。 (6)本剤をヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に用いる際には、除菌治療に用いられる他の薬剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。 3.相互作用 本剤は主として肝薬物代謝酵素 CYP2C19 又は CYP3A4 で代謝される。 また、本剤の胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を促進又は抑制することがある。 (1)併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アタザナビル硫酸塩（レイアタッツ）</td><td>アタザナビル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。</td><td>本剤の胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下すること</td></tr><tr><td>リルピピリン塩酸塩（エジュラント）</td><td>リルピピリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。</td><td>本剤の胃酸分泌抑制作用によりリルピピリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピピリンの血中濃度が低下すること</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アタザナビル硫酸塩（レイアタッツ）	アタザナビル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下すること	リルピピリン塩酸塩（エジュラント）	リルピピ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リルピピリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピピリンの血中濃度が低下すること
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																						
アタザナビル硫酸塩（レイアタッツ）	アタザナビル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃																						
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																						
アタザナビル硫酸塩（レイアタッツ）	アタザナビルの作用が減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内 pH が上昇し、アタザナビルの溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下する																						
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																						
アタザナビル硫酸塩（レイアタッツ）	アタザナビル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下すること																						
リルピピリン塩酸塩（エジュラント）	リルピピ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リルピピリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピピリンの血中濃度が低下すること																						

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名 称	エソメプラゾールマグネシウム水和物			ラベプラゾールナトリウム			ランソプラゾール		
			度が低下することがある。			おそれがある。			がある。
	リルピピリン塩酸塩（エジュラント）	リルピピ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リルピピリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピピリンの血中濃度が低下することがある。	リルピピリン塩酸塩（エジュラント）	リルピピ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、リルピピリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピピ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）			(2)併用注意（併用に注意すること）			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	ジアゼパム フェニトイン シロスタゾール	これらの薬剤の作用を増強することがある。	本剤は主に肝臓の CYP2C19 で代謝されるため、本剤と同じ代謝酵素で代謝される薬物の代謝、排泄を遅延させるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）				テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が低下することがある。	本剤が肝薬物代謝酵素を誘導し、テオフィリンの代謝を促進することが考えられている。
	ワルファリン	抗凝血作用を増強し、出血に至るおそれがある。プロトロンビン時間国際標準比（INR）値等の血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。					タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。	本剤が肝薬物代謝酵素におけるタクロリムスの代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
	タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。	相互作用の機序は不明である。				ジゴキシン、メチルジゴキシン	左記薬剤の作用を増強する可能性がある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある。
	ジゴキシン	これらの薬剤の作用	本剤の胃酸分泌				イトラコナゾール、ゲフィチニブ、ボスチニブ水和物	左記薬剤の作用を減弱する可能性がある。ボスチニブ水和物との併用は可	本剤の胃酸分泌抑制作用により左記薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
				水酸化アルミ	本剤単独投与に比べ制酸剤同時				

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名 称	エソメプラゾールマグネシウム水和物			ラベプラゾールナトリウム			ランソプラゾール		
	メチルジゴキシン	を増強することがある。	抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。	ニウムゲル・水酸化マグネシウム含有の制酸剤	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。			能な限り避けること。	
	イトラコナゾール	イトラコナゾールの作用を減弱することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりイトラコナゾールの溶解性が低下し、イトラコナゾールの血中濃度が低下することがある。	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。
	チロシンキナーゼ阻害剤 ゲフィチニブ ニロチニブ エルロチニブ	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりこれらの薬剤の溶解性が低下し、吸収が低下することがある。	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 2,509 例中、277 例（11.0%）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（1.2%）、AST（GOT）の上昇 21 件（0.8%）、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%）、AI-P の上昇 19 件（0.3%）、便秘 16 件（0.2%）であった（再審査終了時）。			フェニトイン、ジアゼパム	左記薬剤の代謝、排泄が遅延することが類薬（オメプラゾール）で報告されている。	
	ポリコナゾール	本剤の Cmax 及び AUC が増加するおそれがある。	ポリコナゾールは本剤の代謝酵素（CYP2C19 及び CYP3A4）を阻害することが考えられる。				4. 副作用 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非びらん性胃食道逆流症：承認時までの試験で 2,295 例中 349 例（15.2%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は ALT 上昇（2.4%）、AST 上昇（1.7%）であった（承認時）。製造販売後調査（非びらん性胃食道逆流症を除く）で 6,543 例中 141 例（2.2%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は ALT 上昇（0.6%）、AST 上昇（0.4%）であった（再審査終了時点）。 低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制：承認時までの試験で 339 例中 55 例（16.2%）に臨床検査値の異常を含む副作用が		

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名称	エソメプラゾールマグネシウム水和物			ラベプラゾールナトリウム	ランソプラゾール
	ネルフィナビルメシル酸塩	ネルフィナビルの血中濃度が低下するおそれがある。	相互作用の機序は不明である。	低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 承認時までの試験では、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。 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	認められている。主な副作用は便秘（4.1%）、下痢（3.2%）であった（承認時）。 非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制：承認時までの試験で 223 例中 36 例（16.1%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢（4.5%）、便秘（1.3%）であった（承認時）。 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助：ランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 3 剤投与については、国内で行われた承認時までの試験で 430 例中 217 例（50.5%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は軟便（13.7%）、下痢（9.1%）であった（承認時）。製造販売後調査で 3,491 例中 318 例（9.1%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢（3.6%）、軟便（2.1%）であった（再審査終了時点）。 また、プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの 3 剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない（承認時）。 なお、外国で行われた試験（ランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はメトロニダゾールの 3 剤投与）では 680 例中 239 例（35.1%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。 胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、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
	サキナビルメシル酸塩	サキナビルの血中濃度が上昇するおそれがある。	相互作用の機序は不明である。		
	セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがある。	セイヨウオトギリソウが本剤の代謝酵素（CYP2C19 及び CYP3A4）を誘導することが考えられる。		
	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。	相互作用の機序は不明である。		
	4.副作用 成人 ○逆流性食道炎、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 総症例数 756 例中 87 例（11.5%）の副作用が報告されている。 主な副作用は、下痢 7 例（0.93%）、CK（CPK）上昇 7 例（0.93%）、肝機能異常 5 例（0.66%）、				

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名称	エソメプラゾールマグネシウム水和物	ラベプラゾールナトリウム	ランソプラゾール
	ALT（GPT）上昇 4 例（0.53%）等であった。（カプセル剤の承認時） ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群ならびに胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、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 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。（カプセル剤の承認時） ○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 アジア共同第 III 相比較試験（日本人患者を含む）で総症例数 214 例中 31 例（14.5%）の副作用が報告されている。主な副作用は、下痢 2 例（0.9%）、びらん性胃炎 2 例（0.9%）、腹部膨満 2 例（0.9%）、胃ポリープ 2 例（0.9%）、貧血 2 例（0.9%）等であった。（カプセル剤の効能・効果追加承認時） 幼児及び小児 ○<u>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</u> <u>国内で実施された臨床試験で総症例数 50 例中 2 例（4.0%）の副作用が報告されている。その内訳は、下痢及び腹痛、光線過敏性反応各 1 例（2.0%）であった。（小児に対する用法・用量追加承認時）</u>	3 剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない（承認時）。 (1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー 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	リの除菌の補助：プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はメトロニダゾールの 3 剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない（承認時）。 以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。 (1) 重大な副作用 1) アナフィラキシー（全身発疹、顔面浮腫、呼吸困難等）（0.1%未満）があらわれることがあり、ショック（0.1%未満）を起こした例もあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血（0.1%未満）、また、顆粒球減少、血小板減少、貧血（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 3) 黄疸、AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を伴う重篤な肝機能障害（0.1%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.1%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) ヘリコバクター・ピロリの除菌に用いるアモキシシ

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名 称	エソメプラゾールマグネシウム水和物	ラベプラゾールナトリウム	ランソプラゾール								
	(1)重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）：ショック、アナフィラキシー（血管浮腫、気管支痙攣等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 汎血球減少症、無顆粒球症（いずれも頻度不明）、血小板減少（1%未満）：汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全（いずれも頻度不明）：劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（いずれも頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、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、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を	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) 急性腎障害、間質性腎炎 急性腎障害（頻度不明）、間質性腎炎（頻度不明）があらわれることがあるので、腎機能検査（BUN、クレアチニン等）に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 7) 低ナトリウム血症 低ナトリウム血症（頻度不明）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 8) 横紋筋融解症 筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 (2) 重大な副作用（類薬） 類薬（オメプラゾール）で以下の副作用が報告されている。 1) 視力障害 視力障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 2) 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	シリン水和物、クラリスロマイシンでは、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（0.1%未満）があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 6) 間質性肺炎（0.1%未満）があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等があらわれた場合には、速やかに胸部 X 線等の検査を実施し、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 7) 間質性腎炎（頻度不明）があらわれ、急性腎不全に至ることもあるので、腎機能検査値（BUN、クレアチニン上昇等）に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) 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。視力障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (3) その他の副作用 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非びらん性胃食道逆流症、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合 <table border="1"> <tr> <td></td><td>0.1～5% 未満</td><td>0.1%未満</td><td>頻度不明</td></tr> <tr> <td>1) 過敏症^{※2)}</td><td>発疹、痒疹</td><td></td><td>多形紅斑</td></tr> </table>		0.1～5% 未満	0.1%未満	頻度不明	1) 過敏症 ^{※2)}	発疹、痒疹		多形紅斑
	0.1～5% 未満	0.1%未満	頻度不明								
1) 過敏症 ^{※2)}	発疹、痒疹		多形紅斑								

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名 称	エソメプラゾールマグネシウム水和物	ラベプラゾールナトリウム				ランソプラゾール			
	行うこと。	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。				2) 皮 膚			亜急性性皮膚エリテマトーデス
	6)間質性腎炎（頻度不明）：間質性腎炎があらわれることがあるので、腎機能検査値（BUN、クレアチニン等）に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。					3) 肝 臓 ^{※3)}	AST（GOT）、ALT（GPT）、AL-P、LDH、 γ -GTP の上昇		
	7)横紋筋融解症（頻度不明）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。		0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	4) 血 液	好酸球増多		
	8)低ナトリウム血症（頻度不明）：低ナトリウム血症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	過敏症	発疹、痒痒感	蕁麻疹		5) 消化器	便秘、下痢、口渇、腹部膨満感	悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、カンジダ症、味覚異常	口内炎、舌炎、大腸炎（collagenous colitis 等 ^{※4)} を含む）
	9)錯乱状態（頻度不明）：錯乱、激越、攻撃性、幻覚等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	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		6) 精 神 神経系	頭痛、眠気	うつ状態、不眠、めまい、振戦	
	(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。	肝臓	AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、 γ -GTP、LDH の上昇	総ビリルビンの上昇		7) その他	発熱、総コレステロール、尿酸の上昇	女性性乳房 ^{※2)} 、浮腫、倦怠感、舌・口唇のしびれ感、四肢のし	かすみ目、脱力感、関節痛、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症
	1)溶血性貧血：溶血性貧血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	循環器	血圧上昇	動悸					
	2)視力障害：視力障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	消化器	便秘、下痢、腹部膨満感、嘔気、口内炎	腹 痛、苦味、カンジダ症、胃もたれ、口渇、食欲不振、鼓腸	舌炎、嘔吐、顕微鏡的大腸炎（collagenous colitis、lymphocy				
	3)急性腎障害：急性腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査値（BUN、クレアチニン等）に注意し、異常が認められた場合には投与を中止								

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名称	エソメプラゾールマグネシウム水和物				ラベプラゾールナトリウム				ランソプラゾール			
	し、適切な処置を行うこと。							tic colitis)			びれ感、筋肉痛、脱毛	
	(3)その他の副作用				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	発現頻度は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果に基づく。 注2) このような場合には投与を中止すること。 注3) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注4) 下痢が継続する場合、collagenous colitis 等が発現している可能性があるため、速やかに本剤の投与を中止すること。腸管粘膜に縦走潰瘍、びらん、易出血等の異常を認めることがあるので、下血、血便が認められる場合には、適切な処置を行うこと。 ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合			
		1～5%未満	1%未満	頻度不明	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、高アンモニア血症、低マグネシウム血症、女性化乳房				
	過敏症		発疹、皮膚炎、そう痒症、蕁麻疹	光線過敏、多形紅斑								
	消化器		腹痛、下痢、嘔吐、便秘、口内炎、カンジダ症、口渇	鼓腸、悪心、顕微鏡的大腸炎（collagenous colitis、lymphocytic colitis）								
	肝臓	肝酵素上昇										
	血液		白血球数減少									
	精神神経系		頭痛、錯覚、傾眠、浮動性めまい	不眠症、うつ病	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。							
その他		CK（CPK）上昇、回転性め	脱毛症、関節痛、筋痛、霧									
				ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助				1) 消化器				
				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。								
				過敏症				2) 肝臓 ^{2,3)}				
				血液								
				0.1～5%未満				AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDH、γ-				
				0.1%未満								
				発疹、蕁麻疹				痒痒感				
				白血球減少								
				好酸球増多、好中球減少、リンパ球								

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

25

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名 称	エソメプラゾールマグネシウム水和物				ラベプラゾールナトリウム	ランソプラゾール															
				上昇	ることがあるので、消化器症状等の副作用（「副作用」の項参照）があらわれた場合は休薬するなど慎重に投与すること。 6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 〔動物実験（ラット経口 400mg/kg、ウサギ静注 30mg/kg）で胎児毒性（ラットで化骨遅延、ウサギで体重の低下、化骨遅延）が報告されている。 また、ラットにラベプラゾールナトリウム（25 mg/kg/日）、アモキシシリン水和物（400mg/kg/日以上）及びクラリスロマイシン（50mg/kg/日以上）を 4 週間併用投与した試験で、雌で栄養状態の悪化が認められている。〕 (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。 〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕 7.小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 8.適用上の注意 (1) 服用時 本剤は腸溶錠であり、服用にあたっては、嚥んだり、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	なお、外国で行われた試験で認められている副作用（頻度 1 %以上）は次のとおりである。 <table><tr><th></th><th>5 %以上</th><th>1 ～ 5 %未満</th></tr><tr><td>1) 消化器</td><td>下痢（13.2%）、味覚異常（8.7%）</td><td>悪心、嘔吐、口内炎、腹痛、排便回数増加</td></tr><tr><td>2) 肝 臓</td><td></td><td>AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇</td></tr><tr><td>3) 過敏症</td><td></td><td>発疹</td></tr><tr><td>4) 精 神 神経系</td><td></td><td>頭痛、めまい</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ンソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はメトロニダゾールの 3 剤投与の試験成績に基づく。 5.高齢者への投与 一般に高齢者では酸分泌能は低下しており、その他生理機能の低下もあるので低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。 6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔動物試験（ラット）において胎児血漿中濃度は母動物の血漿中濃度より高いことが認められている。¹⁾ また、ウサギ（経口 30 mg/kg/日）で胎児死亡率の増加が認められている。²⁾ なお、ラットにランソプラゾール（50 mg/kg/日）、アモキシシリン水和物（500 mg/kg/日）及びクラリスロマイシン（160 mg/kg/日）を併用		5 %以上	1 ～ 5 %未満	1) 消化器	下痢（13.2%）、味覚異常（8.7%）	悪心、嘔吐、口内炎、腹痛、排便回数増加	2) 肝 臓		AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇	3) 過敏症		発疹	4) 精 神 神経系		頭痛、めまい
	5 %以上	1 ～ 5 %未満																			
1) 消化器	下痢（13.2%）、味覚異常（8.7%）	悪心、嘔吐、口内炎、腹痛、排便回数増加																			
2) 肝 臓		AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇																			
3) 過敏症		発疹																			
4) 精 神 神経系		頭痛、めまい																			
	血液 ^{注 2)}			好酸球数増多、血小板数減少、貧血、白血球数増多、白血球分画異常																	
	精神神経系			頭痛、しびれ感、めまい、睡眠障害																	
	その他			尿蛋白陽性、尿酸上昇、総コレステロール上昇、QT 延長、発熱、倦怠感、カンジダ症、尿糖陽性、動悸、霧視																	
	注 1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。																				
	注 2) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。																				
	5.高齢者への投与																				
	本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能、その他生理機能が低下していることが多いので、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。																				
	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与																				
	(1) 妊婦等 ：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人																				

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名称	エソメプラゾールマグネシウム水和物	ラベプラゾールナトリウム	ランソプラゾール
	には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2)授乳婦：授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔本剤のラセミ体であるオメプラゾールでの動物実験（ラット経口 5mg/kg）で、母乳中へ移行することが報告されている。〕 7.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない（国内での使用経験がない）。 8.過量投与 徴候、症状：エソメプラゾールの過量投与（280mg）により、脱力、軟便、悪心等が報告されている。 処置：症状に応じて適切な処置を行うこと。 9.適用上の注意 薬剤交付時： PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 10.その他の注意 (1)ラットに本剤のラセミ体であるオメプラゾール 1.7mg/kg 以上を 2 年間経口投与した毒性試験で、胃にカルチノイドの発生がみられたとの報告がある。このカルチノイドの発生にはラットに種特異性が認められている。 (2)本剤の長期投与中に良性の胃ポリープを認めた	用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている） 9.その他の注意 (1)ラットに 5mg/kg 以上を 2 年間経口投与した毒性試験において、雌で胃にカルチノイドの発生がみられたとの報告がある。 (2)動物実験（ラット経口投与 25mg/kg 以上）で甲状腺重量及び血中サイロキシンの増加が報告されているので、使用にあたっては甲状腺機能に注意する。 (3)本剤の長期投与中に良性の胃ポリープを認めたとの報告がある。 (4)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	投与した試験で、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。〕 (2)授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔動物試験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。¹⁾〕 7.小児等への投与 小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。 8.適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 9.その他の注意 (1)ラットに 52 週間強制経口投与した試験で、50 mg/kg/日群（臨床用量の約 100 倍）において 1 例に良性の精巣間細胞腫が認められている。³⁾ さらに、24 ヶ月間強制経口投与した試験で、15 mg/kg/日以上以上の群において良性の精巣間細胞腫の発生増加が、また、5 mg/kg/日以上以上の群において胃のカルチノイド腫瘍が認められており、加えて、雌ラットの 15 mg/kg/日以上及び雄ラットの 50 mg/kg/日以上以上の群において網膜萎縮の発生頻度の増加が認められている。精巣間細胞腫及び網膜萎縮については、マウスのがん原性試験、イヌ、サル毒性試験では認められず、ラットに特有な変化と考えられる。 (2)ラットにランソプラゾール（15 mg/kg/日以上）、アモキシシリン水和物（2,000 mg/kg/日）を 4 週間

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名称	エソメプラゾールマグネシウム水和物	ラベプラゾールナトリウム	ランソプラゾール
	の報告がある。 (3)本剤の投与が、胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認して投与すること。 (4)非びらん性胃食道逆流症の治療において、食道内酸逆流の高リスクであると考えられる中高齢者、裂孔ヘルニアを合併する患者のいずれにも該当しない場合には本剤の治療効果が得られにくい可能性がある。 (5)海外における複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターによる治療において骨粗鬆症に伴う股関節骨折、手関節骨折、脊椎骨折のリスク増加が報告されている。特に、高用量及び長期間（1年以上）の治療を受けた患者で、骨折のリスクが増加した。 (6)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。 (7)ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意：エソメプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼気試験の判定が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼気試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。 (8)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	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。 <バリエット錠 20mg> 1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者 (2) 肝障害のある患者 〔肝硬変患者で肝性脳症の報告がある。〕 (3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 2.重要な基本的注意 (1) 治療にあたっては経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめること。 (2) 本剤の投与中には、血液像や肝機能に注意し、定期的に血液学的検査・血液生化学的検査を行うことが望ましい。また、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (3) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍については、長期の使用経験は十分でないので、維持療法には用いないことが望ましい。 3.相互作用 本剤の代謝には肝代謝酵素チトクローム P450 2C19（CYP2C19）及び 3A4（CYP3A4）の関与が認められている。〔「薬物動態」の項参照〕 また、本剤の胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の	併用経口投与した試験、及びイスにランソプラゾール（100 mg/kg/日）、アモキシシリン水和物（500 mg/kg/日）、クラリスロマイシン（25 mg/kg/日）を4週間併用経口投与した試験で、アモキシシリン水和物を単独あるいは併用投与した動物に結晶尿が認められているが、結晶はアモキシシリン水和物が排尿後に析出したものであり、体内で析出したものではないことが確認されている。 (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) 本剤の投与が胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認のうえ投与すること。 (5) 長期投与における安全性は確立していない（本邦においては長期投与の経験は十分でない）。 (6) 非びらん性胃食道逆流症の治療において、食道内酸逆流の高リスクである中高齢者、肥満者、裂孔ヘルニア所見ありのいずれにも該当しない場合には本剤の治療効果が得られにくいことが臨床試験により示されている。 (7) 低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発リスクは、ヘリコバクター・ピロリ感染陽性及び加齢により高まる可能性のあることが臨床試験により示唆されている。 (8) 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。

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名 称	エソメプラゾールマグネシウム水和物	ラベプラゾールナトリウム	ランソプラゾール															
	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。 <ネキシウム懸濁用顆粒分包 10mg、同 20mg> 1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)薬物過敏症の既往歴のある患者 (2)肝障害のある患者〔本剤は肝代謝型であり、血中濃度が高くなるおそれがある。〕（「薬物動態」の項参照） (3)高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 2.重要な基本的注意 (1)治療にあたっては、経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめること。また、血液像、肝機能、腎機能等に注意すること。 (2)逆流性食道炎の維持療法については、再発・再燃を繰り返す患者に対し投与することとし、本来維持療法の必要のない患者に投与することのないよう留意すること。また、維持療法中は定期的に内視鏡検査を実施するなど観察を十分に行うことが望ましい。なお、次の事項に十分注意すること。 1)再発の既往歴、症状の程度等を考慮して維持療法の用量を選択すること。 2)寛解状態が良好に保たれていると判断された場合は休薬又は減量を考慮すること。 3)1 日 10mg の維持療法で再発が認められた場合は 1 日 20mg で再治療を行うこと。ただし、1 日 20mg の維持療法で再発が認められた場合、あるいは予期せぬ体重減少、吐血、嚥下障害等の症状が認められた場合は、改めて内視鏡検査等を行い、その結果に基づいて他の適切な治療法に切り替えるこ	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） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アタザナビル硫酸塩（レイアタツ）</td><td>アタザナビルの作用が減弱するおそれがある。</td><td>本剤の胃酸分泌抑制作用により、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。</td></tr><tr><td>リルピピリン塩酸塩（エジュラント）</td><td>リルピピリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。</td><td>本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内 pH が上昇し、リルピピリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピピリンの血中濃度が低下することがある。</td></tr></table> (2) 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ジゴキシン</td><td>相手薬剤の血</td><td>本剤の胃酸分</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アタザナビル硫酸塩（レイアタツ）	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。	リルピピリン塩酸塩（エジュラント）	リルピピ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、リルピピリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピピリンの血中濃度が低下することがある。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ジゴキシン	相手薬剤の血	本剤の胃酸分	(9) 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。 (10) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意：ランソプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼気試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼気試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後 4 週以降の時点で実施することが望ましい。 <タケブロン OD 錠 15、同 30> 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者 (2) 肝障害のある患者〔本剤の代謝、排泄が遅延することがある。〕 (3) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 2. 重要な基本的注意 (1) 治療にあたっては経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめること。 (2) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍に使用する場合は、長期の使用経験は十分でないので、維持療法には用いないことが望ましい。 (3) 逆流性食道炎の維持療法については、再発・再燃を繰り返す患者に対し投与することとし、本来維持療法の必要のない患者に投与することのないよう留意すること。また、1 日 1 回 30mg 又は
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。																
リルピピリン塩酸塩（エジュラント）	リルピピ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、リルピピリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピピリンの血中濃度が低下することがある。																
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																
ジゴキシン	相手薬剤の血	本剤の胃酸分																

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名 称	エソメプラゾールマグネシウム水和物	ラベプラゾールナトリウム			ランソプラゾール																			
	とを考慮すること。 4)定期的に血液像、肝機能、腎機能等の検査を行うことが望ましい。 (3)非びらん性胃食道逆流症患者の治療を目的として本剤を投与する場合は、次の事項に十分注意すること。 1)投与に際しては問診により胸やけ、胃液逆流感等の酸逆流症状が繰り返し見られること（1週間あたり2日以上）を確認の上投与すること。なお、本剤の投与が胃癌、食道癌等の悪性腫瘍及び他の消化器疾患による症状を隠蔽することがあるので、内視鏡検査等によりこれらの疾患でないことを確認すること。 2)非びらん性胃食道逆流症の治療については、投与開始2週後を目安として効果を確認し、症状の改善傾向が認められない場合には、酸逆流以外の原因が考えられるため他の適切な治療への変更を考慮すること。 (4)本剤をヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に用いる際には、除菌治療に用いられる他の薬剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。 3.相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素 CYP2C19 及び一部 CYP3A4 で代謝される。 また、本剤の胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を上昇又は低下させることがある。 (1)併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>アタザナビル</td><td>アタザナビル硫酸塩</td><td>本剤の胃酸分泌</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アタザナビル	アタザナビル硫酸塩	本剤の胃酸分泌	<table><tr><td>メチルジゴキシン</td><td>中濃度が上昇することがある。</td><td>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。</td></tr><tr><td>イトラコナゾール ゲフィチニブ</td><td>相手薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。</td><td>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。</td></tr><tr><td>水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム含有の制酸剤</td><td colspan="2">本剤単独投与に比べ制酸剤同時服用、制酸剤投与1時間後服用で平均血漿中濃度曲線下面積がそれぞれ8%、6%低下したとの報告がある。</td></tr><tr><td>メトトレキサート</td><td>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。</td><td>機序は不明である。</td></tr></table>	メチルジゴキシン	中濃度が上昇することがある。	泌抑制作用により、胃内 pH が上昇し、相手薬剤の吸収を促進する。	イトラコナゾール ゲフィチニブ	相手薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内 pH が上昇し、相手薬剤の吸収を抑制するおそれがある。	水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム含有の制酸剤	本剤単独投与に比べ制酸剤同時服用、制酸剤投与1時間後服用で平均血漿中濃度曲線下面積がそれぞれ8%、6%低下したとの報告がある。		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。	15mg の投与により寛解状態が長期にわたり継続する症例で、減量又は投与中止により再発するおそれがないと判断される場合は1日1回15mgに減量又は中止すること。なお、維持療法中は定期的に内視鏡検査を実施するなど観察を十分に行うことが望ましい。 (4) 非びらん性胃食道逆流症の治療については、投与開始2週後を目安として効果を確認し、症状の改善傾向が認められない場合には、酸逆流以外の原因が考えられるため他の適切な治療への変更を考慮すること（「その他の注意」の項参照）。 (5) 非びらん性胃食道逆流症の治療については、問診により胸やけ、呑酸等の酸逆流症状が繰り返しみられること（1週間あたり2日以上）を確認のうえ投与すること。 なお、本剤の投与が胃癌、食道癌等の悪性腫瘍及び他の消化器疾患による症状を隠蔽することがあるので、内視鏡検査等によりこれらの疾患でないことを確認すること。 (6) 本剤をヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に用いる際には、除菌治療に用いられる他の薬剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。 3. 相互作用 本剤は主として肝薬物代謝酵素 CYP2C19 又は CYP3A4 で代謝される。 また、本剤の胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を促進又は抑制することがある。 (1) 併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置</td><td>機序・危険因子</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置	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	アタザナビル硫酸塩	本剤の胃酸分泌																						
メチルジゴキシン	中濃度が上昇することがある。	泌抑制作用により、胃内 pH が上昇し、相手薬剤の吸収を促進する。																						
イトラコナゾール ゲフィチニブ	相手薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内 pH が上昇し、相手薬剤の吸収を抑制するおそれがある。																						
水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム含有の制酸剤	本剤単独投与に比べ制酸剤同時服用、制酸剤投与1時間後服用で平均血漿中濃度曲線下面積がそれぞれ8%、6%低下したとの報告がある。																							
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。																						
薬剤名等	臨床症状・措置	機序・危険因子																						
	4.副作用																							

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名 称	エソメプラゾールマグネシウム水和物			ラベプラゾールナトリウム	ランソプラゾール		
	ル 硫 酸 塩 （レイアタ ッツ）	の作用を減弱するお それがある。	抑制作用により アタザナビル硫 酸塩の溶解性が 低下し、アタザ ナビルの血中濃 度が低下するこ とがある。	承認時までの試験では、総症例 2,509 例中、277 例（11.0％）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（1.2％）、AST（GOT）の上昇 21 件（0.8％）であった（承認時：パリエット錠の逆流性食道炎の維持療法及び非びらん性胃食道逆流症の承認時に実施した試験の症例を含む）。 製造販売後の調査・試験では、総症例 7,020 例中、299 例（4.3％）の副作用（臨床検査値異常を含む）が報告されている。その主なものは下痢 19 件（0.3％）、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：パリエット錠の再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法の再審査期間中に実施した製造販売後調査・試験の症例を含む）。 (1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー 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	アタザナビル硫 酸塩 （レイアタッ ツ）	置方法 アタザナビル硫 酸塩の作用を減 弱するおそれが ある。	本剤の胃酸分泌 抑制作用により アタザナビル硫 酸塩の溶解性が 低下し、アタザ ナビルの血中濃 度が低下するこ とがある。
	リルピピリン 塩 酸 塩 （エジュラ ント）	リルピピリン塩酸塩 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 リルピピリン塩 酸塩の吸収が低 下し、リルピピ リンの血中濃度 が低下すること がある。		リルピピリン塩 酸塩 （エジュラン ト）	リルピピリン塩 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 リルピピリン塩 酸塩の吸収が低 下し、リルピピ 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
	ジアゼパム フェニトイ ン シロスタゾ ール	これらの薬剤の作用 を増強することがあ る。	本剤は主に肝臓 のチトクローム P450 系薬物代謝 酵素 CYP2C19 で 代謝されるた		テオフィリン	テオフィリンの 血中濃度が低下 することがあ る。	本剤が肝薬物代 謝酵素を誘導 し、テオフィリ ンの代謝を促進 することが考え られている。
			タクロリムス水 和物	タクロリムスの 血中濃度が上昇 することがあ る。	本剤が肝薬物代 謝酵素における タクロリムスの 代謝を競合的に		

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名 称	エソメプラゾールマグネシウム水和物			ラベプラゾールナトリウム	ランソプラゾール		
	ワルファリン	抗凝血作用を増強し、出血に至るおそれがある。プロトロンビン時間国際標準比（INR）値等の血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	め、本剤と同じ代謝酵素で代謝される薬物の代謝、排泄を遅延させるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	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。			阻害するためと考えられている。
	タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。	相互作用の機序は不明である。	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。			本剤の胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある。
	ジゴキシン メチルジゴキシン	これらの薬剤の作用を増強することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。	6) 急性腎障害、間質性腎炎 急性腎障害（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。			本剤の胃酸分泌抑制作用により左記薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
	イトラコナゾール	イトラコナゾールの作用を減弱することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりイトラコナゾールの溶解性が低下し、イトラコナゾールの血中濃度が低下することがある。	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			
	チロシンキナーゼ阻害剤	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりこれらの薬剤の				
					イトラコナゾール、ゲフィチニブ、ボスチニブ水和物	左記薬剤の作用を減弱する可能性がある。ボスチニブ水和物との併用は可能な限り避けること。	本剤の胃酸分泌抑制作用により左記薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
					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。
					フェニトイン、ジアゼパム	左記薬剤の代謝、排泄が遅延することが類薬（オメプラゾール）で	

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

33

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名称	エソメプラゾールマグネシウム水和物			ラベプラゾールナトリウム				ランソプラゾール
		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。		消化器	便秘、下痢、腹部膨満感、嘔気、口内炎	腹痛、苦味、カンジダ症、胃もたれ、口渇、食欲不振、鼓腸	舌炎、嘔吐、顕微鏡的大腸炎（collagenous colitis、lymphocytic colitis）	含む副作用が認められている。主な副作用は下痢（3.6%）、軟便（2.1%）であった（再審査終了時点）。また、プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない（承認時）。なお、外国で行われた試験（ランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はメトロニダゾールの3剤投与）では680例中239例（35.1%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。
	4.副作用 成人 ○逆流性食道炎、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 総症例数 756 例中 87 例（11.5%）の副作用が報告されている。 主な副作用は、下痢 7 例（0.93%）、CK（CPK）上昇 7 例（0.93%）、肝機能異常 5 例（0.66%）、ALT（GPT）上昇 4 例（0.53%）等であった。（カプセル剤の承認時） ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群ならびに胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、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 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。（カプセル剤の承認時） ○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 アジア共同第 III 相比較試験（日本人患者を含む）で総症例数 214 例中 31 例（14.5%）の副作用が報告されている。主な副作用は、下痢 2 例（0.9%）、びらん性胃炎 2 例（0.9%）、腹部膨満 2 例（0.9%）、胃ポリープ 2 例（0.9%）、貧血 2			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	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）。 以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。
				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、高アンモニア血症、低マグネシウム	(1) 重大な副作用 1) アナフィラキシー（全身発疹、顔面浮腫、呼吸困難等）（0.1%未満）があらわれることがあり、 ショック （0.1%未満）を起こした例もあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血 （0.1%未満）、また、 顆粒球減少、血小板減少、貧血 （0.1～5%

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名 称	エソメプラゾールマグネシウム水和物	ラベプラゾールナトリウム				ランソプラゾール
	例（0.9%）等であった。（カプセル剤の効能・効果追加承認時） 幼児及び小児 ○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 国内で実施された臨床試験で総症例数 50 例中 2 例（4.0%）の副作用が報告されている。その内訳は、下痢及び腹痛、光線過敏性反応各 1 例（2.0%）であった。（小児に対する用法・用量追加承認時） (1)重大な副作用 1)ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）：ショック、アナフィラキシー（血管浮腫、気管支痙攣等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2)汎血球減少症、無顆粒球症（いずれも頻度不明）、血小板減少（1%未満）：汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3)劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全（いずれも頻度不明）：劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4)中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（いずれも頻度不明）：中毒性表皮壊死融				血症、女性化乳房	未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 3) 黄疸、AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を伴う重篤な肝機能障害（0.1%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.1%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) ヘリコバクター・ピロリの除菌に用いるアモキシシリン水和物、クラリスロマイシンでは、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（0.1%未満）があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 6) 間質性肺炎（0.1%未満）があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等があらわれた場合には、速やかに胸部X線等の検査を実施し、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 7) 間質性腎炎（頻度不明）があらわれ、急性腎不全に至ることもあるので、腎機能検査値（BUN、クレアチニン上昇等）に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) 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。視力障害があらわれることがあるの

表中の頻度表示は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の成績に基づく。

5.高齢者への投与

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

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

〔動物実験（ラット経口 400mg/kg、ウサギ静注 30mg/kg）で胎児毒性（ラットで化骨遅延、ウサギで体重の低下、化骨遅延）が報告されている。〕

(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。

〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7.小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8.適用上の注意

(1) 服用時

本剤は腸溶錠であり、服用にあたっては、噛んだ

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名称	エソメプラゾールマグネシウム水和物	ラベプラゾールナトリウム	ランソプラゾール																								
	解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5)間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、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、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 6)間質性腎炎（頻度不明）：間質性腎炎があらわれることがあるので、腎機能検査値（BUN、クレアチニン等）に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 7)横紋筋融解症（頻度不明）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8)低ナトリウム血症（頻度不明）：低ナトリウム血症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 9)錯乱状態（頻度不明）：錯乱、激越、攻撃性、幻覚等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2)重大な副作用（類薬）	り、砕いたりせずに、のみくだすよう注意すること。 (2) 薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている） 9.その他の注意 (1) ラットに 5mg/kg 以上を 2 年間経口投与した毒性試験において、雌で胃にカルチノイドの発生がみられたとの報告がある。 (2) 動物実験（ラット経口投与 25mg/kg 以上）で甲状腺重量及び血中サイロキシンの増加が報告されているので、使用にあたっては甲状腺機能に注意する。 (3) 本剤の長期投与中に良性の胃ポリープを認めたとの報告がある。 (4) 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。	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、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 <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>1) 過敏症^{注2)}</td><td>発疹、痒疹</td><td></td><td>多形紅斑</td></tr> <tr> <td>2) 皮 膚</td><td></td><td></td><td>亜急性皮膚エリテマトーデス</td></tr> <tr> <td>3) 肝 臓^{注3)}</td><td>AST (GOT) 、ALT (GPT) 、AL-P、 LDH、γ-GTP の上昇</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>4) 血 液</td><td>好酸球増多</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>5) 消化器</td><td>便秘、下痢、口渇、腹部膨満感</td><td>悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、カンジダ症、味覚異常</td><td>口内炎、舌炎、大腸炎（collagenous colitis 等^{注4)}を含む）</td></tr> </table>		0.1～5 % 未満	0.1%未満	頻度不明	1) 過敏症 ^{注2)}	発疹、痒疹		多形紅斑	2) 皮 膚			亜急性皮膚エリテマトーデス	3) 肝 臓 ^{注3)}	AST (GOT) 、ALT (GPT) 、AL-P、 LDH、γ-GTP の上昇			4) 血 液	好酸球増多			5) 消化器	便秘、下痢、口渇、腹部膨満感	悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、カンジダ症、味覚異常	口内炎、舌炎、大腸炎（collagenous colitis 等 ^{注4)} を含む）
	0.1～5 % 未満	0.1%未満	頻度不明																								
1) 過敏症 ^{注2)}	発疹、痒疹		多形紅斑																								
2) 皮 膚			亜急性皮膚エリテマトーデス																								
3) 肝 臓 ^{注3)}	AST (GOT) 、ALT (GPT) 、AL-P、 LDH、γ-GTP の上昇																										
4) 血 液	好酸球増多																										
5) 消化器	便秘、下痢、口渇、腹部膨満感	悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、カンジダ症、味覚異常	口内炎、舌炎、大腸炎（collagenous colitis 等 ^{注4)} を含む）																								

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名 称	エソメプラゾールマグネシウム水和物			ラベプラゾールナトリウム	ランソプラゾール															
	類薬（オメプラゾール）で以下の副作用が報告されている。 1)溶血性貧血：溶血性貧血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2)視力障害：視力障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3)急性腎障害：急性腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査値（BUN、クレアチニン等）に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (3)その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 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の場合				<table><tr><td></td><td></td><td>常</td><td></td></tr><tr><td>6) 精 神 神経系</td><td>頭痛、眠気</td><td>うつ状態、 不眠、めまい、振戦</td><td></td></tr><tr><td>7) その他</td><td>発熱、総コレステロール、尿酸の上昇</td><td>女性化乳房^{注2)}、浮腫、倦怠感、舌・口唇のしびれ感、四肢のしびれ感、筋肉痛、脱毛</td><td>かすみ目、脱力感、関節痛、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症</td></tr></table>						常		6) 精 神 神経系	頭痛、眠気	うつ状態、 不眠、めまい、振戦		7) その他	発熱、総コレステロール、尿酸の上昇	女性化乳房 ^{注2)} 、浮腫、倦怠感、舌・口唇のしびれ感、四肢のしびれ感、筋肉痛、脱毛	かすみ目、脱力感、関節痛、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症
							常													
					6) 精 神 神経系	頭痛、眠気	うつ状態、 不眠、めまい、振戦													
7) その他	発熱、総コレステロール、尿酸の上昇	女性化乳房 ^{注2)} 、浮腫、倦怠感、舌・口唇のしびれ感、四肢のしびれ感、筋肉痛、脱毛	かすみ目、脱力感、関節痛、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症																	
発現頻度は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果に基づく。 注2）このような場合には投与を中止すること。 注3）観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注4）下痢が継続する場合、collagenous colitis 等が発現している可能性があるため、速やかに本剤の投与を中止すること。腸管粘膜に縦走潰瘍、びらん、易出血等の異常を認めることがあるので、下血、血便が認められる場合には、適切な処置を行うこと。																				
ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合 <table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>1) 消化器</td><td>軟便（13.7%）、下痢</td><td>味覚異常、腹部膨満感</td><td>悪心、嘔吐、腹痛、便秘、口内</td></tr></table>						5%以上	1～5%未満	1%未満	1) 消化器	軟便（13.7%）、下痢	味覚異常、腹部膨満感	悪心、嘔吐、腹痛、便秘、口内								
	5%以上	1～5%未満	1%未満																	
1) 消化器	軟便（13.7%）、下痢	味覚異常、腹部膨満感	悪心、嘔吐、腹痛、便秘、口内																	

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名 称	エソメプラゾールマグネシウム水和物				ラベプラゾールナトリウム	ランソプラゾール			
				lymphocytic colitis)			(9.1%)		炎、舌炎、 口渇、胸や け、胃食道 逆流、食欲 不振
	肝臓	肝酵素上昇							
	血液		白血球数減少						
	精神神経 系		頭痛、錯感 覚、傾眠、病 浮動性めまい	不眠症、うつ		2) 肝 臓 ^{※3)}		AST (GOT)、 ALT (GPT)、 AL-P、 LDH、γ- GTP、ビリ ルビンの上 昇	
	その他		CK (CPK) 脱毛症、関節 上昇、回転痛、筋痛、霧 性めまい、視、倦怠感、 女性化乳多汗症、筋力 房、味覚障低下、低マグ 害ネシウム血症、末梢性浮 腫			3) 血 液 ^{※3)}		好中球減少、好酸球 増多、白血 球増多、貧 血	血小板減少
頻度は成人を対象としたカプセル剤の臨床試験（初 回承認時及びアジア共同第 III 相比較試験）に基づき 算出している。						4) 過敏症 ^{※2)}		発疹	痒痒
ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合 副作用の頻度については、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍 における、本剤のラセミ体のオメプラゾール、アモ キシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 3 剤投 与の成績に基づく。						5) 精 神 神経系			頭痛、眠気、 めまい、不 眠、しびれ 感、うつ状 態
		5%以上	1～5%未満	1%未満		6) その他		トリグリセ ライド、尿 酸の上昇、 総コレステ ロールの上	倦怠感
	過敏症 ^{※1)}		発疹						
	消化器	下痢・軟便	口内炎、腹	便秘、舌炎、					

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名 称	エソメプラゾールマグネシウム水和物				ラベプラゾールナトリウム	ランソプラゾール																
		(19.9%) 、 味覚異常 (7.8%)	痛 、 食 道 炎、腹 部 膨 満感	悪心、口渇、 十二指腸炎				昇・低下、尿 蛋白陽性、 尿糖陽性														
	肝臓 ^{注2)}			肝機能異常、 AST （ GOT ） 上 昇 、 ALT （ GPT ） 上 昇、Al-P 上 昇、ビリルビ ン上昇、LDH 上昇		表中の頻度表示は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びピクラリスロマイシンの3剤投与の試験成績に基づく。 注2）このような場合には投与を中止すること。 注3） 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 なお、外国で行われた試験で認められている副作用（頻度1%以上）は次のとおりである。 <table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th></tr><tr><td>1）消化器</td><td>下痢（13.2%）、 味覚異常 (8.7%)</td><td>悪心、嘔吐、口内炎、 腹痛、排便回数増加</td></tr><tr><td>2）肝 臓</td><td></td><td>AST（GOT）、ALT （GPT）の上昇</td></tr><tr><td>3）過敏症</td><td></td><td>発疹</td></tr><tr><td>4）精 神 神経系</td><td></td><td>頭痛、めまい</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ンソプラゾール、アモキシシリン水和物及びピクラリスロマイシン又はメトロニダゾールの3剤投与の試験成績に基づく。 5. 高齢者への投与 一般に高齢者では酸分泌能は低下しており、その他生理機能の低下もあるので低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与		5%以上	1～5%未満	1）消化器	下痢（13.2%）、 味覚異常 (8.7%)	悪心、嘔吐、口内炎、 腹痛、排便回数増加	2）肝 臓		AST（GOT）、ALT （GPT）の上昇	3）過敏症		発疹	4）精 神 神経系		頭痛、めまい	
		5%以上	1～5%未満																			
	1）消化器	下痢（13.2%）、 味覚異常 (8.7%)	悪心、嘔吐、口内炎、 腹痛、排便回数増加																			
	2）肝 臓		AST（GOT）、ALT （GPT）の上昇																			
	3）過敏症		発疹																			
4）精 神 神経系		頭痛、めまい																				
血液 ^{注2)}			好酸球数増 多、血小板数 減少、貧血、 白血球数増 多、白血球分 画異常																			
精神神経 系			頭痛、しびれ 感、めまい、 睡眠障害																			
その他			尿蛋白陽性、 尿酸上昇、総 コレステロー ル上昇、QT 延 長、発熱、倦 怠感、カンジ ダ症、尿糖陽 性、動悸、霧 視																			

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名称	エソメプラゾールマグネシウム水和物	ラベプラゾールナトリウム	ランソプラゾール
	注 1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。 注 2) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5.高齢者への投与 本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能、その他生理機能が低下していることが多いので、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。 6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2)授乳婦：授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔本剤のラセミ体であるオメプラゾールでの動物実験（ラット経口 5mg/kg）で、母乳中へ移行することが報告されている。〕 7.小児等への投与 <u>低出生体重児、新生児、乳児</u>に対する安全性は確立していない（国内での使用経験がない）。 8.過量投与 徴候、症状：エソメプラゾールの過量投与（280mg）により、脱力、軟便、悪心等が報告されている。 処置：症状に応じて適切な処置を行うこと。 9.適用上の注意 薬剤交付時： 患者に本剤を交付する際には、患者用説明文書を		(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔動物試験（ラット）において胎児血漿中濃度は母動物の血漿中濃度より高いことが認められている。¹⁾ また、ウサギ（経口 30mg/kg/日）で胎児死亡率の増加が認められている。²⁾ なお、ラットにランソプラゾール（50mg/kg/日）、アモキシシリン水和物（500mg/kg/日）及びクラリスロマイシン（160mg/kg/日）を併用投与した試験で、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。〕 (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔動物試験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。¹⁾〕 7. 小児等への投与 小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。 8. 適用上の注意 (1) 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 (2) 服用時：本剤は舌の上のせ唾液を浸潤させ舌で軽くつぶし、崩壊後唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。 9. その他の注意 (1) ラットに 52 週間強制経口投与した試験で、

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名称	エソメプラゾールマグネシウム水和物	ラベプラゾールナトリウム	ランソプラゾール
	<u>渡し、使用方法を説明すること。</u> 服用時： 本剤は約 15mL の水に懸濁し、2～3 分ほど置いて粘性が増してから服用することが望ましい。なお懸濁後は、顆粒が沈殿する可能性があるため 30 分以内に服用することが望ましい。服用後、容器に顆粒が残った場合は、さらに水を加えて懸濁し、服用すること。 薬剤は一度に使用し、開封後もしくは懸濁後の薬剤は保管せず、廃棄すること。 10.その他の注意 (1)ラットに本剤のラセミ体であるオメプラゾール 1.7mg/kg 以上を 2 年間経口投与した毒性試験で、胃にカルチノイドの発生がみられたとの報告がある。このカルチノイドの発生にはラットに種特異性が認められている。 (2)本剤の長期投与中に良性の胃ポリープを認めたとの報告がある。 (3)本剤の投与が、胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認して投与すること。 (4)非びらん性胃食道逆流症の治療において、食道内酸逆流の高リスクであると考えられる中高齢者、裂孔ヘルニアを合併する患者のいずれにも該当しない場合には本剤の治療効果が得られにくい可能性がある。 (5)海外における複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターによる治療において骨粗鬆症に伴う股関節骨折、手関節骨折、脊椎骨折のリスク増加が報告されている。特に、高用量及び長期間（1		50mg/kg/日群（臨床用量の約 100 倍）において 1 例に良性の精巣間細胞腫が認められている。³⁾ さらに、24 ヶ月間強制経口投与した試験で、15mg/kg/日以上群において良性の精巣間細胞腫の発生増加が、また、5mg/kg/日以上群において胃のカルチノイド腫瘍が認められており、加えて、雌ラットの 15mg/kg/日以上及び雄ラットの 50mg/kg/日以上群において網膜萎縮の発生頻度の増加が認められている。 精巣間細胞腫及び網膜萎縮については、マウスのがん原性試験、イヌ、サル毒性試験では認められず、ラットに特有な変化と考えられる。 (2) ラットにランソプラゾール（15mg/kg/日以上）、アモキシシリン水和物（2,000mg/kg/日）を 4 週間併用経口投与した試験、及びイヌにランソプラゾール（100mg/kg/日）、アモキシシリン水和物（500mg/kg/日）、クラリスロマイシン（25mg/kg/日）を 4 週間併用経口投与した試験で、アモキシシリン水和物を単独あるいは併用投与した動物に結晶尿が認められているが、結晶はアモキシシリン水和物が排尿後に析出したものであり、体内で析出したものではないことが確認されている。 (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) 本剤の投与が胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認のうえ投与すること。 (5) 長期投与における安全性は確立していない（本邦においては長期投与の経験は十分でない）。

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名 称	エソメプラゾールマグネシウム水和物	ラベプラゾールナトリウム	ランソプラゾール
	年以上)の治療を受けた患者で、骨折のリスクが増加した。 (6)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。 (7)ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意：エソメプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼気試験の判定が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼気試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。 (8)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。		(6)非びらん性胃食道逆流症の治療において、食道内酸逆流の高リスクである中高齢者、肥満者、裂孔ヘルニア所見ありのいずれにも該当しない場合には本剤の治療効果が得られにくいことが臨床試験により示されている。 (7)低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発リスクは、ヘリコバクター・ピロリ感染陽性及び加齢により高まる可能性のあることが臨床試験により示唆されている。 (8)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。 (9)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。 (10)ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意：ランソプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼気試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼気試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。
作成 年月日	2017年10月	2017年9月	<タケプロンカプセル> 2017年1月 <タケプロンOD錠> 2017年1月

1.7 同種同効品一覧表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

一般的名 称	エソメプラゾールマグネシウム水和物	ラベプラゾールナトリウム	ランソプラゾール
再審査再 評価年月 日	—	＜パリエット錠 10mg＞2013 年 4 月 4 日 ＜パリエット錠 20mg＞2008 年 2 月 26 日	2008 年 6 月 17 日
備考	下線部：ネキシウムカプセル 10mg、同 20mg 添付 文書の 2016 年 2 月改訂版（第 9 版）からの変更	—	—

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

版番号：■

1.8 添付文書（案）

ネキシウム[®]カプセル

ネキシウム[®]懸濁用顆粒分包

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

目次	頁
目次.....	2
略語及び専門用語一覧表.....	3
1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠.....	4
1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠.....	4
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	11
1.8.4 添付文書（案）.....	21

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
AU	Anastomotic ulcer：吻合部潰瘍
AUC _τ	Area under the plasma concentration-time curve during a dosing interval： 投与間隔（ τ ）における血漿中濃度－時間曲線下面積
C _{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
D961H	Esomeprazole magnesium hydrate：エソメプラゾールマグネシウム水和物
DU	Duodenal ulcer：十二指腸潰瘍
EGD	Esophagogastroduodenoscopy：上部消化管内視鏡検査
EPZ	Esomeprazole (the <i>S</i> -enantiomer of the racemate omeprazole)：エソメプラゾール (オメプラゾールの <i>S</i> 体)
GU	Gastric ulcer：胃潰瘍
NERD	Non-erosive reflux disease：非びらん性胃食道逆流症
RE	Reflux esophagitis：逆流性食道炎
ZES	Zollinger-Ellison syndrome：Zollinger-Ellison 症候群
胃内 pH>4 の時間率	Percentage of time with intragastric pH>4 during 12 hours：12 時間のうち胃内 pH が 4 を上回っていた時間の割合

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

効能・効果（案）については、ネキシウムカプセル 10mg、同 20mg 及びネキシウム懸濁用顆粒 分包 10mg、同 20mg とともに現行のネキシウムカプセル 10mg、同 20mg と同一である。

<効能・効果（案）：ネキシウムカプセル 10mg、ネキシウム懸濁用顆粒 分包 10mg>

効能・効果
○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

<効能・効果（案）：ネキシウムカプセル 20mg、ネキシウム懸濁用顆粒 分包 20mg>

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

〔設定根拠〕

該当しない。

1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

用法・用量（案）を以下のとおり設定した。

<用法・用量（案）：ネキシウムカプセル 10mg（下線部追加）>

変更前	変更後
○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。 ○逆流性食道炎 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、	○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群 <u>成人</u> 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。 <u>小児</u> 通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプ

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

1.8 添付文書（案）

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

	によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）及びメトロニダゾールとして 1 回 250mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。
--	--

<用法・用量（案）：ネキシウムカプセル 20mg（下線部追加）>

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

1.8 添付文書（案）

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

回 250mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。	750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして 1 回 200mg（力価）の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg（力価）1 日 2 回を上限とする。 プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 3 剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）及びメトロニダゾールとして 1 回 250mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。
--	---

<用法・用量（案）：ネキシウム懸濁用顆粒分包 10mg（下線部カプセル 10mg との比較）>

変更前	変更後
○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。 ○逆流性食道炎 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。 さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 10～20mg を 1 日 1 回経口投与する。 ○非びらん性胃食道逆流症 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、4 週間までの投与とする。 ○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。 ○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。 ○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）及びクラリスロマイシンとし	○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群 成人 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。 小児 通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20 kg 未満では 1 回 10 mg を、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 10～20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。 ○逆流性食道炎 成人 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。 さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 10～20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。 小児 通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20 kg 未満では 1 回 10 mg を、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 10～20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口

1.8 添付文書（案）

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

て1回 200mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回 400mg（力価）1日2回を上限とする。 プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20mg、アモキシシリン水和物として1回 750mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回 250mg の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。	<u>投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。</u> ○非びらん性胃食道逆流症 成人 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 10mg を用時水で懸濁して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。 小児 <u>通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1回 10 mg を用時水で懸濁して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> ○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。 ○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。 ○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20mg を用時水で懸濁して、アモキシシリン水和物として1回 750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回 200mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回 400mg（力価）1日2回を上限とする。 プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20mg を用時水で懸濁して、アモキシシリン水和物として1回 750mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回 250mg の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。
---	---

<用法・用量（案）：ネキシウム懸濁用顆粒分包 20mg（下線部カプセル 20mg との比較）>

変更前	変更後
○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20mg を1日1回経口投与する。なお、通常、	○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群 成人 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回

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

	通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を用時水で懸濁して、アモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）及びメトロニダゾールとして 1 回 250mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。
--	--

〔設定根拠〕

GU、DU、AU、NERD、RE 又は ZES を有する又は有する疑いのある 1～14 歳の小児患者を対象とした国内第 I/III 相試験（試験 D961TC00002）の結果に基づき、「用法・用量」の項を設定した。

有効性評価項目とした消化器症状は、当該試験において D961H 10 mg 又は 20 mg を投与された日本人小児患者で改善が認められた。

当該試験で得られた小児におけるエソメプラゾールの曝露量（ AUC_t 及び C_{max} ）を成人と比較したところ、体重 20 kg 未満の患者への D961H 10 mg 投与は、成人への 20 mg 投与と同程度の曝露を示した。また、1～11 歳の 20 kg 以上の患者への D961H 10 mg 投与は、成人への 10 mg 投与と比較して同程度もしくはやや高めの曝露を示し、20 mg 投与は、成人への 20 mg 投与よりも高くかつ成人への 40 mg 投与に近い曝露を示した。12～14 歳への D961H 10 mg 投与及び 20 mg 投与は、それぞれ成人への 10 mg 投与及び 20 mg 投与と同程度の曝露を示した。

GU、DU、AU、RE、ZE を有する日本人小児患者の用法・用量（案）

体重 20 kg 未満の日本人小児患者に対しては、10 mg を投与したときの曝露が成人に 20 mg を投与したときの曝露と同程度であったこと、また GU、DU、AU、RE 及び ZE の日本人成人患者における D961H の用法・用量が 20 mg 1 日 1 回であることから、GU、DU、AU、RE 及び ZE を有する体重 20 kg 未満の日本人小児患者における D961H の用法・用量は、10 mg 1 日 1 回が妥当であると考えた。

体重 20 kg 以上の日本人小児患者に対しては、いずれの年齢層においても 20 mg の投与により成人に 20 mg を投与したときの曝露と同程度もしくはそれ以上の曝露が得られたこと、また 1～11 歳の被験者において 10 mg 投与時の曝露の平均は成人へ 20 mg 投与したときの曝露と比較して低かったが、同程度の症例も確認されたことから、GU、DU、AU、RE 及び ZE を有する体重 20 kg 以上の日本人小児患者における D961H の用法・用量は、10～20 mg 1 日 1 回とし、医師の判断による増減を可能とすることが妥当であると考えた。また、1～11 歳の被験者に 20 mg を投与したときの曝露が成人に 40 mg を投与したときの曝露と同程度の被験者がみられたが、日本人成人患者への 40 mg 投与の安全性は確認されており（ネキシウムカプセル承認時資料概要〔2011 年 7 月〕参照）、1～11 歳へ 20 mg を投与した被験者の安全性データに臨床的に問題となる結果も得られていないことから、年齢を問わず体重 20 kg 以上の小児患者に 20 mg を投与することは妥当と考えた。

なお当該試験では、AU 及び ZE の小児患者は組み入れられなかったが、小児患者においても成人と同程度の胃酸分泌抑制効果を示すと考えられること、投与 8 週間までの安全性が確認されたことから、これらの疾患も含めることは妥当と考えた。

1.8 添付文書（案）

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

NERD を有する日本人小児患者の用法・用量（案）

日本人成人 NERD 患者における D961H の用法・用量は、10 mg 1 日 1 回である。10 mg を投与した小児患者において消化器症状の改善がみられたことから、日本人小児 NERD 患者においても成人 NERD 患者同様に 10 mg 1 日 1 回が妥当と考えた。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（薬発第 606 号、薬安第 59 号、平成 9 年 4 月 25 日付）及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（薬発第 607 号、平成 9 年 4 月 25 日付）に準拠し、臨床試験成績に基づき設定した。なお、本申請に伴う変更点については、下線で示した。

<使用上の注意（案）：ネキシウムカプセル 10mg 及び 20mg、ネキシウム懸濁用顆粒分包 10mg 及び 20mg>

使用上の注意（案）	設定の根拠
【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 1.本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 2.アタザナビル硫酸塩、リルピビルン塩酸塩を投与中の患者（「相互作用」の項参照）	【禁忌】の項 既承認のネキシウムカプセル 10mg 及び 20mg の記載に準じ設定した。（変更なし）
<効能・効果に関連する使用上の注意> 1.非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合 関節リウマチ、変形性関節症等における疼痛管理等のために非ステロイド性抗炎症薬を長期継続投与している患者を投与対象とし、投与開始に際しては、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を確認すること。 2.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	<効能・効果に関連する使用上の注意>の項 既承認のネキシウムカプセル 10mg 及び 20mg の記載に準じ設定した。（変更なし）

1.8 添付文書（案）

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

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。	
1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)薬物過敏症の既往歴のある患者 (2)肝障害のある患者〔本剤は肝代謝型であり、血中濃度が高くなるおそれがある。〕（「薬物動態」の項参照） (3)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）	1.慎重投与の項 既承認のネキシウムカプセル 10mg 及び 20mg の記載に準じ設定した。（変更なし）
2.重要な基本的注意 (1)治療にあたっては、経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめること。また、血液像、肝機能、腎機能等に注意すること。 (2)逆流性食道炎の維持療法については、再発・再燃を繰り返す患者に対し投与することとし、本来維持療法の必要のない患者に投与することのないよう留意すること。また、維持療法中は定期的に内視鏡検査を実施するなど観察を十分に行うことが望ましい。なお、次の事項に十分注意すること。 1)再発の既往歴、症状の程度等を考慮して維持療法の用量を選択すること。 2)寛解状態が良好に保たれていると判断された場合は休薬又は減量を考慮すること。 3)1日10mgの維持療法で再発が認められた場合は1日20mgで再治療を行うこと。ただし、1日20mgの維持療法で再発が認められた場合、あるいは予期せぬ体重減少、吐血、嚥下障害等の症状が認められた場合は、改めて内視鏡検査等を行い、その結果に基づいて他の適切な治療法に切り替えることを考慮すること。 4)定期的に血液像、肝機能、腎機能等の検査を行うことが望ましい。 (3)非びらん性胃食道逆流症患者の治療を目的として本剤を投与する場合は、次の事項に十分注意すること。 1)投与に際しては問診により胸やけ、胃液逆流感等の酸逆流症状が繰り返し見られること（1週間あたり2日以上）を確認の上投与すること。なお、本剤の投与が胃癌、食道癌等の悪性腫瘍及び他の消化器疾患による症状を隠蔽することがあるので、内視鏡検査等によりこれらの疾患でないことを確認すること。 2)非びらん性胃食道逆流症の治療については、投与開始2週後を目安として効果を確認し、症状の改善傾向が認められない場合には、酸逆流以外の原因が考	2.重要な基本的注意の項 既承認のネキシウムカプセル 10mg 及び 20mg の記載に準じ設定した。（変更なし）

1.8 添付文書（案）

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

えられるため他の適切な治療への変更を考慮すること。																								
(4)本剤をヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に用いる際には、除菌治療に用いられる他の薬剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。																								
3.相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素 CYP2C19 及び一部 CYP3A4 で代謝される。 また、本剤の胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を上昇又は低下させることがある。 (1)併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アタザナビル硫酸塩（レイアタツ）</td><td>アタザナビル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。</td><td>本剤の胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下することがある。</td></tr><tr><td>リルピピリン塩酸塩（エジュラント）</td><td>リルピピリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。</td><td>本剤の胃酸分泌抑制作用によりリルピピリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピピリンの血中濃度が低下することがある。</td></tr></table> (2)併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ジアゼパム フェニトイン シロスタゾール</td><td>これらの薬剤の作用を増強することがある。</td><td rowspan="2">本剤は主に肝臓のチトクローム P450 系薬物代謝酵素 CYP2C19 で代謝されるため、本剤と同じ代謝酵素で代謝される薬物の代謝、排泄を遅延させるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）</td></tr><tr><td>ワルファリン</td><td>抗凝血作用を増強し、出血に至るおそれがある。プロトロンビン時間国際標準比（INR）値等の血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。</td></tr><tr><td>タクロリムス水和物</td><td>タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。</td><td>相互作用の機序は不明である。</td></tr><tr><td>ジゴキシン メチルジゴキシン</td><td>これらの薬剤の作用を増強することがある。</td><td>本剤の胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アタザナビル硫酸塩（レイアタツ）	アタザナビル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下することがある。	リルピピリン塩酸塩（エジュラント）	リルピピ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リルピピリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピピリンの血中濃度が低下することがある。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ジアゼパム フェニトイン シロスタゾール	これらの薬剤の作用を増強することがある。	本剤は主に肝臓のチトクローム P450 系薬物代謝酵素 CYP2C19 で代謝されるため、本剤と同じ代謝酵素で代謝される薬物の代謝、排泄を遅延させるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	ワルファリン	抗凝血作用を増強し、出血に至るおそれがある。プロトロンビン時間国際標準比（INR）値等の血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。	相互作用の機序は不明である。	ジゴキシン メチルジゴキシン	これらの薬剤の作用を増強することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの	3.相互作用の項 既承認のネキシウムカプセル 10mg 及び 20mg の記載に準じ設定した。（変更なし）
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																						
アタザナビル硫酸塩（レイアタツ）	アタザナビル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下することがある。																						
リルピピリン塩酸塩（エジュラント）	リルピピ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リルピピリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピピリンの血中濃度が低下することがある。																						
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																						
ジアゼパム フェニトイン シロスタゾール	これらの薬剤の作用を増強することがある。	本剤は主に肝臓のチトクローム P450 系薬物代謝酵素 CYP2C19 で代謝されるため、本剤と同じ代謝酵素で代謝される薬物の代謝、排泄を遅延させるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）																						
ワルファリン	抗凝血作用を増強し、出血に至るおそれがある。プロトロンビン時間国際標準比（INR）値等の血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。																							
タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。	相互作用の機序は不明である。																						
ジゴキシン メチルジゴキシン	これらの薬剤の作用を増強することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの																						

1.8 添付文書（案）

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

		血中濃度が上昇することがある。	
イトラコナゾール	イトラコナゾールの作用を減弱することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりイトラコナゾールの溶解性が低下し、イトラコナゾールの血中濃度が低下することがある。	
チロシンキナーゼ阻害剤 ゲフィチニブ ニロチニブ エルロチニブ	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりこれらの薬剤の溶解性が低下し、吸収が低下することがある。	
ポリコナゾール	本剤の Cmax 及び AUC が増加するおそれがある。	ポリコナゾールは本剤の代謝酵素（CYP2C19 及び CYP3A4）を阻害することが考えられる。	
ネルフィナビルメシル酸塩	ネルフィナビルの血中濃度が低下するおそれがある。	相互作用の機序は不明である。	
サキナビルメシル酸塩	サキナビルの血中濃度が上昇するおそれがある。	相互作用の機序は不明である。	
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがある。	セイヨウオトギリソウが本剤の代謝酵素（CYP2C19 及び CYP3A4）を誘導することが考えられる。	
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。	相互作用の機序は不明である。	

1.8 添付文書（案）

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

4.副作用 成人 ○逆流性食道炎、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 総症例数 756 例中 87 例（11.5%）の副作用が報告されている。 主な副作用は、下痢 7 例（0.93%）、CK（CPK）上昇 7 例（0.93%）、肝機能異常 5 例（0.66%）、ALT（GPT）上昇 4 例（0.53%）等であった。（カプセル剤の承認時） ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群ならびに胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、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 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。（カプセル剤の承認時） ○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 アジア共同第Ⅲ相比較試験（日本人患者を含む）で総症例数 214 例中 31 例（14.5%）の副作用が報告されている。主な副作用は、下痢 2 例（0.9%）、びらん性胃炎 2 例（0.9%）、腹部膨満 2 例（0.9%）、胃ポリープ 2 例（0.9%）、貧血 2 例（0.9%）等であった。（カプセル剤の効能・効果追加承認時） <u>幼児及び小児</u> <u>○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</u> <u>国内で実施された臨床試験で総症例数 50 例中 2 例（4.0%）の副作用が報告されている。その内訳は、下痢及び腹痛、光線過敏性反応各 1 例（2.0%）であった。（小児に対する用法・用量追加承認時）</u> (1)重大な副作用 1)ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）：ショック、アナフィラキシー（血管浮腫、気管支痙攣等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	4.副作用の項 既承認のネキシウムカプセル 10mg 及び 20mg の記載に準じ設定した。 副作用の概要に、小児患者を対象にした国内臨床試験成績を記載した。 (1)重大な副作用 既承認のネキシウムカプセル 10mg 及び 20mg の記載に準じ設定した。（変更なし）
--	---

1.8 添付文書（案）

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

2)汎血球減少症、無顆粒球症（いずれも頻度不明）、血小板減少（1%未満） ：汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3)劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全（いずれも頻度不明） ：劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4)中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（いずれも頻度不明） ：中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5)間質性肺炎（頻度不明） ：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、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、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 6)間質性腎炎（頻度不明） ：間質性腎炎があらわれることがあるので、腎機能検査値（BUN、クレアチニン等）に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 7)横紋筋融解症（頻度不明） ：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8)低ナトリウム血症（頻度不明） ：低ナトリウム血症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 9)錯乱状態（頻度不明） ：錯乱、激越、攻撃性、幻覚等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適	(2)重大な副作用（類薬）
--	----------------------

1.8 添付文書（案）

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

切な処置を行うこと。

(2)重大な副作用（類薬）

類薬（オメプラゾール）で以下の副作用が報告されている。

1)溶血性貧血

：溶血性貧血があらわれることがあるので、観察を十分にいき、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)視力障害

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

3)急性腎障害

：急性腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査値（BUN、クレアチニン等）に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3)その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

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の場合

	1～5% 未満	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、皮膚炎、そう痒症、蕁麻疹	光線過敏、多形紅斑
消化器		腹痛、下痢、嘔吐、便秘、口内炎、カンジダ症、口渇	鼓腸、悪心、頸微鏡的大腸炎 (collagenous colitis、lymphocytic colitis)
肝臓	肝酵素上昇		
血液		白血球数減少	
精神神経系		頭痛、錯感覚、傾眠、浮動性めまい	不眠症、うつ病
その他		CK（CPK）上昇、回転性めまい、女性化乳	脱毛症、関節痛、筋痛、霧視、倦怠感、多

既承認のネキシウムカプセル 10mg 及び 20mg の記載に準じ設定した。

なお、「使用上の注意」における「急性腎障害の用語について」（平成 29 年 3 月 14 日付、厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課事務連絡）に準じ、急性腎不全を急性腎障害に変更した。

(3)その他の副作用

既承認のネキシウムカプセル 10mg 及び 20mg の記載に準じ設定した。

なお、副作用の発現頻度は成人を対象とした臨床試験に基づき算出している旨を明記した。

1.8 添付文書（案）

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

		房、味覚障害	汗症、筋力低下、低マグネシウム血症、末梢性浮腫
頻度は成人を対象としたカプセル剤の臨床試験（初回承認時及びアジア共同第Ⅲ相比較試験）に基づき算出している。 ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合 副作用の頻度については、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍における、本剤のラセミ体のオメプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与の成績に基づく。			
	5%以上	1～5%未満	1%未満
過敏症 注1)		発疹	
消化器	下痢・軟便（19.9%）、味覚異常（7.8%）	口内炎、腹痛、食道炎、腹部膨満感	便秘、舌炎、悪心、口渇、十二指腸炎
肝臓注2)			肝機能異常、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、Al-P 上昇、ビリルビン上昇、LDH 上昇
血液注2)			好酸球数増多、血小板数減少、貧血、白血球数増多、白血球分画異常
精神神経系			頭痛、しびれ感、めまい、睡眠障害
その他			尿蛋白陽性、尿酸上昇、総コレステロール上昇、QT延長、発熱、倦怠感、カンジダ症、尿糖陽性、動悸、霧視
注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。 注2) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。			
5.高齢者への投与 本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝			5.高齢者への投与の項 既承認のネキシウムカプセル 10mg 及び 20mg の

1.8 添付文書（案）

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

機能、その他生理機能が低下していることが多いので、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。	記載に準じ設定した。（変更なし）
6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2)授乳婦：授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔本剤のラセミ体であるオメプラゾールでの動物実験（ラット経口 5mg/kg）で、母乳中へ移行することが報告されている。〕	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 既承認のネキシウムカプセル 10mg 及び 20mg の記載に準じ設定した。（変更なし）
7.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない（国内での使用経験がない）。	7.小児等への投与の項 本申請時に実施された国内臨床試験では1～14歳の小児が対象であり、1歳未満の低出生体重児、新生児、乳児における使用経験がないため、設定した。
8.過量投与 徴候、症状：エソメプラゾールの過量投与（280mg）により、脱力、軟便、悪心等が報告されている。 処置：症状に応じて適切な処置を行うこと。	8.過量投与の項 既承認のネキシウムカプセル 10mg 及び 20mg の記載に準じ設定した。（変更なし）
9.適用上の注意 <ネキシウムカプセル 10mg、同 20mg> 薬剤交付時： PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 <ネキシウム懸濁用顆粒分包 10mg、同 20mg> 薬剤交付時： <u>患者に本剤を交付する際には、患者用説明文書を渡し、使用方法を説明すること。</u> 服用時： <u>本剤は約 15mL の水に懸濁し、2～3 分ほど置いて粘性が増してから服用することが望ましい。なお懸濁後は、顆粒が沈殿する可能性があるため 30 分以内に服用することが望ましい。服用後、容器に顆粒が残った場合は、さらに水を加えて懸濁し、服用すること。</u> <u>薬剤は一度に使用し、開封後もしくは懸濁後の薬剤は保管せず、廃棄すること。</u>	9.適用上の注意の項 既承認のネキシウムカプセル 10mg 及び 20mg の記載に準じ設定した。（変更なし） 本剤を効率的にかつ安全に使用するためには、医療従事者からの十分な説明が必要であるため設定した。 企業中核データシート（CCDS）を参考に設定した。
10.その他の注意 (1)ラットに本剤のラセミ体であるオメプラゾール 1.7mg/kg 以上を2年間経口投与した毒性試験で、胃にカルチノイドの発生がみられたとの報告がある。このカルチノイドの発生にはラットに種特異性が認められ	10.その他の注意の項 既承認のネキシウムカプセル 10mg 及び 20mg の記載に準じ設定した。（変更なし）

1.8 添付文書（案）

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

ている。 (2)本剤の長期投与中に良性の胃ポリープを認めたとの報告がある。 (3)本剤の投与が、胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認して投与すること。 (4)非びらん性胃食道逆流症の治療において、食道内酸逆流の高リスクであると考えられる中高齢者、裂孔ヘルニアを合併する患者のいずれにも該当しない場合には本剤の治療効果が得られにくい可能性がある。 (5)海外における複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターによる治療において骨粗鬆症に伴う股関節骨折、手関節骨折、脊椎骨折のリスク増加が報告されている。特に、高用量及び長期間（1年以上）の治療を受けた患者で、骨折のリスクが増加した。 (6)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。 (7)ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意：エソメプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼気試験の判定が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼気試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。 (8)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。	
--	--

1.8 添付文書（案）

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

1.8.4 添付文書（案）

ネキシウムカプセル及びネキシウム懸濁用顆粒分包の添付文書（案）を添付した。なお、ネキシウムカプセル添付文書（案）の承認事項一部変更承認申請に伴う変更点については、添付文書（案）において下線で示した。

日本標準商品分類番号
872329

処方箋医薬品：
注意－医師等の処方箋により使用すること

貯 法：室温保存 使用期限：ケース等に表示

プロトンポンプ・インヒビター

ネキシウム®カプセル10mg

ネキシウム®カプセル20mg

エソメプラゾールマグネシウム水和物カプセル

Nexium®capsules

	10mg	20mg
承認番号	22300AMX00598	22300AMX00599
薬価収載	2011年9月	
販売開始	2011年9月	
効能追加	2013年2月	
国際誕生	2000年3月	

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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

【組成・性状】

1. 組成

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

2. 性状

販売名	ネキシウムカプセル10mg	ネキシウムカプセル20mg
剤形	カプセル剤 内容物：白色～ごくうすい黄色の腸溶性顆粒である。 また、褐色の腸溶性顆粒を認めることがある。	
色調	灰紫色(キャップ) うすい黄色(ボディ)	濃い青色(キャップ) ごくうすい黄赤(ボディ)
外形	 5号カプセル (カプセル周囲に 「AZネキシウム10」の記載あり)	 5号カプセル (カプセル周囲に 「AZネキシウム20」の記載あり)
長径(mm)	11.40	
短径(mm)	4.90	
識別コード	AZネキシウム10	AZネキシウム20

【効能・効果】

＜ネキシウムカプセル10mg＞

- 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20mg＞

- 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。
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。

【用法・用量】

＜ネキシウムカプセル10mg＞

- 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群
成人
通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。
- 逆流性食道炎
成人
通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。
さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回10～20mgを1日1回経口投与する。
- 小児
通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重20kg未満では1回10mgを、体重20kg以上では症状に応じて1回10～20mgを1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。
- 非びらん性胃食道逆流症
成人
通常、成人にはエソメプラゾールとして1回10mgを1日1回経口投与する。なお、通常、4週間までの投与とする。
- 小児
通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1回10mgを1日1回経口投与する。なお、通常、4週間までの投与とする。
- 非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制
通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。

○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制
通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。

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

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

＜ネキシウムカプセル20mg＞

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

小児
通常、体重20kg以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて1回10～20mgを1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

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

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

小児
通常、体重20kg以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて1回10～20mgを1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制
通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。

○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制
通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。

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

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者
 - (2) 肝障害のある患者〔本剤は肝代謝型であり、血中濃度が高くなるおそれがある。〕（「薬物動態」の項参照）
 - (3) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
2. 重要な基本的注意
 - (1) 治療にあたっては、経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめること。また、血液像、肝機能、腎機能等に注意すること。
 - (2) 逆流性食道炎の維持療法については、再発・再燃を繰り返す患者に対し投与することとし、本来維持療法の必要のない患者に投与することのないよう留意すること。また、維持療法中は定期的に内視鏡検査を実施するなど観察を十分に行うことが望ましい。なお、次の事項に十分注意すること。
 - 1) 再発の既往歴、症状の程度等を考慮して維持療法の用量を選択すること。
 - 2) 寛解状態が良好に保たれていると判断された場合は休薬又は減量を考慮すること。
 - 3) 1日10mgの維持療法で再発が認められた場合は1日20mgで再治療を行うこと。ただし、1日20mgの維持療法で再発が認

められた場合、あるいは予期せぬ体重減少、吐血、嚥下障害等の症状が認められた場合は、改めて内視鏡検査等を行い、その結果に基づいて他の適切な治療法に切り替えることを考慮すること。

- 4) 定期的に血液像、肝機能、腎機能等の検査を行うことが望ましい。
- (3) 非びらん性胃食道逆流症患者の治療を目的として本剤を投与する場合は、次の事項に十分注意すること。
- 1) 投与に際しては問診により胸やけ、胃液逆流感等の酸逆流症状が繰り返し見られること（1週間あたり2日以上）を確認の上投与すること。なお、本剤の投与が胃癌、食道癌等の悪性腫瘍及び他の消化器疾患による症状を隠蔽することがあるので、内視鏡検査等によりこれらの疾患でないことを確認すること。
 - 2) 非びらん性胃食道逆流症の治療については、投与開始2週間後を目安として効果を確認し、症状の改善傾向が認められない場合には、酸逆流以外の原因が考えられるため他の適切な治療への変更を考慮すること。
- (4) 本剤をヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に用いる際には、除菌治療に用いられる他の薬剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。

3. 相互作用
本剤は、主として肝代謝酵素CYP2C19及び一部CYP3A4で代謝される。

また、本剤の胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を上昇又は低下させることがある。

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

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

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがある。	セイヨウオトギリソウが本剤の代謝酵素(CYP2C19及びCYP3A4)を誘導することが考えられる。
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。	相互作用の機序は不明である。

4. 副作用

成人

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

総症例数756例中87例(11.5%)の副作用が報告されている。

主な副作用は、下痢7例(0.93%)、CK(CPK)上昇7例(0.93%)、肝機能異常5例(0.66%)、ALT(GPT)上昇4例(0.53%)等であった。(カプセル剤の承認時)

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison症候群ならびに胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、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

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。(カプセル剤の承認時)

○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

アジア共同第III相比較試験(日本人患者を含む)で総症例数214例中31例(14.5%)の副作用が報告されている。主な副作用は、下痢2例(0.9%)、びらん性胃炎2例(0.9%)、腹部膨満2例(0.9%)、胃ポリープ2例(0.9%)、貧血2例(0.9%)等であった。(カプセル剤の効能・効果追加承認時)

幼児及び小児

○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

国内で実施された臨床試験で総症例数50例中2例(4.0%)の副作用が報告されている。その内訳は、下痢及び腹痛、光線過敏性反応各1例(2.0%)であった。(小児に対する用法・用量追加承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) **ショック、アナフィラキシー**(いずれも頻度不明):ショック、アナフィラキシー(血管浮腫、気管支痙攣等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **汎血球減少症、無顆粒球症**(いずれも頻度不明)、**血小板減少**(1%未満):汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全**(いずれも頻度不明):劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)**(いずれも頻度不明):中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **間質性肺炎**(頻度不明):間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、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、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 6) **間質性腎炎**(頻度不明):間質性腎炎があらわれることがあるので、腎機能検査値(BUN、クレアチニン等)に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) **横紋筋融解症**(頻度不明):横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)

上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

9) **錯乱状態**(頻度不明):錯乱、激越、攻撃性、幻覚等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用(類薬)

類薬(オメプラゾール)で以下の副作用が報告されている。

1) **溶血性貧血**:溶血性貧血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

3) **急性腎障害**:急性腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査値(BUN、クレアチニン等)に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

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の場合

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

頻度は成人を対象としたカプセル剤の臨床試験(初回承認時及びアジア共同第III相比較試験)に基づき算出している。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

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

	5%以上	1～5%未満	1%未満
過敏症 ^{注1)}		発疹	
消化器	下痢・軟便(19.9%)、味覚異常(7.8%)	口内炎、腹痛、食道炎、腹部膨満感	便秘、舌炎、悪心、口渇、十二指腸炎
肝臓 ^{注2)}			肝機能異常、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇
血液 ^{注2)}			好酸球数增多、血小板数減少、貧血、白血球数增多、白血球分画異常
精神神経系			頭痛、しびれ感、めまい、睡眠障害
その他			尿蛋白陽性、尿酸上昇、総コレステロール上昇、QT延長、発熱、倦怠感、カンジダ症、尿糖陽性、動悸、霧視

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

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

5. 高齢者への投与

本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能、その他生理機能が低下していることが多いので、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない(国内での使用経験がない)。

8. 過量投与

徴候、症状: エソメプラゾールの過量投与(280mg)により、脱力、軟便、悪心等が報告されている。
処置: 症状に応じて適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

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

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

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

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

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

a) n=23

(2) 反復投与

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

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

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

a) n=23

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

(3) 幼児及び小児

幼児及び小児患者にエソメプラゾール10mg及び20mgを1日1回5日間以上反復経口投与したところ、未変化体の薬物動態パラメータは以下のとおりであった²⁾。

被験者の年齢及び体重	投与量 (mg)	n	エソメプラゾールの薬物動態パラメータ			
			C _{max} (ng/mL) ^{a)}	T _{max} (hr) ^{b)}	AUC _τ (ng・hr/mL) ^{a)}	T _{1/2} (hr) ^{c)}
1歳以上 10kg以上 20kg未満	10	9	854 (141.7%)	1.58 (1.03-5.92)	2261 (42.6%) ^{d)}	0.80±0.18 ^{d)}
1~11歳 20kg以上	10	10	537 (110.4%)	1.52 (0.92-6.00)	995 (78.3%) ^{e)}	0.97±0.55 ^{e)}
	20	10	1908 (41.5%)	1.47 (0.93-1.52)	3459 (50.9%)	1.08±0.44
12~14歳 20kg以上	10	9	311 (91.7%)	1.57 (0.93-2.95)	619 (105.5%)	1.37±0.88
	20	10	981 (51.3%)	1.75 (0.95-3.00)	1918 (33.6%)	1.06±0.25

a) 幾何平均値(変動係数) b) 中央値(最小値-最大値)

c) 平均値±標準偏差 d) n=7 e) n=9

2. 代謝

*in vitro*肝代謝試験の結果から、ヒドロキシ体、5-O-脱メチル体の生成にはCYP2C19、スルホン体の生成にはCYP3A4が関与し、これら3種の代謝物への代謝クリアランスは同程度であると報告されている³⁾。エソメプラゾールの*in vitro*肝代謝において、ヒドロキシ体及び5-O-脱メチル体の生成に関与するCYP2C19の寄与率(代謝固有クリアランス: CL_{int})は73%であった³⁾。外国人のデータでは、健康成人に¹⁴C標識エソメプラゾールを単回経口投与したとき、血漿中の主代謝物はスルホン体及びヒドロキシ体であった⁴⁾。

3. 排泄

外国人のデータでは、¹⁴C標識エソメプラゾールを単回経口投与したとき、投与放射能の約95%が48時間までに尿中及び糞中に排泄され、尿中排泄量と糞中排泄量の比は約4対1であった⁴⁾。

4. 高齢者

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

5. 肝機能障害患者

外国人のデータでは、エソメプラゾールを肝機能障害患者に1日1回5日間反復経口投与したとき、AUC_τは、肝機能低下のない症候性胃食道逆流症患者に比べ、重度の肝機能障害患者では約2.3倍高く、軽度~中程度の肝機能障害患者でもその比は1.4~1.8であった⁶⁾。

6. 相互作用

発現系CYP2C19及びヒト肝ミクロソームを用いる*in vitro*試験において本薬はCYP2C19の活性を阻害した(Ki値:7.9及び8.6μM)が、CYP2A6、CYP1A2、CYP2D6、CYP2E1、CYP2C9及びCYP3A4の活性については阻害しないかわずかな阻害作用を示した^{7),8)}。外国人のデータでは、ジアゼパム、フェニトイン又はワルファリン(R-ワルファリン)(以上、CYP2C19の基質)と本剤の併用により、ジアゼパム、フェニトインのAUCはそれぞれ81%、13%増大し、R-ワルファリンの血漿中トラフ濃度は13%上昇した⁹⁾。エソメプラゾールとクラリスロマイシン及びアモキシシリン水和物の併用により、クラリスロマイシン及びアモキシシリン水和物の血漿中濃度に影響しなかったが、クラリスロマイシンの14位水酸化代謝物のAUCは増大した。また、エソメプラゾールのAUCは非併用時の約2倍に増大した⁹⁾。キニジン⁹⁾、ナプロキセン¹⁰⁾、ロキソプロフェンナトリウム¹¹⁾、アスピリン¹²⁾と本剤の併用では相互作用は認められなかった。

7. 血漿蛋白結合
エソメプラゾール(添加濃度:2又は20μmol/L)のヒト血漿蛋白結合率(*in vitro*)は97%であった⁴⁾。

【臨床成績】

成人

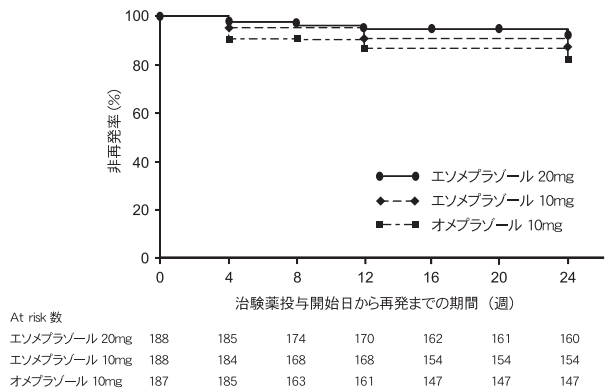
1. 逆流性食道炎

逆流性食道炎を対象とした二重盲検比較試験では、オメプラゾール20mg、エソメプラゾール20mg又は40mgが1日1回最大8週間投与され、投与8週時のそれぞれの治癒率[95%信頼区間]は87.4%(166/190例)[81.9%、91.4%]、87.3%(165/189例)[81.8%、91.3%]及び90.0%(171/190例)[84.9%、93.5%]であり、オメプラゾール20mgに対する本剤20mg及び40mgの非劣性が認められている¹³⁾。
また、逆流性食道炎の治癒患者を対象とした二重盲検比較試験において、オメプラゾール10mgと比較したエソメプラゾール10mg及び20mgの1日1回24週間投与時における逆流性食道炎の再発抑制効果が認められている¹⁴⁾。

	エソメプラゾール 20mg(188例)	エソメプラゾール 10mg(188例)	オメプラゾール 10mg(187例)
再発例数	14例	22例	31例
投与24週後の 非再発率 ^{a)} [95%信頼区間]	92.0% [88.0~96.0%]	87.5% [82.7~92.4%]	82.7% [77.2~88.3%]
ハザード比 [95%信頼区間]	0.62[0.32~1.21] (エソメプラゾール20mg群vsエソメプラゾール10mg群) 0.43[0.23~0.80] (エソメプラゾール20mg群vsオメプラゾール10mg群)		
p値 ^{b)}	p=0.158 (エソメプラゾール20mg群vsエソメプラゾール10mg群) p=0.007 (エソメプラゾール20mg群vsオメプラゾール10mg群)		

a) Kaplan-Meier法による推定

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



Kaplan-Meier法による逆流性食道炎の再発率

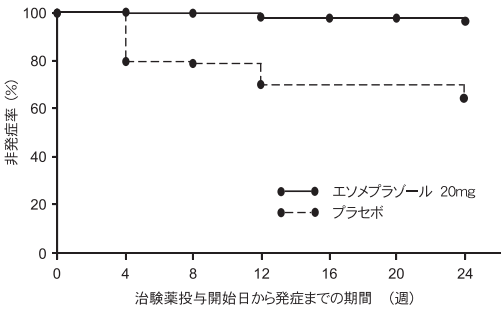
2. 非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

消化性潰瘍の既往を有するNSAID継続服用患者を対象とした二重盲検比較試験においてエソメプラゾール20mgの1日1回24週間投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制効果が認められている¹⁵⁾。

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

a) Kaplan-Meier法による推定

b) Log-rank検定、有意水準 両側5%



Kaplan-Meier法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率

また、消化性潰瘍の既往を有するNSAID継続服用患者を対象としたエソメプラゾール20mgの1日1回52週間投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率は以下のとおりである¹⁶⁾。

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

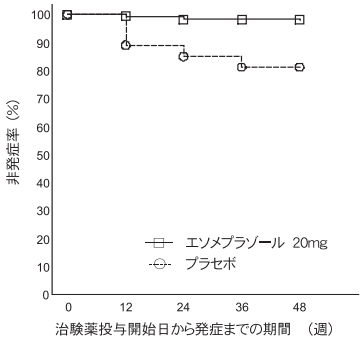
3. 低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

消化性潰瘍の既往を有する低用量アスピリン(81~324mg)継続服用患者を対象としたアジア共同第III相比較試験(日本人患者含む)の中間解析における結果において、エソメプラゾール20mgの1日1回48週間投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制効果が認められている。さらに、中間解析以降、本薬群の被験者のみ投与が継続され、エソメプラゾール20mgを1日1回最長72週間投与時において、投与72週後の非発症率は96.4%であった。なお、本試験においては本薬群、プラセボ群ともに全例ゲファルナートを併用していた¹⁷⁾。

	エソメプラゾール 20mg (182例)	プラセボ(182例)
発症例数	2例	22例
投与48週間後の 非発症率 ^{a)} [96.65%信頼区間]	98.3% [95.7~100%]	81.2% [72.7~89.7%]
ハザード比 [96.65%信頼区間]	0.09[0.02~0.41]	
p値 ^{b)}	p<0.001	

a) Kaplan-Meier法による推定

b) Log-rank検定、有意水準 両側3.35%



Kaplan-Meier法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率(中間解析における結果)

幼児及び小児

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、逆流性食道炎、又はZollinger-Ellison症候群を有する又は有する疑いのある1~14歳の患者50例を対象とした非盲検試験では、体重10kg以上20kg未満(10例[第1群])にエソメプラゾール1回10mgを、20kg以上に1回10mg(1~11歳10例[第2群]、12~14歳10例[第4群])又は1回20mg(1~11歳10例[第3群]、12~14歳10例[第5群])を1日1回最大8週間投与した。各投与群の上部消化器症状(胸やけ、呑酸、心窩部痛、及び上腹部不快感)は、投与前に症状を有していた患者の40%以上の割合で消失した。また、投与前に内視鏡的評価が実施できた患者のうち病理学的所見が認められた3例すべてにおいて投与後に所見が消失した²⁾。

投与群 (投与例数)	第1群 (10例)	第2群 (10例)	第3群 (10例)	第4群 (10例)	第5群 (10例)
年齢	1歳以上	1～11歳		12～14歳	
体重	10kg以上 20kg未満	20kg以上			
投与量	10mg	10mg	20mg	10mg	20mg
Kaplan-Meier法による最終時点の累積持続消失率					
胸やけ	100% (2例)	66.7% (3例)	100% (1例)	50% (2例)	75% (4例)
呑酸	75% (4例)	100% (3例)	80% (5例)	50% (4例)	100% (4例)
心窩部痛	100% (2例)	50% (6例)	100% (6例)	40% (5例)	57.1% (7例)
上腹部不快感	100% (3例)	66.7% (6例)	100% (4例)	60% (5例)	50% (6例)

() 投与前に症状を有していた例数

【薬効薬理】

1. ヒトでの作用

胃内pHに及ぼす影響

健康成人において、エソメプラゾール10mg、20mg及び40mg投与により24時間中に胃内pHが4以上を示す時間の割合は、それぞれ48±23%、62±14%及び68±8%であった¹⁸⁾。

小児患者5例において、エソメプラゾール10mg及び20mg投与により12時間中に胃内pHが4以上を示す時間の割合は、51.2%～98.3%であった²⁾。

2. 非臨床試験

(1) プロトンポンプ阻害作用

ウサギ胃粘膜由来のプロトンポンプ (H^+ , K^+ -ATPase) に対して阻害作用を示した¹⁹⁾。

(2) 胃酸分泌抑制作用

単離ウサギ胃底腺における胃酸産生に対して抑制作用を示した²⁰⁾。

胃瘻ラット及びHeidenhain Pouchイヌにおいて、刺激薬に惹起された胃酸分泌に対して抑制作用を示した^{21), 22)}。

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

3. 作用機序

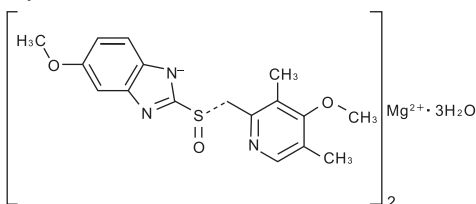
胃壁細胞の細胞膜上に存在する受容体へ各種酸分泌刺激物質が結合することにより、胃壁細胞内において一連の胃酸分泌反応がおきる。この反応の最終過程では、胃壁細胞内から H^+ を放出し、代わりに K^+ を取り込むプロトンポンプと呼ばれる酵素が働いている。エソメプラゾールは、このプロトンポンプの働きを阻害することによって、胃酸分泌を抑制する。

【有効成分に関する理化学的知見】

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

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

構造式:



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

分子量: 767.17

融点: 約170℃

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

【包装】

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

[バラ] 500カプセル

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

[バラ] 500カプセル

【主要文献】

- 社内資料 (日本人健康成人被験者における反復投与試験, 2004)
- 社内資料 (日本人小児患者における第I/III相試験, 2016)
- Åbelö, A., et al.: Drug Metab. Dispos., 28(8), 966, 2000
- Andersson, T., et al.: Clin. Pharmacokinet., 40(6), 411, 2001
- Hasselgren, G., et al.: Clin. Pharmacokinet., 40(2), 145, 2001
- Sjövall, H., et al.: Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 14(5), 491, 2002
- Li, XQ., et al.: Drug Metab. Dispos., 32(8), 821, 2004
- 社内資料 (in vitro代謝酵素阻害, 1998)
- Andersson, T., et al.: Clin. Pharmacokinet., 40(7), 523, 2001
- Hassan-Alin, M., et al.: Clin. Drug Investig., 25(11), 731, 2005
- 八木道夫: 臨床医薬, 27(10), 747, 2011
- Niazi, M., et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 47(9), 564, 2009
- 木下芳一 他: 日消誌, 110(2), 234, 2013
- 木下芳一 他: 日消誌, 110(8), 1428, 2013
- Sugano, K., et al.: Aliment. Pharmacol. Ther., 36(2), 115, 2012
- Sugano, K., et al.: BMC Gastroenterology, 13, 54, 2013
- Sugano, K., et al.: Gut, 63(7), 1061, 2014
- 長嶋浩貴 他: 臨床医薬, 27(10), 735, 2011
- 社内資料 (ウサギ H^+ , K^+ -ATPaseに対する作用, 1988)
- 社内資料 (単離ウサギ胃底腺における作用, 1997)
- 社内資料 (胃瘻ラットにおける作用, 2002)
- 社内資料 (Heidenhain Pouchイヌにおける作用, 2002)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号

☎ 0120-189-115

FAX 06-6453-7376

第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1

☎ 0120-189-132

®: アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2011

AstraZeneca

製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

販売元

第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1



Daiichi-Sankyo

最新の添付文書を参照すること

処方箋医薬品：
注意－医師等の処方箋により使用すること

貯 法：室温保存
使用期限：ケース等に表示

プロトンポンプ・インヒビター
ネキシウム[®]懸濁用顆粒分10mg
ネキシウム[®]懸濁用顆粒分20mg
エソメプラゾールマグネシウム水和物懸濁用顆粒
Nexium[®] Granules for Suspension

日本標準商品分類番号
872329

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

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ネキシウム懸濁用顆粒分10mg	ネキシウム懸濁用顆粒分20mg
有効成分 (1包中)	エソメプラゾール10mg (エソメプラゾールマグネシウム水和物として11.1mg)	エソメプラゾール20mg (エソメプラゾールマグネシウム水和物として22.3mg)
添加物	モノステアリン酸グリセリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、メタクリル酸コポリマーLD、ポリソルベート80、白糖・デンプン球状顆粒、タルク、クエン酸トリエチル、無水クエン酸、クロスボドン、ブドウ糖、キサンタンガム、黄色三二酸化鉄	

2. 性状

販売名	ネキシウム懸濁用顆粒分10mg	ネキシウム懸濁用顆粒分20mg
剤形	白色～うすい黄色の顆粒剤。 褐色の顆粒を認めることがある。	

【効能・効果】

＜ネキシウム懸濁用顆粒分10mg＞

- 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

＜ネキシウム懸濁用顆粒分20mg＞

- 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。
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。

【用法・用量】

＜ネキシウム懸濁用顆粒分10mg＞

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

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

小児

通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重20kg未満では1回10mgを、体重20kg以上では症状に応じて1回10～20mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

○逆流性食道炎

成人

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

小児

通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重20kg未満では1回10mgを、体重20kg以上では症状に応じて1回10～20mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

○非びらん性胃食道逆流症

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回10mgを用時水で懸濁して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。

小児

通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1回10mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、4週間までの投与とする。

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

の3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを用時水で懸濁して、アモキシシリン水和物として1回750mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

＜ネキシウム懸濁用顆粒分包20mg＞

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

成人

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

小児

通常、体重20kg以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて1回10～20mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

○逆流性食道炎

成人

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

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

小児

通常、体重20kg以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて1回10～20mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2) 肝障害のある患者〔本剤は肝代謝型であり、血中濃度が高くなるおそれがある。〕（「薬物動態」の項参照）
- (3) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 治療にあたっては、経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめること。また、血液像、肝機能、腎機能等に注意すること。
- (2) 逆流性食道炎の維持療法については、再発・再燃を繰り返す患者に対し投与することとし、本来維持療法の必要のない患者に投与することのないよう留意すること。また、維持療法中は定期的に内視鏡検査を実施するなど観察を十分に行うことが望ましい。なお、次の事項に十分注意すること。
 - 1) 再発の既往歴、症状の程度等を考慮して維持療法の用量を選択すること。
 - 2) 寛解状態が良好に保たれていると判断された場合は休薬又は減量を考慮すること。
- 3) 1日10mgの維持療法で再発が認められた場合は1日20mgで再治療を行うこと。ただし、1日20mgの維持療法で再発が認められた場合、あるいは予期せぬ体重減少、吐血、嚥下障害等の症状が認められた場合は、改めて内視鏡検査等を行い、その結果に基づいて他の適切な治療法に切り替えることを考慮すること。

- 4) 定期的に血液像、肝機能、腎機能等の検査を行うことが望ましい。

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

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

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

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP2C19及び一部CYP3A4で代謝される。

また、本剤の胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を上昇又は低下させることがある。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

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

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	相互作用の機序は不明である。

4. 副作用

成人

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

総症例数756例中87例(11.5%)の副作用が報告されている。

主な副作用は、下痢7例(0.93%)、CK(CPK)上昇7例(0.93%)、肝機能異常5例(0.66%)、ALT(GPT)上昇4例(0.53%)等であった。(カプセル剤の承認時)

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison症候群ならびに胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、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

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。(カプセル剤の承認時)

○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

アジア共同第III相比較試験(日本人患者を含む)で総症例数214例中31例(14.5%)の副作用が報告されている。主な副作用は、下痢2例(0.9%)、びらん性胃炎2例(0.9%)、腹部膨満2例(0.9%)、胃ポリープ2例(0.9%)、貧血2例(0.9%)等であった。(カプセル剤の効能・効果追加承認時)

幼児及び小児

○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

国内で実施された臨床試験で総症例数50例中2例(4.0%)の副作用が報告されている。その内訳は、下痢及び腹痛、光線過敏性反応各1例(2.0%)であった。(小児に対する用法・用量追加承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) **ショック、アナフィラキシー**(いずれも頻度不明):ショック、アナフィラキシー(血管浮腫、気管支痙攣等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **汎血球減少症、無顆粒球症**(いずれも頻度不明)、**血小板減少**(1%未満):汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全**(いずれも頻度不明):劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)**(いずれも頻度不明):中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **間質性肺炎**(頻度不明):間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、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、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 6) **間質性腎炎**(頻度不明):間質性腎炎があらわれることがあるので、腎機能検査値(BUN、クレアチニン等)に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) **横紋筋融解症**(頻度不明):横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) **低ナトリウム血症**(頻度不明):低ナトリウム血症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適

切な処置を行うこと。

- 9) **錯乱状態**(頻度不明):錯乱、激越、攻撃性、幻覚等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用(類薬)

類薬(オメプラゾール)で以下の副作用が報告されている。

- 1) **溶血性貧血**:溶血性貧血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **視力障害**:視力障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **急性腎障害**:急性腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査値(BUN、クレアチニン等)に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

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の場合

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

頻度は成人を対象としたカプセル剤の臨床試験(初回承認時及びアジア共同第III相比較試験)に基づき算出している。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

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

	5%以上	1～5%未満	1%未満
過敏症 ^{注1)}		発疹	
消化器	下痢・軟便(19.9%)、味覚異常(7.8%)	口内炎、腹痛、食道炎、腹部膨満感	便秘、舌炎、悪心、口渇、十二指腸炎
肝臓 ^{注2)}			肝機能異常、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇
血液 ^{注2)}			好酸球数增多、血小板数減少、貧血、白血球数增多、白血球分画異常
精神神経系			頭痛、しびれ感、めまい、睡眠障害
その他			尿蛋白陽性、尿酸上昇、総コレステロール上昇、QT延長、発熱、倦怠感、カンジダ症、尿糖陽性、動悸、霧視

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

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

5. 高齢者への投与

本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能、その他生理機能が低下していることが多いので、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) **妊婦等**:妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) **授乳婦**:授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[本剤のラセミ体

であるオメプラゾールでの動物実験(ラット経口5mg/kg)で、母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない(国内での使用経験がない)。

8. 過量投与

徴候、症状: エソメプラゾールの過量投与(280mg)により、脱力、軟便、悪心等が報告されている。

処置: 症状に応じて適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時:

患者に本剤を交付する際には、患者用説明文書を渡し、使用方法を説明すること。

服用時:

本剤は約15mLの水に懸濁し、2～3分ほど置いて粘性が増してから服用することが望ましい。なお懸濁後は、顆粒が沈殿する可能性があるため30分以内に服用することが望ましい。服用後、容器に顆粒が残った場合は、さらに水を加えて懸濁し、服用すること。

薬剤は一度に使用し、開封後もしくは懸濁後の薬剤は保管せず、廃棄すること。

10. その他の注意

- ラットに本剤のラセミ体であるオメプラゾール1.7mg/kg以上を2年間経口投与した毒性試験で、胃にカルチノイドの発生がみられたとの報告がある。このカルチノイドの発生にはラットに種特異性が認められている。
- 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。
- 本剤の投与が、胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認して投与すること。
- 非びらん性胃食道逆流症の治療において、食道内酸逆流の高リスクであると考えられる中高齢者、裂孔ヘルニアを合併する患者のいずれにも該当しない場合には本剤の治療効果が得られにくい可能性がある。
- 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。
- 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。
- ヘリコバクター・ピロリ除菌判定上の注意:** エソメプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質及びメロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼吸試験の判定が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼吸試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。
- ラットに類薬であるランソプラゾール(50mg/kg/日)、アモキシシリン水和物(500mg/kg/日)及びクラリスロマイシン(160mg/kg/日)を併用投与した試験で、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

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

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

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

a) n=23

(2) 反復投与

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

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

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

a) n=23

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

(3) 幼児及び小児

幼児及び小児患者にエソメプラゾール10mg及び20mgを1日1回5日間以上反復経口投与したところ、未変化体の薬物動態パラメータは以下のとおりであった²⁾。

被験者の年齢及び体重	投与量 (mg)	n	エソメプラゾールの薬物動態パラメータ			
			C _{max} (ng/mL) ^{a)}	T _{max} (hr) ^{b)}	AUC _τ (ng・hr/mL) ^{a)}	T _{1/2} (hr) ^{c)}
1歳以上 10kg以上 20kg未満	10	9	854 (141.7%)	1.58 (1.03-5.92)	2261 (42.6%) ^{d)}	0.80±0.18 ^{d)}
1～11歳 20kg以上	10	10	537 (110.4%)	1.52 (0.92-6.00)	995 (78.3%) ^{e)}	0.97±0.55 ^{e)}
	20	10	1908 (41.5%)	1.47 (0.93-1.52)	3459 (50.9%)	1.08±0.44
12～14歳 20kg以上	10	9	311 (91.7%)	1.57 (0.93-2.95)	619 (105.5%)	1.37±0.88
	20	10	981 (51.3%)	1.75 (0.95-3.00)	1918 (33.6%)	1.06±0.25

a) 幾何平均値(変動係数) b) 中央値(最小値-最大値)

c) 平均値±標準偏差 d) n=7 e) n=9

2. 代謝

*in vitro*肝代謝試験の結果から、ヒドロキシ体、5-O-脱メチル体の生成にはCYP2C19、スルホン体の生成にはCYP3A4が関与し、これら3種の代謝物への代謝クリアランスは同程度であると報告されている³⁾。エソメプラゾールの*in vitro*肝代謝において、ヒドロキシ体及び5-O-脱メチル体の生成に関与するCYP2C19の寄与率(代謝固有クリアランス: CL_{int})は73%であった³⁾。外国人のデータでは、健康成人に¹⁴C標識エソメプラゾールを単回経口投与したとき、血漿中の主代謝物はスルホン体及びヒドロキシ体であった⁴⁾。

3. 排泄

外国人のデータでは、¹⁴C標識エソメプラゾールを単回経口投与したとき、投与放射能の約95%が48時間までに尿中及び糞中に排泄され、尿中排泄量と糞中排泄量の比は約4対1であった⁴⁾。

4. 高齢者

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

5. 肝機能障害患者

外国人のデータでは、エソメプラゾールを肝機能障害患者に1日1回5日間反復経口投与したとき、AUC_τは、肝機能低下のない症候性胃食道逆流症患者に比べ、重度の肝機能障害患者では約2.3倍高く、軽度～中程度の肝機能障害患者でもその比は1.4～1.8であった⁶⁾。

6. 相互作用

発現系CYP2C19及びヒト肝ミクロソームを用いる*in vitro*試験において本薬はCYP2C19の活性を阻害した(Ki値:7.9及び8.6μM)が、CYP2A6、CYP1A2、CYP2D6、CYP2E1、CYP2C9及びCYP3A4の活性については阻害しないかわずかな阻害作用を示した^{7),8)}。外国人のデータでは、ジアゼパム、フェニトイン又はワルファリン(R-ワルファリン)以上、CYP2C19の基質)と本剤の併用により、ジアゼパム、フェニトインのAUCはそれぞれ81%、13%増大し、R-ワルファリンの血漿中トラフ濃度は13%上昇した⁹⁾。エソメプラゾールとクラリスロマイシン及びアモキシシリン水和物の併用により、クラリスロマイシン及びアモキシシリン水和物の血漿中濃度に影響しなかったが、クラリスロマイシンの14位水酸化代謝物のAUC_τは増大した。また、エソメプラゾールのAUC_τは非併用時の約2倍に増大した⁹⁾。キニジン⁹⁾、ナプロキセン¹⁰⁾、ロキソプロフェンナトリウム¹¹⁾、アスピリン¹²⁾と本剤の併用では相互作用は認められなかった。

7. 血漿蛋白結合
エソメプラゾール(添加濃度:2又は20μmol/L)のヒト血漿蛋白結合率(*in vitro*)は97%であった⁴⁾。

【臨床成績】

成人

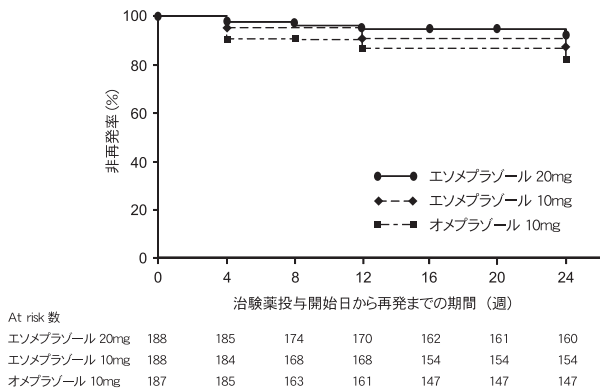
1. 逆流性食道炎

逆流性食道炎を対象とした二重盲検比較試験では、オメプラゾール20mg、エソメプラゾール20mg又は40mgが¹日1回最大8週間投与され、投与8週時のそれぞれの治癒率[95%信頼区間]は87.4%(166/190例)[81.9%、91.4%]、87.3%(165/189例)[81.8%、91.3%]及び90.0%(171/190例)[84.9%、93.5%]であり、オメプラゾール20mgに対する本剤20mg及び40mgの非劣性が認められている¹³⁾。
また、逆流性食道炎の治癒患者を対象とした二重盲検比較試験において、オメプラゾール10mgと比較したエソメプラゾール10mg及び20mgの1日1回24週間投与時における逆流性食道炎の再発抑制効果が認められている¹⁴⁾。

	エソメプラゾール 20mg(188例)	エソメプラゾール 10mg(188例)	オメプラゾール 10mg(187例)
再発例数	14例	22例	31例
投与24週後の 非再発率 ^{a)} [95%信頼区間]	92.0% [88.0~96.0%]	87.5% [82.7~92.4%]	82.7% [77.2~88.3%]
ハザード比 [95%信頼区間]	0.62[0.32~1.21] (エソメプラゾール20mg群vsエソメプラゾール10mg群) 0.43[0.23~0.80] (エソメプラゾール20mg群vsオメプラゾール10mg群)		
p値 ^{b)}	p=0.158 (エソメプラゾール20mg群vsエソメプラゾール10mg群) p=0.007 (エソメプラゾール20mg群vsオメプラゾール10mg群)		

a) Kaplan-Meier法による推定

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



Kaplan-Meier法による逆流性食道炎の非再発率

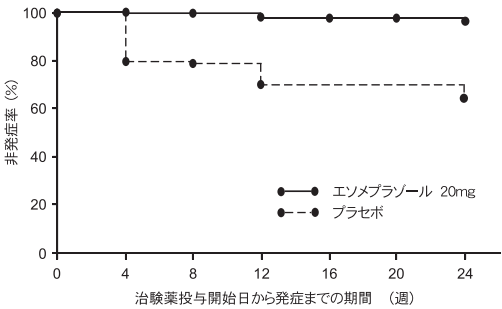
2. 非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

消化性潰瘍の既往を有するNSAID継続服用患者を対象とした二重盲検比較試験においてエソメプラゾール20mgの1日1回24週間投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制効果が認められている¹⁵⁾。

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

a) Kaplan-Meier法による推定

b) Log-rank検定、有意水準 両側5%



At risk 数

エソメプラゾール 20mg 173 166 152 147 138 137 135

プラセボ 168 165 118 117 96 96 96

Kaplan-Meier法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率

また、消化性潰瘍の既往を有するNSAID継続服用患者を対象としたエソメプラゾール20mgの1日1回52週間投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率は以下のとおりである¹⁶⁾。

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

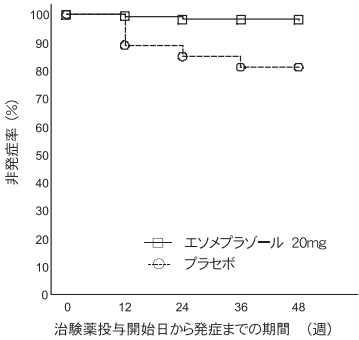
3. 低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

消化性潰瘍の既往を有する低用量アスピリン(81~324mg)継続服用患者を対象としたアジア共同第III相比較試験(日本人患者含む)の中間解析における結果において、エソメプラゾール20mgの1日1回48週間投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制効果が認められている。さらに、中間解析以降、本薬群の被験者のみ投与が継続され、エソメプラゾール20mgを1日1回最長72週間投与時において、投与72週後の非発症率は96.4%であった。なお、本試験においては本薬群、プラセボ群ともに全例ゲファルナートを併用していた¹⁷⁾。

	エソメプラゾール20mg (182例)	プラセボ(182例)
発症例数	2例	22例
投与48週間後の 非発症率 ^{a)} [96.65%信頼区間]	98.3% [95.7~100%]	81.2% [72.7~89.7%]
ハザード比 [96.65%信頼区間]	0.09[0.02~0.41]	
p値 ^{b)}	p<0.001	

a) Kaplan-Meier法による推定

b) Log-rank検定、有意水準 両側3.35%



At risk 数

エソメプラゾール 20mg 182 144 99 50 19

プラセボ 182 145 89 45 16

Kaplan-Meier法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率
(中間解析における結果)

幼児及び小児

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、逆流性食道炎、又はZollinger-Ellison症候群を有する又は有する疑いのある1~14歳の患者50例を対象とした非盲検試験では、体重10kg以上20kg未満(10例[第1群])にエソメプラゾール1回10mgを、20kg以上に1回10mg(1~11歳10例[第2群]、12~14歳10例[第4群])又は1回20mg(1~11歳10例[第3群]、12~14歳10例[第5群])を1日1回最大8週間投与した。各投与群の上部消化器症状(胸やけ、呑酸、心窩部痛、及び上腹部不快感)は、投与前に症状を有していた患者の40%以上の割合で消失した。また、投与前に内視鏡的評価が実施できた患者のうち病理学的所見が認められた3例すべてにおいて投与後に所見が消失した²⁾。

投与群 (投与例数)	第1群 (10例)	第2群 (10例)	第3群 (10例)	第4群 (10例)	第5群 (10例)
年齢	1歳以上	1～11歳		12～14歳	
体重	10kg以上 20kg未満	20kg以上			
投与量	10mg	10mg	20mg	10mg	20mg
Kaplan-Meier法による最終時点の累積持続消失率					
胸やけ	100% (2例)	66.7% (3例)	100% (1例)	50% (2例)	75% (4例)
呑酸	75% (4例)	100% (3例)	80% (5例)	50% (4例)	100% (4例)
心窩部痛	100% (2例)	50% (6例)	100% (6例)	40% (5例)	57.1% (7例)
上腹部不快感	100% (3例)	66.7% (6例)	100% (4例)	60% (5例)	50% (6例)

() 投与前に症状を有していた例数

【薬効薬理】

1. ヒトでの作用

胃内pHに及ぼす影響

健康成人において、エソメプラゾール10mg、20mg及び40mg投与により24時間中に胃内pHが4以上を示す時間の割合は、それぞれ48±23%、62±14%及び68±8%であった¹⁸⁾。

小児患者5例において、エソメプラゾール10mg及び20mg投与により12時間中に胃内pHが4以上を示す時間の割合は、51.2%～98.3%であった²⁾。

2. 非臨床試験

(1) プロトンポンプ阻害作用

ウサギ胃粘膜由来のプロトンポンプ (H^+ , K^+ -ATPase) に対して阻害作用を示した¹⁹⁾。

(2) 胃酸分泌抑制作用

単離ウサギ胃底腺における胃酸産生に対して抑制作用を示した²⁰⁾。

胃瘻ラット及びHeidenhain Pouchイヌにおいて、刺激薬に惹起された胃酸分泌に対して抑制作用を示した^{21), 22)}。

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

3. 作用機序

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

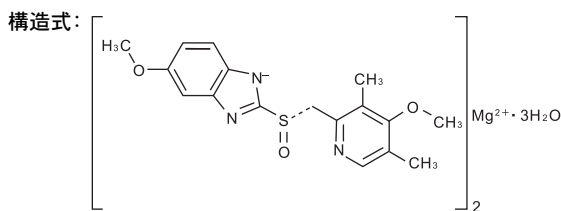
4. 生物学的同等性

健康成人男性34例にネキシウム懸濁用顆粒20mgあるいはネキシウムカプセル20mgを5日間反復経口投与し、クロスオーバー法にて胃内pHに及ぼす影響を比較した。その結果、両製剤の胃内pH上昇効果は生物学的に同等であった。

【有効成分に関する理化学的知見】

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

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



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

分子量: 767.17

融点: 約170℃

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

【包装】

ネキシウム懸濁用顆粒分包10mg: 28包

ネキシウム懸濁用顆粒分包20mg: 28包

【主要文献】

- 社内資料 (日本人健康成人被験者における反復投与試験, 2004)
- 社内資料 (日本人小児患者における第I/III相試験, 2016)
- Åbelö, A., et al.: Drug Metab. Dispos., 28(8), 966, 2000
- Andersson, T., et al.: Clin. Pharmacokinet., 40(6), 411, 2001
- Hasselgren, G., et al.: Clin. Pharmacokinet., 40(2), 145, 2001
- Sjövall, H., et al.: Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 14(5), 491, 2002
- Li, XQ., et al.: Drug Metab. Dispos., 32(8), 821, 2004
- 社内資料 (in vitro代謝酵素阻害, 1998)
- Andersson, T., et al.: Clin. Pharmacokinet., 40(7), 523, 2001
- Hassan-Alin, M., et al.: Clin. Drug Investig., 25(11), 731, 2005
- 八木道夫: 臨床医薬, 27(10), 747, 2011
- Niazi, M., et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 47(9), 564, 2009
- 木下芳一 他: 日消誌, 110(2), 234, 2013
- 木下芳一 他: 日消誌, 110(8), 1428, 2013
- Sugano, K., et al.: Aliment. Pharmacol. Ther., 36(2), 115, 2012
- Sugano, K., et al.: BMC Gastroenterology, 13, 54, 2013
- Sugano, K., et al.: Gut, 63(7), 1061, 2014
- 長嶋浩貴 他: 臨床医薬, 27(10), 735, 2011
- 社内資料 (ウサギ H^+ , K^+ -ATPaseに対する作用, 1988)
- 社内資料 (単離ウサギ胃底腺における作用, 1997)
- 社内資料 (胃瘻ラットにおける作用, 2002)
- 社内資料 (Heidenhain Pouchイヌにおける作用, 2002)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
☎ 0120-189-115
FAX 06-6453-7376

第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
☎ 0120-189-132

®: アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2011

AstraZeneca

製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

販売元

第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1



Daiichi-Sankyo

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

版番号：■

1.9 一般的名称に係る文書

ネキシウム®カプセル

ネキシウム®懸濁用顆粒分包

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

目次	頁
目次.....	2
1.9.1 JAN	3
1.9.2 INN.....	3
1.9.3 化学名	3

1.9 一般的名称に係る文書

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

1.9.1 JAN

(日本名) : エソメプラゾールマグネシウム水和物

(英名) : Esomeprazole Magnesium Hydrate

1.9.2 INN

esomeprazole

1.9.3 化学名

(日本名) :

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

(英名) :

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

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

版番号：■

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

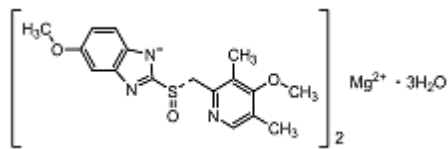
ネキシウム[®] カプセル

ネキシウム[®] 懸濁用顆粒分包

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

1.10.1 現行

表 1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）

化学名・別名	ビス{5-メトキシ-2-[(S)-(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メタンスルフィニル]-1 <i>H</i> -ベンズイミダゾール-1-イル}（別名：エソメプラゾール）、その塩類及びその製剤
構造式	
効能・効果	<ネキシウムカプセル 10mg> ○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 20mg> ○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
用法・用量	<ネキシウムカプセル 10mg> ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。 ○逆流性食道炎 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。 さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 10～20mg を 1 日 1 回経口投与する。 ○非びらん性胃食道逆流症 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、4 週間までの投与とする。 ○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

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

市販名及び 有効成分・分量	製剤： ＜ネキシウムカプセル 10 mg＞ 1 カプセル中、エソメプラゾール 10 mg（エソメプラゾールマグネシウム水和物として 11.1 mg）を含有する。 ＜ネキシウムカプセル 20 mg＞ 1 カプセル中、エソメプラゾール 20 mg（エソメプラゾールマグネシウム水和物として 22.3 mg）を含有する。																																																			
毒性	急性（単回）投与毒性 <table><tr><th>動物種</th><th>性</th><th>経口（最小致死量）</th><th>静脈内（最小致死量）</th></tr><tr><td rowspan="2">ラット</td><td>♂</td><td>930 mg/kg</td><td>290 mg/kg</td></tr><tr><td>♀</td><td>480 mg/kg</td><td>290 mg/kg</td></tr><tr><td rowspan="2">マウス</td><td>♂</td><td>1200 mg/kg</td><td>> 320 mg/kg^a</td></tr><tr><td>♀</td><td>-</td><td>> 160 mg/kg^a</td></tr><tr><td rowspan="2">イヌ</td><td>♂</td><td rowspan="2">> 30 mg/kg^a</td><td rowspan="2"></td></tr><tr><td>♀</td></tr></table> a: 投与した最大用量 - = 該当なし 亜急性（反復）投与毒性 <table><tr><th>動物種</th><th>投与 期間</th><th>投与 経路</th><th>投与量 mg/kg/日</th><th>無毒性量 mg/kg/日</th><th>主な所見</th></tr><tr><td>ラット</td><td>1 カ 月間</td><td>経口 投与</td><td>14, 45, 140</td><td>140</td><td>用量依存的な胃重量の増加* 140 mg/kg における胃粘膜の病理組織学的変化*（胃主細胞の好酸性変化）</td></tr><tr><td>ラット</td><td>3 カ 月間</td><td>経口 投与</td><td>14, 69, 280</td><td>69</td><td>69 mg 及び 280 mg でのヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、MCV 及び MCH のわずかな減少* 用量依存的な血清中ガストリン濃度の上昇* 用量依存的な胃重量の増加* 69 mg 及び 280 mg における胃粘膜における病理学的所見*（主細胞の好酸性変化及び腺細胞の空胞化）</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>3 カ 月間</td><td>経口 投与</td><td>0.66, 5.5, 28</td><td>5.5</td><td>28 mg/kg における中枢神経系に関連した症状（頭部の振動、失調性歩行、沈うつ） 5.5 mg/kg 及び 28 mg/kg における血清中ガストリン濃度の上昇* 用量依存的な胃重量の増加* 用量依存性の胃粘膜における病理組織学的所見*（胃主細胞の萎縮、胃粘膜の過形成及び繊維化、胃粘膜固有層における炎症細胞の増加、胃腺における巣状壊死）</td></tr></table> *本試験におけるオメプラゾール群又は類薬の胃酸分泌抑制薬投与後にもみられる既知の所見であった。					動物種	性	経口（最小致死量）	静脈内（最小致死量）	ラット	♂	930 mg/kg	290 mg/kg	♀	480 mg/kg	290 mg/kg	マウス	♂	1200 mg/kg	> 320 mg/kg ^a	♀	-	> 160 mg/kg ^a	イヌ	♂	> 30 mg/kg ^a		♀	動物種	投与 期間	投与 経路	投与量 mg/kg/日	無毒性量 mg/kg/日	主な所見	ラット	1 カ 月間	経口 投与	14, 45, 140	140	用量依存的な胃重量の増加* 140 mg/kg における胃粘膜の病理組織学的変化*（胃主細胞の好酸性変化）	ラット	3 カ 月間	経口 投与	14, 69, 280	69	69 mg 及び 280 mg でのヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、MCV 及び MCH のわずかな減少* 用量依存的な血清中ガストリン濃度の上昇* 用量依存的な胃重量の増加* 69 mg 及び 280 mg における胃粘膜における病理学的所見*（主細胞の好酸性変化及び腺細胞の空胞化）	イヌ	3 カ 月間	経口 投与	0.66, 5.5, 28	5.5	28 mg/kg における中枢神経系に関連した症状（頭部の振動、失調性歩行、沈うつ） 5.5 mg/kg 及び 28 mg/kg における血清中ガストリン濃度の上昇* 用量依存的な胃重量の増加* 用量依存性の胃粘膜における病理組織学的所見*（胃主細胞の萎縮、胃粘膜の過形成及び繊維化、胃粘膜固有層における炎症細胞の増加、胃腺における巣状壊死）
動物種	性	経口（最小致死量）	静脈内（最小致死量）																																																	
ラット	♂	930 mg/kg	290 mg/kg																																																	
	♀	480 mg/kg	290 mg/kg																																																	
マウス	♂	1200 mg/kg	> 320 mg/kg ^a																																																	
	♀	-	> 160 mg/kg ^a																																																	
イヌ	♂	> 30 mg/kg ^a																																																		
	♀																																																			
動物種	投与 期間	投与 経路	投与量 mg/kg/日	無毒性量 mg/kg/日	主な所見																																															
ラット	1 カ 月間	経口 投与	14, 45, 140	140	用量依存的な胃重量の増加* 140 mg/kg における胃粘膜の病理組織学的変化*（胃主細胞の好酸性変化）																																															
ラット	3 カ 月間	経口 投与	14, 69, 280	69	69 mg 及び 280 mg でのヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、MCV 及び MCH のわずかな減少* 用量依存的な血清中ガストリン濃度の上昇* 用量依存的な胃重量の増加* 69 mg 及び 280 mg における胃粘膜における病理学的所見*（主細胞の好酸性変化及び腺細胞の空胞化）																																															
イヌ	3 カ 月間	経口 投与	0.66, 5.5, 28	5.5	28 mg/kg における中枢神経系に関連した症状（頭部の振動、失調性歩行、沈うつ） 5.5 mg/kg 及び 28 mg/kg における血清中ガストリン濃度の上昇* 用量依存的な胃重量の増加* 用量依存性の胃粘膜における病理組織学的所見*（胃主細胞の萎縮、胃粘膜の過形成及び繊維化、胃粘膜固有層における炎症細胞の増加、胃腺における巣状壊死）																																															

副作用	○逆流性食道炎、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 副作用発現率（臨床検査異常を含む）総症例数 756 例中 87 例（11.5%）	
	副作用の種類	例数
	下痢	7 例（0.93%）
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 例（0.93%）
	肝機能異常	5 例（0.66%）
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 例（0.53%）
	○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（臨床検査異常を含む）総症例数 214 例中 31 例（14.5%）	
	副作用の種類	例数
	下痢	2 例（0.9%）
	びらん性胃炎	2 例（0.9%）
腹部膨満	2 例（0.9%）	
胃ポリープ	2 例（0.9%）	
貧血	2 例（0.9%）	
会社	アストラゼネカ株式会社 製剤：輸入	

1.10.2 変更

表 2 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（変更）

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	
用法・用量 (下線部追加)	<ネキシウムカプセル 10mg> ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群 成人 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。 小児 通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20 kg 未満では 1 回 10 mg を、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 10～20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。 ○逆流性食道炎

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

	小児 <u>通常、体重 20 kg 以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて 1 回 10～20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。</u> ○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 <u>通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。</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>通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。</u> ○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 <u>通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして 1 回 200mg（力価）の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg（力価）1 日 2 回を上限とする。</u> <u>プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 3 剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）及びメトロニダゾールとして 1 回 250mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。</u> <u><ネキシウム懸濁用顆粒分包 10mg></u> ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群 成人 <u>通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。</u> 小児 <u>通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20 kg 未満では 1 回 10 mg を、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 10～20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。</u> ○逆流性食道炎 成人 <u>通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。</u> <u>さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 10～20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。</u> 小児 <u>通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20 kg 未満では 1 回 10 mg を、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 10～20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。</u> ○非びらん性胃食道逆流症 成人 <u>通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 10mg を用時水で懸濁して 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> 小児 <u>通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1 回 10 mg を用時水で懸濁して 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>
--	---

	○<u>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</u> <u>通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。</u> ○<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、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。</u> ○<u>ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助</u> <u>通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を用時水で懸濁して、アモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして 1 回 200mg（力価）の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg（力価）1 日 2 回を上限とする。</u> <u>プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 3 剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を用時水で懸濁して、アモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）及びメトロニダゾールとして 1 回 250mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。</u> <ネキシウム懸濁用顆粒分包 20mg> ○<u>胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群</u> 成人 <u>通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。</u> 小児 <u>通常、体重 20 kg 以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて 1 回 10～20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。</u> ○<u>逆流性食道炎</u> 成人 <u>通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。</u> <u>さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 10～20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。</u> 小児 <u>通常、体重 20 kg 以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて 1 回 10～20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。</u> ○<u>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</u> <u>通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。</u> ○<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、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。</u> ○<u>ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助</u> <u>通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を用時水で懸濁して、アモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして 1</u>
--	---

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

	回 200mg（力価）の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg（力価）1 日 2 回を上限とする。 プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 3 剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を用時水で懸濁して、アモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）及びメトロニダゾールとして 1 回 250mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。																																		
劇薬等の指定																																			
市販名及び有効成分・分量	製剤： <ネキシウムカプセル 10 mg> 1 カプセル中、エソメプラゾール 10 mg（エソメプラゾールマグネシウム水和物として 11.1 mg）を含有する。 <ネキシウムカプセル 20 mg> 1 カプセル中、エソメプラゾール 20 mg（エソメプラゾールマグネシウム水和物として 22.3 mg）を含有する。 <ネキシウム懸濁用顆粒分包 10 mg> 1 包中、エソメプラゾール 10 mg（エソメプラゾールマグネシウム水和物として 11.1 mg）を含有する。 <ネキシウム懸濁用顆粒分包 20 mg> 1 包中、エソメプラゾール 20 mg（エソメプラゾールマグネシウム水和物として 22.3 mg）を含有する。																																		
毒性 (波線部変更、下線部追加)	急性（単回）投与毒性 <table><tr><th>動物種</th><th>性</th><th>経口（最小致死量）</th><th>静脈内（最小致死量）</th></tr><tr><td>ラット</td><td>♂ ♀</td><td>930 mg/kg 480 mg/kg</td><td>290 mg/kg 290 mg/kg</td></tr><tr><td>マウス</td><td>♂ ♀</td><td>1200 mg/kg -</td><td>> 320 mg/kg^a > 160 mg/kg^a</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>♂ ♀</td><td>> 30 mg/kg^a</td><td></td></tr></table> a: 投与した最大用量 - = 該当なし 亜急性（反復）投与毒性 <table><tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 mg/kg/日</th><th>無毒性量 mg/kg/日</th><th>主な所見</th></tr><tr><td>ラット</td><td>1 カ月間</td><td>経口投与</td><td>14, 45, 140</td><td>140</td><td>用量依存的な胃重量の増加* 140 mg/kg における胃粘膜の病理組織学的変化*（胃主細胞の好酸性変化）</td></tr><tr><td>ラット</td><td>3 カ月間</td><td>経口投与</td><td>14, 69, 210</td><td>69</td><td>69 mg 及び 280 mg でのヘモグロビン濃度、ヘマトク</td></tr></table>	動物種	性	経口（最小致死量）	静脈内（最小致死量）	ラット	♂ ♀	930 mg/kg 480 mg/kg	290 mg/kg 290 mg/kg	マウス	♂ ♀	1200 mg/kg -	> 320 mg/kg ^a > 160 mg/kg ^a	イヌ	♂ ♀	> 30 mg/kg ^a		動物種	投与期間	投与経路	投与量 mg/kg/日	無毒性量 mg/kg/日	主な所見	ラット	1 カ月間	経口投与	14, 45, 140	140	用量依存的な胃重量の増加* 140 mg/kg における胃粘膜の病理組織学的変化*（胃主細胞の好酸性変化）	ラット	3 カ月間	経口投与	14, 69, 210	69	69 mg 及び 280 mg でのヘモグロビン濃度、ヘマトク
動物種	性	経口（最小致死量）	静脈内（最小致死量）																																
ラット	♂ ♀	930 mg/kg 480 mg/kg	290 mg/kg 290 mg/kg																																
マウス	♂ ♀	1200 mg/kg -	> 320 mg/kg ^a > 160 mg/kg ^a																																
イヌ	♂ ♀	> 30 mg/kg ^a																																	
動物種	投与期間	投与経路	投与量 mg/kg/日	無毒性量 mg/kg/日	主な所見																														
ラット	1 カ月間	経口投与	14, 45, 140	140	用量依存的な胃重量の増加* 140 mg/kg における胃粘膜の病理組織学的変化*（胃主細胞の好酸性変化）																														
ラット	3 カ月間	経口投与	14, 69, 210	69	69 mg 及び 280 mg でのヘモグロビン濃度、ヘマトク																														

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

		月間	投与	280		リット値、MCV 及び MCH のわずかな減少* 用量依存的な血清中ガストリン濃度の上昇* 用量依存的な胃重量の増加* 69 mg 及び 280 mg における胃粘膜における病理学的所見*（主細胞の好酸性変化及び腺細胞の空胞化）
	イヌ	3 カ月間	経口投与	0.66, 5.5, 28	5.5	28 mg/kg における中枢神経系に関連した症状（頭部の振動、失調性歩行、沈うつ） 5.5 mg/kg 及び 28 mg/kg における血清中ガストリン濃度の上昇* 用量依存的な胃重量の増加* 用量依存性の胃粘膜における病理組織学的所見*（胃主細胞の萎縮、胃粘膜の過形成及び繊維化、胃粘膜固有層における炎症細胞の増加、胃腺における巣状壊死）
＊本試験におけるオメプラゾール群又は類薬の胃酸分泌抑制薬投与後にもみられる既知の所見であった。						
反復投与毒性（新生児／幼若動物）						
	<u>動物種</u>	<u>投与期間</u>	<u>投与経路</u>	<u>投与量 mg/kg/日</u>	<u>無毒性量 mg/kg/日</u>	<u>主な所見</u>
	<u>ラット</u> <u>7 日齢</u>	<u>1 カ月間</u>	<u>経口投与</u>	<u>31, 93, 280</u>	<u>93</u>	<u>死亡の発現、振戦、被毛の汚れ、自発運動の低下、被毛の汚れ、痙攣、振戦、体重増加の抑制、ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット値の低下、網状赤血球の増加、グルコース値の低下、コレステロール値の増加、胸腺重量の低下、胃重量の増加、ECL 細胞パラメーターの増加、血清ガストリン値の上昇</u>
	<u>ラット</u> <u>7 日齢</u>	<u>1 カ月間</u>	<u>経口投与</u>	<u>93, 280</u>	<u>93</u>	<u>死亡の発現、振戦、被毛の汚れ、自発運動の低下、被毛の汚れ、痙攣、振戦、体重増加の抑制、ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット値の低下、網状赤血球の増加、グルコース値の低下、コレステロール値の増加、胸腺重量の低下、胃重量の増加、ECL 細胞パラメーターの増加、血清ガストリン値の上昇</u>
	<u>イヌ</u> <u>10 日齢</u>	<u>3 カ月間</u>	<u>経口投与</u>	<u>28, 55/41</u>	<u>< 28</u>	<u>流涎、被毛の汚れ、嘔吐、頭部振盪、異常歩行、眼瞼下垂、切迫屠殺、体重増加の抑制、成長抑制（頭尾長）、ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット値の低下、肝臓重量の増加、胸腺及び脾臓重量の低下、胃重量の増加、ECL 細胞パラメーターの増加傾向、血清ガストリン値の上昇、胃容積の増加、胃粘膜の肥厚、</u>

副作用 (下線部追加)	<u>成人</u> ○逆流性食道炎、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 副作用発現率（臨床検査異常を含む）総症例数 756 例中 87 例（11.5%） <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>下痢</td><td>7 例（0.93%）</td></tr> <tr> <td>血中クレアチンホスホキナーゼ増加</td><td>7 例（0.93%）</td></tr> <tr> <td>肝機能異常</td><td>5 例（0.66%）</td></tr> <tr> <td>アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>4 例（0.53%）</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（臨床検査異常を含む）総症例数 214 例中 31 例（14.5%） <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>下痢</td><td>2 例（0.9%）</td></tr> <tr> <td>びらん性胃炎</td><td>2 例（0.9%）</td></tr> <tr> <td>腹部膨満</td><td>2 例（0.9%）</td></tr> <tr> <td>胃ポリープ</td><td>2 例（0.9%）</td></tr> <tr> <td>貧血</td><td>2 例（0.9%）</td></tr> </tbody> </table> <u>幼児及び小児</u> ○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 副作用発現率（臨床検査異常を含む）総症例数 50 例中 2 例（4.0%） <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td><u>下痢*</u></td><td><u>1 例（2.0%）</u></td></tr> <tr> <td><u>腹痛*</u></td><td><u>1 例（2.0%）</u></td></tr> <tr> <td><u>光線過敏性反応</u></td><td><u>1 例（2.0%）</u></td></tr> </tbody> </table> <u>*同一症例</u>	副作用の種類	例数	下痢	7 例（0.93%）	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 例（0.93%）	肝機能異常	5 例（0.66%）	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 例（0.53%）	副作用の種類	例数	下痢	2 例（0.9%）	びらん性胃炎	2 例（0.9%）	腹部膨満	2 例（0.9%）	胃ポリープ	2 例（0.9%）	貧血	2 例（0.9%）	副作用の種類	例数	<u>下痢*</u>	<u>1 例（2.0%）</u>	<u>腹痛*</u>	<u>1 例（2.0%）</u>	<u>光線過敏性反応</u>	<u>1 例（2.0%）</u>
副作用の種類	例数																														
下痢	7 例（0.93%）																														
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 例（0.93%）																														
肝機能異常	5 例（0.66%）																														
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 例（0.53%）																														
副作用の種類	例数																														
下痢	2 例（0.9%）																														
びらん性胃炎	2 例（0.9%）																														
腹部膨満	2 例（0.9%）																														
胃ポリープ	2 例（0.9%）																														
貧血	2 例（0.9%）																														
副作用の種類	例数																														
<u>下痢*</u>	<u>1 例（2.0%）</u>																														
<u>腹痛*</u>	<u>1 例（2.0%）</u>																														
<u>光線過敏性反応</u>	<u>1 例（2.0%）</u>																														
会社																															

1.12 添付資料一覧

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
第3部(モジュール3) 品質に関する文書						
3.2 データ又は報告書						
3.2.S 原薬						
3.2.S.2 製造						
3.2.S.2.1	AstraZeneca	製造業者	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2	AstraZeneca	製造方法及びプロセス・コントロール	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3	AstraZeneca	原材料の管理	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4	AstraZeneca	重要工程及び重要中間体の管理	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5	AstraZeneca	プロセス・バリデーション／プロセス評価	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6	AstraZeneca	製造工程の開発の経緯	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理						
3.2.S.4.1	AstraZeneca	規格及び試験方法	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	AstraZeneca	試験方法(分析方法)	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4	AstraZeneca	ロット分析	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5	AstraZeneca	規格及び試験方法の妥当性	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質						
3.2.S.5	AstraZeneca	標準品又は標準物質	—	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P 製剤						
3.2.P.1 製剤及び処方						
3.2.P.1	AstraZeneca	製剤及び処方	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯						
3.2.P.2.1	AstraZeneca	製剤成分	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2	AstraZeneca	製剤	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3	AstraZeneca	製造工程の開発の経緯	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4	AstraZeneca	容器及び施栓系	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5	AstraZeneca	微生物学的観点からみた特徴	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.6	AstraZeneca	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3 製造						
3.2.P.3.1	AstraZeneca	製造者	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2	AstraZeneca	製造処方	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3	AstraZeneca	製造工程及びプロセス・コントロール	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4	AstraZeneca	重要工程及び重要中間体の管理	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5	AstraZeneca	プロセス・バリデーション／プロセス評価	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理						
3.2.P.4.1	AstraZeneca	規格及び試験方法	—	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.4.2	AstraZeneca	試験方法(分析方法)	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4	AstraZeneca	規格及び試験方法の妥当性	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5	AstraZeneca	ヒト又は動物起源の添加剤	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6	AstraZeneca	新規添加剤	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の管理						
3.2.P.5.1	AstraZeneca	規格及び試験方法	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	AstraZeneca	試験方法(分析方法)	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4	AstraZeneca	ロット分析	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5	AstraZeneca	不純物の特性	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6	AstraZeneca	規格及び試験方法の妥当性	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質						
3.2.P.6	AstraZeneca	標準品又は標準物質	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系						
3.2.P.7	AstraZeneca	容器及び施栓系	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性						
3.2.P.8.1	AstraZeneca	安定性のまとめ及び結論	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2	AstraZeneca	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	—	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ	2011.11.1 - 2011.11.1	海外	社内資料	評価
第4部(モジュール4) 非臨床試験報告書						
4.2 試験報告書						
4.2.2 薬物動態試験						
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1.1 BA-401-01	AstraZeneca	Analytical Method for Determination of Esomeprazole (or Omeprazole) and H 168/66 in Human and Animal Plasma by LC-MS/MS	—	海外	社内資料	参考
4.2.2.1.2 BA-411-01	AstraZeneca	Analytical Method for Determination of Esomeprazole or Omeprazole, H 168/66 and H 195/80 in Animal Heparin Plasma by LC-MS/MS	—	海外	社内資料	参考
4.2.2.1.3 BA-411-02	AstraZeneca	Analytical Method for Determination of Esomeprazole or Omeprazole, H 168/66 and H 195/80 in Animal Heparin Plasma by LC-MS/MS	—	海外	社内資料	参考
4.2.2.1.4 41312-0228-01	AstraZeneca	Validation of Method No BA-411: Analytical Method for Determination of Esomeprazole or Omeprazole, H 168/66 and H 195/80 in Animal Heparin Plasma by LC-MS/MS	2011.11.1 - 2011.11.1	海外	社内資料	参考
4.2.2.1.5 41312-0728-01	AstraZeneca	Validation of Method No BA-401: Analytical Method for Determination of Esomeprazole (or omeprazole) and H 168/66 in Animal Plasma by LC-MS/MS	2011.11.1 - 2011.11.1	海外	社内資料	参考
4.2.2.1.6 BA-222	██████████	LC-Method for Omeprazole and H 168/66 in Plasma	—	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.2.2.1.7 1312-477		Validation of Liquid Chromatographic Methods for Omeprazole, H 199/18 and Metabolites in Plasma, Methods No. BA-179, 222, 315, 318 and 323	—	海外	社内資料	評価
4.2.2.3 分布						
4.2.2.3.1 ZEN/12		Esomeprazole: Comparison of the In Vitro Plasma Protein Binding of [¹⁴ C]Esomeprazole in Neonatal, Juvenile and Adult Rat and Dog	20 - 20	海外	社内資料	評価
4.2.2.4 代謝						
4.2.2.4.1 26154	AstraZeneca	Esomeprazole: In vitro Metabolism Studies using Liver Microsomes from Esomeprazole Treated Neonatal and Young Adult Dogs	20	海外	社内資料	評価
4.2.3 毒性試験						
4.2.3.5 生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
4.2.3.5.3.1 496989		Esomeprazole Magnesium Tri Hydrate: Oral (Gavage) Pre and Post Natal Study in the Rat	20 - 20	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験						
4.2.3.5.4.1 900127		Esomeprazole Magnesium: 1-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study in the Neonatal Sprague-Dawley Rat	20 - 20	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.4.2 900404		Esomeprazole Magnesium: 1-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study in the Neonatal Sprague-Dawley Rat, Followed by a 3-month Recovery Period	20 - 20	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.2.3.5.4.3 900186		<i>Esomeprazole Magnesium: A Repeat-Dose Toxicity Study with Up to 3 Months' Oral (Gavage) Administration in the Neonatal Beagle Dog (with Emphasis on Gastric ECL-Cell Morphology and Toxicokinetics)</i>	2011.11 - 2012.11	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.4.4 900544		<i>Esomeprazole Magnesium: An 8-Week Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study in the Neonatal and Young Adult Beagle Dog (a Complementary Study)</i>	2011.11 - 2012.11	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.4.5 900715		<i>Esomeprazole Magnesium: A 3-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study in the Neonatal Beagle Dog (a Second Complementary Study)</i>	2011.11 - 2012.11	海外	社内資料	評価
4.3 参考文献						
4.3.1	Atterberry T, Burnett W, Chambers J.	<i>Age-Related Differences in Parathion and Chlorpyrifos Toxicity in Male Rats: Target and nontarget Esterase Sensitivity and Cytochrome P450-Mediated Metabolism.</i>	—	—	Tox and Appl Pharma 1997;147:411-18.	—
4.3.2	Bandiera S, Ryan D, Levin W, Thomas P.	<i>Age- and Sex-Related Expression of Cytochromes P450f and P450g in Rat Liver.</i>	—	—	Arch of Biochem & Biophysics 1986;248(2):658-76.	—
4.3.3	Borlakoglu JT, Scott A, Henderson CJ, Wolf CR.	<i>Expression of P450 Isoenzymes during Rat Liver Organogenesis.</i>	—	—	Int J Biochem 1993;25(11):1659-68.	—
4.3.4	Brake P, Aral M, As-Sanie S, Jefcoate C, Widmaier E.	<i>Developmental Expression and Regulation of Adrenocortical Cytochrome P4501B1 in the Rat.</i>	—	—	Endocrinology 1999;140(4):1672-80.	—

1.12 添付資料一覧

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.3.5	Geigy	<i>Scientific Tables, vol 1, 255.</i>	—	—	C Lentner, editor, Ciba Geigy, Basel, 1981.	—
4.3.6	Golubov J, Flanagan P, Adams P.	<i>Inhibition of iron absorption by omeprazole in a rat model.</i>	—	—	Dig Dis Sci 1991; 36(4):405-8.	—
4.3.7	Goodman and Gilman.	<i>The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th edition.</i>	—	—	Pergamon Press, 1990: 1286-7.	—
4.3.8	Imaoka S, Fujita S, Funae Y.	<i>Age-dependent expression of cytochrome P-450s in rat liver.</i>	—	—	Biochimica et Biophysica Acta 1991;1097:187-92.	—
4.3.9	Johnson T, Tanner M, Tucker G.	<i>A Comparison of the Ontogeny of Enterocytic and Hepatic Cytochromes P450 3A in the Rat.</i>	—	—	Biochem Pharmacol 2000;60:1601-10.	—
4.3.10	Johnson T, Tanner M, Tucker G.	<i>Developmental changes in the expression of enterocytic and hepatic cytochromes P4501A in rat.</i>	—	—	Xenobiotica 2002;32(7):595-604.	—
4.3.11	Kaufhold A, Nigam P, Dhir R, Shapro B.	<i>Prevention of Latently Expressed CYP2C11, CYP3A2, and Growth Hormone Defects in Neonatally Monosodium Glutamate-Treated Male Rats by the N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonist Dizocilpine Maleate.</i>	—	—	J Pharmacol Exper Ther 2002;302:490- 96.	—
4.3.12	Kawalek JC, El Said KR.	<i>Maturational development of drug-metabolizing enzymes in dogs.</i>	—	—	Am J Vet Res 1990;11(51):1742- 45.	—
4.3.13	Leeder JS and Kearns GL.	<i>Pharmacogenetics in pediatrics. Implications for practice.</i>	—	—	Ped Clinics North Amer 1997;44(1):55- 77.	—
4.3.14	Mannering GJ.	<i>Drug metabolism in the newborn.</i>	—	—	Federation Proc 1985;44:2302-08.	—
4.3.15	Marie S, Roussel F, Cresteil T.	<i>Age- and tissue-dependent expression of CYP2C23 in the rat.</i>	—	—	Biochimica et Biophysica Acta 1993;1172:124-30.	—

1.12 添付資料一覧

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.3.16	McNamara PJ, Alcorn J.	<i>Protein binding predictions in infants.</i>	—	—	Aaps Pharmsci 2002;4(1):E4.	—
4.3.17	Patel H, Hewer A, Hayes J, Phillips D, Campbell F.	<i>Age-dependent change of metabolic capacity and genotoxic injury in rat intestine.</i>	—	—	Chemico-Biological Inter 1998;113:27- 37.	—
4.3.18	Rich K, Boobis A.	<i>Expression and Inducibility of P450 Enzymes During Liver Ontogeny.</i>	—	—	Microscopy Res and Tech 1997;39:424- 35.	—
4.3.19	Robbins M, Mannering G.	<i>Effects of the Interferon Inducing Agents Tilorone and Polyriboinosinic Acid-Polyribocytidylic Acid (Poly IC) on the Hepatic Monooxygenase Systems of the Developing Neonatal Rat.</i>	—	—	Biochem Pharma 1984;33(8):1223-27.	—
4.3.20	Rogers AE. Nutrition. In: Baker HJ, Lindsey JR, Weisbroth SH, editors.	<i>The Laboratory Rat, Vol.1, Biology and Diseases.</i>	—	—	Academic Press, 1979: 135-6.	—
4.3.21	Routledge PA.	<i>Pharmacokinetics in Children.</i>	—	—	Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1994;34, Suppl A:19- 24.	—
4.3.22	Tanaka E, Narisawa C, Nakamura H, Sawa Y, Etoh H, Tadano K et al.	<i>Changes in the enzymatic activities of beagle liver during maturation as assessed both in vitro and in vivo.</i>	—	—	Xenobiotica 1998;28(8):795-802.	—

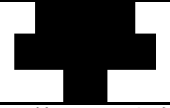
1.12 添付資料一覧

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.3.23	Walthall K, Cappon GD, Hurtt ME, Zoetis T.	<i>Postnatal Development of the Gastrointestinal System: A Species Comparison.</i>	—	—	Birth Defects Research (Part B) 2005;74:132-56.	—
4.3.24	Waxman D, Dannan G, Guengerich F.	<i>Regulation of Rat Hepatic Cytochrome P450: Age- Dependent Expression, Hormonal Imprinting, and Xenobiotic Inducibility of Sex-Specific Isoenzymes.</i>	—	—	Biochemistry 1985;24:4409-17.	—
4.3.25	Wu D, Cederbaum A.	<i>Induction of Liver Cytochrome P4502E1 by Pyrazole and 4-Methylpyrazole in Neonatal Rats.</i>	—	—	J Pharmacol Exper Ther 1993;264:1468- 73.	—
4.3.26	Yamazoe Y, Murayama N, Shimada M, Kato R.	<i>Thyroid Hormone Suppression of Hepatic Levels of Phenobarbital-Inducible P450b and P450e and other Neonatal P450s in Hypophysectomized Rats.</i>	—	—	Biocem Biophys Res Comm 1989;160(2):609-14.	—
4.3.27	de Zwart LL, Haenen HEMG, Versantvoort CHM, Wolterink G, van Engelen JGM, Sips AJAM.	<i>Role of biokinetics in risk assessment of drugs and chemicals in children.</i>	—	—	Reg Tox and Pharmacology 2004;39:282-309.	—
第5部(モジュール5) 臨床試験報告書						
5.2 全臨床試験一覧表						
5.2	—	全臨床試験一覧表	—	—	—	-
5.3 臨床試験報告書						
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						

1.12 添付資料一覧

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書						
5.3.1.2.1 D961TC00 001	AstraZeneca	A Phase I, Open-Label, Randomized, Single-Center, 2-Way Crossover Bioequivalence Study Comparing a Pellets Based Sachet Formulation of D961H 20 mg and a Commercial HPMC Capsule of D961H 20 mg After Repeated Oral Administration in Japanese Healthy Male Subjects	2012.5 - 2012.6	国内	社内資料	参考
5.3.1.2.2 D961TC00 004	AstraZeneca	An open label, randomised, single center, 2 way crossover study to assess bioequivalence between a commercial HPMC capsule of D961H 20 mg and a pellets based sachet formulation of D961H 20 mg by pharmacodynamics (intragastric pH) after once-daily repeated oral administration in Japanese healthy male subjects	2013.10 - 2013.12	国内	社内資料	評価
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4.1 8256037		Method Transfer of Esomeprazole (H 199/18) or Omeprazole (H 168/68), 5-OH Omeprazole (H 195/80), and Sulfone Omeprazole (H 168/66) in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	20■■■	海外	社内資料	評価
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						
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書						
5.3.2.1.1 ZEN/46		In Vitro Plasma Protein Binding of [¹⁴ C]Esomeprazole in Paediatric Patients, Age 0 - 17 Years	20■■■	海外	社内資料	評価
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書						
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						

1.12 添付資料一覧

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.3.2.1 D9614C000 94	AstraZeneca	<i>A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Single and Multiple Doses of Esomeprazole Magnesium 20 mg and 40 mg in a Pediatric Population of 12 to 17 Year-Olds with Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) or Symptoms of GERD.</i>	2004.10 - 2005.11	海外	社内資料	参考
5.3.3.2.2 D9614C000 99	AstraZeneca	<i>A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Multiple Doses of Esomeprazole Magnesium in a Pediatric Population of 1 to 11 Year olds with Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) or Symptoms of GERD</i>	2004.10 - 2005.11	海外	社内資料	参考
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書						
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
5.3.4.2.1 SH-NEC- 0001	AstraZeneca	<i>A Single-Blind, Randomised, Parallel-Group, Single-Centre Pharmacokinetic and pH-Monitoring Study of Esomeprazole in Infants up to 24 Months of Age</i>	2004.10 - 2005.11	海外	社内資料	参考
5.3.4.2.2 SH-NEC- 0002	AstraZeneca	<i>An Open Single-centre Study on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Esomeprazole After Once Daily Oral Administration for 7 Days in Preterm Infants and Neonates</i>	2004.10 - 2005.11	海外	社内資料	参考
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1.1 D9614C000 97	AstraZeneca	<i>A Phase III, Multicentre, Randomized, Double-blind Parallel-group Study to Evaluate the Safety and Clinical Outcome of Once Daily Esomeprazole for the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) in Pediatric Patients 1 to 11 Years of Age, Inclusive</i>	2004.10 - 2005.11	海外	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.5.1.2 D9614C000 98	AstraZeneca	<i>A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group Study to Evaluate the Safety of Once Daily Esomeprazole for the Treatment of Clinically Diagnosed Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) in Pediatric and Adolescent Patients 12 to 17 Years of Age, Inclusive</i>	2004.2 - 2005.5	海外	社内資料	参考
5.3.5.1.3 D9614C000 96	AstraZeneca	<i>A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Treatment-withdrawal Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Esomeprazole for the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) in Infants Aged 1 to 11 Months, Inclusive</i>	2007.4 - 2008.6	海外	社内資料	参考
5.3.5.2 非対照試験報告書						
5.3.5.2.1 D961TC00 002	AstraZeneca	<i>An Open-label, parallel-group, multi-centre, phase I/III study to assess the safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of repeated once-daily oral administration of D961H 10 mg and D961H 20 mg in Japanese paediatric patients 1 to 14 years old with gastrointestinal acid related diseases</i>	2014.6 - 2016.4	国内	社内資料	評価
5.3.5.4 その他の試験報告書						
5.3.5.4.1 D9612N000 14	■■■■	<i>PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL STUDY TO EXAMINE CHARACTERISTICS OF CHILDREN WHO USE ESOMEPRAZOLE AND THE OCCURRENCE OF CERTAIN OUTCOMES</i>	20■■■ - 20■■■	海外	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.5.4.2 D9612N000 16		<i>Drug utilization and safety events among children using Esomeprazole, other Proton Pump Inhibitors or Histamine-2-Receptor Antagonists</i>	2008.9 - 2013.12	海外	社内資料	参考
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6.1 <i>The latest Global PBRER</i>	AstraZeneca	<i>Esomeprazole Periodic Benefit-Risk Evaluation Report</i>	2011.1 - 2011.1	—	社内資料	参考
5.3.6.2.1 <i>The latest Japanese PSUR</i>	AstraZeneca	新医療用医薬品に関する安全性定期報告	2011.1 - 2011.1	国内	社内資料	参考
5.3.6.2.2 <i>The latest Japanese PSUR_Resubmission</i>	AstraZeneca	新医療用医薬品に関する安全性定期報告(差換え)	—	国内	社内資料	参考
5.3.6.3.1 <i>Early Post-marketing Phase Vigilance reports</i>	AstraZeneca	市販直後調査実施報告書	2011.9 - 2012.3	国内	社内資料	参考
5.3.6.3.2 <i>Early Post-marketing Phase Vigilance reports (LDA)</i>	AstraZeneca	市販直後調査実施報告書(LDA)	2012.6 - 2012.12	国内	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1 Patient Listing	AstraZeneca	症例一覧表	—	—	社内資料	—
5.3.7.2 Adverse Event Listing	AstraZeneca	有害事象一覧表	—	—	社内資料	—
5.3.7.3 Listing of SAE	AstraZeneca	重篤な有害事象一覧表	—	—	社内資料	—
5.3.7.4 Listing of abnormal laboratory changes	AstraZeneca	臨床検査異常値一覧表	—	—	社内資料	—
5.4 参考文献						
5.4.1	Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH.	<i>Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis.</i>	—	—	Gastroenterology 1997;112(6):1798-810.	—
5.4.2	Corley DA, Kubo A, Zhao W, Quesenberry C.	<i>Proton Pump Inhibitors and Histamine-2 Receptor Antagonists are Associated with Hip Fractures among At-Risk Patients.</i>	—	—	Gastroenterology 2010;139(1):93-101.	—
5.4.3	DeMeester TR, Peters JH, Bremner CG, Chandrasoma P.	<i>Biology of gastroesophageal reflux disease: pathophysiology relating to medical and surgical treatment.</i>	—	—	Annu Rev Med 1999;50:469-506.	—

1.12 添付資料一覧

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.4.4	Estborn L, Joelson S.	<i>Frequency and time to onset of community-acquired respiratory tract infections in patients receiving esomeprazole: a retrospective analysis of patient-level data in placebo-controlled studies.</i>	—	—	Aliment Pharmacol Ther 2015; 42: 607- 613.	—
5.4.5	Euler AR, Ament ME.	<i>Value of esophageal manometric studies in the gastroesophageal reflux of infancy.</i>	—	—	Pediatrics 1977;59(1):58-61.	—
5.4.6	Freedberg DE, Salmasian H, Friedman C, Abrams JA.	<i>Proton Pump Inhibitors and Risk for Recurrent Clostridium Difficile Infection Among Inpatients.</i>	—	—	Am J Gastroenterol 2013;108(11):1794- 1801.	—
5.4.7	Furuya- Kanamori L, Stone JC, Clark J, McKenzie SJ, Yakob L, Paterson DL, et al.	<i>Comorbidities, Exposure to Medications, and the Risk of Community-Acquired Clostridium difficile Infection: A Systematic Review and Meta-analysis.</i>	—	—	Infect Control Hosp Epidemiol 2015;36(2):132–141	—
5.4.8	Garcia RLA, Ruigomez A, Panes J.	<i>Use of Acid-Suppressing Drugs and the Risk of Bacterial Gastroenteritis.</i>	—	—	Clinical Gastroenterology and hepatology 2007;5:1418-23.	—
5.4.9	Gilger MA, El- Serag HB, Gold BD, Dietrich CL, Tsou V, McDuffie A, et al.	<i>Prevalence of endoscopic findings of erosive esophagitis in children: a population-based study.</i>	—	—	J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;47(2):141-6.	—
5.4.10	Gold BD.	<i>Gastroesophageal reflux disease: could intervention in childhood reduce the risk of later complications?</i>	—	—	Am J Med 2004;117 Suppl 5A:23S-29S.	—

1.12 添付資料一覧

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.4.11	Gold BD.	<i>Review article: epidemiology and management of gastro-oesophageal reflux in children.</i>	—	—	Aliment Pharmacol Ther 2004;19 Suppl 1:22-7.	—
5.4.12	Gold BD, Gunasekaran T, Tolia V, Wetzler G, Conter H, Traxler B, et al.	<i>Safety and symptom improvement with esomeprazole in adolescents with gastroesophageal reflux disease.</i>	—	—	J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007;45(5):520-9.	—
5.4.13	Gunasekaran TS, Hassall EG.	<i>Efficacy and safety of omeprazole for severe gastroesophageal reflux in children.</i>	—	—	J Pediatr 1993;123(1):148-54.	—
5.4.14	Gunasekaran T, Gupta S, Gremse D, Karol M, Pan WJ, Chiu YL, et al.	<i>Lansoprazole in adolescents with gastroesophageal reflux disease: pharmacokinetics, pharmacodynamics, symptom relief efficacy, and tolerability.</i>	—	—	J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;35 Suppl 4:S327-35.	—
5.4.15	Gunasekaran TS, Dahlberg M, Ramesh P, Namachivayam G.	<i>Prevalence and associated features of gastroesophageal reflux symptoms in a Caucasian-predominant adolescent school population.</i>	—	—	Dig Dis Sci 2008;53(9):2373-9.	—
5.4.16	Gupta SK, Hassall E, Chiu YL, Amer F, Heyman MB.	<i>Presenting symptoms of nonerosive and erosive esophagitis in pediatric patients.</i>	—	—	Dig Dis Sci 2006;51(5):858-63.	—
5.4.17	Gustafsson PM, Tibbling L.	<i>24-hour oesophageal two-level pH monitoring in healthy children and adolescents.</i>	—	—	Scand J Gastroenterol 1988;23(1):91-4.	—

1.12 添付資料一覧

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.4.18	Hassall E.	<i>Co-morbidities in childhood Barrett's esophagus.</i>	—	—	J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997;25(3):255-60.	—
5.4.19	Hassall E, Israel D, Shepherd R, Radke M, Dalvåg A, Sköld B, et al.	<i>Omeprazole for treatment of chronic erosive esophagitis in children: a multicenter study of efficacy, safety, tolerability and dose requirements.</i>	—	—	J Pediatr 2000;137(6):800-7.	—
5.4.20	Hassall E, Kerr W, El-Serag HB.	<i>Characteristics of children receiving proton pump inhibitors continuously for up to 11 years duration.</i>	—	—	J Pediatr 2007;150(3):262-7.	—
5.4.21	Hassan-Alin M, Andersson T, Bredberg E, Röhss K.	<i>Pharmacokinetics of esomeprazole after oral and intravenous administration of single and repeated doses to healthy subjects.</i>	—	—	Eur J Clin Pharmacol 2000; 56: 665-70.	—
5.4.22	Hsu WT, Lai CC, Wang YH, Tseng PH, Wang K, Wang CY, et al.	<i>Risk of pneumonia in patients with gastroesophageal reflux disease: A population- based cohort study.</i>	—	—	PLoS One. 2017 Aug 24;12(8):e0183808.	—
5.4.23	Kato S, Nishino Y, Ozawa K, Konno M, Maisawa S, Toyoda S, et al.	<i>The prevalence of Helicobacter pylori in Japanese children with gastritis or peptic ulcer disease.</i>	—	—	J Gastroenterol 2004;39(8):734-8.	—
5.4.24	Kawahara H, Dent J, Davidson G.	<i>Mechanisms responsible for gastroesophageal reflux in children.</i>	—	—	Gastroenterology 1997;113(2):399- 408.	—

1.12 添付資料一覧

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.4.25	Kawahara H, Nakajima K, Yagi M, Okuyama H, Kubota A, Okada A.	<i>Mechanisms responsible for recurrent gastroesophageal reflux in neurologically impaired children who underwent laparoscopic Nissen fundoplication.</i>	—	—	Surg Endosc 2002;16(5):767-71.	—
5.4.26	Kimura M, Ieiri I, Mamiya K, Urae A, Higuchi S.	<i>Genetic Polymorphism of Cytochrome P450s, CYP2C19, and CYP2C9 in a Japanese Population.</i>	—	—	Ther Drug Monit 1998; 20: 243-7.	—
5.4.27	Kinoshita Y, Kobayashi T, Kato M, Asahina K, Haruma K, Shimatani T, et al.	<i>The pharmacodynamic effect of omeprazole 10 mg and 20 mg once daily in patients with nonerosive reflux disease in Japan.</i>	—	—	J Gastroenterol 2006;41(6):554-61.	—
5.4.28	Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB.	<i>Risk of Community-Acquired Pneumonia and Use of Gastric Acid-Suppressive Drugs.</i>	—	—	JAMA 2004;292(16):1955- 1960.	—
5.4.29	Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA.	<i>Risk of Community-acquired Pneumonia with Outpatient Proton-Pump Inhibitor Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis.</i>	—	—	PLoS One 2015;10(6):e012800 4.	—

1.12 添付資料一覧

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.4.30	Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, et al.	<i>Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification.</i>	—	—	Gut 1999; 45(2): 172-80.	—
5.4.31	Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, De Vita F, Bondi G, Corsonello A, et al.	<i>Use of proton pump inhibitors is associated with lower trabecular bone density in older individuals.</i>	—	—	Bone 2013;57:437- 442.	—
5.4.32	Mehrotra N, Bhattaram A, Earp JC, Florian J, Krudys K, Lee JE, et al.	<i>Role of Quantitative Clinical Pharmacology in Pediatric Approval and Labeling.</i>	—	—	Drug Metab Dispos 2016; 44: 924-33.	—
5.4.33	Mössner J, Hölscher AH, Herz R, Schneider A.	<i>A double-blind study of pantoprazole and omeprazole in the treatment of reflux esophagitis: a multicentre trial.</i>	—	—	Aliment Pharmacol Ther 1995;9(3):321- 6.	—
5.4.34	Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK.	<i>Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group.</i>	—	—	Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154(2):150-4.	—
5.4.35	Novack L, Kogan S, Gimpelevich L, Howell M, Borer A, Kelly CP, et al.	<i>Acid Suppression Therapy does Not Predispose to Clostridium Difficile Infection: The Case of the Potential Bias.</i>	—	—	PLoS One 2014;9(10).	—

1.12 添付資料一覧

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.4.36	Oderda G, Mura S, Valori A, Brustia R.	<i>Idiopathic peptic ulcers in children.</i>	—	—	J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;48(3):268-70.	—
5.4.37	Ohkusa T, Maekawa T, Arakawa T, Nakajima M, Fujimoto K, Hoshino E, et al.	<i>Effect of CYP2C19 polymorphism on the safety and efficacy of omeprazole in Japanese patients with recurrent reflux oesophagitis.</i>	—	—	Aliment Pharmacol Ther 2005;21(11):1331-9.	—
5.4.38	Omari TI, Haslam RR, Lundborg P, Davidson GP.	<i>Effect of omeprazole on acid gastroesophageal reflux and gastric acidity in preterm infants with pathological acid reflux.</i>	—	—	J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007; 44(1): 41-4.	—
5.4.39	Orenstein SR.	<i>Gastroesophageal reflux.</i>	—	—	Curr Probl Pediatr 1991;21(5):193-241.	—
5.4.40	Orenstein SR, Cohn JF, Shalaby TM, Kartan R.	<i>Reliability and validity of an infant gastroesophageal reflux questionnaire.</i>	—	—	Clin Pediatr (Phila) 1993; 32(8): 472-84.	—
5.4.41	Orenstein SR, Shalaby TM, Cohn JF.	<i>Reflux symptoms in 100 normal infants: diagnostic validity of the infant gastroesophageal reflux questionnaire.</i>	—	—	Clin Pediatr (Phila) 1996; 35(12): 607-14.	—
5.4.42	Richter JE.	<i>Extraesophageal presentations of gastroesophageal reflux disease.</i>	—	—	Semin Gastrointest Dis 1997;8(2):75-89.	—

1.12 添付資料一覧

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.4.43	Rudolph, CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, et al.	<i>Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition.</i>	—	—	J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;32 Suppl 2:S1- 31.	—
5.4.44	Ruigómez A, Hungin AP, Lundborg P, Johansson S, Wallander MA, García Rodríguez LA.	<i>Treatment patterns in paediatric patients with a new diagnosis of gastroesophageal reflux disease.</i>	—	—	Eur J Gastroenterol Hepatol 2011;23(3):232-7.	—
5.4.45	Sarkar M, Hennessy S, Yang YX.	<i>Proton-Pump Inhibitor Use and the Risk for Community-Acquired Pneumonia.</i>	—	—	Ann Intern Med 2008;149:391-398.	—
5.4.46	Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U, Gold BD, Kato S, Koletzko S, et al.	<i>A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population.</i>	—	—	Am J Gastroenterol 2009;104(5):1278- 95.	—
5.4.47	Soriano LC, Johansson S, García RLA.	<i>Risk Factors for Falls with Use of Acid-Suppressive Drugs.</i>	—	—	Epidemiology 2013; 24(4): 600-607.	—
5.4.48	Soriano LC, Ruigomez A, Johansson S, García RLA.	<i>Study of the Association Between Hip Fracture and Acid-Suppressive Drug Use in a UK Primary Care Setting.</i>	—	—	Pharmacotherapy 2014; 34(6): 570- 581.	—

1.12 添付資料一覧

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.4.49	Tam YH, Lee KH, To KF, Chan KW, Cheung ST.	<i>Helicobacter pylori-positive versus Helicobacter pylori-negative idiopathic peptic ulcers in children with their long-term outcomes.</i>	—	—	J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;48(3):299-305.	—
5.4.50	Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD.	<i>Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures.</i>	—	—	CMAJ. 2008;179(4):319-326.	—
5.4.51	Targownik LE, Leslie WD, Davison KS, Goltzman D, Jamal SA, Kreiger N, et al.	<i>The Relationship Between Proton Pump Inhibitor Use and Longitudinal Change in Bone Mineral Density: A Population-Based Study [corrected] From the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos).</i>	—	—	Am J Gastroenterol 2012;107(9):1361–1369.	—
5.4.52	Targownik L, Luo Y, Goertzen A, Slotboom A, Leslie WD.	<i>Comparing Bone Structure and Bone Metabolism Between Long-Term Proton Pump Inhibitor Users and Non-Users.</i>	—	—	Gastroenterology 2015;148:S-153.	—
5.4.53	Tariq R, Singh S, Gupta A, Pardi DS, Khanna S.	<i>Association of Gastric Acid Suppression With Recurrent Clostridium difficile Infection: A Systematic Review and Meta-analysis.</i>	—	—	JAMA Intern Med. 2017;177(6):784-791.	—
5.4.54	Tleyjeh IM, Bin Abdulhak AA, Riaz M, Alasmari FA, Garbati MA, AlGhamdi M, et al.	<i>Association between Proton Pump Inhibitor Therapy and Clostridium Difficile Infection: A Contemporary Systematic Review and Meta-Analysis.</i>	—	—	PLoS One 2012;7(12).	—

1.12 添付資料一覧

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.4.55	Tolia V, Essenbacher L, Boyer K, Ager J.	<i>Gastroesophageal reflux disease (GERD) questionnaire to assess quality of life (QOL) in patients and parents (abs).</i>	—	—	J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004 (Suppl 1);39:P0965.	—
5.4.56	Tolia V, Boyer K.	<i>Long-term proton pump inhibitor use in children: a retrospective review of safety.</i>	—	—	Dig Dis Sci 2008;53(2):385-93.	—
5.4.57	Uemura N, Inokuchi H, Serizawa H, Chikama T, Yamauchi M, Tsuru T, et al.	<i>Efficacy and safety of omeprazole in Japanese patients with nonerosive reflux disease.</i>	—	—	J Gastroenterol 2008;43(9):670-8.	—
5.4.58	Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, the Global Consensus Group.	<i>The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus.</i>	—	—	Am J Gastroenterol 2006;101(8):1900- 20.	—
5.4.59	Vandenplas Y, Sacré-Smits L.	<i>Continuous 24-hour esophageal pH monitoring in 285 asymptomatic infants 0-15 months old.</i>	—	—	J Pediatr Gastroenterol Nutr 1987;6(2):220-4.	—
5.4.60	Vandenplas Y, Goyvaerts H, Helven R, Sacre L.	<i>Gastroesophageal reflux, as measured by 24-hour pH monitoring, in 509 healthy infants screened for risk of sudden infant death syndrome.</i>	—	—	Pediatrics 1991;88(4):834-40.	—
5.4.61	Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, et al.	<i>Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN).</i>	—	—	J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;49(4):498-547.	—

1.12 添付資料一覧

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.4.62	Werlin SL, Dodds WJ, Hogan WJ, Arndorfer RC.	<i>Mechanisms of gastroesophageal reflux in children.</i>	—	—	J Pediatr 1980;97(2):244-9.	—
5.4.63	Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC.	<i>Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy and Risk of Hip Fracture.</i>	—	—	JAMA 2006;296:2947-2953.	—
5.4.64	Youssef N, Orenstein S.	<i>Gastroesophageal reflux disease in children.</i>	—	—	Clin Perspect Gastroenterol January/February 2001;11-17.	—
5.4.65	岸本真也	<i>Zollinger-Ellison 症候群</i>	—	—	小児科 1984;25(5):601-8.	—
5.4.66	京明雄	<i>胃切除後吻合部潰瘍の病態生理に関する研究</i>	—	—	日消外会誌 1980;13(7):828-36.	—
5.4.67	崎田隆夫, 三輪 剛	<i>悪性潰瘍の内視鏡診断－早期診断のために－</i>	—	—	日消誌 1970; 67(11): 984-9.	—
5.4.68	鈴木竜洋, 清水俊明, 山城雄一郎	<i>小児・思春期の Gastrinoma (Zollinger-Ellison 症候群)</i>	—	—	小児外科 2000;32(4):427-30.	—
5.4.69	小児胃食道逆流 症診断治療指針 作成ワーキング グループ	<i>小児胃食道逆流症診断治療指針</i>	—	—	日本小児科学会雑誌 2006;110(1):86-94.	—