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

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：[redacted]

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

標題ページ..... 1
目次..... 2
1.5.1　開発に至った経緯..... 3
1.5.2　開発の経緯..... 3
1.5.2.1　品質に関する試験の概略..... 3
1.5.2.2　非臨床試験の概略..... 3
1.5.2.3　臨床試験の概略..... 3
1.5.3　申請効能以外の開発状況..... 3

図目次

図 1　開発の経緯図..... 3

1.5.1　開発に至った経緯

当該内容については、第 2 部 5.1 項に示した。

1.5.2　開発の経緯

本申請では、エソメプラゾールマグネシウム水和物（以下、D961H）の逆流性食道炎（RE）の維持療法、並びに非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）又は低用量アスピリン（LDA）投与時における胃潰瘍（GU）又は十二指腸潰瘍（DU）の再発抑制について、小児に対する用法及び用量の追加を目的としている。本申請にかかる D961H の開発の経緯図を図 1 に示す。

図 1　開発の経緯図

	CTD **項番号**	試験項目	2018	2019	2020	2021	2022
臨床	5.3.5.2.1	第 III 相試験 D961WC00001	◆7				12◆

1.5.2.1　品質に関する試験の概略

今回の申請にあたり、品質に関する新たな試験は実施していない。

1.5.2.2　非臨床試験の概略

今回の申請にあたり、新たな非臨床試験は実施していない。

1.5.2.3　臨床試験の概略

当該内容については、第 2 部 5.1.3 項及び 5.3 項から 5.6 項に示した。

1.5.3　申請効能以外の開発状況

本剤の臨床開発プログラムにおいて、現在進行中の臨床試験はない。

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：[redacted]

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

標題ページ 1
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　米国の添付文書の概要 4
表 3　英国の添付文書の概要 24

1.6.1　外国における使用状況

2023 年 6 月現在、107 カ国を超える国々で承認されている。主要国での承認状況の詳細を表 1 に示した。

表 1　主要国の承認状況

国名	販売名	承認年月日
米国	Nexium delayed-release capsules 20 mg	2001 年 2 月 20 日
	Nexium delayed-release capsules 40 mg	同上
	Nexium for delayed-release oral suspension 2.5 mg	2011 年 12 月 15 日
	Nexium for delayed-release oral suspension 5 mg	同上
	Nexium for delayed-release oral suspension 10 mg	2008 年 2 月 27 日
	Nexium for delayed-release oral suspension 20 mg	2006 年 10 月 20 日
	Nexium for delayed-release oral suspension 40 mg	同上
	Nexium I.V. for injection, for intravenous use 40 mg	2005 年 3 月 31 日
英国	Nexium 20 mg gastro-resistant tablets	2000 年 7 月 27 日
	Nexium 40 mg gastro-resistant tablets	同上
	Nexium 10 mg gastro-resistant granules for oral suspension, sachet	2008 年 7 月 28 日
	Nexium I.V. 40 mg Powder for solution for injection/infusion	2005 年 3 月 10 日

1.6.2　主要国の添付文書の概要

主要国の添付文書の概要を表 2 に示す。なお、原文は添付資料とした。

表 2　米国の添付文書の概要

販売名	Nexium delayed-release capsules 20 mg Nexium for delayed-release oral suspension 10 mg Nexium for delayed-release oral suspension 20 mg

1 効能・効果

1.1　びらん性食道炎（びらん性食道炎）の治癒

成人

ネキシウム徐放性カプセル及びネキシウム経口徐放性懸濁剤は、成人における確定診断されたびらん性食道炎（びらん性逆流性食道炎）の治癒及び症状の消散を適応症とし、4～8 週間の短期間投与を行う。なお、4～8 週間の投与を行っても治癒しない場合には、さらに本剤を 4～8 週間投与することを考慮してもよい。

12～17 歳の小児患者

ネキシウム徐放性カプセル及びネキシウム経口徐放性懸濁剤は、12～17 歳の小児患者におけるびらん性食道炎の治癒を適応症とし、4～8 週間の短期間投与を行う。

1～11 歳の小児患者

ネキシウム経口徐放性懸濁剤は、1～11 歳の小児患者におけるびらん性食道炎の治癒を適応症とし、8 週間までの短期間投与を行う。

生後 1 カ月～1 歳未満の小児患者

ネキシウム経口徐放性懸濁剤は、生後 1 カ月～1 歳未満の小児患者における酸関連の胃食道逆流症によるびらん性食道炎の短期治療（最長 6 週間まで）を適応症とする。

1.2　びらん性食道炎治癒後の維持療法

ネキシウム徐放性カプセル及びネキシウム経口徐放性懸濁剤は、成人におけるびらん性食道炎治癒後の維持療法を適応症とする。なお、6 カ月を超える比較対照試験は実施していない。

1.3　症候性胃食道逆流症の治療

表 2　　米国の添付文書の概要

成人
　ネキシウム徐放性カプセル及びネキシウム経口徐放性懸濁剤は、成人における胃食道逆流症に起因する胸やけをはじめとする諸症状の短期治療（4～8 週間）を適応症とする。

12～17 歳の小児患者
　ネキシウム徐放性カプセル及びネキシウム経口徐放性懸濁剤は、12～17 歳の小児患者における胃食道逆流症に起因する胸やけをはじめとする諸症状の短期治療（4 週間）を適応症とする。

1～11 歳の小児患者
　ネキシウム経口徐放性懸濁剤は、1～11 歳の小児患者における胃食道逆流症に起因する胸やけをはじめとする諸症状の短期治療（8 週間まで）を適応症とする。

1.4　非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）起因性の胃潰瘍のリスク軽減
　ネキシウム徐放性カプセル及びネキシウム経口徐放性懸濁剤は、胃潰瘍の発症リスクがある成人患者における継続的な NSAID 治療に起因する胃潰瘍発症のリスク軽減を適応症とする。胃潰瘍の発症リスクについては、年齢（60 歳以上）及び／又は胃潰瘍の既往歴によりリスクありと判断する。なお、6 カ月を超える比較対照試験は実施していない。

1.5　十二指腸潰瘍のリスク軽減を目的としたヘリコバクター・ピロリの除菌
　ヘリコバクター・ピロリ（*H. pylori*）の除菌は十二指腸潰瘍の再発リスクを軽減することが明らかにされている。

3 剤療法
　ネキシウム徐放性カプセル又はネキシウム経口徐放性懸濁剤はアモキシシリン及びクラリスロマイシンとの併用により、*ヘリコバクター・ピロリ*感染及び十二指腸潰瘍性疾患（活動性又は過去 5 年以内の既往歴）を有する成人患者における*ヘリコバクター・ピロリ*の除菌を目的とした治療を適応症とする。

　治療（除菌）に失敗した患者に対しては、感受性検査を実施すること。クラリスロマイシンに対する耐性が確認された場合又は感受性検査を実施できない場合は、別の抗菌薬療法に切り替えること*［臨床薬理（12.4）及びクラリスロマイシンの添付文書参照］*。

1.6　Zollinger-Ellison 症候群などの胃酸分泌過多症
　ネキシウム徐放性カプセル及びネキシウム経口徐放性懸濁剤は、成人における Zollinger-Ellison 症候群などの病的な胃酸分泌過多症の長期治療を適応症とする。

表 2　　米国の添付文書の概要

2　用法及び用量

2.1　成人における適応症別推奨用量

成人における本剤の推奨用量を適応症別に表 1 に示す。

本剤の投与期間は添付文書に定められた効能・効果及び投与頻度に特有の安全性及び有効性データ並びに各患者の医学的ニーズに基づいたものであること。本剤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：成人における本剤の適応症別推奨用量

成人における適応症	ネキシウム徐放性カプセル及びネキシウム経口徐放性懸濁剤の推奨用量	投与期間
びらん性食道炎の治癒	20 mg 又は 40 mg[1] 1 日 1 回	4～8 週間 [2]
びらん性食道炎治癒後の維持療法	20 mg 1 日 1 回	6 カ月を超える比較対照試験は実施していない。
症候性胃食道逆流症の治療	20 mg 1 日 1 回	4 週間。症状が消失しない場合にはさらに 4 週間の投与を考慮すること。
NSAID 起因性の胃潰瘍のリスク軽減	20 mg 又は 40 mg[1] 1 日 1 回	6 カ月を超える比較対照試験は実施していない。
十二指腸潰瘍のリスク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 [1]	10 日間
	アモキシシリン 1000 mg 1 日 2 回 [3]	10 日間
	クラリスロマイシン 500 mg 1 日 2 回 [3]	10 日間
Zollinger-Ellison 症候群などの胃酸分泌過多症	開始用量は 40 mg 1 日 2 回とする [4]。用法・用量は各患者のニーズに合わせて調整すること。 最高で 240 mg/日までの投与経験がある［*臨床試験（14.7）参照*］。	臨床的に必要とされる期間

1. 重度の肝障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者には、20 mg 1 日 1 回を上限として投与することが推奨される［*特別な集団への投与（8.6）参照*］。
2. 大多数の患者は 4～8 週間以内に治癒する。4～8 週間が経過しても治癒しない患者については、治癒を得るためにさらに 4～8 週間の投与が必要になる場合がある［*臨床試験（14.1）参照*］。
3. 高齢者及び腎機能障害患者における用量の調整についてはアモキシシリン及びクラリスロマイシンの添付文書を参照すること。
4. 重度の肝障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者には、1 回 20 mg 1 日 2 回からの投与が推奨される［*特別な集団への投与（8.6）参照*］。

2.2　小児患者における本剤の適応症別推奨用量

表 2　　米国の添付文書の概要

小児患者における本剤の推奨用量を適応症別に表 2 に示す。

表 2：小児患者における本剤の適応症別推奨用量

適応症	患児の年齢	推奨用量	投与期間
びらん性食道炎の治癒	12～17 歳	ネキシウム徐放性カプセル又はネキシウム経口徐放性懸濁剤：20 mg 又は 40 mg 1 日 1 回	4～8 週間
	1～11 歳[1]	ネキシウム経口徐放性懸濁剤： 体重 20 kg 未満 10 mg 1 日 1 回 体重 20 kg 以上 10 mg 又は 20 mg 1 日 1 回	8 週間
酸関連の胃食道逆流症によるびらん性食道炎の治療	生後 1 カ月～1 歳未満[2]	ネキシウム経口徐放性懸濁剤： 体重 3 kg～5 kg 2.5 mg 1 日 1 回 体重 5 kg 超～7.5 kg 5 mg 1 日 1 回 体重 7.5 kg 超～12 kg 10 mg 1 日 1 回	最長 6 週間まで
症候性胃食道逆流症の治療	12～17 歳	ネキシウム徐放性カプセル又はネキシウム経口徐放性懸濁剤： 20 mg 1 日 1 回	4 週間
	1～11 歳	ネキシウム経口徐放性懸濁剤： 10 mg 1 日 1 回[1]	最長 8 週間まで

1. 1 mg/kg/日を超える用量は検討していない。
2. 1.33 mg/kg/日を超える用量は検討していない。

2.3　調製及び適用上の注意

- ネキシウム徐放性カプセル又はネキシウム経口徐放性懸濁剤は食事の 1 時間以上前に服用すること*［臨床薬理（12.3）参照］*。
- 制酸薬は本剤と併用してもよい。
- 飲み忘れた場合は、できる限り速やかに飲み忘れた分を服用すること。飲み忘れに気づいたのがほぼ次の服用時間であった場合には、飲み忘れた分は飛ばして、次の服用分を通常の予定服用時間に服用する。同時に 2 回分を服用しないこと。

表 2　　米国の添付文書の概要

ネキシウム徐放性カプセル

ネキシウム徐放性カプセルは下記に従い、経口投与するか、又は鼻腔チューブを介して投与する。

経口投与

- ネキシウム徐放性カプセルはそのまま飲み込むこと。噛んだり砕いたりしてはならない。
- カプセルを飲み込むことが困難な患者については、本剤徐放性カプセルを開けて、中身の顆粒をアップルソースに振りかけてもよい。他の食品での使用は評価していないため、推奨されない。

1. 空の容器にテーブルスプーン 1 杯分のアップルソースを入れる。使用するアップルソースは熱くないこと。また、噛まずに飲み込めるように十分柔らかいものであること。
2. 本剤徐放性カプセルを開いて、中身の顆粒を注意深くアップルソースの上にあける。
3. 顆粒とアップルソースを混ぜる。
4. 混ぜたものを直ぐに飲み込む。顆粒を噛んだり砕いたりしてはならない。
5. 顆粒とアップルソースを混ぜたものを使い切らなかった場合、残った分は廃棄する。後日使用するために残分を保存しないこと。

鼻腔チューブを介した投与

1. 本剤徐放性カプセルを開いて、中の顆粒をカテーテルチップシリンジ 60 mL にあける。
2. 顆粒を水 50 mL と混ぜる。
3. プランジャーを戻して、カテーテルチップシリンジを 15 秒間激しく振る。
4. シリンジの先端を上に向けた状態でカテーテルチップシリンジを持ち、先端部に顆粒が残っていないか確認する。
5. カテーテルチップシリンジを鼻腔チューブに接続し、鼻腔チューブを介してシリンジの中身を胃内に投与する。
6. 顆粒投与後は、鼻腔チューブに水を追加して流す。
7. 混ぜたものは、調製後直ちに使用すること。顆粒が溶出又は崩壊している場合は投与しないこと。

ネキシウム経口徐放性懸濁剤

ネキシウム経口徐放性懸濁剤は下記に従い、経口投与するか、又は鼻腔チューブ若しくは胃管を介して投与する。

経口投与

1. 本剤 2.5 mg 又は 5 mg 分包の中身を、水 5 mL を入れた容器にあける。10 mg、20 mg 及び 40 mg 分包については、分包の中身を、水 15 mL を入れた容器にあける。2 分包を服用する必要がある場合は、倍量の水を加えて同様に混ぜる。

表 2　　米国の添付文書の概要

2. 水に入れた分包の中身を攪拌する。
3. 2～3 分放置して粘りを出す。
4. 攪拌して 30 分以内に服用する。
5. 服用後、容器内に本剤が残っている場合は、さらに水を加えて攪拌し直ちに服用する。

鼻腔チューブ又は胃管を介した投与

1. 水 5 mL をカテーテルチップシリンジに添加し、次いで本剤 2.5 mg 又は 5 mg 分包の中身を添加する。10 mg、20 mg 及び 40 mg 分包については、最低 15 mL の水をカテーテルチップシリンジに添加する。
2. 直ちにカテーテルチップシリンジを振り、粘りが出るまで 2～3 分放置する。
3. カテーテルチップシリンジを振り、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 分以内に胃内に投与する。
4. さらに同量の水（5 mL 又は 10 mL）をカテーテルチップシリンジに再度充填する。
5. 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内に流し込む。

4. 禁忌

- 本剤は、置換ベンズイミダゾール系薬剤又は本剤の成分に対する過敏症の既往歴を有する患者には投与しないこと。過敏症反応としては、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、急性尿細管間質性腎炎、蕁麻疹などが考えられる*［警告及び使用上の注意（5.2）、副作用（6.2）参照］*。
- 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・ピロリの除菌において本剤と併用する必要があるアモキシシリン及びクラリスロマイシ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すること。
- 本剤を含むプロトンポンプインヒビター（PPI）は、リルピビリン含有製剤を投与中の患者には投与しないこと*［相互作用（7）参照］*。

5 警告及び使用上の注意

5.1 胃癌の存在

成人では、本剤の治療により症状に対する効果が表れても、胃癌の存在は排除されない。PPI による治療を行っても最適な効果が得られなかった場合や初期症状の再発がみられた場合は、それらの成人患者に対し、フォローアップ検査及び診断用検査の追加を考慮すること。高齢者の場合は、内視鏡検査も考慮すること。

5.2 急性尿細管間質性腎炎

PPI 服用中の患者において急性尿細管間質性腎炎（TIN）の発現が認められており、PPI による治療中はいずれの時点においても急性尿細管間質性腎炎が発現する可能性がある。その徴候・症状は、症候性の過敏症反応から、腎機能の低下を示す非特異的な症状（例：

表２　　米国の添付文書の概要

倦怠感、悪心、食欲不振など）まで多岐にわたる。症例報告によると、腎外症状（例：発熱、発疹、関節痛など）はなく、生検によって診断された患者もいる。急性尿細管間質性腎炎が疑われる場合は、本剤の投与を中止し、当該患者に対して検査等を実施すること*［禁忌（4）参照］*。

5.3　クロストリジウム・デフィシル感染症関連下痢症

公表されている観察研究において、本剤のようなPPIによる治療はクロストリジウム・デフィシル感染症関連下痢症のリスク増加と関連性のあることが示唆されており、特に入院患者で顕著である。改善がみられない下痢については、この診断を考慮すること*［副作用（6.2）参照］*。

PPIによる治療は治療対象の病状に適した最低の用量とし、かつ最も短い期間とすること。

クロストリジウム・デフィシル感染症関連下痢症（CDAD）はほぼすべての抗菌薬の投与時に報告されている。本剤と併用する必要がある抗菌薬（クラリスロマイシン及びアモキシシリン）に特有の詳細情報については、各添付文書の「警告及び使用上の注意」の項を参照すること。

5.4　骨折

公表されている複数の観察研究において、プロトンポンプインヒビター（PPI）による治療は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と関連性のあることが示唆されている。高用量（1日に複数回投与と定義）のPPIによる治療を長期間（1年間以上）受けた患者では骨折リスクが増加したとされている。PPIによる治療は治療対象の病状に適した最低の用量とし、かつ最も短い期間とすること。骨粗鬆症に伴う骨折のリスクがある患者は、確立された治療ガイドラインに従って管理すること*［用法・用量（2）及び副作用（6.2）参照］*。

5.5　副作用としての重度皮膚障害

PPIの投与に伴い、スティーヴンス・ジョンソン症候群（SJS）や中毒性表皮壊死融解症（TEN）、好酸球増多と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）、急性汎発性発疹性膿疱症（AGEP）などの重度の皮膚障害が副作用として報告されている*［副作用（6.2）参照］*。副作用としての重度皮膚障害の初期の徴候・症状や過敏症のその他の徴候が認められた場合には本剤の投与を中止し、詳細な検査等を考慮すること。

5.6　皮膚及び全身性エリテマトーデス

エソメプラゾールなどのPPIを服用中の患者において、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）の発現が報告されている。これらは自己免疫疾患の新規発症としてだけでなく、既存する自己免疫疾患の増悪として認められたものでもある。PPI誘発性エリテマトーデス発現症例の大半は皮膚エリテマトーデスであった。

表２　　米国の添付文書の概要

PPI による治療例で認められた皮膚エリテマトーデスのうち、最も多くみられた病型は亜急性皮膚エリテマトーデス（SCLE）であり、幼児から高齢者までの患者において、PPI を数週間から数年間継続投与したときに発現した。概して、組織学的所見は認められたが、臓器病変はみられなかった。

PPI 投与中の患者にみられる全身性エリテマトーデス（SLE）の報告頻度は皮膚エリテマトーデスよりも低い。PPI と関連性のある全身性エリテマトーデスは非薬物誘発性全身性エリテマトーデスよりも通常、軽度である。全身性エリテマトーデスの発症時期は主に若年成人から高齢者までの患者では、通常、治療開始後数日から数年以内である。患者の大多数は発疹を呈していたが、関節痛や血球減少症も報告されている。

医学的に必要とされる期間よりも長期間にわたる PPI の投与は避けること。本剤を投与中の患者において皮膚エリテマトーデス又は全身性エリテマトーデスに一致する徴候・症状が認められた場合は、本剤の投与を中止し、当該患者を適切な専門医に紹介して評価を仰ぐこと。大半の患者は PPI の中止のみで、4～12 週間以内に改善がみられる。血清学的検査（例：抗核抗体など）が陽性の場合があり、血清学的検査値の上昇は臨床症状よりもその消失に長期間を要する可能性がある。

5.7　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投与は避けること。クロピドグレルはプロドラックである。クロピドグレルによる血小板凝集阻害はひとえに活性代謝物によるものである。CYP2C19 活性を阻害するエソメプラゾールなどの併用薬剤の使用により、クロピドグレルの活性代謝物への代謝が損なわれる可能性がある。エソメプラゾール 40 mg とクロピドグレルを併用投与すると、クロピドグレルの薬理活性が低下する。本剤を使用する場合は、別の抗血小板薬を考慮すること*［薬物相互作用（7）参照］*。

5.8　シアノコバラミン（ビタミン B12）欠乏症

酸分泌抑制薬の長期間（例えば 3 年以上）にわたる連日投与により、低酸症又は無酸症となり、それが原因でシアノコバラミン（ビタミン B12）の吸収不良が生じることがある。酸分泌抑制薬による治療に伴いシアノコバラミン欠乏症が発現したことが稀に文献に報告されている。シアノコバラミン欠乏症に一致する臨床症状が認められた場合には、この診断を考慮すること。

5.9　低マグネシウム血症及びミネラル代謝

PPI を 3 カ月以上投与した患者において、症候性及び無症候性の低マグネシウム血症が稀に報告されている（ほとんどの場合、1 年間の治療後に発現）。重篤な有害事象はテタニー、不整脈及び痙攣発作などである。低マグネシウム血症は低カルシウム血症や低カリウム血症を引き起こすことがあり、リスクのある患者では既存の低カルシウム血症を増悪させる可能性もある。ほとんどの場合、低マグネシウム血症の治療にはマグネシウムの補充と PPI の中止が不可欠である。

PPI による治療が長期に及ぶと予測される患者や、ジゴキシンといった薬剤又は低マグネシウム血症を引き起こす薬剤（利尿剤など）と PPI を併用する患者については、PPI による治療開始前及び治療開始後定期的に血清マグネシウム値を測定することを医療従事者は考慮してもよい*［副作用（6.2）参照］*。

表２　　米国の添付文書の概要

低カルシム血症のリスクが既存する患者（例：副甲状腺機能低下症など）では、本剤の投与開始前及び投与開始後定期的に血清マグネシウム値及びカルシウム値を測定することを考慮すること。また、必要に応じてマグネシウム及び／又はカルシウムを補充すること。低カルシム血症が治りにくい場合は、PPI の中止を考慮すること。

5.10　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）又はリファンピンとの相互作用

CYP2C19 又は CYP3A4 誘導剤（セイヨウオトギリソウ、リファンピンなど）はエソメプラゾールの血中濃度をかなり低下させる可能性がある*［薬物相互作用（7）参照］*。本剤とセイヨウオトギリソウ又はリファンピンとの併用は避けること。

5.11　神経内分泌腫瘍の診断用検査との相互作用

薬剤により胃液酸度が低下すると、それに続発して血清クロモグラニン A（CgA）値が上昇する。CgA 値の上昇により、神経内分泌腫瘍の診断用検査結果が偽陽性となる可能性がある。医療従事者は、CgA 値の検査の少なくとも 14 日前に本剤の投与を一時的に中断することを考慮すること。また、CgA の初期値が高値である場合は、再検査の実施も考慮すること。モニタリング等の目的で検査を定期的に実施する場合は、同一の民間臨床検査機関を利用して検査を実施すること（検査機関により基準値が異なることがあるため）*［臨床薬理（12.2）参照］*。

5.12　メトトレキサートとの相互作用

PPI をメトトレキサート（主に高用量：メトトレキサートの添付文書参照）と併用投与すると、メトトレキサート及び／又はその代謝物の血清中濃度が上昇し、上昇値が持続してメトトレキサートの毒性が発現する可能性のあることが文献で示唆されている。高用量のメトトレキサートを投与する場合は、患者によって PPI の投与を一時的に中断することを考慮してもよい*［薬物相互作用（7）参照］*。

5.13　胃底腺ポリープ

PPI の使用に伴い胃底腺ポリープのリスクが高まり、そのリスクは長期間、特に 1 年を超える使用で増大する。胃底腺ポリープを発症した PPI 使用例の大半は無症候性であり、内視鏡検査で偶然確認されたものである。PPI による治療期間は治療対象の病状に適した最短の期間とすること。

6　副作用

以下の重篤な副作用については、下記に記載するとともに、本添付文書の他項にも記載している。

- 急性尿細管間質性腎炎*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*
- クロストリジウム・デフィシル感染症関連下痢症*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*
- 骨折*［警告及び使用上の注意（5.4）参照］*
- 副作用としての重度皮膚障害*［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*

表 2　　米国の添付文書の概要

- 皮膚及び全身性エリテマトーデス*［警告及び使用上の注意（5.6）参照］*
- シアノコバラミン（ビタミン B12）欠乏症*［警告及び使用上の注意（5.8）参照］*
- 低マグネシウム血症及びミネラル代謝*［警告及び使用上の注意（5.9）参照］*
- 胃底腺ポリープ*［警告及び使用上の注意（5.13）参照］*

6.1　臨床試験成績

臨床試験は非常に様々な条件下で実施されるため、ある医薬品の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の医薬品の臨床試験で認められた副作用の発現率と直接比較することはできず、また、臨床試験における発現率が実際に認められる発現率を反映していないこともある。

成人

ネキシウム徐放性カプセルの安全性は、国際共同臨床試験で 15000 例を超える患者（18～84 歳）を対象に評価した。評価対象の患者の内訳は米国で 8500 例以上、欧州及びカナダで 6500 例以上であった。また、6～12 カ月に及ぶ長期試験では 2900 例を超える患者が本剤による治療を受けた。

成人におけるびらん性食道炎の治癒を目的とした本剤投与の安全性を 4 つの無作為化比較対照臨床試験で評価した。対象患者の投与群別内訳は、本剤 20 mg 1 日 1 回群 1240 例、本剤 40 mg 1 日 1 回群 2434 例、及びオメプラゾール 20 mg 1 日 1 回群 3008 例であった。これら 3 群すべてで最も高頻度に認められた副作用（発現率 1%以上）は頭痛（それぞれ 5.5%、5%及び 3.8%）及び下痢（3 群間で発現率に差はみられず）であった。悪心、鼓腸、腹痛、便秘、及び口内乾燥も、本剤群とオメプラゾール群間で同様の発現率で認められた。

低頻度の副作用（発現率 1%未満）を器官系別に以下に一覧する。

一般・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、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

心血管系障害：　潮紅、高血圧、頻脈

内分泌障害：　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、消化管異形成（dysplasia GI）、心窩部痛、おくび、食道障害、頻便、胃腸炎、胃腸出血、詳細不明の胃腸症状、しゃっくり、メレナ、口腔障害、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

耳障害：　耳痛、耳鳴り

血液障害：　貧血、低色素性貧血、頚部リンパ節症、鼻出血、白血球増加症、白血球減少症、血小板減少症

肝胆道系障害：　ビリルビン血症、肝機能異常、血清 GOT 増加、血清 GPT 増加

表 2　　米国の添付文書の概要

代謝／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、口喝、ビタミン B12 欠乏症、体重増加、体重減少
筋骨格系障害：　関節痛、関節炎増悪、関節障害、痙攣、線維筋痛症候群、ヘルニア、リウマチ性多発筋痛
神経系障害／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、インポテンス、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
生殖系障害：　月経困難症、月経障害、膣炎
呼吸器障害：　喘息増悪、咳嗽、呼吸困難、喉頭浮腫、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎
皮膚及び付属器障害：　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
泌尿生殖系障害：　尿異常、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
視覚障害：　結膜炎、視覚異常

臨床試験において、本剤との因果関係に関わらず、次の臨床的に重要となる可能性のある臨床検査異常が 1%以下の患者で報告された：クレアチニン増加、尿酸増加、総ビリルビン増加、アルカリホスファターゼ増加、ALT 増加、AST 増加、ヘモグロビン増加、白血球数増加、血小板増加、血清ガストリン増加、カリウム増加、ナトリウム増加、サイロキシン増加、甲状腺刺激ホルモン増加*［臨床薬理（12.2）参照］*。ヘモグロビン、白血球数、血小板、カリウム、ナトリウム、及びサイロキシンについては減少も認められた。
副作用として報告された内視鏡検査所見：十二指腸炎、食道炎、食道狭窄、食道潰瘍、食道静脈瘤、胃潰瘍、胃炎、ヘルニア、良性のポリープ又は結節、バレット食道、及び粘膜変色。
びらん性食道炎治癒後の維持療法を目的とした 6 カ月間の臨床試験中に本剤 20 mg 1 日 1 回群で認められた副作用の発現率はプラセボ群と同程度であった。最長 12 カ月間の維持療法中に認められた副作用の種類には、短期間投与時と比較して差はみられなかった。
症候性胃食道逆流症の治療目的で、成人患者 710 例を対象として 2 つのプラセボ対照試験を実施した。最も高頻度に報告された副作用は下痢（4%）、頭痛（4%）、及び腹痛（4%）であった。
ネキシウム、アモキシシリン及びクラリスロマイシンの 3 剤併用療法
十二指腸潰瘍の再発抑制を目的としたヘリコバクター・ピロリの除菌に関する臨床試験では、本剤徐放性カプセルとアモキシシリン及びクラリスロマイシンとの併用投与に特有のその他の副作用は認められず、各単独投与時に認められている副作用と同様であった。本剤、アモキシシリン及びクラリスロマイシンの投与を 10 日間受けた患者に高頻度に報告された副作用は下痢（9%）、味覚倒錯（4%）、及び腹痛（4%）であった。本剤とアモキシシリン及びクラリスロマイシン併用投与において、発現率が本剤の単独投与時と比較してより高い副作用はみられなかった。
本剤とアモキシシリン及びクラリスロマイシンを併用投与した臨床試験では、上記以外にこれら 3 剤併用療法に特有の臨床検査異常は認められなかった。

表 2　　米国の添付文書の概要

アモキシシリン又はクラリスロマイシン投与時の副作用及び臨床検査異常に関する詳細情報については、各薬剤の添付文書の副作用の項を参照すること。

小児

1～17 歳

ネキシウム徐放性カプセル及びネキシウム経口徐放性懸濁剤の安全性について、症候性胃食道逆流症の治療に関する 4 つの臨床試験で、1～17 歳の小児及び青年期患者計 316 例を対象に評価した*［臨床試験（14.3）参照］*。1～11 歳小児患者 109 例において高頻度に報告された本剤投与に関連する副作用（発現率 1%以上）は下痢（3%）、頭痛（2%）及び傾眠（2%）であった。12～17 歳の小児患者 149 例において高頻度に報告された副作用（発現率 2%以上）は頭痛（8%）、腹痛（3%）、下痢（2%）及び悪心（2%）であった。

生後 1 カ月～1 歳未満

エソメプラゾールマグネシウムの安全性について、3 つの臨床試験で生後 1 カ月～1 歳未満の胃食道逆流症を有する幼児計 167 例を対象に評価した*［特別な集団への投与（8.4）参照］*。小児患者 43 例を対象とした試験において、高頻度に報告されたエソメプラゾールマグネシウムの副作用（発現率 5%以上）は易刺激性及び嘔吐であった。また、エソメプラゾールマグネシウムを最長 6 週間投与した小児患者 98 例からなる試験（離脱症状評価期に無作為割付けされた 39 例を含む）で報告された副作用は腹痛（1%）、吐き戻し（1%）、頻呼吸（1%）、及び ALT 増加（1%）であった。

6.2　市販後の使用経験

本剤の製造販売承認後の使用において、以下の副作用が確認されている。これらの副作用は規模が不明確な集団から自発的に報告されたものであるため、必ずしも頻度を確実に推定できるとは限らず、薬物曝露との因果関係を確立できないこともある。これらの副作用報告を器官系別に以下に一覧する。

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：　膵炎、口内炎、顕微鏡的大腸炎、胃底腺ポリープ
肝胆道系障害：　肝不全、肝炎、黄疸を伴う肝炎
免疫系障害：　アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、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・デフィシル感染症関連下痢症
代謝および栄養障害：　低マグネシウム血症（低カルシウム血症や低カリウム血症を誘発する可能性がある）*［警告及び使用上の注意（5.9）参照］*
筋骨格系および結合組織障害：　筋力低下、筋肉痛、骨折

表 2　　米国の添付文書の概要

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、胸郭および縦郭障害：　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、光過敏症、スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症（一部、致死性）、好酸球増多と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）、急性汎発性発疹性膿胞症（AGEP）、皮膚エリテマトーデス

オメプラゾールの投与に伴う副作用は、エソメプラゾール投与時においても発現することが予測される。詳細な安全性情報については、オメプラゾールの添付文書全文を参照すること。

7　薬物相互作用

エソメプラゾールと併用投与したときに臨床的に重要な薬物相互作用が生じる薬剤及び診断用検査との相互作用、並びにそのような相互作用を予防又は管理するための指示事項を表 3 及び表 4 に示す。

PPI との相互作用に関する詳細情報については、併用薬剤の添付文書を参照すること。

表 3：エソメプラゾールと併用投与する薬剤に影響を及ぼす臨床的に重要な相互作用及び診断用検査との相互作用

抗レトロウイルス薬	
臨床的影響：	抗レトロウイルス薬に及ぼす PPI の影響は様々である。これらの相互作用の臨床的重要性及び相互作用の機序は必ずしも明らかではない。 • 抗レトロウイルス薬の中には、プラゾールと併用投与すると、曝露量が減少し、それにより抗ウイルス作用が低下し、薬剤耐性の発現が促進される可能性の薬剤もある（例：リルピビリン、アタザナビル、ネルフィナビルなど）*［臨床薬理（12.3）参照］*。 • また、エソメプラゾールと併用投与すると曝露量が増加し、毒性が増強される可能性のある抗レトロウイルス薬もある（例：サキナビルなど）*［臨床薬理（12.3）参照］*。 • その他、エソメプラゾールと臨床的に重要な相互作用を示さない抗レトロウイルス薬もある。
措置方法：	リルピビリン含有製剤：本剤との併用投与は禁忌である*［禁忌（4）参照］*。 アタザナビル：投与に関する情報については、アタザナビルの添付文書を参照すること。 ネルフィナビル：本剤との併用投与は避けること。ネルフィナビルの添付文書を参照すること。 サキナビル：起こりうるサキナビル関連毒性のモニタリングについてはサキナビルの添付文書を参照すること。 その他の抗レトロウイルス薬：特定の抗レトロウイルス薬の添付文書を参照すること。

表 2　　米国の添付文書の概要

ワルファリン	
臨床的影響：	エソメプラゾールを含む PPI とワルファリンを併用している患者において INR 増加及びプロトロンビン時間延長が認められる。INR 増加及びプロトロンビン時間延長により、異常出血を来すことがあり、死に至る可能性もある。
措置方法：	INR 及びプロトロンビン時間をモニタリングし、必要であればワルファリンの用量を調整して、目標の INR 範囲を維持するようにする。
メトトレキサート	
臨床的影響：	エソメプラゾールとメトトレキサート（主に高用量）を併用投与すると、メトトレキサート及び／又はその代謝物の血清中濃度が上昇し、上昇値が持続してメトトレキサートの毒性が発現する可能性がある。高用量のメトトレキサートと PPI との正式な薬物相互作用試験は実施していない*［警告及び使用上の注意（5.12）参照］*。
措置方法：	高用量のメトトレキサートを投与中の患者によっては、本剤の投与を一時的に中断することを考慮してもよい。
CYP2C19 の基質として作用する薬剤（例：クロピドグレル、シタロプラム、シロスタゾールなど）	
クロピドグレル	
臨床的影響：	クロピドグレルとエソメプラゾール 40 mg の併用投与により、クロピドグレルの活性代謝物の血漿中濃度が低下し、血小板阻害作用が減弱した*［臨床薬理（12.3）参照］*。
措置方法：	本剤との併用投与は避けること。また、代替の抗血小板療法を考慮すること*［警告及び使用上の注意（5.7）参照］*。
シタロプラム	
臨床的影響：	シタロプラムの曝露量が増加し、それにより QT 延長リスクが高まる*［臨床薬理（12.3）参照］*。
措置方法：	シタロプラムの用量を最大 20 mg/日に制限する。シタロプラムの添付文書を参照すること。
シロスタゾール	
臨床的影響：	シロスタゾール及びシロスタゾールの活性代謝物の 1 つ（3,4-dihydro-cilostazo-l）の曝露量が増加する*［臨床薬理（12.3）参照］*。
措置方法：	シロスタゾールの用量を 50 mg 1 日 2 回に減量することを考慮する。シロスタゾールの添付文書を参照すること。
ジゴキシン	
臨床的影響：	ジゴキシンの曝露量が増加する可能性がある*［臨床薬理（12.3）参照］*。
措置方法：	ジゴキシンの血漿中濃度をモニタリングし、必要であれば、治療有効薬物濃度を維持するように用量を調節すること。ジゴキシンの添付文書を参照すること。
クラリスロマイシン及びアモキシシリンとの併用療法	

表 2　　米国の添付文書の概要

臨床的影響：	クラリスロマイシンと他剤を併用投与すると、死に至る可能性のある不整脈など、重篤な副作用が発現することがある。そのため、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。 アモキシシリンも、薬物相互作用を生じる。
措置方法：	クラリスロマイシンの添付文書に記載されている*禁忌*、*警告及び使用上の注意*を参照すること。 アモキシシリンの添付文書に記載されている*薬物相互作用*を参照すること。
吸収が胃内 pH に依存する薬剤（例：鉄剤、エルロチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ミコフェノール酸モフェチル、ケトコナゾール／イトラコナゾール）	
臨床的影響：	エソメプラゾールはその胃内酸度低下作用（酸分泌抑制作用）により、他剤の吸収を抑制することがある。
措置方法：	ミコフェノール酸モフェチル（MMF）：MMF を投与中の健康被験者及び臓器移植患者にエソメプラゾールのラセミ体であるオメプラゾールを併用投与したところ、活性代謝物ミコフェノール酸（MPA）の曝露量が減少したとの報告があり、これは胃内 pH の上昇に伴い MMF の溶解性が低下したことによるものと考えられる。本剤と MMF を投与中の臓器移植患者において、臓器拒絶反応に及ぼす MPA 曝露量減少の臨床的重要性については明らかでない。MMF を投与中の臓器移植患者には本剤を慎重投与すること*［臨床薬理（12.3）参照］*。 吸収が胃内 pH に依存するその他の薬剤の添付文書を参照すること。
タクロリムス	
臨床的影響：	タクロリムスの曝露量が増加する可能性がある。特に CYP2C19 の代謝活性が中活性型（intermediate metabolizer）又は低活性型（poor metabolizer）の臓器移植患者では顕著である。
措置方法：	タクロリムスの全血中濃度をモニタリングし、必要であれば、治療有効薬物濃度を維持するように減量を考慮すること。タクロリムスの添付文書を参照すること。
神経内分泌腫瘍の診断用検査との相互作用	
臨床的影響：	PPI による胃液酸度の低下に続発して血清クロモグラニン A（CgA）値が上昇する。CgA 値の上昇により、神経内分泌腫瘍の診断用検査結果が偽陽性になることがある*［警告及び使用上の注意（5.11）、臨床薬理（12.2）参照］*。
措置方法：	CgA 検査の少なくとも 14 日前に本剤の投与を中止し、CgA の初期値が高値である場合は再検査を考慮すること。モニタリング等の目的で検査を定期的に実施する場合は、同一の民間臨床検査機関を利用して検査を実施すること（検査機関により基準値が異なることがあるため）。
セクレチン負荷試験との相互作用	
臨床的影響：	セクレチン負荷試験に反応してガストリン分泌が過剰に亢進し、ガストリノーマと誤診断されることがある。

表 2　　米国の添付文書の概要

措置方法：	検査の 4 週間前に本剤の投与を中止すること *［臨床薬理（12.2）参照］*。
THC 尿検査偽陽性	
臨床的影響：	PPI 投与中の患者においてテトラヒドロカンナビノール（THC）の尿スクリーニング検査結果が偽陽性になったとの報告がある。
措置方法：	陽性の検査結果を検証するため、別の確認検査方法を考慮すること。

表 4：他剤と併用投与したときにエソメプラゾールに影響を与える臨床的に重要な相互作用

CYP2C19 又は CYP3A4 誘導剤	
臨床的影響：	強力な CYP2C19 又は CYP3A4 誘導剤との併用投与により、エソメプラゾールの曝露量が減少する *［臨床薬理（12.3）参照］*。
措置方法：	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）：　併用を避けること *［警告及び使用上の注意（5.10）参照］*。 リトナビル含有製剤：各薬剤の添付文書を参照すること。
ボリコナゾール	
臨床的影響：	エソメプラゾールの曝露量を増加させる *［臨床薬理（12.3）参照］*。
措置方法：	通常、本剤の用量調整の必要はない。しかし、Zollinger-Ellison 症候群に罹患し、高用量を必要とする可能性のある患者の場合は、用量調整を考慮してもよい。 ボリコナゾールの添付文書を参照すること。

8　特別な集団への投与

8.1　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かつ十分な比較対照をおいたエソメプラゾール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 エナンチオマー（S 体）である。これまでに得られている疫学調査データに基づくと、妊娠第 1 期（妊娠 0～12 週目）におけるオメプラゾールの投与に伴い重大な先天性奇形やその他の有害な妊娠転帰のリスクが増大するとの所見は確認されていない（下記のデータ参照）。ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験で、オメプラゾールを経口臨床用量である 40 mg の約 3.4 倍～34 倍（体重 60 kg のヒトにおける体表面積換算）の投与量で経口投与したところ、用量依存的な胚・胎児死亡が認められた。

動物における生殖発生毒性試験で、ラット及びウサギにエソメプラゾールマグネシウムを経口臨床用量である 40 mg のそれぞれ約 68 倍及び 42 倍の投与量（体重 60 kg のヒトにおける体表面積換算）で経口投与したが、催奇形性は認められなかった。一方、大半の妊娠及び授乳期を通して経口臨床用量 40 mg の約 34 倍以上を投与したラットから出生した次世代児において骨形態の変化が認められた。な

表 2　　米国の添付文書の概要

お、母動物への投与が妊娠期間に限られた場合、出生後いずれの時期においても、次世代児の骨端軟骨形態に対する影響は認められなかった（下記*データ*参照）。

本薬の適応対象集団における重大な先天性欠損及び自然流産の背景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、自然流産をはじめ、有害な妊娠の転帰に至るリスクが存在する。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大な先天性欠損及び自然流産の背景リスクはそれぞれ 2%～4%及び 15%～20%と推計されている。

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 エナンチオマー（S 体）である。4 つの疫学調査において、母親が妊娠期間中にオメプラゾールを使用した乳児における先天異常の頻度について、母親が妊娠期間中に H_2 受容体拮抗薬又はその他の対照薬を使用した乳児における頻度と比較した。

1995 年から 1999 年までの Swedish Medical Birth Registry（スウェーデン出生登録）（妊娠登録率約 99%）に基づく集団ベースの後ろ向きコホート疫学調査より、母親が妊娠期間中にオメプラゾールを使用した 955 例の乳児［妊娠第 1 期での曝露 824 例（うち 39 例は妊娠第 1 期以降も曝露継続）、妊娠第 1 期以降の曝露 131 例］について報告されている。オメプラゾールに子宮内で曝露し、奇形、低出生時体重、Apgar スコア低値、又は入院が生じた乳児の例数は全体集団における例数と同様であった。心室中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と比較してオメプラゾールに曝露した乳児でわずかに高かった。

1996 年から 2009 年までのデンマークにおける全生児出生を対象とした集団ベースの後ろ向きコホート研究より、母親が妊娠第 1 期にオメプラゾールを使用した生児出生 1800 例及び母親が妊娠第 1 期にプロトンポンプインヒビターを全く使用しなかった生児出生 837317 例について報告されている。母親が妊娠第 1 期にオメプラゾールを使用した新生児における先天性欠損全般の発現割合は 2.9%で、母親が妊娠第 1 期にプロトンポンプインヒビターを全く使用しなかった乳児では 2.6%であった。

後ろ向きコホート研究より、H_2 受容体拮抗薬又はオメプラゾールのいずれかを妊娠第 1 期に使用した妊婦 689 例（うち、オメプラゾール使用 134 例）及び妊娠第 1 期にこれらを全く使用しなかった妊婦 1572 例について報告されている。母親が妊娠第 1 期にオメプラゾール又は H_2 受容体拮抗薬を使用した乳児における奇形全般の発現割合はそれぞれ 3.6%及び 5.5%で、母親がこれらの薬剤を使用しなかった乳児では 4.1%であった。

小規模な前向き観察コホート研究において、妊娠期間中にオメプラゾールを使用した妊婦 113 例（妊娠第 1 期での使用率 89%）が追跡された。重大な先天性奇形の報告率はオメプラゾール群で 4%、非催奇形性物質使用の対照群で 2%、疾患対比較対照群（disease paired control）で 2.8%であった。自然流産・人工妊娠中絶及び早産の割合、在胎期間、並びに平均出生時体重に群間差はほとんど認められなかった。

複数の調査研究を通じ、全身麻酔下での帝王切開の前投薬として妊婦 200 例以上にオメプラゾールの単回経口投与又は単回静脈内投与が実施されたが、出生児には明らかに有害な短期的影響はみられなかったと報告されている。

表 2　　米国の添付文書の概要

非臨床データ
オメプラゾール
　生殖発生毒性試験として、ラット及びウサギを用いたオメプラゾールの胚・胎児発生に関する試験を実施し、オメプラソールをラットには最高で 138 mg/kg/日（経口投与時の臨床用量 40 mg の約 34 倍、体表面積換算）及びウサギには最高で 69.1 mg/kg/日（同臨床用量 40 mg の約 34 倍）までの投与量でそれぞれ器官形成期に反復経口投与したところ、オメプラゾールによる催奇形性所見は全く確認されなかった。ウサギでは、オメプラゾールを 6.9～69.1 mg/kg の用量範囲で器官形成期に投与した結果、用量依存的な胚・胎児死亡、胎児吸収、及び妊娠中断（pregnancy disruption）の増加が認められた。また、ラットでは、オメプラゾールを 13.8～138.0 mg/kg/日の用量範囲（同臨床用量 40 mg の約 3.4～34 倍）で交尾前から授乳期まで投与した親動物からの児において用量依存的な胚・胎児毒性及び出生後の発生に対する毒性が認められた。

エソメプラゾール
　生殖発生毒性試験として、ラット及びウサギを用いたエソメプラゾールの胚・胎児発生に関する試験を実施し、エソメプラゾールをラットには最高で 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）及びウサギには最高で 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）までの投与量でそれぞれ器官形成期に反復経口投与したところ、胚・胎児発生への影響は認められなかった。
　ラットを用いたエソメプラゾールの出生前及び出生後の発生に関する試験（骨成長を評価するための評価項目を追加）を実施し、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）を反復経口投与した。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）以上の用量群において新生児／出生後早期（出生時から離乳まで）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）以上の用量群で、体重減少、体重増加抑制及び神経行動発達遅延又は全般的発達遅延が明らかとなった。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）以上の用量群において、大腿骨長、皮質骨幅及び皮質骨厚の減少、脛骨骨端板厚の減少、並びに軽微～軽度の骨髄細胞密度低下が認められた。また、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）以上をラットに経口投与したところ、次世代児に大腿骨骨端軟骨形成不全が認められた。
　ラットを用いた出生前及び出生後の発生及び母体の機能に関する試験で、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）を妊娠中及び授乳期のラットに経口投与したところ、母動物の骨への影響が認められた。妊娠 7 日目から生後 21 日目の離乳期までラットへの投与を継続した場合、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）以上の用量群で、プラセボ投与群と比較して統計学的有意な母動物の大腿骨重量の減少（最大減少率 14%）が認められた。
　ラットを用いたエソメプラゾールストロンチウム（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）の出生前及び出生後の発生に関する試験においても、母動物及び児動物に関する結果は上記と同様であった。

表 2　　米国の添付文書の概要

ラットを用いた発生毒性試験で、エソメプラゾールマグネシウム 280 mg/kg/日（帯状面積換算でヒトに 40 mg を経口投与したときの約 68 倍）を妊娠 7 日目又は妊娠 16 日目から出産時まで投与し、児動物の骨の発達を生後 2 日目から成獣期まで追跡評価した。母動物への投与が妊娠期間に限られた場合、出生後のいずれ時期においても、次世代児の骨端軟骨形態に対する影響は認められなかった。

8.2　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 エナンチオマー（S 体）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又は母乳産生に及ぼす影響に関する臨床データは得られてない。発育上及び健康上の授乳（母乳栄養）の有用性については、母親に対するネキシウムの臨床的必要性及びネキシウム又は母親の基礎疾患が乳児に及ぼす悪影響の可能性も併せて考慮すること。

8.4　小児への投与

びらん性食道炎の治癒

1～17 歳の小児患者

ネキシウム徐放性カプセル及びネキシウム経口徐放性懸濁剤は、12～17 歳の小児患者におけるびらん性食道炎の治癒を目的とする短期間投与（4～8 週間）においてその安全性及び有効性が確立されている。また、1～11 歳の小児患者におけるびらん性食道炎の治癒を目的とした短期間投与（最長 8 週間）において、本剤経口徐放性懸濁剤の安全性及び有効性が確立されている。この適応における本剤の使用は成人を対象とした適切かつ十分な比較対照を置いた試験から得られたエビデンス並びに 1～17 歳の小児患者を対象とした安全性及び薬物動態試験の追加データによって裏付けられている。1～17 歳の小児患者における本剤の安全性プロファイルは成人患者と同様であった*［副作用（6.1）、臨床薬理（12.3）、臨床試験（14.4）参照］*。

生後 1 カ月～1 歳未満の乳児患者

生後 1 カ月～1 歳未満の乳児における本剤経口徐放性懸濁剤の安全性及び有効性は、酸関連胃食道逆流症によるびらん性食道炎に対する短期間投与（最長 6 週間）を適応として確立されている。この適応における本剤の使用は成人を対象とした適切かつ十分な比較対照を置いた試験から得られたエビデンス並びに生後 1 カ月～1 歳未満の小児患者を対象とした安全性、薬物動態及び薬力学試験の追加データによって裏付けられている。生後 1 カ月～1 歳未満の乳児患者における本剤の安全性プロファイルは成人患者と同様であった*［副作用（6.1）、臨床薬理（12.2、12.3）参照］*。

生後 1 カ月未満の乳児患者における酸関連胃食道逆流症によるびらん性食道炎の治療を目的とした本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

表 2　　米国の添付文書の概要

症候性胃食道逆流症（胃食道逆流症）
1～17 歳の小児患者
ネキシウム徐放性カプセル及びネキシウム経口徐放性懸濁剤は、12～17 歳の小児患者における胃食道逆流に伴う胸やけをはじめとする諸症状の短期治療（4 週間）においてその安全性及び有効性が確立されている。また、1～11 歳の小児患者における胃食道逆流症に伴う胸やけをはじめとする諸症状の短期治療（最長 8 週間）において、本剤経口徐放性懸濁剤の安全性及び有効性も確立されている。この適応における本剤の使用は成人を対象とした適切かつ十分な比較対照を置いた試験から得られたエビデンス並びに 1～17 歳の小児患者を対象とした安全性及び薬物動態試験の追加データによって裏付けられている。1～17 歳の小児患者における本剤の安全性プロファイルは成人患者と同様であった*［副作用（6.1）、臨床薬理（12.3）、臨床試験（14.4）参照］*。

1 歳未満の小児患者における症候性胃食道逆流症の治療については本剤の有効性及び安全性は確立されていない。

生後 1 カ月～1 歳未満の乳児
症候性胃食道逆流症を有する生後 1 カ月～11 カ月の乳児 98 例を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、比較対象、治療中止試験において、本剤は有効でないことが明らかとなった。本試験の組入れ対象は、胃食道逆流症の疑いあり、症候性胃食道逆流症、又は内視鏡検査で確認された胃食道逆流症と臨床診断された患者とした。組み入れられた 98 例中 20 例は内視鏡検査を実施し、6 例においてベースライン時の内視鏡検査でびらん性食道炎が確認された。本試験は 2 週間の非盲検期を設け、対象患者全例に本剤経口徐放性懸濁剤を 1 日 1 回経口投与した。80 例が事前に規定した症状改善レベルに達し、本試験の二重盲検期に移行した。二重盲検期ではこれら 80 例を本剤又はプラセボをさらに 4 週間投与する群に同じ比率で無作為に割り付けた。無作為割付け時点から症状悪化による試験中止までの期間を検討し、それにより 4 週間の治療中止試験期における本剤の有効性を評価した。その結果、症状悪化による中止率に本剤群とプラセボ群間で統計学的有意差は認められなかった。したがって、この結果から、生後 1 カ月～1 歳未満の乳児における症候性胃食道逆流症の治療を目的とした本剤の使用は支持されない。

その他の適応症
NSAID 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軽減を目的としたヘリコバクター・ピロリの除菌、病的な胃酸分泌過多症の治療に関しては、小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

幼若動物を用いた毒性試験
幼若ラット毒性試験で、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での 1 日量 40 mg の約 34～68 倍の投与量で経口投与した。その結果、高用量群で死亡例の増加がみられ、全用量群で体重減少、体重増加抑制、大腿骨重量及び大腿骨長の減少、全般的な成長遅延が認められた*［非臨床毒性（13.2）参照］*。

表 2　　米国の添付文書の概要

8.5　高齢者への投与

臨床試験で本剤を投与した総患者数のうち、1459 例が 65 歳～74 歳の患者で、354 例が 75 歳以上の患者であった。

安全性及び有効性については高齢者と非高齢者とで全般的な差は認められず、上記以外の臨床使用経験に関する報告でも、高齢者と非高齢者で効果の差は確認されていないが、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。

8.6　肝障害のある患者への投与

重度の肝障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者では、健康被験者と比較してエソメプラゾールの曝露量がかなり増加する。びらん性食道炎の治癒、NSAID 起因性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、及び Zollinger-Ellison 症候群などの病的な胃酸分泌過多症を適応症とする場合、重度の肝障害のある患者に対しては本剤の用量を調整する必要がある*［用法及び用量（2.1）、臨床薬理（12.3）参照］*。

軽度から中等度の肝障害（Child-Pugh 分類 A 及び B）患者に対する用量調整の必要はない。

2021 年 8 月改訂

表 3　　英国の添付文書の概要

販売名	Nexium 20 mg gastro-resistant tablet

4　臨床適応

4.1　適応症

成人におけるネキシウム腸溶錠の適応症

胃食道逆流症（GERD）

- びらん性逆流性食道炎の治癒
- びらん性食道炎治癒後の再発防止を目的とした長期維持療法
- 症候性胃食道逆流症（GERD）の治療

*ヘリコバクター・ピロリ*の除菌における適切な抗菌剤との併用療法

- *ヘリコバクター・ピロリ*起因性十二指腸潰瘍の治癒
- *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（NSAID）の継続投与が必要な患者

表 3　　英国の添付文書の概要

- 非ステロイド性抗炎症薬起因性胃潰瘍の治癒
- 発症リスクのある患者における非ステロイド性抗炎症薬起因性の胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の予防

Zollinger-Ellison 症候群の治療

12 歳以上の青年期患者におけるネキシウム腸溶錠の適応症
胃食道逆流症（GERD）

- びらん性逆流性食道炎の治療
- びらん性食道炎治癒後の再発防止を目的とした長期維持療法
- 症候性胃食道逆流症（GERD）の治療

*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療法

4.2　用法及び用量
用量
成人
胃食道逆流症（GERD）

- びらん性逆流性食道炎の治療

1 回 40 mg を 1 日 1 回、4 週間投与する。
食道炎が治癒していない又は症状が持続している場合は、さらに 4 週間投与することが推奨される。

- びらん性食道炎治癒後の再発防止を目的とした長期維持療法

1 回 20 mg を 1 日 1 回投与する。

- 症候性胃食道逆流症（GERD）の治療

食道炎を発症していない患者には、1 回 20 mg を 1 日 1 回投与する。4 週間の投与後に症状がまだコントロールされていない場合は、患者の状態についてさらに詳細な診察・検査等を実施すること。症状が一旦改善されれば、20 mg 1 日 1 回の投与でその後の症状コントロールを行ってもよい。必要に応じて、頓用にて 20 mg を 1 日 1 回投与してもよい。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非ステロイド性抗炎症薬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。

ヘリコバクター・ピロリの除菌における適切な抗菌剤との併用療法

表 3　　英国の添付文書の概要

- ヘリコバクター・ピロリ起因性十二指腸潰瘍の治癒
- 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 1 g 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。

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癒

通常、1 回 20 mg を 1 日 1 回投与し、投与期間は 4～8 週間とする。

- 発症リスクのある患者における非ステロイド性抗炎症薬起因性の胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の予防

1 回 20 mg を 1 日 1 回投与する。

Zollinger-Ellison 症候群の治療

推奨開始用量はネキシウム 40 mg 1 日 2 回である。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。これまでに得られている臨床データに基づくと、大多数の患者はエソメプラゾール 80～160 mg の 1 日量でコントロール可能である。1 日量が 80 mg を超える場合は、1 日 2 回に分割投与すること。

特別な集団

腎障害患者

腎機能障害患者に対する用量調整の必要はない。ただし、重度の腎機能不全患者については、使用経験が限られているため、慎重に投与すること（5.2 項参照）。

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。重度の肝障害患者については、本剤を 20 mg を上限として投与すること（5.2 項参照）。

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 歳以上の青年期患者

胃食道逆流症（GERD）

- びらん性逆流性食道炎の治療

表 3　　英国の添付文書の概要

1 回 40 mg を 1 日 1 回、4 週間投与する。
食道炎が治癒していない又は症状が持続している場合は、さらに 4 週間投与することが推奨される。
- びらん性食道炎治癒後の再発防止を目的とした長期維持療法

1 回 20 mg を 1 日 1 回投与する。
- 症候性胃食道逆流症（GERD）の治療

食道炎を発症していない患者には、1 回 20 mg を 1 日 1 回投与する。4 週間の投与後に症状がまだコントロールされていない場合は、患者の状態についてさらに詳細な診察・検査等を実施すること。症状が一旦改善されれば、20 mg 1 日 1 回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。

推奨用量は以下の通りである。

体重	用量
30～40 kg	2 剤の抗菌剤と併用：1 回にネキシウム 20 mg、アモキシシリン 750 mg/kg 及びクラリスロマイシン 75 mg/kg を 3 剤同時に、1 日 2 回、1 週間投与する。
40 kg 超	2 剤の抗菌剤と併用：1 回にネキシウム 20 mg、アモキシシリン 1 g 及びクラリスロマイシン 500 mg を 3 剤同時に、1 日 2 回、1 週間投与する。

12 歳未満の小児
1～11 歳の小児における用量については、ネキシウム経口懸濁液用腸溶性顆粒分包の SmPC（欧州添付文書）を参照すること。

服用方法
錠剤はそのまま水と服用する。錠剤を噛んだり砕いたりしてはならない。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てもよい。なお、炭酸水は腸溶性コーティングが溶ける可能性があるため使用しないこと。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。ペレットを噛んだり砕いたりしてはならない。

表 3　　英国の添付文書の概要

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より投与してもよい。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。調製及び適用上の注意については 6.6 項を参照すること。

4.3　禁忌

本剤の有効成分、置換ベンズイミダゾール、又は 6.1 項に記載する添加剤のいずれかに対する過敏症の既往歴を有する患者には本剤を投与しないこと。

本剤をネルフィナビルと併用投与しないこと（4.5 項参照）。

4.4　警告及び使用上の注意

警告症状（例：意図しない著しい体重減少、再発性の嘔吐、嚥下困難、吐血、メレナなど）が発現した場合、又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て診断が遅れることがあるため、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、定期的に検査を行うなどして監視下に置くこと。

頓用

頓用として本剤を服用している患者に対しては、症状の特徴に変化がみられた場合には医師の診察を受けるように指導すること。

*ヘリコバクター・ピロリ*の除菌

*ヘリコバクター・ピロリ*の除菌目的でエソメプラゾールを処方する場合は、3 剤療法の構成薬剤のすべてについて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強力な CYP3A4 阻害剤であるため、CYP3A4 によって代謝される他剤（シサプリドなど）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。

消化管感染

プロトンポンプインヒビターの投与により、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のリスクがわずかに増加する可能性がある（5.1 項参照）。

ビタミン B12 の吸収

全ての胃酸分泌抑制剤と同様に、エソメプラゾールも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可能性がある。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本剤を長期投与する場合には、この点を考慮すること。

表 3　　英国の添付文書の概要

低マグネシウム血症

エソメプラゾールなどのプロトンポンプインヒビター（PPI）の投与を 3 カ月以上（ほとんどの場合は 1 年間）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・症状が発現する可能性があるが、これらの徴候・症状は潜行性に始まり見落される可能性がある。なお、低マグネシウム血症を発症した患者の大半については、マグネシウムの補充及び PPI の投与中止により低マグネシウム血症は改善した。

長期投与が予測される患者、又はジゴキシンや低マグネシウム血症を誘発するおそれのある薬剤（利用剤など）と PPI を併用する患者に対しては、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医療従事者は考慮すること。

骨折のリスク

プロトンポンプインヒビターは、特に高用量で長期間（1 年以上）にわたり使用した場合、高齢者において又は他の既知の危険因子の存在下において、股関節、手関節及び脊椎の骨折リスクがやや増加する可能性がある。観察研究において、プロトンポンプインヒビターは骨折の全体的なリスクを 10～40%増加させる可能性のあることが示唆されている。このような骨折のリスク増加は他の危険因子に起因する可能性もある。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 及び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）

プロトンポンプインヒビターの投与に伴い、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。プロトンポンプインヒビター投与後に SCLE を発症した症例では、その後別のプロトンポンプインヒビターによっても 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の併用投与は推奨されない（4.5 項参照）。アタザナビルとプロトンポンプインヒビターとの併用が不可避と判断される場合は、アタザナビルを 400 mg に増量してリトナビル 100 mg と併用するとともに、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、エソメプラゾールの用量は 20 mg を上限とすること。

エソメプラゾールは CYP2C19 を阻害する。エソメプラゾールによる治療を開始又は中止する際には、CYP2C19 を介して代謝される薬剤との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の間で相互作用が認められている（4.5 項参照）。この相互作用の臨床的重要性は不明確である。注意事項として、エソメプラゾールとクロピドグレルの併用は避けること。

エソメプラゾールを頓用として処方する場合は、エソメプラゾールの血漿中濃度の変動 による他剤との相互作用の影響を考慮すること（4.5 項参照）。

表 3　　英国の添付文書の概要

副作用としての重篤な皮膚障害（Serious Cutaneous Adverse Reaction：SCAR）
　エソメプラゾールの投与に伴い、生命を脅かす可能性がある、多形紅斑（EM）、スティーヴンス・ジョンソン症候群（SJS）、中毒性表皮壊死融解症（TEN）、好酸球増多と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）などの重篤な皮膚障害が副作用として極まれに報告されている。
　患者には、重度の皮膚反応（EM/SJS/TEN/DRESS）の徴候・症状について説明し、このような皮膚反応を示唆する徴候・症状が認められた場合は速やかに医療機関を受診するよう指導すること。
　重度皮膚反応の徴候・症状が発現した場合は、直ちにエソメプラゾールの投与を中止し、必要に応じて追加の治療や綿密な観察を行うこと。
　EM/SJS/TEN/DRESS が発現した患者には、本剤を再投与してはならない。

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本剤を投与しないこと。

臨床検査結果に及ぼす影響
　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結果に影響が生じる可能性がある。このような影響を避けるため、 CgA 測定の少なくとも 5 日前からエソメプラゾールの投与を中断すること（5.1 項参照）。初回測定後、CgA 又はガストリンの濃度が基準値に回復していない場合は、プロトンポンプインヒビターをさらに 14 日間中断して測定を再度実施すること。

ナトリウム含有量
　本剤は 1 錠中のナトリウム含有量が 1 mmol（23 mg）未満であり、基本的に「ナトリウムフリー」である。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

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示すことが報告されている。これらの報告されている相互作用の臨床的重要性及び機序は必ずしも明らかにされているわけではない。オメプラゾール投与時に胃内 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。その他の考えられる機序は CYP2C19 阻害によるものである。

表 3　　英国の添付文書の概要

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 mg 1 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ころ、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 300 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への影響を補完するには至らなかった。オメプラゾール（20 mg 1 日 1 回）とアタザナビル 400 mg／リトナビル 100 mg を併用投与した場合は、オメプラゾール（20 mg 1 日 1 回）を併用せずにアタザナビル 400 mg／リトナビル 100 mg を 1 日 1 回投与した場合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 mg 1 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。オメプラゾールとエソメプラゾールは薬力学作用及び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（4.4 項参照）。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（4.3 項参照）。

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 mg 1 日 1 回）との併用投与により血清中濃度が上昇したこと（80～100%）が報告されている。ダルナビル（リトナビルと併用）及びアンプレナビル（単独又はリトナビルと併用）の曝露量には、オメプラゾール 20 mg 1 日 1 回併用投与による影響は認められなかった。エソメプラゾール 20 mg 1 日 1 回と併用投与した場合も、アンプレナビル（単独又はリトナビルと併用）の曝露量に影響はみられなかった。また、オメプラゾール 40 mg 1 日 1 回併用投与したときのロピナビル（リトナビルと併用）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血中濃度が上昇したと報告されている。高用量のメトトレキサートを投与する場合は、エソメプラゾールの一時的な投与中断の検討が必要となることがある。

タクロリムス

エソメプラゾール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。タクロリムスの血清中濃度及び腎機能（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。

吸収が胃内 pH に依存する薬剤

吸収が胃内 pH に依存する薬剤については、エソメプラゾールをはじめとする PPI を併用投与すると、その胃酸分泌抑制作用により、吸収が低下又は増大することがある。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併用した場合も、ケトコナゾール、イトラコナゾール及びエルロチニブなどの薬剤の吸収が低下することがあり、ジゴキシンの吸収が増大することがある。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、ジゴキシンによる薬物治療のモニタリングを強化すべきである。

表 3　　英国の添付文書の概要

CYP2C19 で代謝される薬剤

エソメプラゾールは本剤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、フェニトインなどの CYP2C19 で代謝される薬剤と併用すると、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とし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 と併用したところ、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てんかん患者にエソメプラゾール 40 mg を併用したところ、フ ェニトインのトラフ濃度が 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）と併用したところ、ボリコナゾールの C_{max} 及び AUC_{τ}がそれぞれ 15%及び 41%上昇した。

シロスタゾール

エソメプラゾールだけでなくオメプラゾールも CYP2C19 阻害剤として作用する。健康被験者対象のクロスオーバー試験で、オメプラゾールを 40 mg の用量でシロスタゾールと併用投与したところ、シロスタゾールの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 18%及び 26%増加し、シロスタゾールの活性代謝物の 1 つについては C_{max} 及び AUC がそれぞれ 29%及び 69%増加した。

シサプリド

健康被験者にエソメプラゾール 40 mg とシサプリドを併用投与したところ、シサプリドの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）が 32%増加し、消失半減期（$t_{1/2}$）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。シサプリドの単独投与時に QTc 間隔のわずかな延長がみられたが、シサプリドをエソメプラゾーと併用投与しても QTc 間隔のさらなる延長は認められなかった（4.4 項参照）。

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 を併用投与したところ、血液凝固時間は許容範囲内であった。しかし、エソメプラゾールをワルファリンと併用投与したときに臨床的に問題となる INR の上昇が認めれた症例が市販後に単

表 3　　英国の添付文書の概要

発的に少数例報告されている。したがって、ワルファリン又はその他のクマリン誘導体と併用する際には、エソメプラゾール併用開始時及び併用中止時に INR を測定することが推奨される。

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、クロピドグレル（開始負荷用量 300 mg／維持用量 75mg/日）とエソメプラゾール（40 mg/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）血小板凝集に対する最大阻害率が平均 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 20 mg とアセチルサリチル酸（ASA）81 mg の固定用量配合剤をクロピドグレルと併用投与したところ、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単独投与時と比較して約 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）配合剤を併用投与した場合とで、（ADP による）血小板凝集に対する最大阻害率は同一であった。

主要心血管イベントの観点からみ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、観察試験からも臨床試験からも一貫したデータは報告されていない。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。

臨床上問題となる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薬物動態に臨床上問題となるような影響を及ぼさなかった。

ナプロキセン又はロフェコキシブ

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結果、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

CYP2C19 及び／又は CYP3A4 を阻害する薬剤

エソメプラゾールは CYP2C19 及び CYP3A4 による代謝を受ける。エソメプラゾールと CYP3A4 の阻害剤であるクラリスロマイシン（1 回 500 mg 1 日 2 回）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。CYP2C19 及び CYP 3A4 の両方を阻害する薬剤とエソメプラゾールを併用投与した場合には、エソメプラゾー ルの曝露量が 2 倍以上増加する可能性がある。オメプラゾールについては、CYP2C19 及び CYP 3A4 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 AUCτ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用量を定期的に調整する必要はないが、重度肝障害患者に投与する場合及び長期投与が必要とされる場合には、用量調整を考慮すること。

表 3　　英国の添付文書の概要

CYP2C19 及び／又は CYP3A4 を誘導する薬剤
　CYP2C19 及び CYP3A4 又はそのいずれかを誘導することが既知の薬剤（リファンピン、セイヨウオトギリソウなど）は、エソメプラゾールの代謝を促進し、それによりエソメプラゾールの血清中濃度を低下させる可能性がある。

小児患者
　相互作用試験は成人のみを対象に実施している。

4.6　生殖能に対する影響、妊娠中及び授乳期の使用

妊娠
　本剤の妊娠中の投与については、十分な臨床データが存在しない。ラセミ体であるオメプラゾールは妊娠中の投与に関する多数の疫学調査データが得られており、それらのデータに基づくと、先天性異常（奇形）や胎児への毒性作用は確認されていない。エソメプラゾールを投与した動物試験でも、胚・胎児発生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。ラセミ体を投与した動物試験の結果、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。妊婦には本剤を慎重に投与すること。
　エソメプラゾールを投与した妊婦に関する中程度の量（300～1000 例の妊娠の転帰）のデータからも、エソメプラゾールによる先天性異常（奇形）や胎児／新生児への毒性は示唆されていない。
　動物試験においても、生殖発生毒性に関し、直接的又は間接的な有害作用は示されていない（5.3 項参照）。

授乳
　エソメプラゾールが母乳中に移行するか否かは不明である。新生児／乳児に生じるエソメプラゾールの影響についても十分な情報はない。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からは、受胎能／生殖能への影響は示されていない。

4.7　車の運転及び機械の操作能力に対する影響
　車の運転及び機械の操作能力に対するエソメプラゾールの影響はごくわずかでしかないが、浮動性めまい（低頻度：uncommon）、霧視（まれ：rare）などの副作用が報告されている（4.8 項参照）。したがって、影響が認められた場合には、車の運転又は機械の操作を行わないこと。

表 3　　英国の添付文書の概要

4.8　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）において最も多く報告されている副作用は、頭痛、腹痛、下痢、悪心などである。また、製剤、適応症、年齢層及び患者集団が異なる場合でも、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確認されていない。

副作用一覧表

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）が確認されているが、用量依存性の副作用は認められなかった。副作用は発現頻度に応じて分類している：very common（極めて高頻度）10%以上；common（高頻度）1%以上 10%未満；uncommon（低頻度）0.1%以上 1%未満；rare（まれ）0.01%以上 0.1%未満；very rare（極めてまれ）0.01%未満、not known（頻度不明：得られているデータから算出不能）。

器官別大分類	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、アナフィラキシーショック）
代謝及び栄養障害	Uncommon	末梢性浮腫
	Rare	低ナトリウム血症
	Not known	低マグネシウム血症（4.4 項参照）。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随伴する場合がある。
精神障害	Uncommon	不眠症
	Rare	激越、錯乱、うつ病
	Very rare	攻撃性、幻覚
神経系障害	Common	頭痛
	Uncommon	浮動性めまい、錯感覚、傾眠
	Rare	味覚障害
眼障害	Rare	霧視
耳及び迷路障害	Uncommon	回転性めまい

表 3　　英国の添付文書の概要

呼吸器、胸郭および縦郭障害	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）
	Uncommon	口内乾燥
	Rare	口内炎、消化器カンジダ症
	Not known	顕微鏡的大腸炎
肝胆道系障害	Uncommon	肝酵素上昇
	Rare	黄疸を伴う／伴わない肝炎
	Very rare	肝不全、肝疾患の既往を有する患者における脳症
皮膚および皮下組織障害	Uncommon	皮膚炎、そう痒症、発疹、蕁麻疹
	Rare	脱毛症、光線過敏
	Very rare	多形紅斑、スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症（TEN）、好酸球増多と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）
	Not known	亜急性皮膚エリテマトーデス（4.4 項参照）
筋骨格系及び結合組織障害	Uncommon	股関節骨折、手関節骨折、脊椎骨折（4.4 項参照）
	Rare	関節痛、筋肉痛
	Very rare	筋力低下
腎及び尿路障害	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
一般・全身障害及び投与部位の状態	Rare	倦怠感、多汗

疑わしい副作用の報告

医薬品の製造販売承認後、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、Yellow Card Scheme のウェブサイト（www.mhra,gov,uk/yellowcard）より、又は Google Play 若しくは Apple App Store で MHRA Yellow Card を検索の上、報告することが求められる。

4.9　過量投与

これまでのところ、ごく限られた意図的な過量投与の経験がある。エソメプラゾール 280 mg の過量投与により、症状として胃腸症状及び脱力が報告されている。エソメプラゾール 80 mg の単回投与は問題なかった。既知の特異的な解毒剤はない。エソメプラゾールは

表 3　　英国の添付文書の概要

血漿タンパク質に広く結合するため、透析によって除去されにくい。過量投与が発生した場合には、対症療法にて治療を行い、一般的な支援措置（general supportive measures）を活用すること。	
2021 年 12 月改訂	
販売名	Nexium 10 mg gastro-resistant granules for oral suspension, sachet

4　臨床適応

4.1　適応症

ネキシウム経口懸濁剤の主な適応症は以下の通りである。

<u>小児患者</u>

<u>1～11 歳の幼児小児</u>

胃食道逆流症（GERD）

- 内視鏡検査で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の治療

<u>4 歳超の小児</u>

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

<u>成人及び12 歳以上の青年期患者</u>

12 歳以上の患者におけ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。

本剤経口懸濁液は、粉砕して水に分散させた本剤腸溶錠の嚥下が困難な患者にも使用できる。

4.2　用法及び用量

<u>用量</u>

<u>小児患者</u>

1～11 歳で体重 10 kg 以上の小児

胃食道逆流症（GERD）

- *内視鏡検査で確認されたびらん性逆流性食道炎*
  - 体重 10 kg 以上 20 kg 未満：1 回 10 mg を 1 日 1 回、8 週間投与する。
  - 体重 20 kg 以上：1 回 10 mg 又は 20 mg を 1 日 1 回、8 週間投与する。

表 3　　英国の添付文書の概要

- *症候性胃食道逆流症（GEED）の治療*
  - 1 回 10 mg を 1 日 1 回、最長で 8 週間まで投与する。

1 mg/kg/日を超える用量は検討していない。

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。
推奨用量は以下の通りである。

体重	用量
30 kg 未満	2 剤の抗菌剤と併用：1 回にネキシウム 10 mg、アモキシシリン 25 mg/kg 及びクラリスロマイシン 75 mg/kg を 3 剤同時に、1 日 2 回、1 週間投与する。
30～40 kg	2 剤の抗菌剤と併用：1 回にネキシウム 20 mg、アモキシシリン 750 mg/kg 及びクラリスロマイシン 75 mg/kg を 3 剤同時に、1 日 2 回、1 週間投与する。
40 kg 超	2 剤の抗菌剤と併用：1 回にネキシウム 20 mg、アモキシシリン 1 g 及びクラリスロマイシン 500 mg を 3 剤同時に、1 日 2 回、1 週間投与する。

1 歳未満の小児
1 歳未満の乳児を対象とする本剤の投与経験は限られており、投与は推奨されない（5.1 項参照）。

成人及び 12 歳上の青年期患者
12 歳以上の患者における用量については、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
腎機能障害患者に対する用量調整の必要はない。ただし、重度の腎機能不全患者については、使用経験が限られているため、慎重に投与すること（5.2 項参照）。

表 3　　英国の添付文書の概要

肝障害患者
　軽度から中等度の肝障害患者に対しては、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、20 mg を上限として本剤を投与すること。1～11 歳の重度の肝障害を有する小児患者に対しては、10 mg を上限とする（5.2 項参照）。

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 を服用する場合、10 mg 分包の中身を全て、15 mL の水を入れたグラスに空ける。20 mg を服用する場合は、10 mg 分包 2 包の中身を全て、30 mL の水を入れたグラスに空ける。炭酸水は使用しないこと。顆粒が分散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 の水でグラスをすすいで顆粒を全て服用する。
　鼻腔チューブ又は胃管を留置している患者については、「6.6 調製及び適用上の注意」を参照すること。

4.3　禁忌
　本剤の有効成分、置換ベンズイミダゾール、又は 6.1 項に記載する添加剤のいずれかに対する過敏症の既往歴を有する患者には本剤を投与しないこと。
　本剤をネルフィナビルと併用投与しないこと（4.5 項参照）。

4.4　警告及び使用上の注意
　警告症状（例：意図しない著しい体重減少、再発性の嘔吐、嚥下困難、吐血、メレナなど）が発現した場合、又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て診断が遅れることがあるため、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、定期的に検査を行うなどして監視下に置くこと。長期投与の適応があるのは成人及び青年期患者である（12 歳以上、4.1 項参照）。

頓用
　頓用として本剤を服用している患者に対しては、症状の特徴に変化がみられた場合には医師の診察を受けるように指導すること。小児における頓用については検討していないため、小児患者に対する頓用としての使用は推奨されない。

表 3　　英国の添付文書の概要

ヘリコバクター・ピロリの除菌 　ヘリコバクター・ピロリの除菌目的でエソメプラゾールを処方する場合は、3 剤療法の構成薬剤のすべてについて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強力な CYP3A4 阻害剤であるため、CYP3A4 によって代謝される他剤（シサプリドなど）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。 消化管感染 　プロトンポンプインヒビターの投与により、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のリスクがわずかに増加する可能性がある（5.1 項参照）。 ビタミン B12 の吸収 　全ての胃酸分泌抑制剤と同様に、エソメプラゾールも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可能性がある。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本剤を長期投与する場合には、この点を考慮すること。 低マグネシウム血症 　エソメプラゾールなどのプロトンポンプインヒビター（PPI）の投与を 3 カ月以上（ほとんどの場合は 1 年間）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・症状が発現する可能性があるが、これらの徴候・症状は潜行性に始まり見落される可能性がある。なお、低マグネシウム血症を発症した患者の大半については、マグネシウムの補充及び PPI の投与中止により低マグネシウム血症は改善した。 　長期投与が予測される患者、又はジゴキシンや低マグネシウム血症を誘発するおそれのある薬剤（利用剤など）と PPI を併用する患者に対しては、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医療従事者は考慮すること。 骨折のリスク 　プロトンポンプインヒビターは、特に高用量で長期間（1 年以上）にわたり使用した場合、高齢者において又は他の既知の危険因子の存在下において、股関節、手関節及び脊椎の骨折リスクがやや増加する可能性がある。観察研究において、プロトンポンプインヒビターは骨折の全体的なリスクを 10～40%増加させる可能性のあることが示唆されている。このような骨折のリスク増加は他の危険因子に起因する可能性もある。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 及び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）

表 3　　英国の添付文書の概要

プロトンポンプインヒビターの投与に伴い、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。プロトンポンプインヒビター投与後に SCLE を発症した症例では、その後別のプロトンポンプインヒビターによっても 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の併用投与は推奨されない（4.5 項参照）。アタザナビルとプロトンポンプインヒビターとの併用が不可避と判断される場合は、アタザナビルを 400 mg に増量してリトナビル 100 mg と併用するとともに、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、エソメプラゾールの用量は 20 mg を上限とすること。

エソメプラゾールは CYP2C19 を阻害する。エソメプラゾールによる治療を開始又は中止する際には、CYP2C19 を介して代謝される薬剤との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の間で相互作用が認められている（4.5 項参照）。この相互作用の臨床的重要性は不明確である。注意事項として、エソメプラゾールとクロピドグレルの併用は避けること。

エソメプラゾールを頓用として処方する場合は、エソメプラゾールの血漿中濃度の変動 による他剤との相互作用の影響を考慮すること（4.5 項参照）。

副作用としての重篤な皮膚障害（Serious Cutaneous Adverse Reaction：SCAR）

エソメプラゾールの投与に伴い、生命を脅かす可能性がある、多形紅斑（EM）、スティーヴンス・ジョンソン症候群（SJS）、中毒性表皮壊死融解症（TEN）、好酸球増多と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）などの重篤な皮膚障害が副作用として極まれに報告されている。

患者には、重度の皮膚反応（EM/SJS/TEN/DRESS）の徴候・症状について説明し、このような皮膚反応を示唆する徴候・症状が認められた場合は速やかに医療機関を受診するよう指導すること。

重度皮膚反応の徴候・症状が発現した場合は、直ちにエソメプラゾールの投与を中止し、必要に応じて追加の治療や綿密な観察を行うこと。

EM/SJS/TEN/DRESS が発現した患者には、本剤を再投与してはならない。

白糖及びグルコース（ブドウ糖）

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本剤を投与しないこと。

臨床検査結果に及ぼす影響

表 3　　英国の添付文書の概要

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結果に影響が生じる可能性がある。このような影響を避けるため、 CgA 測定の少なくとも 5 日前からエソメプラゾールの投与を中断すること（5.1 項参照）。初回測定後、CgA 又はガストリンの濃度が基準値に回復していない場合は、プロトンポンプインヒビターをさらに 14 日間中断して測定を再度実施すること。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

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示すことが報告されている。これらの報告されている相互作用の臨床的重要性及び機序は必ずしも明らかにされているわけではない。オメプラゾール投与時に胃内 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。その他の考えられる機序は 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 mg 1 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ころ、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 300 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への影響を補完するには至らなかった。オメプラゾール（20 mg 1 日 1 回）とアタザナビル 400 mg／リトナビル 100 mg を併用投与した場合は、オメプラゾール（20 mg 1 日 1 回）を併用せずにアタザナビル 400 mg／リトナビル 100 mg を 1 日 1 回投与した場合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 mg 1 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。オメプラゾールとエソメプラゾールは薬力学作用及び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（4.4 項参照）。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（4.3 項参照）。

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 mg 1 日 1 回）との併用投与により血清中濃度が上昇したこと（80～100%）が報告されている。ダルナビル（リトナビルと併用）及びアンプレナビル（単独又はリトナビルと併用）の曝露量には、オメプラゾール 20 mg 1 日 1 回併用投与による影響は認められなかった。エソメプラゾール 20 mg 1 日 1 回と併用投与した場合も、アンプレナビル（単独又はリトナビルと併用）の曝露量に影響はみられなかった。また、オメプラゾール 40 mg 1 日 1 回と併用投与したときのロピナビル（リトナビルと併用）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血中濃度が上昇したと報告されている。高用量のメトトレキサートを投与する場合は、エソメプラゾールの一時的な投与中断の検討が必要となることがある。

表 3　　英国の添付文書の概要

タクロリムス
　エソメプラゾール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。タクロリムスの血清中濃度及び腎機能（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。

吸収が胃内 pH に依存する薬剤
　吸収が胃内 pH に依存する薬剤については、エソメプラゾールをはじめとする PPI を併用投与すると、その胃酸分泌抑制作用により、吸収が低下又は増大することがある。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併用した場合も、ケトコナゾール、イトラコナゾール及びエルロチニブなどの薬剤の吸収が低下することがあり、ジゴキシンの吸収が増大することがある。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まれである。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
　エソメプラゾールは本剤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、フェニトインなどの CYP2C19 で代謝される薬剤と併用すると、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とし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 と併用したところ、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てんかん患者にエソメプラゾール 40 mg を併用したところ、フ ェニトインのトラフ濃度が 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）と併用したところ、ボリコナゾールの C_{max} 及び AUC_{τ}がそれぞれ 15%及び 41%上昇した。

シロスタゾール

表 3　　英国の添付文書の概要

エソメプラゾールだけでなくオメプラゾールも CYP2C19 阻害剤として作用する。健康被験者対象のクロスオーバー試験で、オメプラゾールを 40 mg の用量でシロスタゾールと併用投与したところ、シロスタゾールの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 18%及び 26%増加し、シロスタゾールの活性代謝物の 1 つについては C_{max} 及び AUC がそれぞれ 29%及び 69%増加した。

シサプリド

健康被験者にエソメプラゾール 40 mg とシサプリドを併用投与したところ、シサプリドの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）が 32%増加し、消失半減期（$t_{1/2}$）が 31%延長したが、最高血漿中濃度の有意な上昇は認められなかった。シサプリドの単独投与時に QTc 間隔のわずかな延長がみられたが、シサプリドをエソメプラゾーと併用投与しても QTc 間隔のさらなる延長は認められなかった（4.4 項参照）。

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 を併用投与したところ、血液凝固時間は許容範囲内であった。しかし、エソメプラゾールをワルファリンと併用投与したときに臨床的に問題となる INR の上昇が認めれた症例が市販後に単発的に少数例報告されている。したがって、ワルファリン又はその他のクマリン誘導体と併用する際には、エソメプラゾール併用開始時及び併用中止時に INR を測定することが推奨される。

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、クロピドグレル（開始負荷用量 300 mg／維持用量 75mg/日）とエソメプラゾール（40 mg/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）血小板凝集に対する最大阻害率が平均 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 20 mg とアセチルサリチル酸（ASA）81 mg の固定用量配合剤をクロピドグレルと併用投与したところ、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単独投与時と比較して約 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）配合剤を併用投与した場合とで、（ADP による）血小板凝集に対する最大阻害率は同一であった。

主要心血管イベントの観点からみ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、観察試験からも臨床試験からも一貫したデータは報告されていない。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。

臨床上問題となる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

表 3　　英国の添付文書の概要

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薬物動態に臨床上問題となるような影響を及ぼさなかった。

ナプロキセン又はロフェコキシブ
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結果、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
CYP2C19 及び／又は CYP3A4 を阻害する薬剤
エソメプラゾールは CYP2C19 及び CYP3A4 による代謝を受ける。エソメプラゾールと CYP3A4 の阻害剤であるクラリスロマイシン（1 回 500 mg 1 日 2 回）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。CYP2C19 及び CYP 3A4 の両方を阻害する薬剤とエソメプラゾールを併用投与した場合には、エソメプラゾー ルの曝露量が 2 倍以上増加する可能性がある。オメプラゾールについては、CYP2C19 及び CYP3A4 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 AUCτ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用量を定期的に調整する必要はないが、重度肝障害患者に投与する場合及び長期投与が必要とされる場合には、用量調整を考慮すること。長期投与の適応対象は成人及び青年期患者（12 歳以上）である（4.1 項参照）。

CYP2C19 及び／又は CYP3A4 を誘導する薬剤
CYP2C19 及び CYP3A4 又はそのいずれかを誘導することが既知の薬剤（リファンピン、セイヨウオトギリソウなど）は、エソメプラゾールの代謝を促進し、それによりエソメプラゾールの血清中濃度を低下させる可能性がある。

小児患者
相互作用試験は成人のみを対象に実施している。

4.6　生殖能に対する影響、妊娠中及び授乳期の使用
妊娠
本剤の妊娠中の投与については、十分な臨床データが存在しない。ラセミ体であるオメプラゾールは妊娠中の投与に関する多数の疫学調査データが得られており、それらのデータに基づくと、先天性異常（奇形）や胎児への毒性作用は確認されていない。エソメプラゾールを投与した動物試験でも、胚・胎児発生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。ラセミ体を投与した動物試験の結果、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。妊婦には本剤を慎重に投与すること。

表 3　　英国の添付文書の概要

エソメプラゾールを投与した妊婦に関する中程度の量（300～1000 例の妊娠の転帰）のデータからも、エソメプラゾールによる先天性異常（奇形）や胎児／新生児への毒性は示唆されていない。
動物試験においても、生殖発生毒性に関し、直接的又は間接的な有害な影響は示されていない（5.3 項参照）。

授乳
エソメプラゾールが母乳中に移行するか否かは不明である。新生児／乳児に生じるエソメプラゾールの影響についても十分な情報はない。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からは、受胎能／生殖能への影響は示されていない。

4.7　車の運転及び機械の操作能力に対する影響
車の運転及び機械の操作能力に対するエソメプラゾールの影響はごくわずかでしかないが、浮動性めまい（低頻度：uncommon）、霧視（まれ：rare）などの副作用が報告されている（4.8 項参照）。したがって、影響が認められた場合には、車の運転又は機械の操作を行わないこと。

4.8　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）において最も多く報告されている副作用は、頭痛、腹痛、下痢、悪心などである。また、製剤、適応症、年齢層及び患者集団が異なる場合でも、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確認されていない。

副作用一覧表
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）が確認されているが、用量依存性の副作用は認められなかった。副作用は発現頻度に応じて分類している：very common（極めて高頻度）10%以上；common（高頻度）1%以上 10%未満；uncommon（低頻度）0.1%以上 1%未満；rare（まれ）0.01%以上 0.1%未満；very rare（極めてまれ）0.01%未満、not known（頻度不明：得られているデータから算出不能）。

器官別大分類	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

表 3　　英国の添付文書の概要

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、アナフィラキシーショック）
代謝及び栄養障害	Uncommon	末梢性浮腫
	Rare	低ナトリウム血症
	Not known	低マグネシウム血症（4.4 項参照）。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随伴する場合がある。
精神障害	Uncommon	不眠症
	Rare	激越、錯乱、うつ病
	Very rare	攻撃性、幻覚
神経系障害	Common	頭痛
	Uncommon	浮動性めまい、錯感覚、傾眠
	Rare	味覚障害
眼障害	Rare	霧視
耳及び迷路障害	Uncommon	回転性めまい
呼吸器、胸郭および縦郭障害	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）
	Uncommon	口内乾燥
	Rare	口内炎、消化器カンジダ症
	Not known	顕微鏡的大腸炎
肝胆道系障害	Uncommon	肝酵素上昇
	Rare	黄疸を伴う／伴わない肝炎
	Very rare	肝不全、肝疾患の既往を有する患者における脳症
皮膚および皮下組織障害	Uncommon	皮膚炎、そう痒症、発疹、蕁麻疹
	Rare	脱毛症、光線過敏
	Very rare	多形紅斑、スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症（TEN）、好酸球増多と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）
	Not known	亜急性皮膚エリテマトーデス（4.4 項参照）
筋骨格系及び結合組織障害	Uncommon	股関節骨折、手関節骨折、脊椎骨折（4.4 項参照）
	Rare	関節痛、筋肉痛

表 3　　英国の添付文書の概要

	Very rare	筋力低下
腎及び尿路障害	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
一般・全身障害及び投与部位の状態	Rare	倦怠感、多汗

疑わしい副作用の報告

医薬品の製造販売承認後、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、Yellow Card Scheme のウェブサイト（www.mhra,gov,uk/yellowcard）より、又は Google Play 若しくは Apple App Store で MHRA Yellow Card を検索の上、報告することが求められる。

4.9　過量投与

これまでのところ、ごく限られた意図的な過量投与の経験がある。エソメプラゾール 280 mg の過量投与により、症状として胃腸症状及び脱力が報告されている。エソメプラゾール 80 mg の単回投与は問題なかった。既知の特異的な解毒剤はない。エソメプラゾールは血漿タンパク質に広く結合するため、透析によって除去されにくい。過量投与が発生した場合には、対症療法にて治療を行い、一般的な支援措置（general supportive measures）を活用すること。

2021 年 12 月改訂

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,	
Severe Cutaneous Adverse Reactions (5.5)	03/2022
Hypomagnesemia and Mineral Metabolism (5.9)	03/2022

---------- INDICATIONS AND USAGE ----------

NEXIUM is a proton pump inhibitor (PPI).
NEXIUM delayed-release capsules and NEXIUM for delayed-release oral suspension are indicated for the:

- Short-term treatment in the healing of erosive esophagitis (EE) in adults and pediatric patients 12 years to 17 years of age. (1.1)
- Maintenance of healing of EE in adults. (1.2)
- Short-term treatment of heartburn and other symptoms associated GERD in adults and pediatric patients 12 years to 17 years of age. (1.3)
- Risk reduction of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)-associated gastric ulcer in adults at risk for developing gastric ulcers due to age (60 years and older) and/or documented history of gastric ulcers. (1.4)
- *Helicobacter pylori* eradication in adult patients to reduce the risk of duodenal ulcer recurrence in combination with amoxicillin and clarithromycin. (1.5)
- Long-term treatment of pathological hypersecretory conditions, including Zollinger-Ellison syndrome in adults. (1.6)

NEXIUM for delayed-release oral suspension is indicated for the:

- Short-term treatment in the healing of EE in pediatric patients 1 year to 11 years of age and of EE due to acid-mediated GERD in pediatric patients 1 month to less than 1 year of age. (1.1)
- Short-term treatment of heartburn and other symptoms associated with GERD in pediatric patients 1 year to 11 years of age. (1.3)

---------- DOSAGE AND ADMINISTRATION ----------

Population	**Recommended Adult (2.1) and Pediatric Dosage (2.2)**
Healing of EE (1 year and older)	
EE due to Acid-Mediated GERD (1 month to less than 1 year)	
Adults	20 mg or 40 mg[1] once daily for 4 to 8 weeks; some patients may require an additional 4 to 8 weeks
12 years to 17 years	20 mg or 40 mg[1] once daily for 4 to 8 weeks
1 month to 11 years	see full prescribing information for weight-based dosing and duration of treatment (2.2)
Maintenance of Healing of EE	
Adults	20 mg once daily. Controlled studies do not extend beyond 6 months
Treatment of Symptomatic GERD	
Adults	20 mg once daily once daily for 4 weeks some patients may require an additional 4 weeks
12 years to 17 years	20 mg once daily for 4 weeks
1 year to 11 years	10 mg once daily for up to 8 weeks
Risk Reduction of NSAID-Associated Gastric Ulcer	
Adults	20 mg or 40 mg[1] once daily for up to 6 months[2]
***H. pylori* Eradication to Reduce the Risk of Duodenal Ulcer Recurrence**	
Adults	NEXIUM 40 mg[1] once daily for 10 days Amoxicillin 1000 mg twice daily for 10 days[3] Clarithromycin 500 mg twice daily for 10 days[3]
Pathological Hypersecretory Conditions Including Zollinger-Ellison Syndrome	
Adults	Starting dosage is 40 mg twice daily[4] (varies with the individual patient) as long as clinically indicated.

[1] A maximum dosage of 20 mg once daily is recommended for patients with severe liver impairment (Child-Pugh Class C).
[2] Controlled studies do not extend beyond 6 months.
[3] Refer to the amoxicillin and clarithromycin prescribing information for dosage adjustments in elderly and renally-impaired patients.
[4] A starting dosage of 20 mg twice daily is recommended for patients with severe liver impairment (Child-Pugh Class C).

Preparation and Administration Information

- Swallow capsules whole; do not crush or chew. For patients who cannot swallow intact capsule, the capsule can be opened, and the contents mixed with applesauce. (2.3)
- Mix packets with water to create an oral suspension. (2.3)
- Opened capsules can be administered through a nasogastric tube and oral suspension can be administered through a nasogastric or gastric tube. (2.3)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ----------

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

---------- CONTRAINDICATIONS ----------

- Known hypersensitivity to substituted benzimidazoles or any component of the formulation. (4)
- Patients receiving rilpivirine-containing products. (4, 7)
- Refer to the Contraindications section of the prescribing information for amoxicillin and clarithromycin, when administered in combination with NEXIUM. (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 Tubulointerstitial Nephritis: Discontinue treatment and evaluate patients. (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)
- Severe Cutaneous Adverse Reactions: Discontinue at the first signs or symptoms of severe cutaneous adverse reactions or other signs of hypersensitivity and consider further evaluation. (5.5)
- Cutaneous and Systemic Lupus Erythematosus: Mostly cutaneous; new onset or exacerbation of existing disease; discontinue NEXIUM and refer to specialist for evaluation. (5.6)
- Interaction with Clopidogrel: Avoid concomitant use of NEXIUM. (5.7)
- Cyanocobalamin (Vitamin B-12) Deficiency: Daily long-term use (e.g., longer than 3 years) may lead to malabsorption or a deficiency of cyanocobalamin. (5.8)
- Hypomagnesemia and Mineral Metabolism: Reported rarely with prolonged treatment with PPIs. (5.9)
- Interaction with St. John's Wort or Rifampin: Avoid concomitant use of NEXIUM. (5.10,7)
- 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. (5.11, 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. (5.12,7)
- Fundic Gland Polyps: Risk increases with long-term use, especially beyond one year. Use the shortest duration of therapy. (5.13)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------

Most common adverse reactions (6.1):

- Adults (≥ 18 years) (≥1%) are: headache, diarrhea, nausea, flatulence, abdominal pain, constipation, and dry mouth.
- Pediatrics (1 to 17 years) (≥2%) are: headache, diarrhea, abdominal pain, nausea, and somnolence.
- Pediatrics (1 month to less than 1 year) (>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 ----------

See full prescribing information for a list of clinically important drug interactions. (7)

---------- USE IN SPECIFIC POPULATIONS ----------

Pediatrics: Use is not recommended for the treatment of symptomatic GERD in patients 1 month to less than 1 year of age; efficacy was not demonstrated. (8.4)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 03/2022

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Healing of Erosive Esophagitis (EE)
- 1.2 Maintenance of Healing of EE
- 1.3 Treatment of Symptomatic GERD
- 1.4 Risk Reduction of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID)-Associated Gastric Ulcer
- 1.5 *Helicobacter pylori* Eradication to Reduce the Risk of Duodenal Ulcer Recurrence
- 1.6 Pathological Hypersecretory Conditions Including Zollinger-Ellison Syndrome

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Recommended Dosage in Adults by Indication
- 2.2 Recommended Dosage in Pediatric Patients by Indication
- 2.3 Preparation and Administration Instructions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Presence of Gastric Malignancy
- 5.2 Acute Tubulointerstitial Nephritis
- 5.3 *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea
- 5.4 Bone Fracture
- 5.5 Severe Cutaneous Adverse Reactions
- 5.6 Cutaneous and Systemic Lupus Erythematosus
- 5.7 Interaction with Clopidogrel
- 5.8 Cyanocobalamin (Vitamin B-12) Deficiency
- 5.9 Hypomagnesemia and Mineral Metabolism
- 5.10 Interaction with St. John's Wort or Rifampin
- 5.11 Interactions with Diagnostic Investigations for Neuroendocrine Tumors
- 5.12 Interaction with Methotrexate
- 5.13 Fundic Gland Polyps

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.4 Microbiology
- 12.5 Pharmacogenomics

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

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 Healing of EE in Adults
- 14.2 Maintenance of Healing of EE in Adults
- 14.3 Symptomatic GERD in Adults
- 14.4 Pediatric GERD
- 14.5 Risk Reduction of NSAID-Associated Gastric Ulcer
- 14.6 *H. pylori* Eradication in Adult Patients with Duodenal Ulcer Disease
- 14.7 Pathological Hypersecretory Conditions, Including Zollinger-Ellison Syndrome, in Adults

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Healing of Erosive Esophagitis (EE)

Adults

NEXIUM delayed-release capsules and NEXIUM for delayed-release oral suspension are indicated for the short-term treatment (4 to 8 weeks) in the healing and symptomatic resolution of diagnostically confirmed EE in adults. 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.

Pediatric Patients 12 Years to 17 Years of Age

NEXIUM delayed-release capsules and NEXIUM for delayed-release oral suspension are indicated for the short-term treatment (4 to 8 weeks) for the healing of EE in pediatric patients 12 years to 17 years of age.

Pediatric Patients 1 Year to 11 Years of Age

NEXIUM for delayed-release oral suspension is indicated for the short-term treatment (8 weeks) for the healing of EE in pediatric patients 1 year to 11 years of age.

Pediatric Patients 1 Month to Less Than 1 Year of Age

NEXIUM for delayed-release oral suspension is indicated for short-term treatment (up to 6 weeks) of EE due to acid-mediated GERD in pediatric patients 1 month to less than 1 year of age.

1.2 Maintenance of Healing of EE

NEXIUM delayed-release capsules and NEXIUM for delayed-release oral suspension are indicated for the maintenance of healing of EE in adults. Controlled studies do not extend beyond 6 months.

1.3 Treatment of Symptomatic GERD

Adults

NEXIUM delayed-release capsules and NEXIUM for delayed-release oral suspension are indicated for short-term treatment (4 to 8 weeks) of heartburn and other symptoms associated with GERD in adults.

Pediatric Patients 12 Years to 17 Years of Age

NEXIUM delayed-release capsules and NEXIUM for delayed-release oral suspension are indicated for short-term treatment (4 weeks) of heartburn and other symptoms associated with GERD in pediatric patients 12 years to 17 years of age.

Pediatric Patients 1 Year to 11 Years of Age

NEXIUM for delayed-release oral suspension is indicated for short-term treatment (up to 8 weeks) of heartburn and other symptoms associated with GERD in pediatric patients 1 year to 11 years of age.

1.4 Risk Reduction of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID)-Associated Gastric Ulcer

NEXIUM delayed-release capsules and NEXIUM for delayed-release oral suspension are indicated for the reduction in the occurrence of gastric ulcers associated with continuous NSAID therapy in adult patients at risk for developing gastric

ulcers. Patients are considered to be at risk due to their age (60 years and older) and/or documented history of gastric ulcers. Controlled studies do not extend beyond 6 months.

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

Eradication of *H. pylori* has been shown to reduce the risk of duodenal ulcer recurrence.

Triple Therapy

NEXIUM delayed-release capsules or NEXIUM for delayed-release oral suspension in combination with amoxicillin and clarithromycin is indicated for the treatment of adult patients with *H. pylori* infection and duodenal ulcer disease (active or history of within the past 5 years) to eradicate *H. pylori*.

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]*.

1.6 Pathological Hypersecretory Conditions Including Zollinger-Ellison Syndrome

NEXIUM delayed-release capsules and NEXIUM for delayed-release oral suspension are indicated for the long-term treatment of pathological hypersecretory conditions, including Zollinger-Ellison Syndrome, in adults.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage in Adults by Indication

Table 1 shows the recommended adult dosage of NEXIUM by indication.

The duration of NEXIUM treatment should be based on available safety and efficacy data specific to the defined indication and dosing frequency and individual patient medical needs. NEXIUM should only be initiated and continued if the benefits outweigh the risks of treatment.

Table 1: Recommended Dosage of NEXIUM in Adults by Indication

Adult Indication	Recommended Dosage of NEXIUM delayed-release capsules and NEXIUM for delayed-release oral suspension	Treatment Duration
Healing of EE	20 mg or 40 mg[1] once daily	4 to 8 weeks[2]
Maintenance of Healing of EE	20 mg once daily	Controlled studies do not extend beyond 6 months
Treatment of Symptomatic GERD	20 mg once daily	4 weeks; if symptoms do not resolve completely, consider an additional 4 weeks
Risk Reduction of NSAID-Associated Gastric Ulcer	20 mg or 40 mg[1] once daily	Controlled studies do not extend beyond 6 months
H. pylori Eradication to Reduce the Risk of Duodenal Ulcer Recurrence (Triple Therapy)	NEXIUM 40 mg once daily[1]	10 days
	Amoxicillin 1000 mg twice daily[3]	10 days
	Clarithromycin 500 mg twice daily[3]	10 days
Pathological Hypersecretory Conditions Including Zollinger-Ellison Syndrome	Starting dosage is 40 mg twice daily[4]; individualize the regimen to patient needs. Dosages of up to 240 mg/day have been administered *[see Clinical Studies (14.7)]*.	As long as clinically indicated

1. A maximum dosage of 20 mg once daily is recommended for patients with severe liver impairment (Child-Pugh Class C) *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.
2. Most 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 required to achieve healing *[see Clinical Studies (14.1)]*.
3. Refer to the amoxicillin and clarithromycin prescribing information for dosage adjustments in elderly and renally-impaired patients.
4. A starting dosage of 20 mg twice daily is recommended for patients with severe liver impairment (Child-Pugh Class C) *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

2.2 Recommended Dosage in Pediatric Patients by Indication

Table 2 shows the recommended dosage of NEXIUM in pediatric patients by indication.

Table 2: Recommended Dosage of NEXIUM in Pediatric Patients by Indication

Indication	Patient Age	Recommended Dosage	Duration
Healing of EE	12 years to 17 years	NEXIUM delayed-release capsules or NEXIUM for delayed-release oral suspension: 20 mg or 40 mg once daily	4 to 8 Weeks
	1 year to 11 years[1]	NEXIUM for delayed-release oral suspension: Less than 20 kg 10 mg once daily 20 kg and greater 10 mg or 20 mg once daily	8 weeks
Treatment of EE due to Acid-Mediated GERD	1 month to less than 1 year[2]	NEXIUM for delayed-release oral suspension: 3 kg to 5 kg 2.5 mg once daily Greater than 5 kg to 7.5 kg 5 mg once daily Greater than 7.5 kg to 12 kg 10 mg once daily	Up to 6 weeks
Treatment of Symptomatic GERD	12 years to 17 years	NEXIUM delayed-release capsules or NEXIUM for delayed-release oral suspension: 20 mg once daily	4 weeks
	1 year to 11 years	NEXIUM for delayed-release oral suspension: 10 mg once daily[1]	Up to 8 weeks

[1] Dosages over 1 mg/kg/day have not been studied

[2] Dosages over 1.33 mg/kg/day have not been studied

2.3 Preparation and Administration Instructions

- Take NEXIUM delayed-release capsules and NEXIUM for delayed-release oral suspension at least one hour before meals *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.
- Antacids may be used concomitantly with NEXIUM.
- Take a missed dose as soon as possible. If it is almost time for the next dose, skip the missed dose and take the next dose at the regular scheduled time. Do not take 2 doses at the same time.

NEXIUM Delayed-Release Capsules

Administer NEXIUM delayed-release capsules orally or via a nasogastric tube, as described below.

Oral Administration

- Swallow NEXIUM delayed-release capsules whole; do not chew or crush the capsules.
- For patients who have difficulty swallowing capsules, NEXIUM delayed-release capsules can be opened, and the contents sprinkled on applesauce. Use with other foods has not been evaluated and is not recommended.

1. Add one tablespoon of applesauce to an empty bowl. The applesauce used should not be hot and should be soft enough to be swallowed without chewing.
2. Open the NEXIUM delayed-release capsule and carefully empty the granules inside the capsule onto the applesauce.
3. Mix the granules with the applesauce.
4. Administer the mixture immediately. Do not chew or crush the granules
5. Discard any remaining mixture. Do not store the mixture for future use.

Administration via Nasogastric Tube

1. Open the NEXIUM delayed-release capsule and empty the granules into a 60 mL catheter-tipped syringe.
2. Mix the granules with 50 mL of water.
3. Replace the plunger and shake the catheter-tipped syringe vigorously for 15 seconds.
4. Hold the catheter-tipped syringe with the tip up and check for any granules remaining in the tip.
5. Attach the catheter-tipped syringe to a nasogastric tube and deliver the contents of the syringe through the nasogastric tube into the stomach.
6. After administering the granules, flush the nasogastric tube with additional water.
7. Use the mixture immediately after preparation. Do not administer the granules if they have dissolved or disintegrated.

<u>NEXIUM For Delayed-Release Oral Suspension</u>

Administer NEXIUM for delayed-release oral suspension orally or via a nasogastric or gastric tube, as described below.

Oral Administration

1. Empty the contents of a 2.5 mg or 5 mg NEXIUM 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. If two packets are needed, mix in a similar way add twice the required amount of water.
2. Stir the packet contents into the water.
3. Leave 2 to 3 minutes to thicken.
4. Stir and drink within 30 minutes.
5. If any of the contents remain after drinking, add more water, stir, and drink immediately.

Administration via Nasogastric or Gastric Tube

1. 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 packet strengths, add at least 15 mL of water to the catheter-tipped syringe.
2. Immediately shake the catheter-tipped syringe and leave 2 to 3 minutes to thicken.
3. Shake the catheter-tipped syringe and inject through the nasogastric or gastric tube, French size 6 or larger, into the stomach within 30 minutes.

4. Refill the catheter-tipped syringe with an equal amount of water (5 mL or 15 mL).
5. 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 esomeprazole in opaque, hard gelatin, amethyst colored capsules with two radial bars in yellow on the cap and NEXIUM 20 mg in yellow on the body.
- 40 mg esomeprazole in 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 esomeprazole in unit dose packets 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 tubulointerstitial nephritis, and urticaria *[see Warnings and Precautions (5.2), Adverse Reactions (6.2)]*.

- For information about contraindications of amoxicillin and clarithromycin, indicated in combination with NEXIUM for *H. pylori* eradication to reduce the risk of duodenal ulcer recurrence, refer to the Contraindications section of the respective prescribing information.

- Proton pump inhibitors (PPIs), including NEXIUM, are contraindicated in patients receiving rilpivirine-containing products *[see Drug Interactions (7)]*.

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 Tubulointerstitial Nephritis

Acute tubulointerstitial nephritis (TIN) has been observed in patients taking PPIs and may occur at any point during PPI therapy. Patients may present with varying signs and symptoms from symptomatic hypersensitivity reactions to non-specific symptoms of decreased renal function (e.g., malaise, nausea, anorexia). In reported case series, some patients were diagnosed on biopsy and in the absence of extra-renal manifestations (e.g., fever, rash or arthralgia). Discontinue NEXIUM and evaluate patients with suspected acute TIN *[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 Severe Cutaneous Adverse Reactions

Severe cutaneous adverse reactions, including Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), and acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) have been reported in association with the use of PPIs *[see Adverse Reactions (6.2)]*. Discontinue NEXIUM at the first signs or symptoms of severe cutaneous adverse reactions or other signs of hypersensitivity and consider further evaluation.

5.6 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.

5.7 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)]*.

5.8 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.

5.9 Hypomagnesemia and Mineral Metabolism

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. Hypomagnesemia may lead to hypocalcemia and/or hypokalemia and may exacerbate underlying hypocalcemia in at-risk patients. 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)]*.

Consider monitoring magnesium and calcium levels prior to initiation of NEXIUM and periodically while on treatment in patients with a preexisting risk of hypocalcemia (e.g., hypoparathyroidism). Supplement with magnesium and/or calcium, as necessary. If hypocalcemia is refractory to treatment, consider discontinuing the PPI.

5.10 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)]*. Avoid concomitant use of NEXIUM with St. John's Wort or rifampin.

5.11 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)]*.

5.12 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)]*.

5.13 Fundic Gland Polyps

PPI use is associated with an increased risk of fundic gland polyps that increases with long-term use, especially beyond one year. Most PPI users who developed fundic gland polyps were asymptomatic and fundic gland polyps were identified incidentally on endoscopy. Use the shortest duration of PPI therapy appropriate to the condition being treated.

6 ADVERSE REACTIONS

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

- Acute Tubulointerstitial 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)]*
- Severe Cutaneous Adverse Reactions *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Cutaneous and Systemic Lupus Erythematosus *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Cyanocobalamin (Vitamin B-12) Deficiency *[see Warnings and Precautions (5.8)]*

- Hypomagnesemia and Mineral Metabolism *[see Warnings and Precautions (5.9)]*
- Fundic Gland Polyps *[see Warnings and Precautions (5.13)]*

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 delayed-release capsules 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 to 12 months.

The safety in the treatment of healing of EE in adults was assessed in four randomized comparative clinical trials, which included 1,240 patients who received NEXIUM 20 mg once daily, 2,434 patients on NEXIUM 40 mg once daily, and 3,008 patients on omeprazole 20 mg once daily. The most frequently occurring adverse reactions (at least 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.

Less common adverse reactions with an incidence of less than 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 1% or less 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 (12.2)]*. 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 adverse reactions during 6-month trials for the maintenance of healing of EE with NEXIUM 20 mg once daily was similar to placebo. There were no differences in types of adverse reactions seen during maintenance treatment up to 12 months compared to short-term treatment.

Two placebo-controlled studies were conducted in 710 adult patients for the treatment of symptomatic GERD. The most common adverse reactions that were reported were: diarrhea (4%), headache (4%), and abdominal pain (4%).

Combination Treatment with NEXIUM, Amoxicillin and Clarithromycin

In clinical trials of *H. pylori* eradication of to reduce duodenal ulcer recurrence, no additional adverse reactions specific to the combination of NEXIUM delayed-release capsules, amoxicillin and clarithromycin were observed and were similar to those observed with NEXIUM, amoxicillin, or clarithromycin alone. The most frequently reported adverse reactions for patients who received NEXIUM, amoxicillin and clarithromycin for 10 days were diarrhea (9%), taste perversion (4%), and abdominal pain (4%). No adverse reactions were observed at higher rates with NEXIUM, amoxicillin and clarithromycin than were observed with NEXIUM alone.

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

For more information on adverse reactions and laboratory changes with amoxicillin or clarithromycin, refer to Adverse Reactions section of the respective prescribing information.

Pediatrics

1 Year to 17 Years of Age

The safety of NEXIUM delayed-release capsules and NEXIUM for delayed-release oral suspension was evaluated in 316 pediatric and adolescent patients aged 1 year to 17 years in four clinical trials for the treatment of symptomatic GERD *[see Clinical Studies (14.3)]*. In 109 pediatric patients aged 1 year to 11 years, the most frequently reported (at least 1%) treatment-related adverse reactions in these patients were diarrhea (3%), headache (2%) and somnolence (2%). In 149 pediatric patients aged 12 years to 17 years the most frequently reported adverse reactions (at least 2%) were headache (8%), abdominal pain (3%), diarrhea (2%), and nausea (2%).

1 Month to Less Than 1 Year of Age

The safety of esomeprazole magnesium was evaluated in 167 infants from 1 month to less than 1 year of age with GERD in three clinical trials *[see Use in Specific Populations (8.4)]*. In a study that included 43 pediatric patients, the most frequently reported adverse reactions (at least 5%) with esomeprazole magnesium were irritability and vomiting. In a study that included 98 pediatric patients, administered esomeprazole magnesium for up to 6 weeks (including 39 patients randomized to the withdrawal phase), reported adverse reactions were: abdominal pain (1%), regurgitation (1%), tachypnea (1%), and increased ALT (1%).

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of esomeprazole. 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; fundic gland polyps;

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 (may lead to hypocalcemia and/or hypokalemia) *[see Warnings and Precautions (5.9)]*;

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), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), and acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), cutaneous lupus erythematosus.

Adverse reactions associated with omeprazole may also be expected to occur with esomeprazole. See the full prescribing information for omeprazole for complete safety information.

7 DRUG INTERACTIONS

Tables 3 and 4 include drugs with clinically important drug interactions and interaction with diagnostics when administered concomitantly with esomeprazole and instructions for preventing or managing them.

Consult the labeling of concomitantly used drugs to obtain further information about interactions with PPIs.

Table 3: Clinically Relevant Interactions Affecting Drugs Co-Administered with Esomeprazole and Interaction with Diagnostics

Antiretrovirals	
Clinical Impact:	The effect of PPIs on antiretroviral drugs is variable. The clinical importance and the mechanisms behind these interactions are not always known. • Decreased exposure of some antiretroviral drugs (e.g., rilpivirine atazanavir, and nelfinavir) when used concomitantly with esomeprazole may reduce antiviral effect and promote the development of drug resistance *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. • Increased exposure of other antiretroviral drugs (e.g., saquinavir) when used concomitantly with esomeprazole may increase toxicity *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. • There are other antiretroviral drugs which do not result in clinically relevant interactions with esomeprazole.
Intervention:	Rilpivirine-containing products: Concomitant use with NEXIUM is contraindicated *[see Contraindications (4)]*. Atazanavir: See prescribing information for atazanavir for dosing information. Nelfinavir: Avoid concomitant use with NEXIUM. See prescribing information for nelfinavir. Saquinavir: See the prescribing information for saquinavir for monitoring of potential saquinavir-related toxicities. Other antiretrovirals: See prescribing information for specific antiretroviral drugs
Warfarin	
Clinical Impact:	Increased INR and prothrombin time in patients receiving PPIs, including esomeprazole, and warfarin concomitantly. Increases in INR and prothrombin time may lead to abnormal bleeding and even death.
Intervention:	Monitor INR and prothrombin time and adjust the dose of warfarin, if needed, to maintain the target INR range.
Methotrexate	
Clinical Impact:	Concomitant use of esomeprazole with methotrexate (primarily at high dose) may elevate and prolong serum concentrations of methotrexate and/or its metabolite hydroxymethotrexate, possibly leading to methotrexate toxicities. No formal drug interaction studies of high-dose methotrexate with PPIs have been conducted *[see Warnings and Precautions (5.12)]*.
Intervention:	A temporary withdrawal of NEXIUM may be considered in some patients receiving high-dose methotrexate.
2C19 Substrates (e.g., clopidogrel, citalopram, cilostazol)	
Clopidogrel	
Clinical Impact:	Concomitant use of esomeprazole 40 mg resulted in reduced plasma concentrations of the active metabolite of clopidogrel and a reduction in platelet inhibition *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. There are no adequate combination studies of a lower dose of esomeprazole or a higher dose of clopidogrel in comparison with the approved dose of clopidogrel.
Intervention:	Avoid concomitant use with NEXIUM Consider use of alternative anti-platelet therapy *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.
Citalopram	
Clinical Impact:	Increased exposure of citalopram leading to an increased risk of QT prolongation *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.
Intervention:	Limit the dose of citalopram to a maximum of 20 mg per day. See prescribing information for citalopram.
Cilostazol	
Clinical Impact:	Increased exposure of cilostazol and one of its active metabolites (3,4-dihydro-cilostazol) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.
Intervention:	Consider reducing the dose of cilostazol to 50 mg twice daily. See prescribing information for cilostazol.

Digoxin	
Clinical Impact:	Potential for increased exposure of digoxin *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.
Intervention:	Monitor digoxin concentrations and adjust the dose, if needed, to maintain therapeutic drug concentrations. See prescribing information for digoxin.
Combination Therapy with Clarithromycin and Amoxicillin	
Clinical Impact:	Concomitant administration of clarithromycin with other drugs can lead to serious adverse reactions, including potentially fatal arrhythmias, and are contraindicated. Amoxicillin also has drug interactions.
Intervention:	See *Contraindications, Warnings* and *Precautions* in prescribing information for clarithromycin. See *Drug Interactions* in prescribing information for amoxicillin.
Drugs Dependent on Gastric pH for Absorption (e.g., iron salts, erlotinib, dasatinib, nilotinib, mycophenolate mofetil, ketoconazole/itraconazole)	
Clinical Impact:	Esomeprazole can reduce the absorption of other drugs due to its effect on reducing intragastric acidity
Intervention:	Mycophenolate mofetil (MMF): Co-administration of omeprazole, of which esomeprazole is an enantiomer, 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)]*. See the prescribing information for other drugs dependent on gastric pH for absorption.
Tacrolimus	
Clinical Impact:	Potentially increased exposure of tacrolimus, especially in transplant patients who are intermediate or poor metabolizers of CYP2C19.
Intervention:	Monitor tacrolimus whole blood concentrations and consider reducing the dose, if needed, to maintain therapeutic drug concentrations. See prescribing information for tacrolimus.
Interactions with Investigations of Neuroendocrine Tumors	
Clinical Impact:	Serum chromogranin A (CgA) levels increase secondary to PPI-induced decreases in gastric acidity. The increased CgA level may cause false positive results in diagnostic investigations for neuroendocrine tumors *[see Warnings and Precautions (5.11), Clinical Pharmacology (12.2)]*.
Intervention:	Discontinue NEXIUM 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.
Interaction with Secretin Stimulation Test	
Clinical Impact:	Hyper-response in gastrin secretion in response to secretin stimulation test, falsely suggesting gastrinoma.
Intervention:	Discontinue NEXIUM 4 weeks prior to testing *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*
False Positive Urine Tests for THC	
Clinical Impact:	There have been reports of false positive urine screening test for tetrahydrocannabinol (THC) in patients receiving PPIs.
Intervention:	An alternative confirmatory method should be considered to verify positive results.

Table 4: Clinically Relevant Interactions Affecting Esomeprazole When Co-Administered with Other Drugs

CYP2C19 or CYP3A4 Inducers	
Clinical Impact:	Decreased exposure of esomeprazole when used concomitantly with strong inducers *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.
Intervention:	St. John's Wort, rifampin: Avoid concomitant use with *[see Warnings and Precautions (5.10)]*. Ritonavir-containing products: see prescribing information for specific drugs
Voriconazole	
Clinical Impact:	Increased exposure of esomeprazole *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.
Intervention:	Dose adjustment of NEXIUM is not normally required. However, in patients with Zollinger-Ellison syndrome, who may require higher doses, dosage adjustment may be considered. See prescribing information for voriconazole.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate and well-controlled studies with esomeprazole 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 *(see Data)*. 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 physeal 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 H_2-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 H_2-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 H_2-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

Healing of EE

Pediatric Patients 1 Year to 17 Years of Age

The safety and effectiveness of NEXIUM delayed-release capsules and NEXIUM for delayed-release oral suspension have been established in pediatric patients 12 years to 17 years for short-term treatment (4 to 8 weeks) for healing of EE. The safety and effectiveness of NEXIUM for delayed-release oral suspension have been established in pediatric patients 1 year to 11 years for short-term treatment (up to 8 weeks) for healing of EE. Use of NEXIUM for this indication is supported by evidence from adequate and well-controlled studies in adults with additional safety and pharmacokinetic data in pediatric patients 1 year to 17 years of age. The safety profile in pediatric patients 1 year to 17 years of age was similar to adults *[see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), Clinical Studies (14.4)]*.

Pediatric Patients 1 Month to Less Than 1 Year of Age

The safety and effectiveness of NEXIUM for delayed-release oral suspension have been established in pediatric patients 1 month to less than 1 year of age for short-term treatment (up to 6 weeks) of EE due to acid-mediated GERD. Use of NEXIUM for this indication is supported by evidence from adequate and well-controlled studies in adults with additional safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic data in pediatric patients 1 month to less than 1 year of age. The safety profile in pediatric patients 1 month to less than 1 year of age was similar to adults *[see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.2, 12.3)]*.

The safety and effectiveness of NEXIUM for the treatment of EE due to acid-mediated GERD in pediatric patients less than 1 month of age have not been established.

Symptomatic GERD

Pediatric Patients 1 Year to 17 Years of Age

The safety and effectiveness of NEXIUM delayed-release capsules and NEXIUM for delayed-release oral suspension have been established in pediatric patients 12 years to 17 years of age for the short-term treatment (4 weeks) of heartburn and other symptoms associated with GERD. The safety and effectiveness of NEXIUM for delayed-release oral suspension have been established in pediatric patients 1 year to 11 years of age for the short-term treatment (up to 8 weeks) of heartburn and other symptoms associated with GERD. Use of NEXIUM for this indication is supported by evidence from adequate and well-controlled studies in adults with additional safety and pharmacokinetic data in pediatric patients 1 year to 17 years of age. The safety profile in pediatric patients 1 year to 17 years of age was similar to adults *[see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), Clinical Studies (14.4)]*.

The safety and effectiveness of NEXIUM for the treatment of symptomatic GERD in pediatric patients less than 1 year of age have not been established.

Infants 1 Month to Less Than 1 Year of Age

NEXIUM was not found to be effective in a multicenter, randomized, double-blind, controlled, treatment-withdrawal study of 98 infants aged 1 month to 11 months for the treatment of symptomatic GERD. 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 EE on endoscopy at baseline. All patients received NEXIUM for 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. There was no statistically significant difference between NEXIUM and placebo in the rate of discontinuation due to symptom worsening; therefore, these results do not support the use of NEXIUM for the treatment of symptomatic GERD in infants 1 month to less than 1 year of age.

Other Conditions

The safety and effectiveness of NEXIUM for the risk reduction of NSAID-associated gastric ulcer, *H. pylori* eradication to reduce the risk of duodenal ulcer recurrence and treatment of pathological hypersecretory conditions have not been established in pediatric patients.

Juvenile Animal Toxicity Studies

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 and older.

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 elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

8.6 Hepatic Impairment

In patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) exposure to esomeprazole substantially increased compared to healthy subjects. Dosage modification of NEXIUM is recommended for patients with severe hepatic impairment for the healing of EE, risk reduction of NSAID-associated gastric ulcer, *H. pylori* eradication to reduce the risk of duodenal ulcer recurrence, and pathological hypersecretory conditions including Zollinger-Ellison Syndrome *[see Dosage and Administration (2.1), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

In patients with mild to moderate liver impairment (Child-Pugh Classes A and B), no dosage adjustment is necessary.

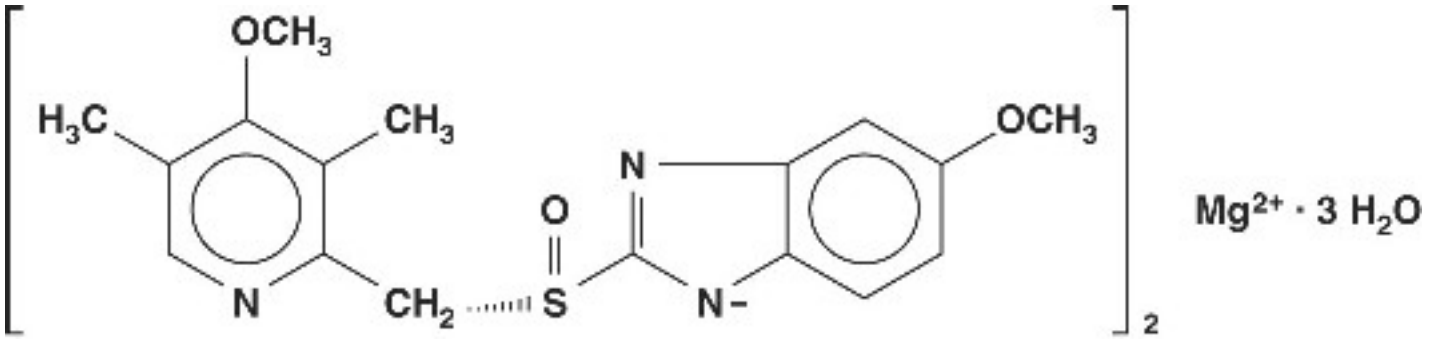
10 OVERDOSAGE

Manifestations in patients exposed to omeprazole, the racemic mixture, at doses up to 2,400 mg (120 times the usual recommended clinical dose) include confusion, drowsiness, blurred vision, tachycardia, nausea, diaphoresis, flushing, headache, dry mouth, and other adverse reactions similar to those seen at recommended dosages. See the full prescribing information for omeprazole for complete safety information. 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 overdosage, treatment should be symptomatic and supportive.

If over-exposure occurs, call your Poison Control Center at 1-800-222-1222 for current information on the management of poisoning or overdosage.

11 DESCRIPTION

The active ingredient in 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]-1*H*-benzimidazole-1-yl) magnesium trihydrate, a PPI. 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 $(C_{17}H_{18}N_3O_3S)_2Mg \times 3\ H_2O$ with molecular weight of 767.2 as a trihydrate and 713.1 on an anhydrous basis. The structural formula is:



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 NEXIUM delayed-release capsule contains 20 mg of esomeprazole (equivalent to 22.3 mg esomeprazole magnesium trihydrate) or 40 mg of esomeprazole (equivalent to 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: D&C Red #28, D&C Yellow #10, ethyl alcohol, FD&C Blue #1, FD&C Red #40, gelatin, isopropyl alcohol, n-butyl alcohol, polyvinyl pyrrolidone, propylene glycol, shellac, sodium hydroxide, and titanium dioxide.

Each packet of NEXIUM for delayed-release oral suspension contains esomeprazole, in the form of same enteric-coated granules used in NEXIUM delayed-release capsules, and also inactive granules:

- 2.5 mg esomeprazole (equivalent to 2.8 mg esomeprazole magnesium trihydrate)
- 5 mg esomeprazole (equivalent to 5.6 mg esomeprazole magnesium trihydrate)
- 10 mg esomeprazole (equivalent to 11.1 mg esomeprazole magnesium trihydrate)
- 20 mg esomeprazole (equivalent to 22.3 mg esomeprazole magnesium trihydrate)
- 40 mg esomeprazole (equivalent to 44.5 mg esomeprazole magnesium trihydrate)

The inactive granules are composed of the following ingredients: citric acid, crospovidone, dextrose, hydroxypropyl cellulose, iron oxide, and xanthan gum. 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 belongs to a class of antisecretory compounds, the substituted benzimidazoles, that suppress gastric acid secretion by specific inhibition of the H+/K+ ATPase enzyme system at the secretory surface of the gastric parietal cell. Esomeprazole is protonated and converted in the acidic compartment of the parietal cell forming the active inhibitor, the achiral sulphenamide. Because this enzyme system is regarded as the acid (proton) pump within the gastric mucosa, esomeprazole has been characterized as a gastric acid-pump inhibitor, in that it blocks the final step of acid production. This effect is dose-related and leads to inhibition of both basal and stimulated acid secretion irrespective of the stimulus.

12.2 Pharmacodynamics

Antisecretory Activity

Adults

The effect of esomeprazole on intragastric pH was determined in adult patients with symptomatic GERD in two separate studies. In the first study of 36 patients, NEXIUM 40 mg and 20 mg delayed-release capsules were administered once daily over 5 days as shown in Table 5:

Table 5: Effect of Esomeprazole on Intragastric pH on Day 5 (N=36) Following Once Daily Dosing of NEXIUM Delayed-Release Capsules in Adult Patients with Symptomatic GERD

Parameter	NEXIUM Delayed-Release Capsules	
	40 mg once daily	20 mg once daily
% 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 delayed-release capsules administered once daily over a five-day period was similar to the first study, (% time with pH > 4 was 68% or 16.3 hours).

Pediatrics

In infants (1 to 11 months old, inclusive) with GERD given NEXIUM for delayed-release oral suspension 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.

Serum Gastrin Effects

The effect of esomeprazole on serum gastrin concentrations was evaluated in approximately 2,700 patients in clinical trials of oral esomeprazole for up to 8 weeks and in over 1,300 patients for up to 12 months. The mean fasting gastrin level increased in a dose-related manner. The increase in serum gastrin concentrations 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 *[see Warnings and Precautions (5.11)]*

Enterochromaffin-like (ECL) Cell Effects

Human gastric biopsy specimens have been obtained from more than 3,000 patients (both pediatrics 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 *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*

In over 1,000 patients treated with oral esomeprazole (10 mg, 20 mg or 40 mg/day) for up 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

Esomeprazole had no effect on thyroid function in adults when given NEXIUM 20 mg or 40 mg delayed-release capsules once daily for 4 weeks. Other effects of esomeprazole on the endocrine system were assessed in studies of omeprazole. Oral doses of omeprazole 30 mg or 40 mg once daily 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. showed similar bioavailability after a single dose (40 mg) administration in 94 healthy male and female subjects under fasting conditions. After oral administration, peak plasma levels (C_{max}) of esomeprazole 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 micromol*hr/L on Day 1 to 11.2 micromol*hr/L on Day 5 after 40 mg once daily dosing.

The AUC after administration of a single 40 mg dose of NEXIUM delayed-release capsules is decreased by 43% to 53% after food intake compared to fasting conditions *[see Dosage and Administration (2.3)]*. The pharmacokinetics of esomeprazole in adult patients with symptomatic GERD following repeated once daily administration of 20 mg and 40 mg NEXIUM delayed-release capsules over a period of five days are shown in Table 6:

Table 6: Geometric Mean (95% CI) Pharmacokinetic Parameters of Esomeprazole on Day 5 Following Once Daily Dosing of NEXIUM Delayed-Release Capsules in Adult Patients with Symptomatic GERD

	NEXIUM delayed-release capsules	
Parameter [1] (CV)	**40 mg once daily (n=36)**	**20 mg once daily (n=36)**
AUC (micromol·h/L)	12.6 (42%)	4.2 (59%)
C_{max} (micromol/L)	4.7 (37%)	2.1 (45%)
T_{max} (hours)	1.6	1.6
$t_{1/2}$ (hours)	1.5	1.2

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

Esomeprazole is a time-dependent inhibitor of CYP2C19, resulting in autoinhibition and nonlinear pharmacokinetics. The systemic exposure increases in a more than dose proportional manner after multiple oral doses of esomeprazole. Compared to the first dose, the systemic exposure (C_{max} and $AUC_{0\text{-}24h}$) at steady state following once a day dosing increased by 43% and 90%, respectively, compared to after the first dose for the 20 mg dose and increased by 95% and 159%, respectively, for the 40 mg dose.

Distribution

Esomeprazole is 97% bound to plasma proteins. Plasma protein binding is constant over the concentration range of 2 to 20 micromol/L. The apparent volume of distribution at steady state in healthy subjects 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.

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 Amoxicillin and Clarithromycin

NEXIUM delayed-release capsules 40 mg once daily was given in combination with amoxicillin 1000 mg twice daily and clarithromycin 500 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 combination therapy compared to treatment with NEXIUM alone. The observed increase in esomeprazole exposure during co-administration with amoxicillin and clarithromycin is not expected to be clinically relevant.

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

Specific Populations

Geriatric Patients

The AUC and C_{max} values of esomeprazole were slightly higher (25% and 18%, respectively) in the elderly as compared to younger subjects at steady state. This increase in exposure is not considered clinically relevant.

Pediatric Patients

1 Month to 11 Months of Age

The pharmacokinetic parameters following repeated dose administration of esomeprazole magnesium 1 mg/kg once daily for 7 to 8 days in 1 month to 11-month-old infants with GERD are summarized in Table 7.

Table 7: Summary of Esomeprazole Pharmacokinetic Parameters Following Once Daily Dosing of Oral Esomeprazole Magnesium for 7 to 8 Days in 1 Month to 1 Year Old Infants with GERD

Parameter	Esomeprazole Magnesium 1 mg/kg Orally Once Daily
AUC (micromol·h/L) (n=7)[1]	3.51
$C_{ss,max}$ (micromol/L) (n=15)[1]	0.87
$t_{½}$ (h) (n=8)[1]	0.93
t_{max} (h) (n=15)[2]	3.0

1. Geometric mean
2. Median

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

Apparent clearance (CL/F) increases with age in pediatric patients with GERD from 1 month to 2 years of age.

1 Year to 11 Years of Age

The pharmacokinetics of esomeprazole were studied in pediatric patients with GERD aged 1 year to 11 years. Following once daily dosing with NEXIUM for delayed-release oral suspension for 5 days, the total exposure (AUC) for the 10 mg dosage in patients aged 6 years to 11 years was similar to that seen with the 20 mg dosage in adults and adolescents aged 12 years to 17 years. The total exposure for the 10 mg dosage in patients aged 1 year to 5 years was approximately 30% higher than the 10 mg dosage in patients aged 6 years to 11 years. The total exposure for the 20 mg dosage in patients aged 6 years to 11 years was higher than that observed with the 20 mg dosage in patients aged 12 years to 17 years and adults, but lower than that observed with the 40 mg dosage in 12 to 17 year-olds and adults. See Table 8.

Table 8: Summary of Esomeprazole Pharmacokinetic Parameters Following Once Daily Dosing of NEXIUM for Delayed-Release Oral Suspension for 5 Days in 1 Year to 11 Year Old Patients with GERD

Parameter	NEXIUM For Delayed-Release Oral Suspension		
	1 Year to 5 Years	6 Years to 11 Years	
	10 mg once daily (N=8)	10 mg once daily (N=7)	20 mg once daily (N=6)
AUC (micromol·h/L)[1]	4.83	3.70	6.28
C_{max} (micromol/L)[1]	2.98	1.77	3.73
t_{max} (h)[2]	1.44	1.79	1.75
$t_{½\lambda z}$ (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 Years 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 9.

Table 9: Comparison of Esomeprazole Pharmacokinetic Parameters Following Once Daily Dosing of NEXIUM Delayed-Release Capsules in Pediatric Patients 12 Years to 17 Years with GERD and Adults with Symptomatic GERD[1]

Parameter	NEXIUM Delayed-Release Capsules			
	12 Years to 17 Years (N=28)		Adults (N=36)	
	20 mg once daily for 8 days	40 mg once daily for 8 days	20 mg once daily for 5 days	40 mg once daily for 5 days
AUC (micromol·h/L)	3.65	13.86	4.2	12.6
C_{max} (micromol/L)	1.45	5.13	2.1	4.7
t_{max} (h)	2.00	1.75	1.6	1.6
$t_{½\lambda z}$ (h)	0.82	1.22	1.2	1.5
Data presented are geometric means for AUC, C_{max} and $t_{½\lambda z}$, and median value for t_{max}.				

1. Data obtained from two independent studies

Male and Female Patients

The AUC and C_{max} values of esomeprazole were slightly higher (13%) in females than in males at steady state when dosed orally. This increase in exposure is not considered clinically relevant.

Patients with Renal Impairment

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

Patients with Hepatic Impairment

The steady state pharmacokinetics of esomeprazole obtained after administration of NEXIUM delayed-release capsules 40 mg orally once daily to patients with mild (Child-Pugh Class A, n=4), moderate (Child-Pugh Class B, n=4), and severe (Child-Pugh Class C, n=4) hepatic impairment were compared to those obtained in 36 male and female GERD patients

with normal liver function. In patients with mild and moderate hepatic impairment, the AUCs were within the range that could be expected in patients with normal liver function. In patients with severe hepatic impairment the AUCs were 2 to 3 times higher than in the patients with normal liver function *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Drug Interaction Studies

Effect of Esomeprazole/Omeprazole on Other Drugs

In vitro and *in vivo* studies have shown that esomeprazole is not likely to inhibit CYPs 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1 and 3A4.

Antiretrovirals
For some antiretroviral drugs, such as rilpivirine, atazanavir and nelfinavir, decreased serum concentrations have been reported when given together with omeprazole *[see Drug Interactions (7)]*.

Rilpivirine:
Following multiple doses of rilpivirine (150 mg, daily) and omeprazole (20 mg, daily), AUC was decreased by 40%, C_{max} by 40%, and C_{min} by 33% for rilpivirine *[see Contraindications (4)]*.

Nelfinavir:
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.

Atazanavir:
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%.

Saquinavir:
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. The AUC was increased by 82%, C_{max} by 75%, and C_{min} by 106%. The mechanism behind this interaction is not fully elucidated.

Clopidogrel
In a crossover study, healthy subjects were administered clopidogrel (300 mg loading dose followed by 75 mg per day as the maintenance dosage for 28 days) alone and with esomeprazole (40 mg orally once daily at the same time as clopidogrel) for 29 days. Exposure to the active metabolite of clopidogrel was reduced by 35% to 40% over this time period when clopidogrel and esomeprazole were administered together. 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 *[see Warnings and Precautions (5.7) and Drug Interactions (7)]*.

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 *[see Drug Interactions (7)]*.

Cilostazol
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. The C_{max} and AUC of one of the active metabolites, 3,4-dihydro-cilostazol, which has 4 to 7 times the activity of cilostazol, were increased by 29% and 69%, respectively. Co-administration of cilostazol with omeprazole is expected to increase concentrations of cilostazol and the above mentioned active metabolite *[see Drug Interactions (7)]*.

Diazepam
Co-administration of esomeprazole 30 mg and diazepam, a CYP2C19 substrate, resulted in a 45% decrease in clearance of diazepam. Increased plasma levels of diazepam were observed 12 hours after dosing and onwards. However, at that time, the plasma levels of diazepam were below the therapeutic interval, and thus this interaction is unlikely to be of clinical relevance.

Digoxin
Concomitant administration of omeprazole 20 mg once daily and digoxin in healthy subjects increased the bioavailability of digoxin by 10% (30% in two subjects) *[see Drug Interactions (7)]*.

Other Drugs
Concomitant administration of esomeprazole and either naproxen (non-selective NSAID) did not identify any clinically relevant changes in the pharmacokinetic profiles of these NSAIDs.

Effect of Other Drugs on Esomeprazole/Omeprazole

St. John's Wort
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 metabolizers (C_{max} and AUC both decreased by 38%) and extensive metabolizers (C_{max} and AUC decreased by 50% and 44%, respectively) *[see Drug Interactions (7)]*.

Voriconazole
Concomitant administration of omeprazole and voriconazole (a combined inhibitor of CYP2C19 and CYP3A4) resulted in more than doubling of the omeprazole exposure. When voriconazole (400 mg every 12 hours for one day, followed by 200 mg once daily for 6 days) was given with omeprazole (40 mg once daily for 7 days) to healthy subjects, the steady-state C_{max} and AUC_{0-24} of omeprazole significantly increased: an average of 2 times (90% CI: 1.8, 2.6) and 4 times (90% CI: 3.3, 4.4), respectively, as compared to when omeprazole was given without voriconazole *[see Drug Interactions (7)]*.

Other Drugs
Co-administration of esomeprazole with oral contraceptives, diazepam, phenytoin, quinidine, naproxen (non-selective NSAID) did not seem to change the pharmacokinetic profile of esomeprazole.

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 Table 10:

Table 10: Clarithromycin Susceptibility Test Results and Clinical/Bacteriological Outcomes[1] for Triple Therapy (NEXIUM Delayed-Release Capsules 40 mg once daily, Amoxicillin 1000 mg twice daily and Clarithromycin 500 mg twice daily for 10 days)

Clarithromycin Pretreatment Results		*H. pylori* negative (Eradicated)	*H. pylori* 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 triple therapy with NEXIUM, amoxicillin and clarithromycin 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 patients treated with NEXIUM, amoxicillin and clarithromycin in clinical trials, 83% (176/212) of the patients 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*, 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* 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 PPIs may lead to slightly increased risk of gastrointestinal infections such as *Salmonella* and *Campylobacter* and possibly *Clostridium difficile* in hospitalized patients.

12.5 Pharmacogenomics

CYP2C19, a polymorphic enzyme, is involved in the metabolism of esomeprazole. The CYP2C19*1 allele is fully functional while the CYP2C19*2 and *3 alleles are nonfunctional. There are other alleles associated with no or reduced enzymatic function. Patients carrying two fully functional alleles are extensive metabolizers and those carrying two loss-of-function alleles are poor metabolizers. The systemic exposure to esomeprazole varies with a patient's metabolism status: poor metabolizers > intermediate metabolizers > extensive metabolizers. Approximately 3% of Caucasians and 15 to 20% of Asians are CYP2C19 poor metabolizers.

Systemic esomeprazole exposures were modestly higher (approximately 17%) in CYP2C19 intermediate metabolizers (IM; n=6) compared to extensive metabolizers (EM; n=17) of CYP2C19. Similar pharmacokinetic differences were noted across these genotypes in a study of Chinese healthy subjects that included 7 EMs and 11 IMs. There is very limited pharmacokinetic information for poor metabolizers (PM) from these studies.

At steady state following once daily administration of esomeprazole 40 mg, the ratio of AUC in poor metabolizers to AUC in the rest of the population (EMs) is approximately 1.5. This change in exposure is not considered clinically meaningful.

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 EE in Adults

The healing rates of NEXIUM delayed-release capsules 40 mg, NEXIUM delayed-release capsules 20 mg, and omeprazole delayed-release capsules 20 mg (the approved dose for this indication) once daily were evaluated in adult patients with endoscopically diagnosed EE in four multicenter, double-blind, randomized studies. The healing rates at Weeks 4 and 8 were evaluated and are shown in Table 11:

Table 11: EE Healing Rate (Life-Table Analysis) in Adults with EE Treated with NEXIUM Delayed-Release Capsules or Omeprazole Delayed-Release Capsules Once Daily in Four Clinical Studies

Study	No. of Patients	Treatment Group	EE Healing Rates		Significance Level[1]
			Week 4	Week 8	
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%	

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

1. log-rank test vs. omeprazole 20 mg

In these same studies of patients with EE, sustained heartburn resolution and time to sustained heartburn resolution were evaluated and are shown in Table 12:

Table 12: Sustained Resolution[1] of Heartburn in Adults with EE Treated with NEXIUM Delayed-Release Capsules or Omeprazole Delayed-Release Capsules Once Daily in Four Clinical Studies

Study	No. of Patients	Treatment Group	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 EE.

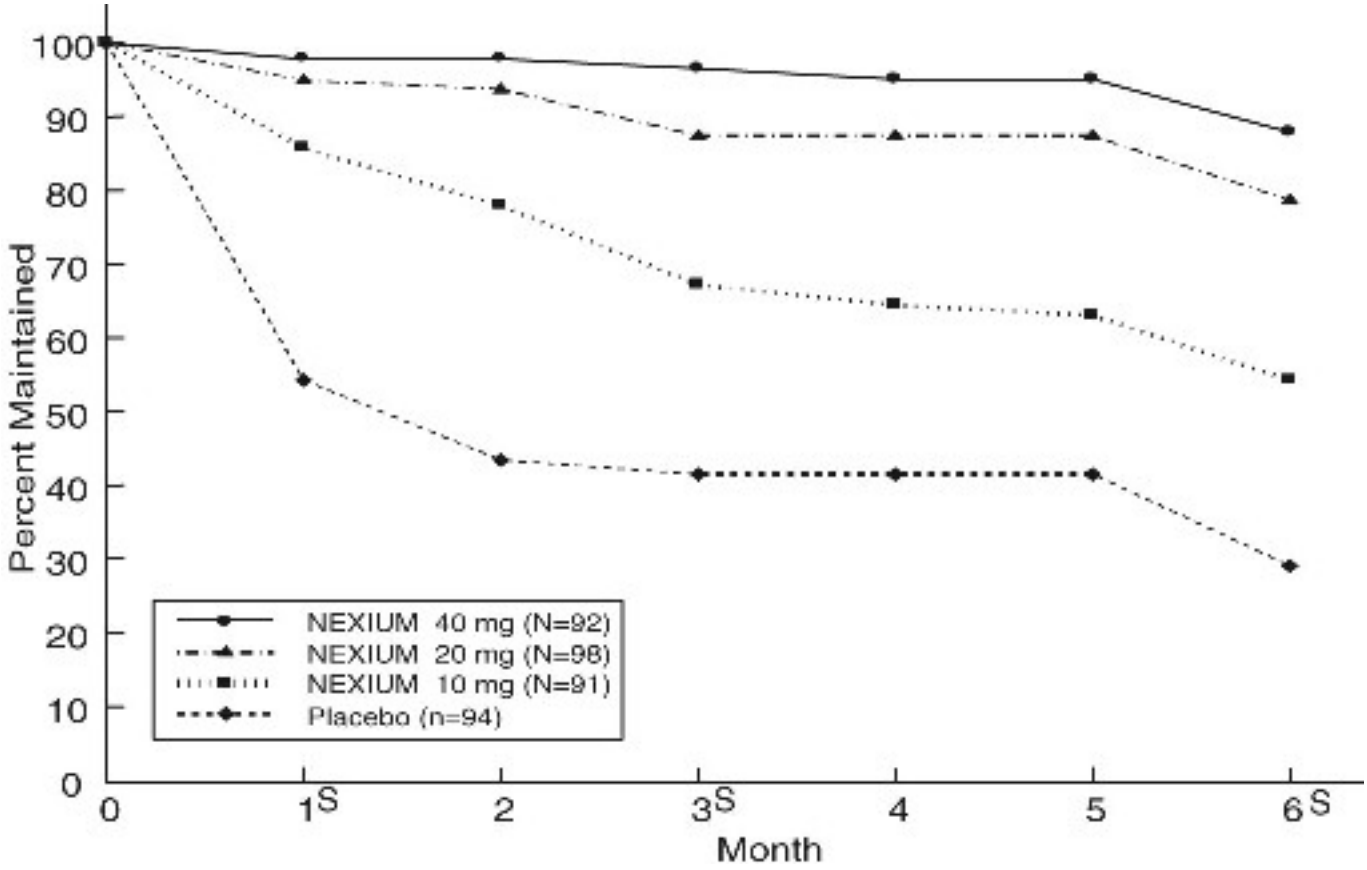
14.2 Maintenance of Healing of EE in Adults

Two multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled 4-arm studies were conducted in adult patients with endoscopically confirmed, healed EE to evaluate NEXIUM delayed-release capsules 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. NEXIUM 40 mg once daily is not a recommended regimen for the maintenance of healing of EE in adults.

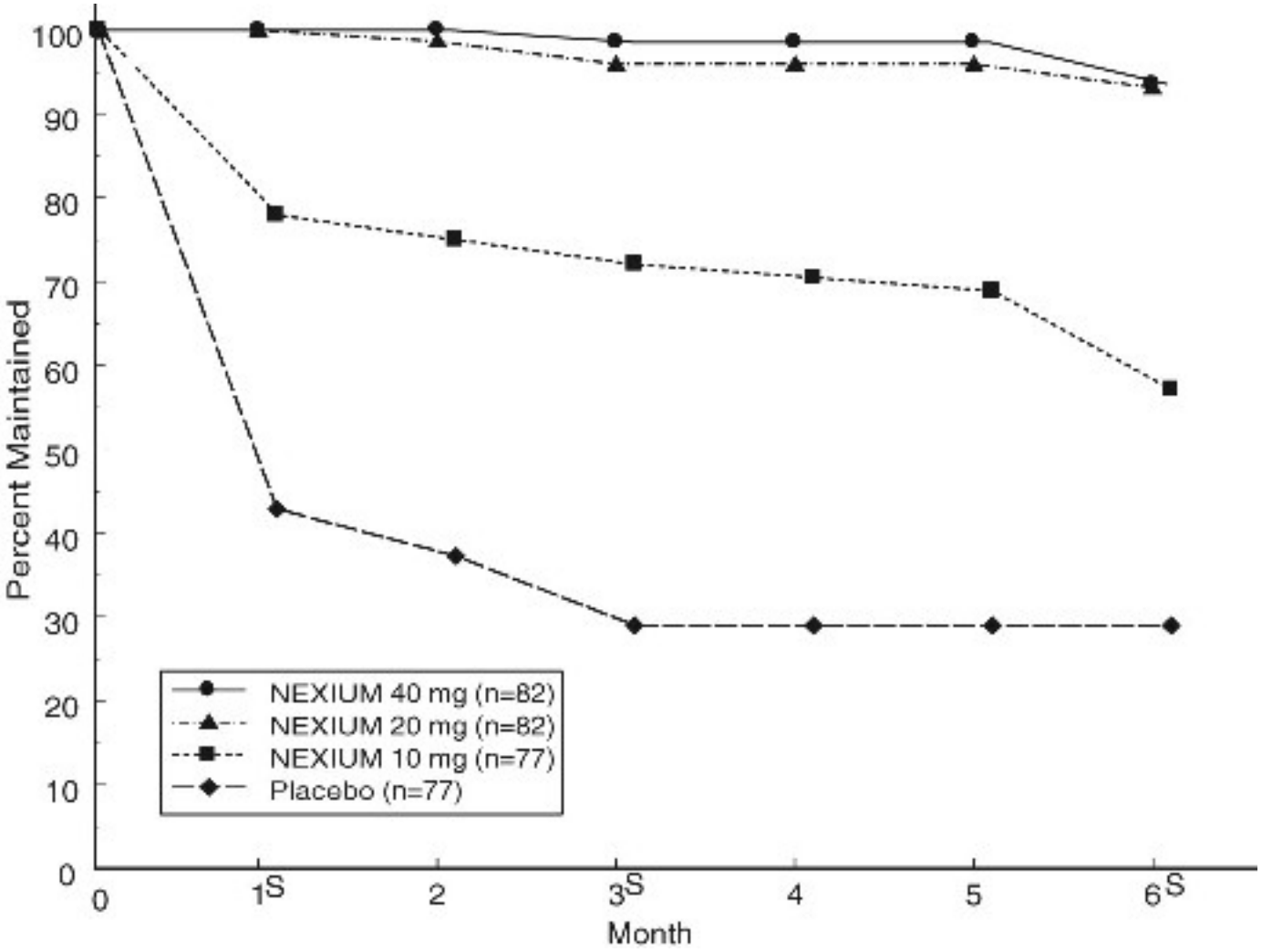
The percentages of patients that maintained healing of EE at the various time points are shown in the Figures 2 and 3:

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



s= scheduled visit

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



s= scheduled visit

Patients remained in remission significantly longer and the number of recurrences of EE 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 EE was 93.7% for six months and 89.4% for one year.

14.3 Symptomatic GERD in Adults

Two multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies were conducted in a total of 717 adult patients comparing four weeks of treatment with NEXIUM delayed-release capsules 20 mg or 40 mg once daily versus placebo for resolution of GERD symptoms. Patients had at least a 6-month history of heartburn episodes, no EE 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. NEXIUM 40 mg once daily is not a recommended regimen for the treatment of symptomatic GERD in adults.

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)

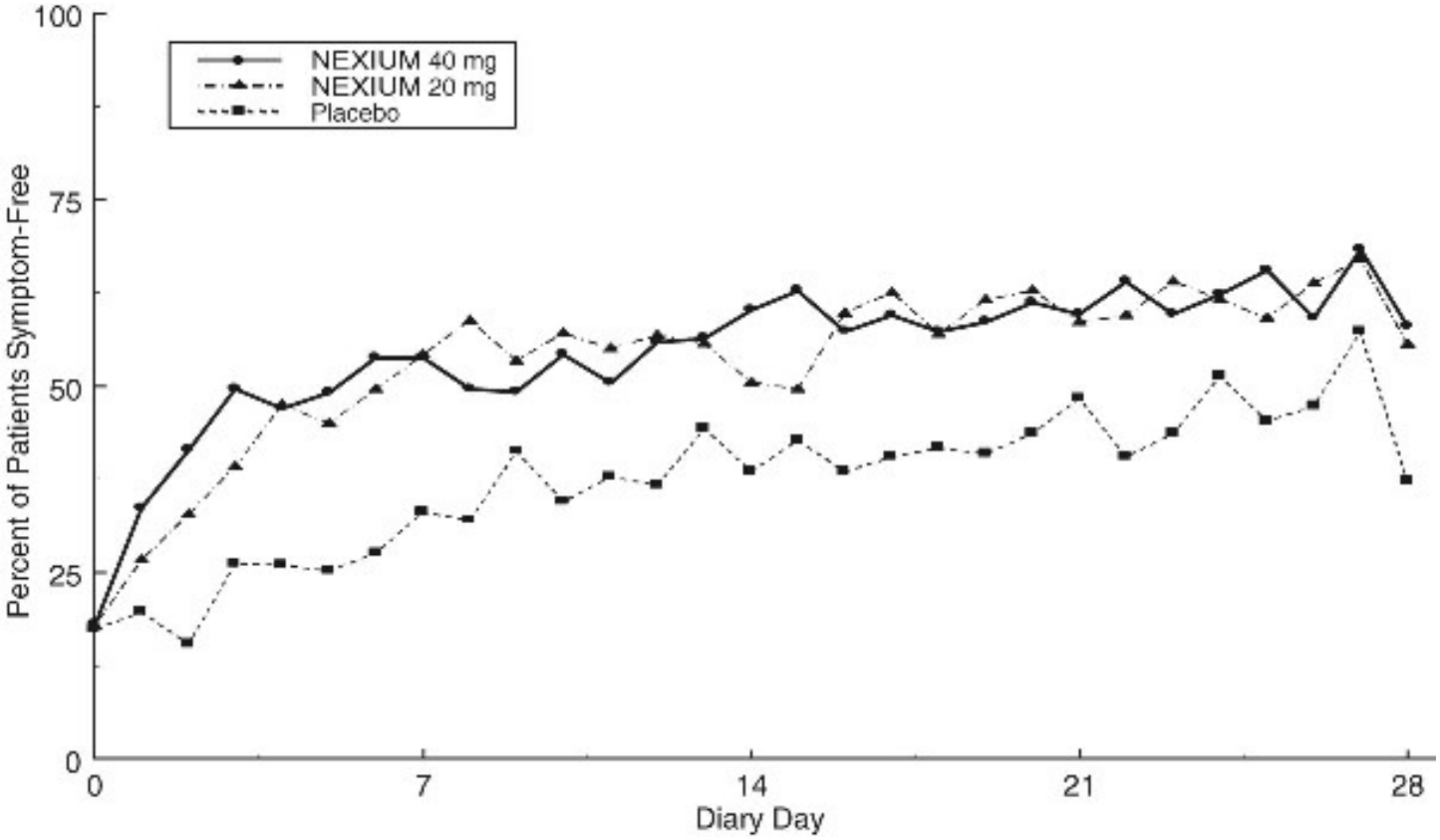
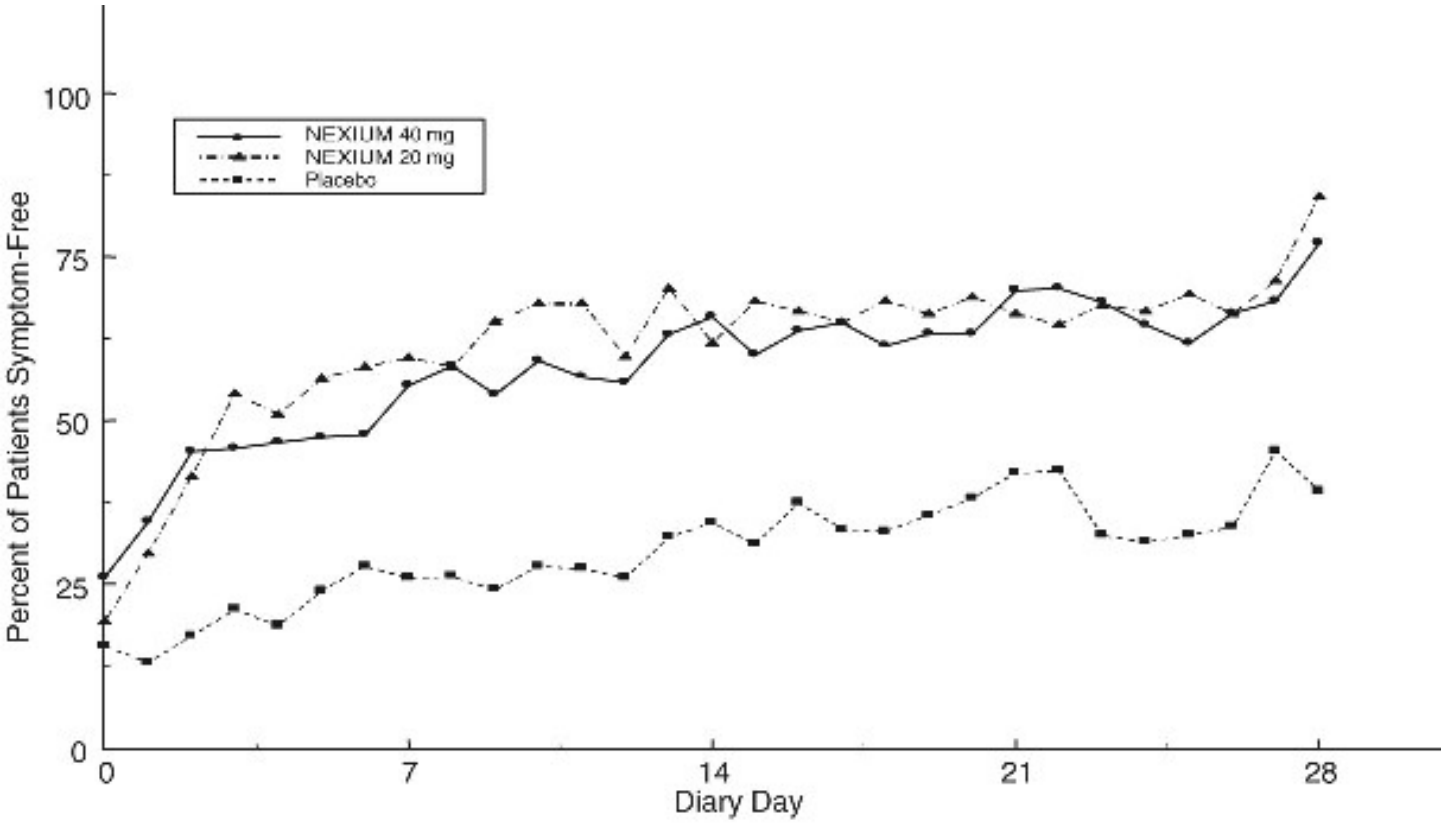


Figure 5: Percent of Patients Symptom-Free of Heartburn by Day (Study 226)



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.

14.4 Pediatric GERD

1 Year to 11 Years of Age

In a multicenter, parallel-group study, 109 pediatric patients with a history of endoscopically-proven GERD (1 year to 11 years of age; 53 female; 89 Caucasian, 19 Black, 1 Other) were treated with NEXIUM for delayed-release oral suspension 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 for delayed-release oral suspension 5 mg or 10 mg
- weight ≥ 20 kg: once daily treatment with NEXIUM for delayed-release oral suspension 10 mg or 20 mg

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

Of the 109 patients, 53 had EE 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 EE prior to treatment, and the trial did not include a concomitant control.

12 Years 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 NEXIUM delayed-release capsules 20 mg or 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 EE.

14.5 Risk Reduction of NSAID-Associated Gastric Ulcer

Two multicenter, double-blind, placebo-controlled studies were conducted in adult 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 years) with 71% female, 29% male; 83% Caucasian, 5% Black, 4% Asian, and 8% 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 (at least 60 years) and/or history of a documented gastric or duodenal ulcer within the past 5 years. Patients receiving NSAIDs and treated with NEXIUM delayed-release capsules 20 mg or 40 mg once daily experienced significant reduction in gastric ulcer occurrences relative to placebo treatment at 26 weeks. See Table 13. No additional benefit was seen with NEXIUM 40 mg over NEXIUM 20 mg. NEXIUM 40 mg once daily is not a recommended regimen for the risk reduction of NSAID-associated gastric ulcer in adults. These studies did not demonstrate significant reduction in the development of NSAID-associated duodenal ulcer due to the low incidence.

Table 13: Cumulative Percentage of Patients at Least 60 Years of Age Taking NSAIDS Without Gastric Ulcers at 26 Weeks in Two Randomized Placebo-Controlled Studies

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 ($p<0.01$).

14.6 *H. pylori* Eradication in Adult Patients with Duodenal Ulcer Disease

Two multicenter, randomized, double-blind studies were conducted in adult patients using a 10-day treatment regimen of triple therapy (NEXIUM, amoxicillin and clarithromycin). The first study (191) compared NEXIUM delayed-release capsules 40 mg once daily in combination with amoxicillin 1000 mg twice daily and clarithromycin 500 mg twice daily to NEXIUM delayed-release capsules 40 mg once daily plus clarithromycin 500 mg twice daily. The second study (193) compared NEXIUM delayed-release capsules 40 mg once daily in combination with amoxicillin 1000 mg twice daily and clarithromycin 500 mg twice daily to NEXIUM delayed-release capsules 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, amoxicillin and clarithromycin group than in the NEXIUM and clarithromycin group or the NEXIUM alone group. The results are shown in Table 14:

Table 14: *H. pylori* Eradication Rates at 4 Weeks after 10 Day Treatment Regimen % of Adult Patients Cured [95% Confidence Interval] (Number of Patients)

Study	Treatment Group	Per-Protocol[1]	Intent-to-Treat[2]
191	NEXIUM, amoxicillin and clarithromycin	84%[3] [78, 89] (n=196)	77%[3] [71, 82] (n=233)
	NEXIUM and clarithromycin	55% [48, 62] (n=187)	52% [45, 59] (n=215)
193	NEXIUM, 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, amoxicillin and clarithromycin group was 75% (n=156) and 57% (n=60) respectively, in the 191 and 193 studies (per-protocol analysis).

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

In a multicenter, open-label dose-escalation study of 21 adult patients (15 males and 6 females, 18 Caucasian and 3 Black, mean age of 56 years) with pathological hypersecretory conditions, such as Zollinger-Ellison Syndrome, NEXIUM significantly inhibited gastric acid secretion. The initial dosage of NEXIUM delayed-release capsules was 40 mg twice daily in 19 patients and 80 mg twice daily in 2 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 NEXIUM 40 mg twice daily, 13 (72%) had their BAO controlled with the original dosing regimen at the final visit. See Table 15.

Table 15: Adequate Acid Suppression at Final Visit by Dosage Regimen in Adult Patients with Pathological Hypersecretory Conditions

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 esomeprazole, 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

NEXIUM Delayed-Release Capsules, 40 mg esomeprazole, 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

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 esomeprazole packets
NDC 0186-4050-01 unit dose packages of 30: 5 mg esomeprazole packets
NDC 0186-4010-01 unit dose packages of 30: 10 mg esomeprazole packets
NDC 0186-4020-01 unit dose packages of 30: 20 mg esomeprazole packets
NDC 0186-4040-01 unit dose packages of 30: 40 mg esomeprazole 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 and Instructions for Use).

Acute Tubulointerstitial Nephritis
Advise the patient or caregiver to call the patient's healthcare provider immediately if they experience signs and/or symptoms associated with suspected acute TIN *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Clostridium difficile-Associated Diarrhea
Advise the patient or caregiver to immediately call the patient's healthcare provider if they experience diarrhea that does not improve *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Bone Fracture
Advise the patient or caregiver to report any fractures, especially of the hip, wrist or spine, to the patient's healthcare provider *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Severe Cutaneous Adverse Reactions
Advise the patient or caregiver to discontinue NEXIUM and immediately call the patient's healthcare provider for at first appearance of a severe cutaneous adverse reaction or other sign of hypersensitivity signs or symptoms associated with Severe Cutaneous Adverse Reactions *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Cutaneous and Systemic Lupus Erythematosus
Advise the patient or caregiver to immediately call the patient's healthcare provider for any new or worsening of symptoms associated with cutaneous or systemic lupus erythematosus *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Cyanocobalamin (Vitamin B-12) Deficiency

Advise the patient or caregiver to report any clinical symptoms that may be associated with cyanocobalamin deficiency to the patient's healthcare provider if they have been receiving NEXIUM for longer than 3 years *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Hypomagnesemia and Mineral Metabolism

Advise the patient or caregiver to report any clinical symptoms that may be associated with hypomagnesemia, hypocalcemia, and/or hypokalemia to the patient's healthcare provider, if they have been receiving NEXIUM for at least 3 months *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

Drug Interactions

Advise the patient or caregiver to report to their healthcare provider if starting treatment with rilpivirine-containing products, clopidogrel, St. John's Wort or rifampin; or, if they take high-dose methotrexate *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.7,5.10,5.12)]*.

Administration

- Take NEXIUM delayed-release capsules and NEXIUM for delayed-release oral suspension at least one hour before meals.
- Antacids may be used concomitantly with NEXIUM.
- Swallow NEXIUM delayed-release capsules whole; do not chew or crush the capsules.
- For patients who have difficulty swallowing capsules, NEXIUM delayed-release capsules can be opened, and the contents sprinkled on applesauce. Use with other foods is not recommended.
    1. Add one tablespoon of applesauce to an empty bowl. The applesauce used should not be hot and should be soft enough to be swallowed without chewing.
    2. Open the NEXIUM delayed-release capsule and carefully empty the granules inside the capsule onto the applesauce.
    3. Mix the granules with the applesauce.
    4. Administer the mixture immediately. Do not chew or crush the granules.
    5. Discard any remaining mixture. Do not store the mixture for future use.
- NEXIUM delayed-release capsules can also be administered via a nasogastric tube, as described in the *Instructions for Use*.
- Administer NEXIUM for delayed-release oral suspension orally or via a nasogastric or gastric tube, as described in the *Instructions for Use.*

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 2022

MEDICATION GUIDE

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

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

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 tubulointerstitial nephritis)**. Some people who take proton pump inhibitor (PPI) medicines, including NEXIUM, may develop a kidney problem called acute tubulointerstitial nephritis that can happen at any time during treatment with NEXIUM. Call your doctor right away if you have a decrease in the amount that you urinate or if you have blood in your urine.
- **Diarrhea caused by an infection (*Clostridium difficile*) in your intestines**. Call your doctor right away if you have watery stools or stomach pain that does not go away. You may or may not have a fever.
- **Bone fractures (hip, wrist, or spine)**. Bone fractures in the hip, wrist, or spine may happen in people who take multiple daily doses of PPI medicines and for a long period of time (a year or longer). Tell your doctor if you have a bone fracture, especially in the hip, wrist, or spine.
- **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.

Talk to your doctor about your risk of these serious side effects.

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

What is NEXIUM?

A prescription medicine called a proton pump inhibitor (PPI) used to reduce the amount of acid in your stomach.

NEXIUM is used in adults for:

- 4 to 8 weeks for the healing and symptom relief of acid-related damage to the esophagus (erosive esophagitis or EE). Your doctor may prescribe another 4-8 weeks of NEXIUM in patients whose EE does not heal.
- maintaining healing of EE.
- 4-8 weeks to treat heartburn and other symptoms that happen with gastroesophageal reflux disease (GERD).
- up to 6 months to reduce the risk of stomach ulcers in some people taking pain medicines called non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).
- treating patients with a stomach infection (*Helicobacter pylori*) and a stomach ulcer, along with the antibiotics amoxicillin and clarithromycin.
- 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.

NEXIUM is used in children and adolescents 12 to 17 years of age for:

- 4 to 8 weeks to heal EE.
- 4 weeks to treat heartburn and other symptoms that happen with GERD.

NEXIUM is used in children 1 to 11 years of age for:

- 8 weeks to heal EE.
- up to 8 weeks to treat heartburn and other symptoms that happen with GERD.

NEXIUM is used in children 1 month to less than 1 year of age to treat GERD with EE for up to 6 weeks.

It is not known if NEXIUM is safe and effective in children under 1 month of age for the treatment of GERD with EE.

It is not known if NEXIUM is safe and effective in children less than 1 year of age for the treatment of GERD symptoms.

It is not known if NEXIUM is safe and effective in children to reduce the risk of stomach ulcers in children who take medicines called NSAIDs, to treat *Helicobacter pylori* stomach infection to lower the risk of a stomach ulcer returning, and to treat conditions where your stomach makes too much acid.

Do not take NEXIUM if you are:

- allergic to esomeprazole magnesium, any other PPI medicine, or any of the ingredients in NEXIUM. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in NEXIUM.
  Tell your doctor right away or get emergency medical help if you get any of the following symptoms of an allergic reaction with NEXIUM:
  - rash
  - face swelling
  - throat tightness
  - difficulty breathing

- taking a medicine that contains rilpivirine (EDURANT, COMPLERA, ODEFSEY) used to treat HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus).

Before taking NEXIUM, tell your doctor about all of your medical conditions, including if you:

- have low magnesium levels, low calcium levels and low potassium levels in your blood.
- have liver problems.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if NEXIUM will 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 over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

Especially tell your doctor if you take: clopidogrel (Plavix), methotrexate (Otrxup, Rasuvo, Trexall, XATMEP), digoxin (LANOXIN), rilpivirine (EDURANT), St. John's Wort (Hypericum perforatum), or rifampin (Rimactane, Rifater, Rifamate).

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.
- Antacids may be taken with NEXIUM.
- Swallow NEXIUM capsules whole. **Never chew or crush NEXIUM.**
- If you have difficulty swallowing NEXIUM capsules, you may open the capsule and empty the granules into 1 tablespoon of applesauce. The applesauce used should not be hot and should be soft enough to swallow without chewing. Do not mix the NEXIUM granules with any other food.
- Do not crush or chew the granules. Be sure to swallow the applesauce right away. Throw away any remaining mixture. 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 at 1-800-222-1222, 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?"**
- **Low vitamin B-12 levels in your body** can happen in people who have taken NEXIUM for a long time (more than 3 years). Tell your doctor if you have symptoms of low vitamin B-12 levels, including shortness of breath, lightheadedness, irregular heartbeat, muscle weakness, pale skin, feeling tired, mood changes, and tingling or numbness in the arms and legs.
- **Low magnesium levels in your body** can happen in people who have taken NEXIUM for at least 3 months. Tell your doctor right away if you have symptoms of low magnesium levels, including seizures, dizziness, irregular heartbeat, jitteriness, muscle aches or weakness, and spasms of hands, feet or voice.
- **Stomach growths (fundic gland polyps).** People who take PPI medicines for a long time have an increased risk of developing a certain type of stomach growths called fundic gland polyps, especially after taking PPI medicines for more than 1 year.
- **Severe skin reactions.** NEXIUM can cause rare but severe skin reactions that may affect any part of your body. These serious skin reactions may need to be treated in a hospital and may be life threatening:
  - Skin rash which may have blistering, peeling or bleeding on any part of your skin (including your lips, eyes, mouth, nose, genitals, hands or feet).
  - You may also have fever, chills, body aches, shortness of breath, or enlarged lymph nodes.

  Stop taking NEXIUM and call your doctor right away. These symptoms may be the first sign of a severe skin reaction.

The most common side effects of NEXIUM include:

- headache
- diarrhea
- nausea
- gas
- stomach (abdominal) pain
- constipation
- dry mouth

These are not all the possible side effects of 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 the safe and effective use of 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.

You can ask your pharmacist or doctor for information about NEXIUM that is written for health professionals.

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.

AstraZeneca Pharmaceuticals LP

Wilmington, DE 19850

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

©2020 AstraZeneca Pharmaceuticals LP. All rights reserved

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

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: March 2022

Instructions for Use
NEXIUM ® (nex-e-um)
(esomeprazole magnesium)
for delayed-release oral suspension

Taking NEXIUM in water:

- NEXIUM for delayed-release oral suspension comes in foil packets containing 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, or 40 mg of NEXIUM.
- 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. 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. 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 the mixture for 2 to 3 minutes to thicken.
- Stir and drink the mixture within 30 minutes. If not used within 30 minutes, throw away this dose and mix a new dose.
- If any medicine remains in the container after drinking, add more water, stir, and drink right away.
- For young children, you can give the dose with an oral syringe. Rinse the oral syringe with water after each use.

Giving NEXIUM with water through a nasogastric tube (NG tube) or gastric tube

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.
- Do not give the granules if they have dissolved or have broken into pieces.
- Attach the syringe to the NG tube. Give the medicine right away 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 of NEXIUM.
- 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. 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. Add the contents of a foil packet containing the dose prescribed by your doctor.
- Shake the syringe well for 15 seconds 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 Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Wilmington, DE 19850
Revised 08/2021

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

©2020 AstraZeneca Pharmaceuticals LP. All rights reserved

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Nexium 20 mg gastro-resistant tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

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

Excipient(s) with known effect

Each gastro-resistant tablet contains 28 mg sucrose

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Gastro-resistant tablet

A light-pink, oblong, biconvex, film-coated tablet engraved 20 mg on one side and $\overset{A}{EH}$ 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.

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.

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.

Serious cutaneous adverse reactions (SCARs)
Serious cutaneous adverse reactions (SCARs) such as erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), which can be life-threatening, have been reported very rarely in association with esomeprazole treatment.

Patients should be advised of the signs and symptoms of the severe skin reaction EM/SJS/TEN/DRESS and should seek medical advice from their physician immediately when observing any indicative signs or symptoms.

Esomeprazole should be discontinued immediately upon signs and symptoms of severe skin reactions and additional medical care/close monitoring should be provided as needed.

Re-challenge should not be undertaken in patients with EM/SJS/TEN/DRESS.

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.

Sodium content
This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

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 CYP2C19.

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 CYP3A4 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).

Breast-feeding
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 breast-feeding.

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 ≥1/100 to <1/10; uncommon ≥1/1,000 to <1/100; rare ≥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

System Organ Class	Frequency	Undesirable Effect
	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), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)

System Organ Class	Frequency	Undesirable Effect
	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 Yellow Card Scheme Website: www.mhra.gov.uk/yellowcard or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store.

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 ±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,
hyprolose,
hypromellose,
iron oxide (reddish-brown and yellow) (E 172),
magnesium stearate,
methacrylic acid ethyl acrylate copolymer (1:1) 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.

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.

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

AstraZeneca UK Limited,
600 Capability Green
Luton, LU1 3LU, UK.

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PL 17901/0068

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 10 March 2005
Date of latest renewal: 10 March 2010

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

22 February 2023

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 adolescents 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 clartithromycin 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).

Serious cutaneous adverse reactions (SCARs)
Serious cutaneous adverse reactions (SCARs) such as erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), which can be life-threatening, have been reported very rarely in association with esomeprazole treatment.

Patients should be advised of the signs and symptoms of the severe skin reaction EM/SJS/TEN/DRESS and should seek medical advice from their physician immediately when observing any indicative signs or symptoms.

Esomeprazole should be discontinued immediately upon signs and symptoms of severe skin reactions and additional medical care/close monitoring should be provided as needed.

Re-challenge should not be undertaken in patients with EM/SJS/TEN/DRESS.

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 CYP2C19.

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.

<u>Effects of other medicinal products on the pharmacokinetics of esomeprazole</u>

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 AUCt 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/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).

Breast-feeding
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 breast-feeding.

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 ≥1/100 to <1/10; uncommon ≥1/1,000 to <1/100; rare ≥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), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)
	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 Yellow Card Scheme website: www.mhra.gov.uk/yellowcard or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store.

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 multicentre, 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 characterised 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-esophageal 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±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 disposal and other handling

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

AstraZeneca UK Limited
Horizon Place, 600 Capability Green,
Luton, Bedfordshire, LU1 3LU
United Kingdom

8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PL 17901/0253

9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 28 July 2008
Date of latest renewal: 10 March 2010

10 DATE OF REVISION OF THE TEXT

17 December 2021

AstraZeneca

CDS

Drug Substance	Esomeprazole magnesium
Date	[redacted] 20[redacted]
Supersedes	[redacted], 20[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

[redacted].

P2～P20は新薬承認情報提供時に非公表のため削除とした

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：■

1.7　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。

目次

標題ページ..... 1
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

1.7.1　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一覧を表 1 に示す。

表 1　　同種同効品一覧

販売名	ネキシウムカプセル 10mg ネキシウムカプセル 20mg ネキシウム懸濁用顆粒分包 10mg ネキシウム懸濁用顆粒分包 20mg	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 タケプロン静注用 30mg
一般名	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
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
効能又は効果	＜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 ＜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	＜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	＜タケプロンカプセル 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 ＜タケプロンカプセル 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 ＜タケプロン 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 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 ＜タケプロン 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

表 1　　同種同効品一覧

販売名	ネキシウムカプセル 10mg ネキシウムカプセル 20mg ネキシウム懸濁用顆粒分包 10mg ネキシウム懸濁用顆粒分包 20mg	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 タケプロン静注用 30mg
	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 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		○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 ＜タケプロン静注用 30mg＞ 経口投与不可能な下記の疾患 出血を伴う胃潰瘍、十二指腸潰瘍、急性ストレス潰瘍及び急性胃粘膜病変
添付文書改訂日	2024 年 5 月（医薬品部会資料提出時）	＜パリエット錠 5mg、同 10mg＞ 2020 年 6 月 ＜パリエット錠 20mg＞ 2019 年 8 月	2023 年 10 月

最新の添付文書を参照すること

2020年 6 月改訂（第 2 版、再審査結果）
2019年 8 月改訂（第 1 版）

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
872329

	錠 5 mg	錠10mg
承認番号	22600AMX01382000	20900AMZ00603000
販売開始	2015年 2 月	1997年12月

プロトンポンプ阻害剤
ラベプラゾールナトリウム製剤

処方箋医薬品注）

パリエット®錠5mg
パリエット®錠10mg

Pariet® tablets

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 アタザナビル硫酸塩、リルピビリン塩酸塩を投与中の患者［10.1 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	パリエット錠5mg	パリエット錠10mg
有効成分	1錠中ラベプラゾールナトリウム5mg	1錠中ラベプラゾールナトリウム10mg
添加剤	エチルセルロース、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、カルメロースカルシウム、グリセリン脂肪酸エステル、酸化チタン、酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、D-マンニトール	

3.2 製剤の性状

販売名		パリエット錠5mg		パリエット錠10mg	
剤形		フィルムコーティング錠（腸溶錠）			
識別コード		∈パリエット5		∈パリエット10	
外形	表		直径（mm）5.4 質量（mg）67 厚さ（mm）2.7		直径（mm）6.7 質量（mg）132 厚さ（mm）3.6
	裏				
	側面				
色		淡黄色		淡黄色	

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉
5.1 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）。
〈非びらん性胃食道逆流症〉
5.2 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。
〈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〉
5.3 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。
〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉
5.4 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。
5.5 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。
5.6 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。
5.7 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。

6. 用法及び用量

〈胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群〉
通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mgを1日1回経口投与するが、病状により1回20mgを1日1回経口投与することができる。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。
〈逆流性食道炎〉
・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1日1回経口投与することができる。なお、通常、8週間までの投与とする。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合、1回10mg又は1回20mgを1日2回、さらに8週間経口投与することができる。ただし、1回20mg1日2回投与は重度の粘膜傷害を有する場合に限る。
・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、効果不十分の場合は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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群〉
7.1 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。

〈逆流性食道炎〉

7.2 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［17.1.1 参照］。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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。

〈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〉

8.2 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。

〈逆流性食道炎の維持療法〉

8.3 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。

〈非びらん性胃食道逆流症〉

8.4 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.3 肝機能障害患者

肝硬変患者で肝性脳症の報告がある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット経口400mg/kg、ウサギ静注30mg/kg）で胎児毒性（ラットで化骨遅延、ウサギで体重の低下、化骨遅延）が報告されている。また、ラットにラベプラゾールナトリウム（25mg/kg/日）、アモキシシリン水和物（400mg/kg/日以上）及びクラリスロマイシン（50mg/kg/日以上）を4週間併用投与した試験で、雌で栄養状態の悪化が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

消化器症状等の副作用があらわれた場合は休薬するなど慎重に投与すること。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。

10. 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。［16.4 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。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩（レイアタッツ）［2.2 参照］	アタザナビルの作用が減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内pHが上昇し、アタザナビルの溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下するおそれがある。
リルピビリン塩酸塩（エジュラント）［2.2 参照］	リルピビリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内pHが上昇し、リルピビリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピビリンの血中濃度が低下することがある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン メチルジゴキシン	相手薬剤の血中濃度が上昇することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内pHが上昇し、相手薬剤の吸収を促進する。
イトラコナゾール ゲフィチニブ	相手薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内pHが上昇し、相手薬剤の吸収を抑制するおそれがある。
水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム含有の制酸剤	本剤単独投与に比べ制酸剤同時服用、制酸剤投与1時間後服用で平均血漿中濃度曲線下面積がそれぞれ8%、6%低下したとの報告がある。	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。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）、**アナフィラキシー**（頻度不明）

11.1.2 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）

11.1.3 劇症肝炎（頻度不明）、**肝機能障害**（0.1～5%未満）、**黄疸**（頻度不明）

11.1.4 間質性肺炎（0.1%未満）

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。

11.1.5 皮膚障害（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）、多形紅斑等があらわれることがある。

11.1.6 急性腎障害（頻度不明）、**間質性腎炎**（頻度不明）

腎機能検査（BUN、クレアチニン等）に注意すること。

11.1.7 低ナトリウム血症（頻度不明）

11.1.8 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。

11.1.9 視力障害（頻度不明）

11.1.10 錯乱状態（頻度不明）

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。

11.2 その他の副作用

〈胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群、非びらん性胃食道逆流症、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、瘙痒感	蕁麻疹	
血液	白血球減少、白血球増加、好酸球増多、貧血	赤血球減少、好中球増多、リンパ球減少	
肝臓	AST、ALT、Al-P、γ-GTP、LDHの上昇	総ビリルビンの上昇	
循環器	血圧上昇	動悸	
消化器	便秘、下痢、腹部膨満感、嘔気、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）
精神神経系	頭痛	めまい、ふらつき、眠気、四肢脱力、知覚鈍麻、握力低下、口のもつれ、失見当識	せん妄、昏睡
その他	総コレステロール・中性脂肪・BUNの上昇、蛋白尿、血中TSH増加	かすみ目、浮腫、倦怠感、発熱、脱毛症、しびれ感、CK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

注）発現頻度は製造販売後調査を含む。

〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉

	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症	発疹、蕁麻疹	瘙痒感
血液	白血球減少	好酸球増多、好中球減少、リンパ球減少、リンパ球増多、血小板減少、白血球増加
肝臓	ALT、AST、γ-GTPの上昇	Al-P、LDHの上昇
循環器		動悸、血圧上昇
消化器	下痢、軟便、味覚異常、腹痛、腹部膨満感、嘔気、便秘、舌炎、胃部不快感、鼓腸放屁	口渇、口内炎、胸やけ、口唇炎、痔核、食道炎、食欲不振、腸炎
精神神経系	頭痛	めまい
その他	中性脂肪の上昇	顔面浮腫、倦怠感、舌のしびれ感、熱感、蛋白尿、眼圧上昇、手足のしびれ感、尿酸の上昇、尿糖異常、勃起増強

注）発現頻度は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与の承認時までの臨床試験及び製造販売後調査を含む。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉

12.1 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、^{13}C-尿素呼気試験の判定が偽陰性になる可能性があるため、^{13}C-尿素呼気試験による除菌判定を行う場合は、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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ある。

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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。

15.1.3 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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。

15.2.2 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。

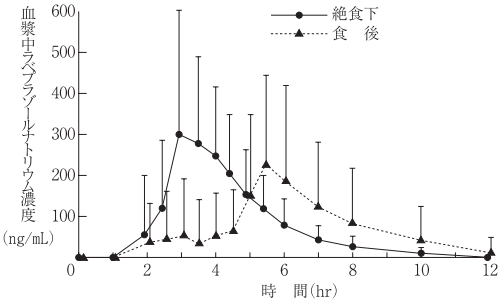
15.2.3 ラットに類薬であるランソプラゾール（50mg/kg/日）、アモキシシリン水和物（500mg/kg/日）及びクラリスロマイシン（160mg/kg/日）を併用投与した試験で、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 ラベプラゾールナトリウム単剤投与

健康成人男子に20mgを絶食下又は食後に経口投与した時の各時間における平均血漿中濃度推移を下図に示す。また、絶食下、食後投与での被験者毎に算出した薬物動態パラメータの平均値を表に示す[1)]。[16.2.1 参照]



ラベプラゾールナトリウム20mgの摂食下及び絶食下投与時の血漿中濃度（Mean+S.D., n=12健康成人男子）

食事効果試験時の薬物動態パラメータ

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

（Mean±S.D., n=12）

また、健康成人男子に5mg、10mg、20mgを絶食下で反復投与した時（投与5日目）の薬物動態パラメータは以下のとおりである[2)]。

健康成人男子における反復投与時（5mg、10mg、20mg）の血漿中ラベプラゾールナトリウムの薬物動態パラメータ

投与量	表現型	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC $_{(0\text{-}t)}$ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
5mg	EM※	146±56	3.0（2.0-4.5）	236±97	1.8±0.9
	PM※	252±55	2.5（1.5-5.5）	585±137	4.2±0.5
10mg	EM※	383±83	3.3（2.0-5.0）	539±200	1.5±0.4
	PM※	509±64	2.8（2.0-4.5）	1230±200	3.8±0.3
20mg	EM※	654±348	4.0（2.5-8.0）	994±477	2.3±1.4
	PM※	822±232	3.3（3.0-6.0）	2331±663	3.7±0.3

（Mean±S.D., t_{max}はMedian（Min-Max）,　EM n=16, PM n=8）

※肝代謝酵素チトクロームP450 2C19（CYP2C19）表現型は、下記遺伝子型より分類される。

EM（extensive metabolizer）:CYP2C19*1/*1、CYP2C19*1/*2

又はCYP2C19*1/*3
PM（poor metabolizer）:CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3又はCYP2C19*3/*3

16.1.2 3剤併用投与

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

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

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}12}$ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
EM※ (n=15)	578±293	3.0±0.7	934±438	0.72±0.19
PM※ (n=4)	948±138	2.8±0.5	2600±474	1.80±0.32

（Mean±S.D.）

※肝代謝酵素チトクロームP450 2C19（CYP2C19）表現型は、下記遺伝子型より分類される。
EM（extensive metabolizer）:CYP2C19*1/*1、CYP2C19*1/*2又はCYP2C19*1/*3
PM（poor metabolizer）:CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3又はCYP2C19*3/*3

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

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男子に20mgを絶食下又は食後に経口投与した時、食後投与では絶食下投与に比しt_{max}が1.7時間遅延するとともに吸収に個体差が認められている[1)]。［16.1.1 参照］

16.4 代謝

健康成人男子に10mg、20mgを経口投与した時の血漿中の代謝物は、主に非酵素的な還元反応により生成したチオエーテル体であった。その他に肝代謝酵素チトクロームP450 2C19（CYP2C19）が関与する脱メチル化反応により生成した脱メチル体、3A4（CYP3A4）が関与するスルホン化反応により生成したスルホン体が認められた[1),3),4)]。［10. 参照］

16.5 排泄

健康成人男子に20mgを経口投与した場合、投与後24時間までに尿中にラベプラゾールナトリウムの未変化体は検出されず、代謝物であるカルボン酸体及びそのグルクロン酸抱合体が投与量の約29～40%、メルカプツール酸抱合体が13～19%排泄された[3)]。

16.7 薬物相互作用

類薬（オメプラゾール）で肝代謝酵素チトクロームP450 2C19（CYP2C19）への代謝競合により相互作用が認められているジアゼパム、ワルファリン（R-ワルファリン）に対して本剤はこれらの薬剤の血中濃度に影響を与えないことが報告されている。また、類薬（ランソプラゾール）で肝代謝酵素チトクロームP450 1A2（CYP1A2）の誘導により相互作用が認められているテオフィリンに対しても本剤は血中濃度に影響を与えないことが報告されている[4),5)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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〉

17.1.1 一般臨床試験及び二重盲検比較試験

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎及び吻合部潰瘍を対象に1日1回10mg又は20mgを投与した一般臨床試験及び二重盲検比較試験（投与期間:6～8週間）の成績は下表のとおりである。

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

Zollinger-Ellison症候群については、2例における全般改善度の改善率は100%であった[6)～14)]。
また、H_2受容体拮抗剤抵抗性の逆流性食道炎を対象に1日1回10mgを24週間投与した維持療法（二重盲検比較試験）における内視鏡的非再発率は78.6%（33例/42例）であった。
通常用法及び用量のプロトンポンプインヒビター治療に抵抗性[注1)]の逆流性食道炎患者を対象とした投与8週後の内視鏡検査による治癒率は下表のとおりであった[15)]。［7.2 参照］

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

注1）ラベプラゾールナトリウム10mg/日、ランソプラゾール30mg/日、オメプラゾール20mg/日を8週間以上投与後に未治癒又は維持療法中に再発
※ロサンゼルス分類（改変2）による重症度

通常用法及び用量のプロトンポンプインヒビター治療に抵抗性[注2)]の逆流性食道炎を対象とした維持療法52週投与の内視鏡検査による非再発率（中央判定）は下表のとおりであった[16)]。

	1回10mg 1日1回	1回10mg 1日2回	非再発率の群間差[a)] (95%信頼区間) *P*値[b)]
投与52週後の非再発率	44.8% (73/163例)	73.9% (119/161例)	29.1（18.9, 39.3） *P*<0.001

a）10mg1日2回-10mg1日1回、b）χ^2検定

注2）ラベプラゾールナトリウム10mg/日・20mg/日、ランソプラゾール30mg/日、オメプラゾール20mg/日、エソメプラゾール20mg/日を8週間以上投与後に未治癒又は維持療法中に再発

〈非びらん性胃食道逆流症〉

17.1.2 二重盲検比較試験

非びらん性胃食道逆流症を対象に1日1回10mgを投与した二重盲検比較試験（投与期間:4週間）における胸やけ症状の完全消失率及び緩解率は、それぞれ43.6%（44例/101例）、55.4%（56例/101例）であった。
副作用は、10mg投与の102例中12例（11.8%）に認められた。主な副作用は、便秘3例（2.9%）及び腹部膨満2例（2.0%）であった[17)]。

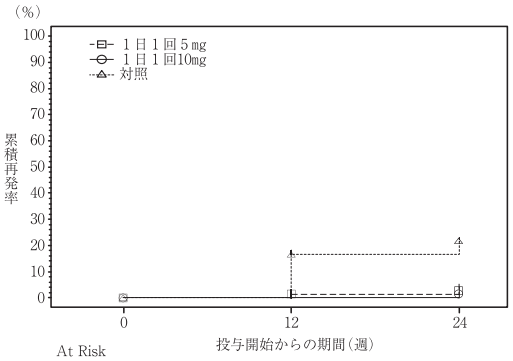
〈低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉

17.1.3 二重盲検比較試験

低用量アスピリン（1日81mg又は100mg）の長期投与を必要とし、かつ胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する患者を対象とした二重盲検比較試験の結果、Kaplan-Meier法により推定した投与24週間後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積再発率は下表のとおりであった。
副作用は、本剤10mg投与群で157例中14例（8.9%）、5mg投与群で156例中7例（4.5%）に認められた。主な副作用は10mg投与群で下痢及び湿疹各2例（1.3%）、5mg投与群で下痢3例（1.9%）、肝機能異常2例（1.3%）であった[18)]。

	1日1回5mg (150例)	1日1回10mg (151例)	対照[c)] (151例)
再発例数	4例	2例	32例
投与24週後の累積再発率[a)] (95%信頼区間)	2.8% (1.04, 7.17)	1.4% (0.35, 5.51)	21.7% (15.84, 29.27)
対照に対するハザード比 (95%信頼区間)	0.11 (0.04, 0.31)	0.05 (0.01, 0.23)	-
*P*値[b)]	*P*<0.001	*P*<0.001	-

a）Kaplan-Meier法による推定、b）Log-rank検定、c）対照はテプレノン（1回50mg1日3回）



Kaplan-Meier法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積再発率

さらに、投与24週以降、本剤を最大52週間継続投与した場合（累計で最大76週間投与）、Kaplan-Meier法により推定した胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積再発率は、1日1回5mgで3.7%（95%信頼区間:1.53,8.64）、1日1回10mgで2.2%（95%信頼区間:0.72,6.75）であった。なお、投与24週以降、対照群は本剤1日1回5mg又は1日1回10mgに切り替えて、最大52週間継続投与した。

〈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〉

17.1.4 国内臨床試験

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

副作用は、ラベプラゾールナトリウム10mg、アモキシシリン水和物750mg（力価）、クラリスロマイシン200mg（力価）投与により、129例中40例（31.0%）に認められ、主な副作用は下痢16例（12.4%）、軟便13例（10.1%）であった。また、ラベプラゾールナトリウム10mg、アモキシシリン水和物750mg（力価）、クラリスロマイシン400mg（力価）投与により、123例中55例（44.7%）に副作用が認められ、主な副作用は下痢26例（21.1%）、軟便13例（10.6%）、味覚異常13例（10.6%）、腹痛7例（5.7%）であった[19]。

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

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

注）各薬剤の投与量、及び投与期間は下記のとおりであり、国内の承認用法及び用量とは異なる。
ラベプラゾールナトリウムとして1回20mg、アモキシシリン水和物として1回1000mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回500mg（力価）の3剤を1日2回、7日間経口投与

また、プロトンポンプインヒビター（ランソプラゾール）、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功であったヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の検討（ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの1日2回7日間経口投与）における除菌率は82%（49例/60例）と報告されている[20]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 胃酸分泌抑制作用

18.2.1 健康成人男子におけるガストリン刺激酸分泌に対し、1日1回10mg投与、1日1回20mg投与でともに投与初日から著明な抑制作用を示し、投与1日目及び7日目の酸分泌量の減少率は1日1回10mg投与で72～76%、90～96%、1日1回20mg投与で88～89%、99%である[21),22)]。

18.2.2 ウサギ摘出胃腺標本におけるジブチリルサイクリックAMP刺激による胃酸分泌を抑制する[23)]（*in vitro*）。

18.2.3 慢性胃ろう管装着犬におけるヒスタミン、ペンタガストリン刺激胃酸分泌、並びにラットにおける基礎胃酸分泌及びヒスタミン刺激胃酸分泌に対し強力な抑制作用を示す[23)～25)]。
イヌあるいはラットにおける胃酸分泌抑制作用の回復は、他のプロトンポンプ阻害剤に比較し速く、血中ガストリンの上昇は少ない[23),26)]。

18.3 胃内pH上昇作用

健康成人男子における胃内pHに対し、1日1回5mg投与、1日1回10mg投与、1日1回20mg投与でともに著明な上昇作用を示し、投与5日目の24時間中にpH4以上を示す時間の割合は1日1回5mg投与のEM※で46%、PM※で63%、1日1回10mg投与のEM※で58%、PM※で72%、1日1回20mg投与のEM※で61%、PM※で76%である[2)]。

※肝代謝酵素チトクロームP450 2C19（CYP2C19）表現型は、下記遺伝子型より分類される。
EM（extensive metabolizer）:CYP2C19*1/*1、CYP2C19*1/*2又はCYP2C19*1/*3
PM（poor metabolizer）:CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3又はCYP2C19*3/*3

18.4 H^+、K^+-ATPase阻害作用

ブタ胃粘膜より調製したH^+、K^+-ATPaseに対し、強い阻害作用を示す[27),28)]（*in vitro*）。

18.5 抗潰瘍作用

ラットを用いた各種実験潰瘍あるいは実験胃粘膜病変（寒冷拘束ストレス、水浸拘束ストレス、幽門結紮、システアミン、塩酸-エタノール及びアスピリン）に対し、強い抗潰瘍作用あるいは胃粘膜病変改善作用を示す[24),29),30)]。

18.6 作用機序

〈ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助〉

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

18.7 除菌効果

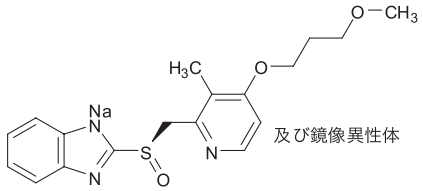
〈ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助〉

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ラベプラゾールナトリウム（Rabeprazole Sodium）
化学名：Monosodium(*RS*)-2-({[4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]methyl}sulfinyl)-1*H*-benzimidazolide
分子式：$C_{18}H_{20}N_3NaO_3S$
分子量：381.42
性　状：ラベプラゾールナトリウムは白色～微黄白色の粉末である。
本品は水に極めて溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けやすい。
本品は0.01mol/L水酸化ナトリウム試液に溶ける。
本品は吸湿性である。
本品の水溶液（1→20）は旋光性を示さない。
本品は結晶多形が認められる。
融　点：225℃（分解）
分配係数：約214（pH7.0、水－1-オクタノール系）

構造式：



20．取扱い上の注意

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

22．包装

〈バリエット錠5mg〉

100錠［10錠（PTP）×10、乾燥剤入り］、100錠［ボトル、バラ、乾燥剤セットキャップ］、140錠［14錠（PTP）×10、乾燥剤入り］

〈バリエット錠10mg〉

100錠［10錠（PTP）×10、乾燥剤入り］、100錠［ボトル、バラ、乾燥剤セットキャップ］、140錠［14錠（PTP）×10、乾燥剤入り］、280錠［14錠（PTP）×20、乾燥剤入り］、500錠［10錠（PTP）×50、乾燥剤入り］、700錠［14錠（PTP）×50、乾燥剤入り］

23．主要文献

1）Yasuda, S., et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 1994；32（9）：466-473 ［PRT-0081］
2）社内資料：日本人健康成人男性を対象としたE3810の臨床薬理試験（2011）（2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.1） ［PRT-1342］
3）Yasuda, S., et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 1995；58（2）：143-154 ［PRT-0154］
4）Ishizaki, T., et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 1995；58（2）：155-164 ［PRT-0155］
5）Ishizaki, T., et al.：Aliment. Pharmacol. Ther., 1999；13（Suppl.3）：27-36 ［PRT-0212］
6）中澤三郎ら: Modern Physician, 1994；14（S.）：38-68 ［PRT-0090］
7）本村明ら: Modern Physician, 1994；14（S.）：23-37 ［PRT-0105］
8）篠村恭久ら: Modern Physician, 1994；14（S.）：69-84 ［PRT-0095］
9）八尾恒良ら: Modern Physician, 1994；14（S.）：85-99 ［PRT-0094］
10）中川充文ら: Modern Physician, 1994；14（S.）：100-107 ［PRT-0096］
11）吉田豊ら: Modern Physician, 1994；14（S.）：108-115 ［PRT-0097］
12）中野哲ら: Modern Physician, 1994；14（S.）：116-123 ［PRT-0100］
13）谷内昭ら: Modern Physician, 1994；14（S.）：124-136 ［PRT-0099］
14）吉田豊ら: Modern Physician, 1994；14（S.）：137-147 ［PRT-0098］
15）Kinoshita, Y., et al.：Am. J. Gastroenterol., 2012；107（4）：522-530 ［PRT-0910］
16）Kinoshita, Y., et al.：Gastroenterol., 2018；53（7）：834-844 [PRT-1424]
17）Kinoshita, Y., et al.：Aliment. Pharmacol. Ther., 2011；33（2）：213-224 ［PRT-0868］
18）Iwakiri, R., et al.：Aliment. Pharmacol. Ther., 2014；40（7）：780-795（2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.2） ［PRT-1326］
19）Kuwayama, H., et al.：Aliment. Pharmacol. Ther., 2007；25（9）：1105-1113（2007年01月26日承認、CTD 2.7.6.3） ［PRT-0531］
20）Isomoto, H., et al.：Aliment. Pharmacol. Ther., 2003；18（1）：101-107 ［PRT-0340］
21）岩崎有良ら：薬理と治療，1999；27（4）：705-712 ［PRT-0205］
22）井上正規ら：内科宝函，1994；41（7）：143-150 ［PRT-0107］
23）Fujisaki, H., et al.：Biochem. Pharmacol., 1991；42（2）：321-328 ［PRT-0036］
24）Fujisaki, H., et al.：Drug Invest., 1991；3（5）：328-332 ［PRT-0039］
25）村上学ら：G. I. Research, 1993；1（5）：493 ［PRT-0038］
26）河合隆ら：G. I. Research, 1993；1（3）：274-280 ［PRT-0043］
27）藤崎秀明ら：日本薬理学雑誌，1993；102（6）：389-397 ［PRT-0035］
28）Morii, M., et al.：Biochem. Pharmacol., 1990；39（4）：661-667 ［PRT-0136］
29）村上学ら：G. I. Research, 1993；1（5）：497-500 ［PRT-0128］
30）社内資料：Effect of Rabeprazole Sodium on Aspirin induced Gastric Mucosal Lesion in Rats，2012 ［PRT-1343］

24．文献請求先及び問い合わせ先

EAファーマ株式会社
くすり相談室
〒104-0042 東京都中央区入船二丁目1番1号
フリーダイヤル　0120-917-719

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

26.2 販売元

EAファーマ株式会社
東京都中央区入船二丁目1番1号

最新の添付文書を参照すること

2019年 8 月改訂（第 1 版）

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
872329

承認番号	20900AMZ00602000
販売開始	1997年12月

プロトンポンプ阻害剤
ラベプラゾールナトリウム製剤

パリエット®錠20mg

Pariet® tablets

処方箋医薬品注）

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 アタザナビル硫酸塩、リルピビリン塩酸塩を投与中の患者［10.1 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	パリエット錠20mg
有効成分	1錠中ラベプラゾールナトリウム20mg
添加剤	エチルセルロース、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、グリセリン脂肪酸エステル、酸化チタン、酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、D-マンニトール

3.2 製剤の性状

販売名		パリエット錠20mg	
剤形		フィルムコーティング錠（腸溶錠）	
識別コード		∈パリエット20	
外形	表		直径（mm）7.2 質量（mg）163 厚さ（mm）3.6
	裏		
	側面		
色		淡黄色	

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

6. 用法及び用量

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群〉
7.1 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。

〈逆流性食道炎〉
7.2 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［17.1.1 参照］。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉
8.1 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。

〈胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍〉
8.2 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.3 肝機能障害患者

肝硬変患者で肝性脳症の報告がある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

消化器症状等の副作用があらわれた場合は休薬するなど慎重に投与すること。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。

10. 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。［16.4 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。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩（レイアタッツ）［2.2 参照］	アタザナビルの作用が減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内pHが上昇し、アタザナビルの溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下するおそれがある。
リルピビリン塩酸塩（エジュラント）［2.2 参照］	リルピビリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内pHが上昇し、リルピビリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピビリンの血中濃度が低下することがある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン メチルジゴキシン	相手薬剤の血中濃度が上昇することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内pHが上昇し、相手薬剤の吸収を促進する。
イトラコナゾール ゲフィチニブ	相手薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内pHが上昇し、相手薬剤の吸収を抑制するおそれがある。
水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム含有の制酸剤	本剤単独投与に比べ制酸剤同時服用、制酸剤投与1時間後服用で平均血漿中濃度曲線下面積がそれぞれ8%、6%低下したとの報告がある。	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。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）、**アナフィラキシー**（頻度不明）

11.1.2 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）

11.1.3 劇症肝炎（頻度不明）、**肝機能障害**（0.1～5%未満）、**黄疸**（頻度不明）

11.1.4 間質性肺炎（0.1%未満）

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。

11.1.5 皮膚障害（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）、多形紅斑等があらわれることがある。

11.1.6 急性腎障害（頻度不明）、**間質性腎炎**（頻度不明）

腎機能検査（BUN、クレアチニン等）に注意すること。

11.1.7 低ナトリウム血症（頻度不明）

11.1.8 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。

11.1.9 視力障害（頻度不明）

11.1.10 錯乱状態（頻度不明）

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。

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、瘙痒感	蕁麻疹	
血液	白血球減少、白血球増加、好酸球増多、貧血	赤血球減少、好中球増多、リンパ球減少	
肝臓	AST、ALT、Al-P、γ-GTP、LDHの上昇	総ビリルビンの上昇	
循環器	血圧上昇	動悸	
消化器	便秘、下痢、腹部膨満感、嘔気、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）
精神神経系	頭痛	めまい、ふらつき、眠気、四肢脱力、知覚鈍麻、握力低下、口のもつれ、失見当識	せん妄、昏睡
その他	総コレステロール・中性脂肪・BUNの上昇、蛋白尿、血中TSH増加	かすみ目、浮腫、倦怠感、発熱、脱毛症、しびれ感、CK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

注）発現頻度は製造販売後調査を含む。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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ある。

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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。

15.1.3 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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

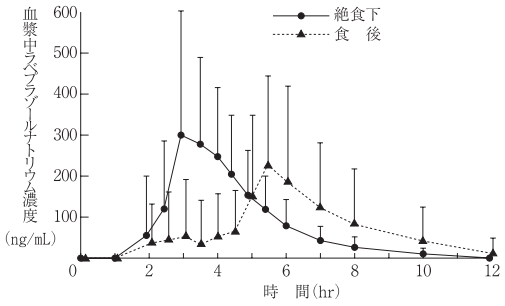
15.2.1 ラットに5mg/kg以上を2年間経口投与した毒性試験において、雌で胃にカルチノイドの発生がみられたとの報告がある。

15.2.2 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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男子に20mgを絶食下又は食後に経口投与した時の各時間における平均血漿中濃度推移を下図に示す。また、絶食下、食後投与での被験者毎に算出した薬物動態パラメータの平均値を表に示す[1]。[16.2.1 参照]



ラベプラゾールナトリウム20mgの摂食下及び絶食下投与時の血漿中濃度（Mean+S.D., n=12健康成人男子）

食事効果試験時の薬物動態パラメータ

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

（Mean±S.D., n=12）

また、健康成人男子に5mg、10mg、20mgを絶食下で反復投与した時（投与5日目）の薬物動態パラメータは以下のとおりである[2]。

健康成人男子における反復投与時（5mg、10mg、20mg）の血漿中ラベプラゾールナトリウムの薬物動態パラメータ

投与量	表現型	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC (0-t) (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
5mg	EM※	146±56	3.0（2.0–4.5）	236±97	1.8±0.9
	PM※	252±55	2.5（1.5–5.5）	585±137	4.2±0.5
10mg	EM※	383±83	3.3（2.0–5.0）	539±200	1.5±0.4
	PM※	509±64	2.8（2.0–4.5）	1230±200	3.8±0.3
20mg	EM※	654±348	4.0（2.5–8.0）	994±477	2.3±1.4
	PM※	822±232	3.3（3.0–6.0）	2331±663	3.7±0.3

（Mean±S.D., t_{max}はMedian（Min-Max）, EM n=16, PM n=8）

※肝代謝酵素チトクロームP450 2C19（CYP2C19）表現型は、下記遺伝子型より分類される。

EM（extensive metabolizer）:CYP2C19*1/*1、CYP2C19*1/*2又はCYP2C19*1/*3

PM（poor metabolizer）:CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3又はCYP2C19*3/*3

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男子に20mgを絶食下又は食後に経口投与した時、食後投与では絶食下投与に比しt_{max}が1.7時間遅延するとともに吸収に個体差が認められている[1]。［16.1 参照］

16.4 代謝

健康成人男子に10mg、20mgを経口投与した時の血漿中の代謝物は、主に非酵素的な還元反応により生成したチオエーテル体であった。その他に肝代謝酵素チトクロームP450 2C19（CYP2C19）が関与する脱メチル化反応により生成した脱メチル体、3A4（CYP3A4）が関与するスルホン化反応により生成したスルホン体が認められた[1),3),4)]。［10. 参照］

16.5 排泄

健康成人男子に20mgを経口投与した場合、投与後24時間までに尿中にラベプラゾールナトリウムの未変化体は検出されず、代謝物であるカルボン酸体及びそのグルクロン酸抱合体が投与量の約29～40%、メルカプツール酸抱合体が13～19%排泄された[3)]。

16.7 薬物相互作用

類薬（オメプラゾール）で肝代謝酵素チトクロームP450 2C19（CYP2C19）への代謝競合により相互作用が認められているジアゼパム、ワルファリン（R-ワルファリン）に対して本剤はこれらの薬剤の血中濃度に影響を与えないことが報告されている。また、類薬（ランソプラゾール）で肝代謝酵素チトクロームP450 1A2（CYP1A2）の誘導により相互作用が認められているテオフィリンに対しても本剤は血中濃度に影響を与えないことが報告されている[4),5)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 一般臨床試験及び二重盲検比較試験

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎及び吻合部潰瘍を対象に1日1回10mg又は20mgを投与した一般臨床試験及び二重盲検比較試験（投与期間:6～8週間）の成績は下表のとおりである。

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

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

通常用法及び用量のプロトンポンプインヒビター治療に抵抗性注）の逆流性食道炎患者を対象とした投与8週後の内視鏡検査による治癒率は下表のとおりであった[15)]。［7.2 参照］

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

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

※ロサンゼルス分類（改変2）による重症度

また、臨床薬理試験において胃内pH上昇作用が本剤1日1回20mg投与で1日1回10mg投与に比べて強く、難治性潰瘍に対する本剤1日1回20mg投与の有用性が認められている[7) ,9)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 胃酸分泌抑制作用

18.2.1 健康成人男子におけるガストリン刺激酸分泌に対し、1日1回10mg投与、1日1回20mg投与でともに投与初日から著明な抑制作用を示し、投与1日目及び7日目の酸分泌量の減少率は1日1回10mg投与で72～76%、90～96%、1日1回20mg投与で88～89%、99%である[16) ,17)]。

18.2.2 ウサギ摘出胃腺標本におけるジブチリルサイクリックAMP刺激による胃酸分泌を抑制する[18)]（*in vitro*）。

18.2.3 慢性胃ろう管装着犬におけるヒスタミン、ペンタガストリン刺激胃酸分泌、並びにラットにおける基礎胃酸分泌及びヒスタミン刺激胃酸分泌に対し強力な抑制作用を示す[18) ~20)]。

イヌあるいはラットにおける胃酸分泌抑制作用の回復は、他のプロトンポンプ阻害剤に比較し速く、血中ガストリンの上昇は少ない[18) ,21)]。

18.3 胃内pH上昇作用

健康成人男子における胃内pHに対し、1日1回5mg投与、1日1回10mg投与、1日1回20mg投与でともに著明な上昇作用を示し、投与5日目の24時間中にpH4以上を示す時間の割合は1日1回5mg投与のEM※で46%、PM※で63%、1日1回10mg投与のEM※で58%、PM※で72%、1日1回20mg投与のEM※で61%、PM※で76%である[2)]。

※肝代謝酵素チトクロームP450 2C19（CYP2C19）表現型は、下記遺伝子型より分類される。

EM（extensive metabolizer）:CYP2C19*1/*1、CYP2C19*1/*2又はCYP2C19*1/*3

PM（poor metabolizer）:CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3又はCYP2C19*3/*3

18.4 H^+、K^+-ATPase阻害作用

ブタ胃粘膜より調製したH^+、K^+-ATPaseに対し、強い阻害作用を示す[22) ,23)]（*in vitro*）。

18.5 抗潰瘍作用

ラットを用いた各種実験潰瘍あるいは実験胃粘膜病変（寒冷拘束ストレス、水浸拘束ストレス、幽門結紮、システアミン、塩酸-エタノール及びアスピリン）に対し、強い抗潰瘍作用あるいは胃粘膜病変改善作用を示す[19) ,24) ,25)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ラベプラゾールナトリウム（Rabeprazole Sodium）

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

分子式：$C_{18}H_{20}N_3NaO_3S$

分子量：381.42

性　状：ラベプラゾールナトリウムは白色～微黄白色の粉末である。

本品は水に極めて溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けやすい。

本品は0.01mol/L水酸化ナトリウム試液に溶ける。

本品は吸湿性である。

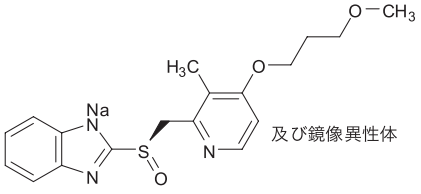
本品の水溶液（1→20）は旋光性を示さない。

本品は結晶多形が認められる。

融　点：225℃（分解）

分配係数：約214（pH7.0、水－1-オクタノール系）

構造式：



20．取扱い上の注意

20.1 アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること（含量が低下することがある）。

22．包装

〈パリエット錠20mg〉

100錠［10錠（PTP）×10、乾燥剤入り］、140錠［14錠（PTP）×10、乾燥剤入り］、500錠［10錠（PTP）×50、乾燥剤入り］

23．主要文献

1）Yasuda, S., et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 1994；32（9）：466-473 ［PRT-0081］
2）社内資料：日本人健康成人男性を対象としたE3810の臨床薬理試験（2011）（2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.1） ［PRT-1342］
3）Yasuda, S., et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 1995；58（2）：143-154 ［PRT-0154］
4）Ishizaki, T., et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 1995；58（2）：155-164 ［PRT-0155］
5）Ishizaki, T., et al.：Aliment. Pharmacol. Ther., 1999；13（Suppl.3）：27-36 ［PRT-0212］
6）中澤三郎ら: Modern Physician, 1994；14（S.）：38-68 ［PRT-0090］
7）本村明ら: Modern Physician, 1994；14（S.）：23-37 ［PRT-0105］
8）篠村恭久ら: Modern Physician, 1994；14（S.）：69-84 ［PRT-0095］
9）八尾恒良ら: Modern Physician, 1994；14（S.）：85-99 ［PRT-0094］
10）中川充文ら: Modern Physician, 1994；14（S.）：100-107 ［PRT-0096］
11）吉田豊ら: Modern Physician, 1994；14（S.）：108-115 ［PRT-0097］
12）中野哲ら: Modern Physician, 1994；14（S.）：116-123 ［PRT-0100］
13）谷内昭ら: Modern Physician, 1994；14（S.）：124-136 ［PRT-0099］
14）吉田豊ら: Modern Physician, 1994；14（S.）：137-147 ［PRT-0098］
15）Kinoshita, Y., et al.：Am. J. Gastroenterol., 2012；107（4）：522-530 ［PRT-0910］
16）岩崎有良ら：薬理と治療，1999；27（4）：705-712 ［PRT-0205］
17）井上正規ら：内科宝函，1994；41（7）：143-150 ［PRT-0107］
18）Fujisaki, H., et al.：Biochem. Pharmacol., 1991；42（2）：321-328 ［PRT-0036］
19）Fujisaki, H., et al.：Drug Invest., 1991；3（5）：328-332 ［PRT-0039］
20）村上学ら：G. I. Research, 1993；1（5）：493 ［PRT-0038］
21）河合隆ら：G. I. Research, 1993；1（3）：274-280 ［PRT-0043］
22）藤崎秀明ら：日本薬理学雑誌，1993；102（6）：389-397 ［PRT-0035］
23）Morii, M., et al.：Biochem. Pharmacol., 1990；39（4）：661-667 ［PRT-0136］
24）村上学ら：G. I. Research, 1993；1（5）：497-500 ［PRT-0128］
25）社内資料：Effect of Rabeprazole Sodium on Aspirin induced Gastric Mucosal Lesion in Rats，2012 ［PRT-1343］

24．文献請求先及び問い合わせ先

EAファーマ株式会社
くすり相談室
〒104-0042 東京都中央区入船二丁目1番1号
フリーダイヤル　0120-917-719

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

26.2 販売元

EAファーマ株式会社
東京都中央区入船二丁目1番1号

最新の添付文書を参照すること

＊＊2023年10月改訂（第3版）
＊2022年 8月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号
872329

貯法：室温保存
有効期間：42ヵ月

プロトンポンプインヒビター
日本薬局方　ランソプラゾール腸溶カプセル

タケプロン®カプセル15
タケプロン®カプセル30
Takepron®capsules

	承認番号	販売開始
カプセル15	20400AMZ01104	1992年12月
カプセル30	20400AMZ01105	

処方箋医薬品[注)]
注)注意－医師等の処方箋により使用すること

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者
2.2 アタザナビル硫酸塩、リルピビリン塩酸塩を投与中の患者［10.1 参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	タケプロンカプセル15	タケプロンカプセル30
有効成分	1カプセル中： ランソプラゾール　15mg	1カプセル中： ランソプラゾール　30mg
添加剤	精製白糖、トウモロコシデンプン、炭酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、タルク、マクロゴール6000、酸化チタン、軽質無水ケイ酸 （カプセル本体）ゼラチン、酸化チタン、マクロゴール4000、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン	精製白糖、トウモロコシデンプン、炭酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、タルク、マクロゴール6000、酸化チタン、軽質無水ケイ酸 （カプセル本体）ゼラチン、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、マクロゴール4000、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	タケプロンカプセル15	タケプロンカプセル30
色・剤形	白色～わずかに褐色を帯びた白色の腸溶性顆粒を含む白色の硬カプセル剤	白色～わずかに褐色を帯びた白色の腸溶性顆粒を含む頭部がうすい橙色の不透明、胴部がうすい黄色の不透明の硬カプセル剤
形　状	△281　3号カプセル 重量　235mg	△283　3号カプセル 重量　250mg
識別コード	△ 281	△ 283

4．効能又は効果

〈タケプロンカプセル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

〈タケプロンカプセル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

5．効能又は効果に関連する注意

〈低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉
5.1 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〉
5.2 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〉
5.3 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。
5.4 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。
5.5 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。
5.6 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。

6．用法及び用量

〈胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群〉
通常、成人にはラ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〉
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（カプセル15のみ）〉
通常、成人にはランソプラゾールとして1回15mgを1日1回経口投与する。なお、通常4週間までの投与とする。

〈低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制（カプセル15のみ）〉
通常、成人にはランソプラゾールとして1回15mgを1日1回経口投与する。

〈非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制（カプセル15のみ）〉
通常、成人にはランソプラゾールとして1回15mgを1日1回経口投与する。

〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉
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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈逆流性食道炎〉

7.1 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。

〈非びらん性胃食道逆流症〉

7.2 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。[15.1.5参照]

8. 重要な基本的注意

〈胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍〉

8.1 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。

〈逆流性食道炎〉

8.2 維持療法においては、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。

〈非びらん性胃食道逆流症〉

8.3 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.3 肝機能障害患者

本剤の代謝、排泄が遅延することがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。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。

10. 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。

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩 レイアタッツ [2.2参照]	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可能性がある。
リルピビリン塩酸塩 エジュラント [2.2参照]	リルピビリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりリルピビリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピビリンの血中濃度が低下する可能性がある。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が低下することがある。	本剤が肝薬物代謝酵素を誘導し、テオフィリンの代謝を促進することが考えられている。
	タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。	本剤が肝薬物代謝酵素におけるタクロリムスの代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
	ジゴキシン メチルジゴキシン	左記薬剤の作用を増強する可能性がある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある。
*	イトラコナゾール チロシンキナーゼ阻害剤 ゲフィチニブ ボスチニブ水和物 ニロチニブ塩酸塩水和物 エルロチニブ塩酸塩 アカラブルチニブ セリチニブ ダサチニブ水和物 ダコミチニブ水和物 ラパチニブトシル酸塩水和物 カプマチニブ塩酸塩水和物	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。
**	酸化マグネシウム	酸化マグネシウムの緩下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る胃内pH上昇により酸化マグネシウムの溶解度が低下するためと考えられる。
	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。	機序は不明である。
	フェニトイン ジアゼパム	左記薬剤の作用を増強する可能性がある。	これらの薬剤の代謝、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。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

〈効能共通〉

11.1.1 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[注1])、**ショック**(0.1%未満[注1])

11.1.2 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血(0.1%未満[注1])、**顆粒球減少**(0.14%[注1])、**血小板減少**(0.15%[注1])、**貧血**(0.14%[注1])

11.1.3 肝機能障害(0.1%未満[注1])

黄疸、AST、ALTの上昇等を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがある。

11.1.4 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[注1])

11.1.5 間質性肺炎(0.1%未満[注1])

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。

＊**11.1.6 尿細管間質性腎炎**(頻度不明)

急性腎障害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)に注意すること。

11.1.7 視力障害(頻度不明)

〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉

11.1.8 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(0.1%未満[注1])

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。

注1)発現頻度は承認時までの臨床試験又は製造販売後調査の結果に基づく。

11.2 その他の副作用

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

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒		多形紅斑
皮膚			亜急性皮膚エリテマトーデス
肝臓	AST、ALT、Al-P、LDH、γ-GTPの上昇		
血液	好酸球増多		
消化器	便秘、下痢、口渇、腹部膨満感、大腸炎(collagenous colitis等[注3])を含む)	悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、カンジダ症、味覚異常、口内炎	舌炎
精神神経系	頭痛、眠気	うつ状態、不眠、めまい、振戦	
＊その他	発熱、総コレステロール、尿酸の上昇	女性化乳房、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、低カリウム血症、低カルシウム血症

注2)発現頻度は承認時までの臨床試験又は製造販売後調査の結果に基づく。

注3)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〉

	5%以上	1～5%未満	1%未満
消化器	軟便(13.7%)、下痢(9.1%)	味覚異常、腹部膨満感	悪心、嘔吐、腹痛、便秘、口内炎、舌炎、口渇、胸やけ、胃食道逆流、食欲不振
肝臓		AST、ALT、Al-P、LDH、γ-GTP、ビリルビンの上昇	
血液		好中球減少、好酸球増多、白血球増多、貧血	血小板減少
過敏症		発疹	そう痒
精神神経系			頭痛、眠気、めまい、不眠、しびれ感、うつ状態
その他		トリグリセライド、尿酸の上昇、総コレステロールの上昇・低下、尿蛋白陽性、尿糖陽性	倦怠感

注4)頻度表示は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与の試験成績に基づく。

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

	5%以上	1～5%未満
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
肝臓		AST、ALTの上昇
過敏症		発疹
精神神経系		頭痛、めまい

注5)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。

12．臨床検査結果に及ぼす影響

〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉

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、^{13}C-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、^{13}C-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。

14．適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

15.1.1 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。

15.1.2 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。

15.1.3 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。

15.1.4 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。

〈非びらん性胃食道逆流症〉

15.1.5 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。[7.2参照]

〈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〉

15.1.6 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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットに52週間強制経口投与した試験で、50mg/kg/日群(臨床用量の約100倍)において1例に良性の精巣間細胞腫が認められている[3]。さらに、24ヵ月間強制経口投与した試験で、15mg/kg/日以上の群において良性の精巣間細胞腫の発生増加

が、また、5mg/kg/日以上の群において胃のカルチノイド腫瘍が認められており、加えて、雌ラットの15mg/kg/日以上及び雄ラットの50mg/kg/日以上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、サルの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。

15.2.2 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。

16. 薬物動態

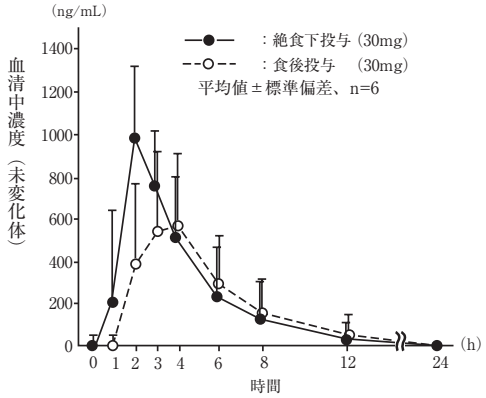
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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

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

(平均値±標準偏差、n=6)



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

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

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

(平均値±標準偏差、n=48)

16.1.2 反復投与

健康成人(6例)に1回30mg又は15mgを1日1回7日間朝絶食下に反復経口投与した時の血清中濃度の推移、尿中排泄率から体内蓄積性はないものと考えられる[4]。

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

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

	絶食下
Tmax(h)	1.7±0.5
Cmax(ng/mL)	1,104±481
$T_{1/2}$(h)	1.88±1.88
AUC(ng・h/mL)	5,218±6,284

(平均値±標準偏差、n=6)

なお、3剤併用時の3剤各々の血清中濃度は単独投与時の血清中濃度とほぼ同様の推移を示した。

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

注)ヘリコバクター・ピロリ感染に対する承認用法・用量と異なる。[6. 参照]

16.5 排泄

健康成人(6例)に1回30mgを絶食下又は食後に、また、1回15mgを絶食下に経口投与した場合、尿中には代謝物として排泄され、ランソプラゾールの未変化体は検出されなかった。投与後24時間までの尿中排泄率は13.1～23.0%であった[4]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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〉

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(一般臨床試験及び二重盲検試験)

成人患者を対象に、1日1回30mgを一般臨床試験では主として2～8週間、二重盲検比較対照試験では8週間(胃潰瘍)及び6週間(十二指腸潰瘍)経口投与した臨床試験において、最終内視鏡判定が行われた本剤投与群1,137例の疾患別治癒率は下表のとおりである[6)-26)]。

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

数字は例数、( )内は%

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

また、1日1回30mgを8週間経口投与することにより治癒と判定された逆流性食道炎の患者を対象に、さらに維持療法として1日1回15mgを24週間経口投与した二重盲検比較対照試験の結果、本剤の有用性が確認されている[27),28)]。

副作用発現頻度は本剤投与群で自他覚的症状として3.0%(35/1175)であり、主な副作用は臨床検査値異常変動としてALT上昇3.1%(30/982)、AST上昇2.2%(22/982)であった。

〈非びらん性胃食道逆流症〉

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(二重盲検試験)

成人患者を対象に、1日1回15mgを経口投与した二重盲検比較対照試験の結果、投与開始後4週間での胸やけの無症状日数の割合(中央値)は本剤投与群で67.9%(69例)、プラセボ群で42.9%(72例)である。

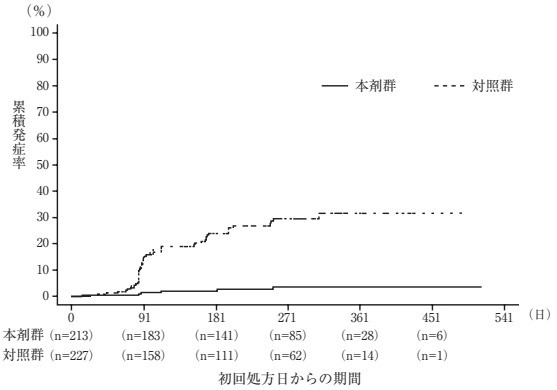
副作用発現頻度は本剤投与群で8.6%(6/70)であり、主な副作用は血中トリグリセライド増加2.9%(2/70)であった。なお、食道

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患者における投与開始後4週間での胸やけの無症状日数の割合(中央値)は本剤投与群で37.5%(20例)、プラセボ群で46.4%(24例)である。

〈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〉[注1)]

17.1.3 国内第Ⅲ相試験(二重盲検試験)及び長期継続投与試験

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



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

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

副作用発現頻度は本剤投与群で16.2%(55/339)であり、主な副作用は、便秘4.1%(14/339)、下痢3.2%(11/339)であった。

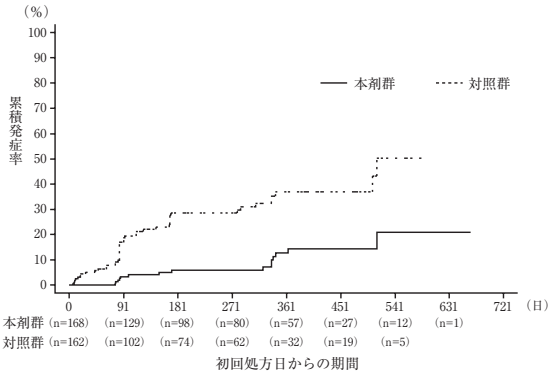
注1)非ステロイド性抗炎症薬長期投与時の試験成績は含まれていない。

〈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〉

17.1.4 国内第Ⅲ相試験(二重盲検試験)及び長期継続投与試験

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

副作用発現頻度は本剤投与群で15.3%(28/183)であり、主な副作用は下痢4.4%(8/183)、高ガストリン血症2.7%(5/183)、便秘1.6%(3/183)であった。



Kaplan-Meier法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率

さらに、上記試験後非盲検下で本剤を継続して、1日1回15mgを24週間経口投与した長期継続投与試験の結果、Kaplan-Meier法により推定した胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率[注2)]は、二重盲検比較対照試験の治療開始361日時点で14.4%(95%信頼区間:7.89～20.85)、631日時点で19.6%(95%信頼区間:11.10～28.05)であった。

注2)二重盲検比較対照試験における本剤群のうち長期継続投与試験に移行しなかった患者、及び二重盲検比較対照試験における本剤群のうち長期継続投与試験に移行した患者を合算して算出した。

〈胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染〉

17.1.5 国内第Ⅲ相試験(二重盲検試験)

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

胃潰瘍における除菌率(7日間経口投与)

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

十二指腸潰瘍における除菌率(7日間経口投与)

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

除菌率は基本解析対象集団を対象とした。

副作用発現頻度は50.5%(217/430)であり、主な副作用は軟便13.7%(59/430)、下痢8.8%(38/430)であった。

なお、米国及び英国で行われたヘリコバクター・ピロリ陽性の十二指腸潰瘍等に対する除菌の臨床試験[注4)]においても、同程度の除菌率が認められている。

注3)培養法及び組織診断法の結果がいずれも陰性。

注4)各薬剤の投与量、投与期間は下記のとおりであり、国内の承認用法・用量と異なる。[6. 参照]

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

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

17.3 その他

17.3.1 血清ガストリンに及ぼす影響

1日1回30mgを、胃潰瘍患者には8週間、十二指腸潰瘍患者には6週間経口投与した場合、血清ガストリン値の有意な上昇が認められるが、投与終了4週後に回復する[24)]。

17.3.2 内分泌機能に及ぼす影響

胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者に1日1回30mgを8週間経口投与した場合、プロラクチン、コルチゾール、GH、TSH、T_3、T_4、LH、FSH、DHEA-S、テストステロン、エストラジオールに殆ど影響を及ぼさない[25]。

17.3.3 胃粘膜の内分泌細胞密度に及ぼす影響

胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者に1日1回30mgを8週間経口投与した場合、胃粘膜の内分泌細胞密度に影響を及ぼさない[26]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は胃粘膜壁細胞の酸生成部位へ移行した後、酸による転移反応を経て活性体へと構造変換され、この酸転移生成物が酸生成部位に局在してプロトンポンプとしての役割を担っているH^+,K^+-ATPaseのSH基と結合し、酵素活性を抑制することにより、酸分泌を抑制すると考えられる[29)-32)]。

18.2 胃酸分泌抑制作用

18.2.1 ペンタガストリン刺激分泌

健康成人への1日1回30mg単回並びに7日間経口投与により著明な胃酸分泌抑制作用が認められ、この作用は投与24時間後も持続する[4]。

18.2.2 インスリン刺激分泌

健康成人への1日1回30mg7日間経口投与により著明な胃酸分泌抑制作用が認められる[33]。

18.2.3 夜間分泌

健康成人への1日1回30mg7日間経口投与により胃酸分泌の明らかな抑制が認められる[34]。

18.2.4 24時間分泌

健康成人における24時間胃液採取試験で、1日1回30mg7日間経口投与により1日を通して胃酸分泌の著明な抑制が認められる[35]。

18.2.5 24時間胃内pHモニタリング

健康成人及び十二指腸潰瘍瘢痕期の患者への1日1回30mg7日間経口投与により、1日を通して著明な胃酸分泌抑制作用が認められる[36)-38)]。

18.2.6 24時間下部食道内pHモニタリング

逆流性食道炎患者への1日1回30mg7～9日間経口投与により胃食道逆流現象の著明な抑制作用が認められる[20]。

18.3 ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用

18.3.1 アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンともにランソプラゾールとの併用により、経口投与後の胃組織中濃度の上昇が認められる(ラット)。

18.3.2 ヘリコバクター・ピロリ除菌治療におけるランソプラゾールの役割は胃内pHを上昇させることにより、併用されるアモキシシリン水和物、クラリスロマイシンの抗菌活性を高めることにあると考えられる[39),40)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ランソプラゾール(Lansoprazole)

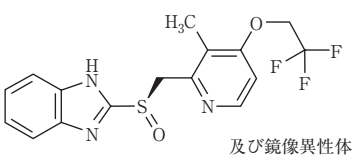
化学名：(*RS*)-2-({[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]methyl}sulfinyl)-1*H*-benzimidazole

分子式：$C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$

分子量：369.36

性　状：白色～帯褐白色の結晶性の粉末である。*N*,*N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。*N*,*N*-ジメチルホルムアミド溶液(1→10)は旋光性を示さない。結晶多形が認められる。

構造式：



及び鏡像異性体

22. 包装

〈タケプロンカプセル15〉

100カプセル[10カプセル(PTP)×10]、
140カプセル[14カプセル(PTP)×10]、
500カプセル[10カプセル(PTP)×50]、
700カプセル[14カプセル(PTP)×50]、
500カプセル[ガラス瓶、バラ]

〈タケプロンカプセル30〉

100カプセル[10カプセル(PTP)×10]、
500カプセル[10カプセル(PTP)×50]

23. 主要文献

1) 三輪　清 他：薬理と治療．1990；18：3413-3435
2) Schardein J.L. et al.：薬理と治療．1990；18(Suppl.10)：2773-2783
3) Atkinson J.E. et al.：薬理と治療．1990；18(Suppl.10)：2713-2745
4) 立野政雄 他：臨床医薬．1991；7：51-62
5) Delhotal-Landes B. et al.：Eur J Drug Metab Pharmacokinet.1991；3：315-320
6) 竹本忠良 他：臨床成人病．1991；21：769-783
7) 竹本忠良 他：臨床成人病．1991；21：975-993
8) 竹本忠良 他：臨床成人病．1991；21：995-1013
9) 竹本忠良 他：Modern Physician．1991；11：117-125
10) 竹本忠良 他：Modern Physician．1991；11：253-260
11) 中村　肇 他：Therapeutic Research．1990；11：4039-4045
12) 安武晃一 他：消化器科．1990；13：602-610
13) 浅香正博 他：薬理と治療．1991；19：953-966
14) 児玉　正 他：薬理と治療．1990；18：4891-4900
15) 森瀬公友 他：薬理と治療．1991；19：327-338
16) 湯川永洋 他：薬理と治療．1990；18：4919-4924
17) 興梠憲男 他：Therapeutic Research．1991；12：917-928
18) 園田孝志 他：薬理と治療．1990；18：4911-4918
19) 西村善也 他：薬理と治療．1990；18：4901-4909
20) 関口利和 他：Therapeutic Research．1991；12：191-213
21) 岸清一郎 他：Progress in Medicine．1990；10：3197-3206
22) 竹本忠良 他：臨床成人病．1991；21：327-345
23) 竹本忠良 他：臨床成人病．1991；21：613-631
24) 牧山和也 他：薬理と治療．1991；19：307-325
25) 三澤　正 他：Therapeutic Research．1991；12：175-189
26) 小越和栄 他：薬理と治療．1991；19：933-946
27) 遠藤光夫 他：臨床成人病．1999；29：805-817
28) 遠藤光夫 他：臨床成人病．1999；29：959-977
29) Satoh H. et al.：J.Pharmacol.Exp.Ther. 1989；248：806-815
30) Nagaya H. et al.：Jpn.J.Pharmacol. 1991；55：425-436
31) Nagaya H. et al.：J.Pharmacol.Exp.Ther. 1989；248：799-805
32) Nagaya H. et al.：J.Pharmacol.Exp.Ther. 1990；252：1289-1295
33) 杉山　貢 他：消化器科．1991；14：183-193
34) 松尾　裕 他：薬理と治療．1990；18：4865-4876
35) 多田正弘 他：臨床成人病．1991；21：633-640
36) Hongo M. et al.：Dig.Dis.Sci. 1992；37：882-890
37) 浜向伸治 他：薬理と治療．1991；19：925-931
38) 木平　健 他：日本消化器病学会雑誌．1991；88：672-680
39) 中尾雅文 他：Helicobacter Research．1997；1：49-55
40) Cederbrant G. et al.：J.Antimicrob.Chemother. 1994；34：1025-1029

24．文献請求先及び問い合わせ先

武田テバ薬品株式会社　武田テバDIセンター
〒453-0801　名古屋市中村区太閤一丁目24番11号
TEL 0120-923-093
受付時間 9：00～17：30(土日祝日・弊社休業日を除く)

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田テバ薬品株式会社
大阪市中央区道修町四丁目１番１号

26.2 販売

武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

最新の添付文書を参照すること

＊＊2023年10月改訂（第3版）
＊2022年 8月改訂（第2版）

貯法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
872329

プロトンポンプインヒビター
日本薬局方　ランソプラゾール腸溶性口腔内崩壊錠

タケプロン®OD錠15
タケプロン®OD錠30

Takepron®OD Tablets

	承認番号	販売開始
OD錠15	21400AMZ00223	2002年6月
OD錠30	21400AMZ00224	

処方箋医薬品[注)]
注)注意－医師等の処方箋により使用すること

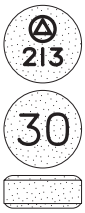
2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者
2.2 アタザナビル硫酸塩、リルピビリン塩酸塩を投与中の患者［10.1 参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	タケプロンOD錠15	タケプロンOD錠30
有効成分	1錠中： ランソプラゾール　15mg	1錠中： ランソプラゾール　30mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、炭酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、D-マンニトール、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、クエン酸トリエチル、マクロゴール6000、モノステアリン酸グリセリン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、無水クエン酸、クロスポビドン、アスパルテーム（L－フェニルアラニン化合物）、香料、ステアリン酸マグネシウム	

3.2 製剤の性状

販売名	タケプロンOD錠15	タケプロンOD錠30
色・剤形	白色～帯黄白色の素錠で赤橙色～暗褐色の斑点がある。（腸溶性細粒を含む口腔内崩壊錠）	
形　状		
直径（mm）	8.5	11.5
厚さ（mm）	4.6	4.9
重量（mg）	285	570
識別コード	△212	△213

4．効能又は効果

〈タケプロン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
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

〈タケプロン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

5．効能又は効果に関連する注意

〈低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉
5.1 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〉
5.2 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〉
5.3 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。
5.4 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。
5.5 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。
5.6 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。

6．用法及び用量

〈胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群〉
通常、成人にはラ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〉
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（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（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（OD錠15のみ）〉
通常、成人にはランソプラゾールとして1回15mgを1日1回経口投与する。
〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉
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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈逆流性食道炎〉

7.1 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。

〈非びらん性胃食道逆流症〉

7.2 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。[15.1.5 参照]

8. 重要な基本的注意

〈胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍〉

8.1 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。

〈逆流性食道炎〉

8.2 維持療法においては、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。

〈非びらん性胃食道逆流症〉

8.3 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.3 肝機能障害患者

本剤の代謝、排泄が遅延することがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。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。

10. 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。

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩 レイアタッツ [2.2 参照]	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可能性がある。
リルピビリン塩酸塩 エジュラント [2.2 参照]	リルピビリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりリルピビリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピビリンの血中濃度が低下する可能性がある。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が低下することがある。	本剤が肝薬物代謝酵素を誘導し、テオフィリンの代謝を促進することが考えられている。
タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。	本剤が肝薬物代謝酵素におけるタクロリムスの代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
ジゴキシン メチルジゴキシン	左記薬剤の作用を増強する可能性がある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある。
＊イトラコナゾール ＊チロシンキナーゼ阻害剤 ゲフィチニブ ボスチニブ水和物 ニロチニブ塩酸塩水和物 エルロチニブ塩酸塩 アカラブルチニブ セリチニブ ダサチニブ水和物 ダコミチニブ水和物 ラパチニブトシル酸塩水和物 カプマチニブ塩酸塩水和物	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。
＊＊酸化マグネシウム	酸化マグネシウムの緩下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る胃内pH上昇により酸化マグネシウムの溶解度が低下するためと考えられる。
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。	機序は不明である。
フェニトイン ジアゼパム	左記薬剤の作用を増強する可能性がある。	これらの薬剤の代謝、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。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

〈効能共通〉

11.1.1 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[注1])、**ショック**(0.1%未満[注1])

11.1.2 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血(0.1%未満[注1])、**顆粒球減少**(0.14%[注1])、**血小板減少**(0.15%[注1])、**貧血**(0.14%[注1])

11.1.3 肝機能障害(0.1%未満[注1])

黄疸、AST、ALTの上昇等を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがある。

11.1.4 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[注1])

11.1.5 間質性肺炎(0.1%未満[注1])

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。

＊**11.1.6 尿細管間質性腎炎**(頻度不明)

急性腎障害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)に注意すること。

11.1.7 視力障害(頻度不明)

〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉

11.1.8 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(0.1%未満[注1])

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。

注1)発現頻度は承認時までの臨床試験又は製造販売後調査の結果に基づく。

11.2 その他の副作用

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

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒		多形紅斑
皮膚			亜急性皮膚エリテマトーデス
肝臓	AST、ALT、Al-P、LDH、γ-GTPの上昇		
血液	好酸球増多		
消化器	便秘、下痢、口渇、腹部膨満感、大腸炎(collagenous colitis等[注3]を含む)	悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、カンジダ症、味覚異常、口内炎	舌炎
精神神経系	頭痛、眠気	うつ状態、不眠、めまい、振戦	
＊その他	発熱、総コレステロール、尿酸の上昇	女性化乳房、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、低カリウム血症、低カルシウム血症

注2)発現頻度は承認時までの臨床試験又は製造販売後調査の結果に基づく。

注3)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〉

	5%以上	1～5%未満	1%未満
消化器	軟便(13.7%)、下痢(9.1%)	味覚異常、腹部膨満感	悪心、嘔吐、腹痛、便秘、口内炎、舌炎、口渇、胸やけ、胃食道逆流、食欲不振
肝臓		AST、ALT、Al-P、LDH、γ-GTP、ビリルビンの上昇	
血液		好中球減少、好酸球増多、白血球増多、貧血	血小板減少
過敏症		発疹	そう痒
精神神経系			頭痛、眠気、めまい、不眠、しびれ感、うつ状態
その他		トリグリセライド、尿酸の上昇、総コレステロールの上昇・低下、尿蛋白陽性、尿糖陽性	倦怠感

注4)頻度表示は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与の試験成績に基づく。

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

	5%以上	1～5%未満
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
肝臓		AST、ALTの上昇
過敏症		発疹
精神神経系		頭痛、めまい

注5)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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉

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、^{13}C-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、^{13}C-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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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ある。

14.1.2 本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

15.1.1 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。

15.1.2 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。

15.1.3 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。

15.1.4 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。

〈非びらん性胃食道逆流症〉

15.1.5 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。[7.2参照]

〈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〉

15.1.6 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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットに52週間強制経口投与した試験で、50mg/kg/日群(臨床用量の約100倍)において1例に良性の精巣間細胞腫が認められている[3]。さらに、24ヵ月間強制経口投与した試験で、15mg/kg/日以上の群において良性の精巣間細胞腫の発生増加が、また、5mg/kg/日以上の群において胃のカルチノイド腫瘍が認められており、加えて、雌ラットの15mg/kg/日以上及び雄ラットの50mg/kg/日以上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、サルの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。

15.2.2 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。

16. 薬物動態

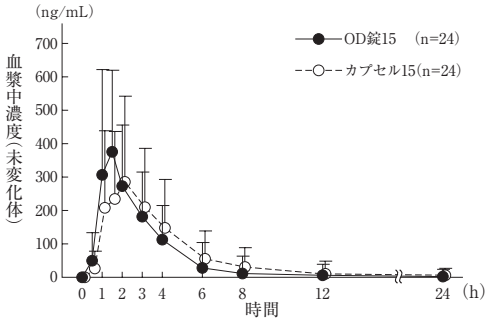
16.1 血中濃度

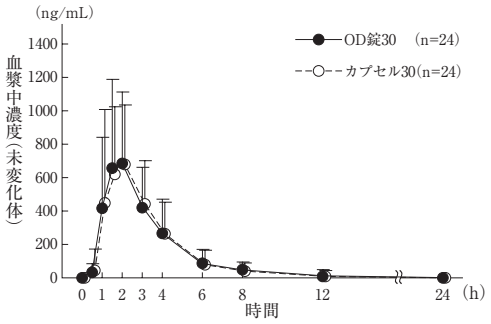
16.1.1 単回投与

健康成人24例にタケプロンOD錠15あるいはタケプロンカプセル15を、また、別の健康成人24例にタケプロンOD錠30あるいはタケプロンカプセル30をそれぞれクロスオーバー法にて、朝絶食下に単回経口投与した時、血漿中にはランソプラゾールの未変化体が主として検出された。未変化体の血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりであり、OD錠とカプセルは生物学的に同等であることが確認されている。

	投与量(mg)	$AUC_{0\text{-}24}$(ng・h/mL)	Cmax(ng/mL)
OD錠15	15	1,105.3±1,101.40	474.1±254.04
カプセル15	15	1,136.2±1,186.29	442.7±231.71
OD錠30	30	2,216.5±1,270.16	992.8±384.34
カプセル30	30	2,223.6±1,203.07	949.2±361.68

(平均値±標準偏差、n=24)





また、ランソプラゾールとスクラルファート、又は水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウムを同時に服用すると、ランソプラゾールの血漿中濃度が低下することが外国で報告されている[4]。

16.1.2 反復投与

健康成人(6例)に1回30mg又は15mg(いずれもカプセル剤)を1日1回7日間朝絶食下に反復経口投与した時の血清中濃度の推移、尿中排泄率から体内蓄積性はないものと考えられる[5]。

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

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

	絶食下
Tmax(h)	1.7±0.5
Cmax(ng/mL)	1,104±481
$T_{1/2}$(h)	1.88±1.88
AUC(ng・h/mL)	5,218±6,284

(平均値±標準偏差、n=6)

なお、3剤併用時の3剤各々の血清中濃度は単独投与時の血清中濃度とほぼ同様の推移を示した。
また、健康成人(7例)に3剤を同様の用量で同時に1日2回7日間反復経口投与した時の薬物動態から、蓄積性はないと考えられる。

注)ヘリコバクター・ピロリ感染に対する承認用法・用量と異なる。[6. 参照]

16.5 排泄

健康成人(6例)に1回30mg(カプセル剤)を絶食下又は食後に、また、1回15mg(カプセル剤)を絶食下に経口投与した場合、尿中には代謝物として排泄され、ランソプラゾールの未変化体は検出されなかった。投与後24時間までの尿中排泄率は13.1～23.0%であった[5]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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〉

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(一般臨床試験及び二重盲検試験)

成人患者を対象に、1日1回30mgを一般臨床試験では主として2～8週間、二重盲検比較対照試験では8週間(胃潰瘍)及び6週間(十二指腸潰瘍)経口投与した臨床試験において、最終内視鏡判定が行われた本剤投与群1,137例の疾患別治癒率は下表のとおりである[6)-26)]。

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

数字は例数、( )内は%

なお、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者を対象とした二重盲検比較対照試験の結果、本剤の有用性が認められている。
また、1日1回30mgを8週間経口投与することにより治癒と判定された逆流性食道炎の患者を対象に、さらに維持療法として1日1回15mgを24週間経口投与した二重盲検比較対照試験の結果、本剤の有用性が確認されている[27),28)]。
副作用発現頻度は本剤投与群で自他覚的症状として3.0%(35/1175)であり、主な副作用は臨床検査値異常変動としてALT上昇3.1%(30/982)、AST上昇2.2%(22/982)であった。

〈非びらん性胃食道逆流症〉

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(二重盲検試験)

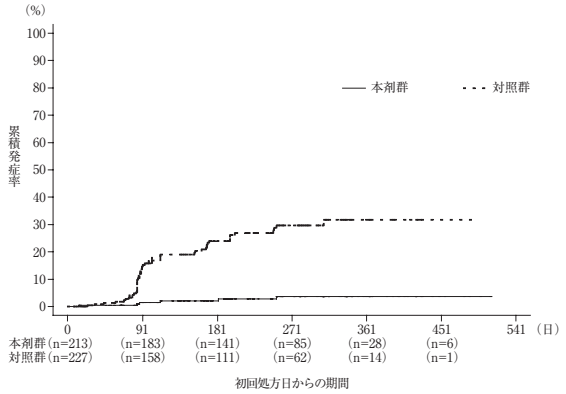
成人患者を対象に、1日1回15mgを経口投与した二重盲検比較対照試験の結果、投与開始後4週間での胸やけの無症状日数の割合(中央値)は本剤投与群で67.9%(69例)、プラセボ群で42.9%(72例)である。
副作用発現頻度は本剤投与群で8.6%(6/70)であり、主な副作用は血中トリグリセライド増加2.9%(2/70)であった。なお、食道内酸逆流の高リスクである中高齢者、肥満者、裂孔ヘルニア所見ありのいずれにも該当しない患者における投与開始後4週間での胸やけの無症状日数の割合(中央値)は本剤投与群で37.5%(20例)、プラセボ群で46.4%(24例)である。

〈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〉[注1)]

17.1.3 国内第Ⅲ相試験(二重盲検試験)及び長期継続投与試験

低用量アスピリン(1日81～324mg)の長期投与を必要とし、かつ胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する成人患者を対象とした本剤群(1日1回15mg経口投与)と対照群との二重盲検比

較対照試験の結果、中間解析時におけるKaplan-Meier法により推定した治療開始361日時点の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率は、本剤群9.5%(95%信頼区間：0.00～23.96)、対照群57.7%(95%信頼区間：29.33～85.98)であり、対照群に対するハザード比は0.0793(95%信頼区間：0.0239～0.2631)(logrank検定：p<0.00001)であった。また、最終解析時におけるKaplan-Meier法により推定した治療開始361日時点の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率は、本剤群3.7%(95%信頼区間：0.69～6.65)、対照群31.7%(95%信頼区間：23.86～39.57)であり、対照群に対するハザード比は0.0989(95%信頼区間：0.0425～0.2300)(logrank検定：p<0.0001)であった。



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

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

副作用発現頻度は本剤投与群で16.2%(55/339)であり、主な副作用は、便秘4.1%(14/339)、下痢3.2%(11/339)であった。

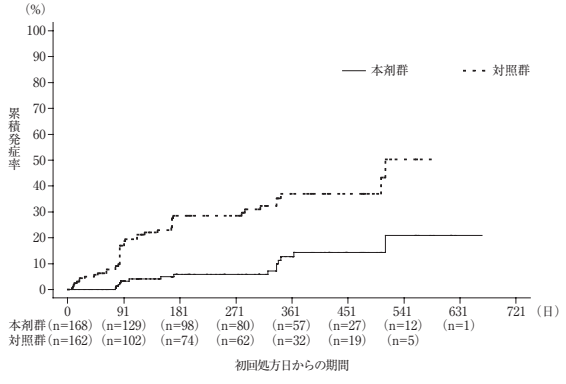
注1)非ステロイド性抗炎症薬長期投与時の試験成績は含まれていない。

〈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〉

17.1.4 国内第Ⅲ相試験(二重盲検試験)及び長期継続投与試験

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

副作用発現頻度は本剤投与群で15.3%(28/183)であり、主な副作用は下痢4.4%(8/183)、高ガストリン血症2.7%(5/183)、便秘1.6%(3/183)であった。



Kaplan-Meier法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率

さらに、上記試験後非盲検下で本剤を継続して、1日1回15mgを24週間経口投与した長期継続投与試験の結果、Kaplan-Meier法により推定した胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率[注2)]は、二重盲検比較対照試験の治療開始361日時点で14.4%(95%信頼区間：7.89～20.85)、631日時点で19.6%(95%信頼区間：11.10～28.05)であった。

注2)二重盲検比較対照試験における本剤群のうち長期継続投与試験に移行しなかった患者、及び二重盲検比較対照試験における本剤群のうち長期継続投与試験に移行した患者を合算して算出した。

〈胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染〉

17.1.5 国内第Ⅲ相試験(二重盲検試験)

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

胃潰瘍における除菌率(7日間経口投与)

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

十二指腸潰瘍における除菌率(7日間経口投与)

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

除菌率は基本解析対象集団を対象とした。

副作用発現頻度は50.5%(217/430)であり、主な副作用は軟便13.7%(59/430)、下痢8.8%(38/430)であった。

なお、米国及び英国で行われたヘリコバクター・ピロリ陽性の十二指腸潰瘍等に対する除菌の臨床試験[注4)]においても、同程度の除菌率が認められている。

注3)培養法及び組織診断法の結果がいずれも陰性。

注4)各薬剤の投与量、投与期間は下記のとおりであり、国内の承認用法・用量と異なる。[6. 参照]

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

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

17.3 その他

17.3.1 血清ガストリンに及ぼす影響

1日1回30mgを、胃潰瘍患者には8週間、十二指腸潰瘍患者には6週間経口投与した場合、血清ガストリン値の有意な上昇が認められるが、投与終了4週後に回復する[24)]。

17.3.2 内分泌機能に及ぼす影響

胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者に1日1回30mgを8週間経口投与した場合、プロラクチン、コルチゾール、GH、TSH、T_3、T_4、LH、FSH、DHEA-S、テストステロン、エストラジオールに殆ど影響を及ぼさない[25)]。

17.3.3 胃粘膜の内分泌細胞密度に及ぼす影響

胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者に1日1回30mgを8週間経口投与した場合、胃粘膜の内分泌細胞密度に影響を及ぼさない[26)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は胃粘膜壁細胞の酸生成部位へ移行した後、酸による転移反応を経て活性体へと構造変換され、この酸転移生成物が酸生成部位に局在してプロトンポンプとしての役割を担っているH^+,K^+-ATPaseのSH基と結合し、酵素活性を抑制することにより、酸分泌を抑制すると考えられる[29)-32)]。

18.2 胃酸分泌抑制作用

18.2.1 ペンタガストリン刺激分泌

健康成人への1日1回30mg単回並びに7日間経口投与により著明な胃酸分泌抑制作用が認められ、この作用は投与24時間後も持続する[5]。

18.2.2 インスリン刺激分泌

健康成人への1日1回30mg7日間経口投与により著明な胃酸分泌抑制作用が認められる[33]。

18.2.3 夜間分泌

健康成人への1日1回30mg7日間経口投与により胃酸分泌の明らかな抑制が認められる[34]。

18.2.4 24時間分泌

健康成人における24時間胃液採取試験で、1日1回30mg7日間経口投与により1日を通して胃酸分泌の著明な抑制が認められる[35]。

18.2.5 24時間胃内pHモニタリング

健康成人及び十二指腸潰瘍瘢痕期の患者への1日1回30mg7日間経口投与により、1日を通して著明な胃酸分泌抑制作用が認められる[36)-38)]。

18.2.6 24時間下部食道内pHモニタリング

逆流性食道炎患者への1日1回30mg7～9日間経口投与により胃食道逆流現象の著明な抑制作用が認められる[20]。

18.3 ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用

18.3.1 アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンともにランソプラゾールとの併用により、経口投与後の胃組織中濃度の上昇が認められる(ラット)。

18.3.2 ヘリコバクター・ピロリ除菌治療におけるランソプラゾールの役割は胃内pHを上昇させることにより、併用されるアモキシシリン水和物、クラリスロマイシンの抗菌活性を高めることにあると考えられる[39),40)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：ランソプラゾール(Lansoprazole)

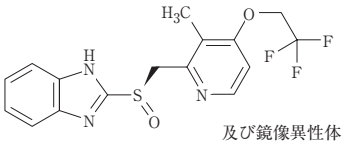
化学名：(*RS*)-2-({[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]methyl}sulfinyl)-1*H*-benzimidazole

分子式：$C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$

分子量：369.36

性　状：白色～帯褐白色の結晶性の粉末である。*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。*N,N*-ジメチルホルムアミド溶液(1→10)は旋光性を示さない。結晶多形が認められる。

構造式：



及び鏡像異性体

22．包装

〈タケプロンOD錠15〉

100錠[10錠(PTP)×10]、140錠[14錠(PTP)×10]、
500錠[10錠(PTP)×50]、700錠[14錠(PTP)×50]、
200錠[プラスチックボトル、バラ、乾燥剤入り]

〈タケプロンOD錠30〉

100錠[10錠(PTP)×10]、500錠[10錠(PTP)×50]、
700錠[14錠(PTP)×50]、
200錠[プラスチックボトル、バラ、乾燥剤入り]

23．主要文献

1) 三輪　清 他：薬理と治療．1990；18：3413-3435
2) Schardein J.L. et al.：薬理と治療．1990；18(Suppl.10)：2773-2783
3) Atkinson J.E. et al.：薬理と治療．1990；18(Suppl.10)：2713-2745
4) Delhotal-Landes B. et al.：Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1991；3：315-320
5) 立野政雄 他：臨床医薬．1991；7：51-62
6) 竹本忠良 他：臨床成人病．1991；21：769-783
7) 竹本忠良 他：臨床成人病．1991；21：975-993
8) 竹本忠良 他：臨床成人病．1991；21：995-1013
9) 竹本忠良 他：Modern Physician．1991；11：117-125
10) 竹本忠良 他：Modern Physician．1991；11：253-260
11) 中村　肇 他：Therapeutic Research．1990；11：4039-4045
12) 安武晃一 他：消化器科．1990；13：602-610
13) 浅香正博 他：薬理と治療．1991；19：953-966
14) 児玉　正 他：薬理と治療．1990；18：4891-4900
15) 森瀬公友 他：薬理と治療．1991；19：327-338
16) 湯川永洋 他：薬理と治療．1990；18：4919-4924
17) 興梠憲男 他：Therapeutic Research．1991；12：917-928
18) 園田孝志 他：薬理と治療．1990；18：4911-4918
19) 西村善也 他：薬理と治療．1990；18：4901-4909
20) 関口利和 他：Therapeutic Research．1991；12：191-213
21) 岸清一郎 他：Progress in Medicine．1990；10：3197-3206
22) 竹本忠良 他：臨床成人病．1991；21：327-345
23) 竹本忠良 他：臨床成人病．1991；21：613-631
24) 牧山和也 他：薬理と治療．1991；19：307-325
25) 三澤　正 他：Therapeutic Research．1991；12：175-189
26) 小越和栄 他：薬理と治療．1991；19：933-946
27) 遠藤光夫 他：臨床成人病．1999；29：805-817
28) 遠藤光夫 他：臨床成人病．1999；29：959-977
29) Satoh H. et al.：J.Pharmacol.Exp.Ther．1989；248：806-815
30) Nagaya H. et al.：Jpn.J.Pharmacol．1991；55：425-436
31) Nagaya H. et al.：J.Pharmacol.Exp.Ther．1989；248：799-805
32) Nagaya H. et al.：J.Pharmacol.Exp.Ther．1990；252：1289-1295
33) 杉山　貢 他：消化器科．1991；14：183-193
34) 松尾　裕 他：薬理と治療．1990；18：4865-4876
35) 多田正弘 他：臨床成人病．1991；21：633-640
36) Hongo M. et al.：Dig.Dis.Sci．1992；37：882-890
37) 浜向伸治 他：薬理と治療．1991；19：925-931
38) 木平　健 他：日本消化器病学会雑誌．1991；88：672-680
39) 中尾雅文 他：Helicobacter Research．1997；1：49-55
40) Cederbrant G. et al.：J.Antimicrob.Chemother．1994；34：1025-1029

24．文献請求先及び問い合わせ先

武田テバ薬品株式会社　武田テバDIセンター
〒453-0801　名古屋市中村区太閤一丁目24番11号
TEL 0120-923-093
受付時間 9：00～17：30(土日祝日・弊社休業日を除く)

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田テバ薬品株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

26.2 販売

武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

＊＊2023年10月改訂（第3版）
＊2022年 8月改訂（第2版）

貯法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
872329

承認番号	販売開始
21800AMZ10392	2006年12月

プロトンポンプインヒビター
注射用ランソプラゾール

タケプロン®静注用30mg
Takepron®INTRAVENOUS

処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者
2.2 アタザナビル硫酸塩、リルピビリン塩酸塩を投与中の患者［10.1 参照］

3．組成・性状
3.1 組成

販売名	タケプロン静注用30mg
有効成分	1バイアル中：ランソプラゾール　30mg
添加剤	1バイアル中：D-マンニトール（60mg）、メグルミン（10mg）、pH調節剤

3.2 製剤の性状

販売名	タケプロン静注用30mg
色・剤形	白色～帯黄白色の塊又は粉末
pH	10.6～11.3※
浸透圧比	約1※（生理食塩液に対する比）

※生理食塩液5mLにて溶解時

4．効能又は効果
経口投与不可能な下記の疾患
出血を伴う胃潰瘍、十二指腸潰瘍、急性ストレス潰瘍及び急性胃粘膜病変

6．用法及び用量
通常、成人には、ランソプラゾールとして1回30mgを、日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液に混合して1日2回点滴静注する、或いは日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液20mLに溶解して1日2回緩徐に静脈注射する。

7．用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤は投与開始から3日間までの成績で高い止血効果が認められているので、内服可能となった後は経口投与に切りかえ、漫然と投与しないこと。［17.1.1 参照］
7.2 国内臨床試験において、本剤の7日間を超える使用経験はない。

8．重要な基本的注意
噴出性又は湧出性出血や露出血管を認めるなど急激な出血の危険性のある場合は、ヒータープローブやクリッピング等の内視鏡的止血術を行うこと。

9．特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者
9.3 肝機能障害患者
本剤の代謝、排泄が遅延することがある。
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。動物試験（ラット、経口）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)]。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物試験（ラット、経口）で母乳中へ移行することが報告されている[1)]。
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
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。

10．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。
10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩 レイアタッツ ［2.2 参照］	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可能性がある。
リルピビリン塩酸塩 エジュラント ［2.2 参照］	リルピビリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりリルピビリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピビリンの血中濃度が低下する可能性がある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が低下することがある。	本剤が肝薬物代謝酵素を誘導し、テオフィリンの代謝を促進することが考えられている。
タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。	本剤が肝薬物代謝酵素におけるタクロリムスの代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
ジゴキシン メチルジゴキシン	左記薬剤の作用を増強する可能性がある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある。
＊イトラコナゾール ＊チロシンキナーゼ阻害剤 ゲフィチニブ ボスチニブ水和物 ニロチニブ塩酸塩水和物 エルロチニブ塩酸塩 アカラブルチニブ セリチニブ ダサチニブ水和物 ダコミチニブ水和物 ラパチニブトシル酸塩水和物 カブマチニブ塩酸塩水和物	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。

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
＊＊	酸化マグネシウム	酸化マグネシウムの緩下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る胃内pH上昇により酸化マグネシウムの溶解度が低下するためと考えられる。
	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。	機序は不明である。
	フェニトイン ジアゼパム	左記薬剤の作用を増強する可能性がある。	これらの薬剤の代謝、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。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（全身発疹、顔面浮腫、呼吸困難等）、ショック（頻度不明）

11.1.2 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、顆粒球減少、血小板減少、貧血（頻度不明）

11.1.3 肝機能障害（頻度不明）

黄疸、AST、ALTの上昇等を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがある。

11.1.4 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）（頻度不明）

11.1.5 間質性肺炎（頻度不明）

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。

＊**11.1.6 尿細管間質性腎炎**（頻度不明）

急性腎障害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）に注意すること。

11.1.7 視力障害（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		発疹[注2)]		そう痒、多形紅斑
皮膚				亜急性皮膚エリテマトーデス
肝臓	AST、ALTの上昇	Al-P、LDH、γ-GTPの上昇		
血液		好酸球増多		
消化器		下痢	便秘[注2)]、味覚異常[注2)]	口渇、腹部膨満感、悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、カンジダ症、口内炎、舌炎、大腸炎（collagenous colitis等[注1)]を含む）
精神神経系		不眠[注2)]、振戦	うつ状態[注2)]	頭痛、眠気、めまい
＊	その他	発熱、尿酸の上昇	脱力感[注2)]	女性化乳房、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、関節痛、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、総コレステロールの上昇

注1）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。

注2）発現頻度は製造販売後調査の結果に基づく。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 経時変化を生じることがあるため、溶解後は速やかに使用することとし保存しないこと。

14.1.2 配合変化による変色、沈殿物を生じることがあるため、日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液以外の溶解液、輸液、補液及び他剤との混合はしないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤を投与する場合は、専用の経路を用いることとし他剤と共用しないこと。やむを得ず、他剤の輸液経路を用いて側管から投与する場合は、他剤の注入を休止し、本剤を投与する前後に日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液でフラッシュすること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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。

15.1.3 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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットに52週間強制経口投与した試験で、50mg/kg/日群（臨床用量の約100倍）において1例に良性の精巣間細胞腫が認められている[3)]。さらに、24ヵ月間強制経口投与した試験で、15mg/kg/日以上の群において良性の精巣間細胞腫の発生増加が、また、5mg/kg/日以上の群において胃のカルチノイド腫瘍が認められており、加えて、雌ラットの15mg/kg/日以上及び雄ラットの50mg/kg/日以上の群で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、サルの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。

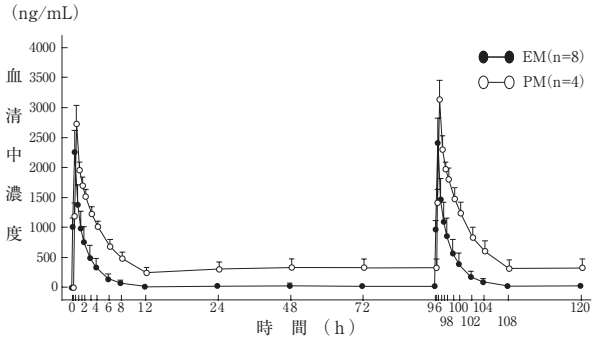
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

本剤の静脈内投与における血清中濃度には個体間で差が認められる。CYP2C19の遺伝子タイプにより、本剤が速やかに代謝される群（Extensive Metabolizer：EM）と緩やかに代謝される群（Poor Metabolizer：PM）に分類した健康成人男子12例（EM：8例、PM：4例）を対象として、1回30mg1日2回を5日間点滴静注した場合の血清中濃度は以下のとおりである[4)]。

	CYP2C19の代謝型	$AUC_{0\text{-}12}$（ng・h/mL）	Cmax（ng/mL）	$T_{1/2}$（h）
1日目	EM	4,386±1,335	2,262±354	1.5±0.4
	PM	10,415±1,159	2,727±315	4.0±0.7
5日目	EM	4,939±1,541	2,414±406	1.6±0.5
	PM	12,579±1,939	3,134±316	4.2±1.1

（平均値±標準偏差）



(平均値+標準偏差)

16.3 分布

ランソプラゾールのヒト血清蛋白結合率は、0.05～5μg/mLの濃度範囲で約98%である[5] (*in vitro*)。

16.4 代謝

ランソプラゾールは主にCYP2C19及びCYP3A4により代謝される[6] (*in vitro*)。

16.5 排泄

健康成人男子(9例)に30mgを単回静脈内投与した時、尿中には代謝物として排泄され、未変化体は認められなかった。投与終了24時間後までの累積尿中排泄率は12～17%である[7]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

出血を伴う消化性潰瘍等を対象とした臨床試験において、1回30mg1日2回静脈内投与され止血効果が評価された203例のうち、3日間(72時間) 以内に止血が認められた症例は94.6%(192/203例) である。203例中内視鏡的な前処置が行われなかった症例は41例であり、3日間(72時間) 以内に止血が認められた症例は97.6%(40/41例)である。

副作用発現頻度は、自他覚的随伴症状及び臨床検査値異常変動としてそれぞれ2.3%(5/221)、13.1%(29/221)であり、主な副作用はALT上昇6.2%(13/211)、AST上昇5.7%(12/212)、LDH上昇2.0%(4/200)、γ-GTP上昇1.5%(3/195)であった。

なお、背景因子別の発現率では、男性12.7%(21/166)、非高齢者8.5%(14/165)、体重50.0kg以上60.0kg未満の層14.9%(11/74)、体重60.0kg以上の層(体重が不明であった例を除く)10.0%(10/100)と比べて、女性21.8%(12/55)、高齢者33.9%(19/56)、体重50.0kg未満の層29.7%(11/37)でやや高かった[8)-10)]。[7.1参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は胃粘膜壁細胞の酸生成部位へ移行した後、酸による転移反応を経て活性体へと構造変換され、この酸転移生成物が酸生成部位に局在してプロトンポンプとしての役割を担っているH^+, K^+-ATPaseのSH基と結合し、酵素活性を抑制することにより、酸分泌を抑制すると考えられる[11),12)]。

血液凝固能及び血小板凝集能は酸性条件下で強く障害され、さらに血液凝固の結果として形成されたフィブリンは酸性条件下でペプシンにより溶解されることが報告されているが、本剤は胃内pHを上昇させることにより血液凝固能及び血小板凝集能を改善し、ペプシン活性を抑制して出血抑制作用を示すと考えられる[13)]。

また、胃の損傷粘膜の修復は酸性条件下で抑制されるが、本剤は酸分泌を抑制することにより胃内pHを上昇させ、損傷粘膜の修復を促進すると考えられる[13)]。

18.2 胃出血抑制作用

ラット(静脈内投与)において、脱血ショックによる胃出血に対して抑制作用を示す[14)]。

18.3 胃粘膜損傷形成抑制作用

ラット(静脈内投与)において、アスピリン又はインドメタシンによる胃粘膜損傷の形成を抑制する[15)]。

18.4 胃酸分泌抑制作用(24時間胃内pHモニタリング)

健康成人への1回30mg1日2回静脈内投与により、持続的な胃酸分泌抑制作用が認められる[16)]。また、静脈注射(約3分) 又は点滴静注(30分) において、24時間胃内pH4ホールディングタイム(pH4以上の時間の割合)は同様である[17)]。

なお、本剤の代謝型が判定された健康成人への1回30mg1日2回静脈内投与における酸分泌抑制効果(24時間ごとのpH4ホールディングタイム)は、1日目ではEM(57～69%)、PM(90%)、5日目ではEM(80～88%)、PM(98%)である[16)-19)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ランソプラゾール(Lansoprazole)

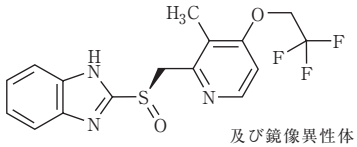
化学名：(*RS*)-2-({[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]methyl}sulfinyl)-1*H*-benzimidazole

分子式：$C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$

分子量：369.36

性　状：白色～帯褐白色の結晶性の粉末である。*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。*N,N*-ジメチルホルムアミド溶液(1→10)は旋光性を示さない。結晶多形が認められる。

構造式：



及び鏡像異性体

22. 包装

10バイアル

23. 主要文献

1) 三輪　清 他：薬理と治療. 1990；18：3413-3435
2) Schardein J.L. et al.：薬理と治療. 1990；18(Suppl.10)：2773-2783
3) Atkinson J.E. et al.：薬理と治療. 1990；18(Suppl.10)：2713-2745
4) 社内資料：注射用ランソプラゾールの臨床薬理試験成績(2006年10月20日承認：CTD2.7.2.2)
5) 社内資料：注射用ランソプラゾールの蛋白結合に関する検討(2006年10月20日承認：CTD2.6.4.4)
6) 社内資料：注射用ランソプラゾールの代謝に関する検討(2006年10月20日承認：CTD2.6.4.5)
7) 社内資料：注射用ランソプラゾールの薬物動態試験成績(2006年10月20日承認：CTD2.7.6.3)
8) 社内資料：注射用ランソプラゾールの臨床試験成績①(2006年10月20日承認：CTD2.7.6.21)
9) 社内資料：注射用ランソプラゾールの臨床試験成績②(2006年10月20日承認：CTD2.7.6.23)
10) 社内資料：注射用ランソプラゾールの臨床試験成績③(2006年10月20日承認：CTD2.7.6.25)
11) 社内資料：注射用ランソプラゾールの薬理試験に関するまとめ①(2006年10月20日承認：CTD2.6.2.1)
12) 社内資料：注射用ランソプラゾールの薬理試験に関するまとめ②(2006年10月20日承認：CTD2.6.2.2)
13) 社内資料：注射用ランソプラゾールの薬理試験に関するまとめ③(2006年10月20日承認：CTD2.4.2.1)
14) 社内資料：注射用ランソプラゾールの胃出血抑制作用に関する検討(2006年10月20日承認：CTD2.6.2.2)
15) 社内資料：注射用ランソプラゾールの胃粘膜損傷形成抑制作用に関する検討(2006年10月20日承認：CTD2.6.2.2)
16) 社内資料：注射用ランソプラゾールの胃酸分泌抑制作用に関する検討①(2006年10月20日承認：CTD2.7.6.8)

17）社内資料：注射用ランソプラゾールの胃酸分泌抑制作用に関する検討②(2006年10月20日承認：CTD2.7.6.9)
18）社内資料：注射用ランソプラゾールの胃酸分泌抑制作用に関する検討③(2006年10月20日承認：CTD2.7.6.7)
19）社内資料：注射用ランソプラゾールの胃酸分泌抑制作用に関する検討④(2006年10月20日承認：CTD2.7.6.10)

24．文献請求先及び問い合わせ先

武田テバ薬品株式会社　武田テバDIセンター
〒453-0801　名古屋市中村区太閤一丁目24番11号
TEL 0120-923-093
受付時間 9：00～17：30(土日祝日・弊社休業日を除く)

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田テバ薬品株式会社
大阪市中央区道修町四丁目１番１号

26.2 販売

武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

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

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 3
1.8.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠 4
1.8.2　用法及び用量（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） 18

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
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
GU	Gastric ulcer：胃潰瘍
LDA	Low-dose aspirin：低用量アスピリン
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs：非ステロイド性抗炎症薬
RE	Reflux esophagitis：逆流性食道炎

1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

効能又は効果（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 ともに現行の効能又は効果と同一である。

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

効能又は効果
○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

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

効能又は効果
○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 用法及び用量（案）及びその設定根拠

用法及び用量（案）を以下のとおり設定した。

＜用法及び用量（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 **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 20kg 未満では 1 回 10mg を、体重 20kg 以上では症状に応じて 1	○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 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、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。	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	○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。	**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。	**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。 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 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、体重 20kg 以上では症状に応じて 1 回 20mg まで増量できる。
○非びらん性胃食道逆流症	○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。	**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。	**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。	○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 **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。 **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。
○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。	○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 **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。
○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	○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。	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。 ○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。

＜用法及び用量（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 **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**	○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。	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。 <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 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、体重 20kg 以上では症状に応じて 1 回 20mg まで増量できる。</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。

＜用法及び用量（案）：ネキシウム懸濁用顆粒分包 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 **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	○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。	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。 <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 10mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、体重 20kg 以上では症状に応じて 1 回 20mg まで増量できる。</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** 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 <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。 <u>**小児**</u> <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 10mg を用時水で懸濁して 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>**成人**</u> 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回

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。	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、1 回 10mg 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。

＜用法及び用量（案）：ネキシウム懸濁用顆粒分包 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 **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	○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。	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。 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10mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、体重20kg以上では症状に応じて1回20mgまで増量できる。 ○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。

［設定根拠］

REの初期治療で治癒した小児患者、並びにGU又はDUの既往のあるNSAIDs又はLDA服用中の小児患者を対象に、REの維持療法、並びにGU又はDUの再発抑制におけるD961Hの有効性及び安全性の評価を目的とした国内第III相試験（D961WC00001試験）の結果に基づき、「用法及び用量」の項を設定した（2.7.3.4項参照）。

REの維持療法

体重 10 kg 以上 20 kg 未満の被験者全例で試験期間を通して D961H 10 mg/日が投与された。体重 20 kg 以上の被験者全例で初期治療期（Week 0～8）に D961H 20 mg/日が投与され、Week 8 以降の維持療法は 10 mg/日で投与開始された。Week 8 以降、4 例が 20 mg/日へ増量した。20 mg/日へ増量した 4 例では、増量後に症状は軽快又は消失し、増量後の RE の再発はなかった。また、増量後の安全性に特段の懸念はなかった。

以上より、1 歳以上の幼児及び小児における再発・再燃を繰り返す RE の維持療法として D961H 10 mg/日を 1 日 1 回経口投与し、体重 20 kg 以上の小児患者では症状に応じて 20 mg/日まで増量可能とする用法及び用量は妥当であると考えた。

NSAIDs 又は LDA 服用中の GU 又は DU の再発抑制

体重 10 kg 以上 20 kg 未満の被験者全例で試験期間を通して D961H 10 mg/日が投与された。体重 20 kg 以上の被験者全例で試験期間を通して D961H 10 mg/日が投与され、20 mg/日へ増量した被験者はいなかった。

体重 20 kg 以上の被験者全例が GU の既往歴を有する被験者であり、DU の既往歴を有する被験者はいなかった。なお、DU は GU と同様に胃酸の分泌が過剰となることで引き起こされること、体重 10 kg 以上 20 kg 未満の被験者では DU の被験者が 1 例組み入れられたが、本被験者に再発は認められず、52 週間の D961H の投与を完了していること、日本人成人患者を対象に D961H の GU 及び DU の再発抑制効果を検討した試験（D961HC00001 試験、D961PC00001 試験）では良好な有効性及び安全性が認められたことから、DU の既往歴を有する 20 kg 以上の小児患者においても、GU の既往歴を有する 20 kg 以上の小児患者と同様に有効性及び安全性が期待できると考えた。

なお、本申請は 1～14 歳の小児患者を対象としており、臨床現場では大人と体重が大きく変わらない患者にも D961H が投与されることから、10 mg/日から 20 mg/日への増量の選択肢がないことは患者の不利益となる可能性があると考えた。しかし、D961H 10 mg /日により 95.5%（21/22 例）の被験者で GU 又は DU の再発を認めず、再発した 1 例についても EGD 所見は軽度で 20 mg/日への増量は必要がないと判断され、20 mg/日へ増量した症例はいなかったことを踏まえ、20mg/日への増量の必要性はないと考えた。

以上より、NSAIDs 又は LDA を服用している小児患者の GU 又は DU の再発抑制に対して、D961H 10 mg/日を 1 日 1 回経口投与する用法及び用量は妥当であると考えた。

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「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」（薬生発第 0611 第 1 号、令和 3 年 6 月 11 日付、2022 年 7 月 21 日改訂）に準拠し、臨床試験成績に基づき設定した。

＜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
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 2.2 アタザナビル硫酸塩、リルピビリン塩酸塩を投与中の患者［10.1 参	既承認の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 の記

照］	載に準じ設定した。（変更なし）
5. 効能又は効果に関連する使用上の注意 〈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〉 5.1 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。 〈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〉 5.2 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。 〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉 5.3 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。 5.4 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。 5.5 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。 5.6 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。	既承認の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の記載に準じ設定した。（変更なし）
7.用法及び用量に関連する注意 〈逆流性食道炎〉 7.1 成人又は体重 20kg 以上の幼児及び小児において、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。 7.2 最大用量で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。 〈非びらん性胃食道逆流症〉 7.3 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。	既承認の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 の記載、本製造販売承認事項一部変更承認申請における、逆流性食道炎の維持療法での幼児及び小児の用法及び用量に基づき設定した。（下線部：変更箇所）
8.重要な基本的注意 〈効能共通〉 8.1 血液像、肝機能、腎機能等に注意すること。 〈逆流性食道炎〉 8.2 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。 8.2.1 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。 8.2.2 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。	既承認の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 の記載に準じ設定した。（変更なし）

<table>
<tr>
<td>8.2.3 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。
〈非びらん性胃食道逆流症〉
8.3 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。</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>9.特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者
9.3 肝機能障害患者
肝代謝型であり、血中濃度が高くなるおそれがある。［16.4 参照］
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。
9.7 小児等
国内において、低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
低用量から投与を開始すること。一般に肝機能、その他生理機能が低下していることが多い。</td>
<td>既承認の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 の記載に準じ設定した。（変更なし）</td>
</tr>
<tr>
<td>10.相互作用
主として肝代謝酵素 CYP2C19 及び一部 CYP3A4 で代謝される。
また、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。［16.4 参照］
10.1 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）
［2.2 参照］</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>リルピビリン塩酸塩（エジュラント）
［2.2 参照］</td><td>リルピビ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ビリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピビリンの血中濃度が低下することがある。</td></tr>
</table>
</td>
<td>既承認の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 の記載に準じ設定した。（変更なし）</td>
</tr>
</table>

10.2 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 ［16.7.1 参照］	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。
ワルファリン ［16.7.1 参照］	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。 これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
メトトレキサート	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。	
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 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これらの薬剤の溶解性が低下し、これらの薬剤の血中濃度が低下することがある。
ボリコナゾール	本剤の作用を増強することがある。	本剤の Cmax 及び AUC が増加するおそれがある。ボリコナゾールは本剤の代謝酵素（CYP2C19 及び CYP3A4）を阻害することが考えられる。
ネルフィナビルメシル酸塩	ネルフィナビルの作用を減弱することがある。	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	本剤の作用を減弱することがある。	セイヨウオトギリソウが本剤の代謝酵素（CYP2C19 及び CYP3A4）を誘導し、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下することが考えられる。

既承認の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 の記載に準じ設定した。（変更なし）

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 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。

11.1.2 汎血球減少症、無顆粒球症、溶血性貧血（いずれも頻度不明）、血小板減少（1%未満）

11.1.3 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全（いずれも頻度不明）

11.1.4 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）

11.1.5 間質性肺炎（頻度不明）

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。

11.1.6 間質性腎炎、急性腎障害（いずれも頻度不明）

腎機能検査値（BUN、クレアチニン等）に注意すること。

11.1.7 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれることがある。

11.1.8 低ナトリウム血症（頻度不明）

11.1.9 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。

11.1.10 視力障害（頻度不明）

11.2 その他の副作用

〈胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、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〉

	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 上昇、回転性めまい、女性化乳房、味覚障害	脱毛症、関節痛、筋痛、霧視、倦怠感、多汗症、筋力低下、低マグネシウム血症（低カルシウム血症、低カリウム血症を伴うことがある）、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。

既承認の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 の記載に準じ設定した。（変更なし）

〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉 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： 下痢・軟便（33.4%）、味覚異常（10.5%） 1～5%未満： 過敏症：発疹 消化器：口内炎、腹痛、食道炎、悪心、腹部膨満感、便秘 肝臓：AST上昇 その他：尿糖陽性 1%未満： 消化器：舌炎、口渇、十二指腸炎 肝臓：肝機能異常、ALT上昇、Al-P上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇 血液：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、動悸、霧視 注）頻度不明を含む。	既承認の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の記載に準じ設定した。（変更なし）
12.臨床検査結果に及ぼす影響 〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉 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。	既承認の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の記載に準じ設定した。（変更なし）
14.適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 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ある。	既承認の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の記載に準じ設定した。（変更なし）
15.その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 〈効能共通〉 15.1.1 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。 15.1.2 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。 15.1.3 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。 15.1.4 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。	既承認の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の記載に準じ設定した。（変更なし）

〈非びらん性胃食道逆流症〉 15.1.5 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。 15.2 非臨床試験に基づく情報 15.2.1 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。 15.2.2 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。	

1.8.4　　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、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。

最新の添付文書を参照すること

*2024年5月改訂（第5版、用量変更、用法変更（部会用））プロトンポンプ・インヒビター
2023年6月改訂（第4版、再審査結果）　エソメプラゾールマグネシウム水和物カプセル

日本標準商品分類番号
872329

ネキシウム®カプセル10mg
ネキシウム®カプセル20mg
Nexium®capsules

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

処方箋医薬品注）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	10mg	20mg
承認番号	22300AMX00598	22300AMX00599
販売開始	2011年9月	

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
2.2 アタザナビル硫酸塩、リルピビリン塩酸塩を投与中の患者
［10.1参照］

3. 組成・性状
3.1 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）	1カプセル中 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）
添加剤	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

3.2 製剤の性状

販売名		ネキシウムカプセル10mg	ネキシウムカプセル20mg
色、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）
大きさ	長径	11.40（mm）	
	短径	4.90（mm）	
識別コード		AZネキシウム10	AZネキシウム20

4. 効能又は効果
〈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

5. 効能又は効果に関連する注意
〈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〉
5.1 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。
〈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〉
5.2 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。
〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉
5.3 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。
5.4 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。
5.5 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。
5.6 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。

*6. 用法及び用量
〈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、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。
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10mgを1日1回経口投与する。なお、体重20kg以上では症状に応じて1回20mgまで増量できる。
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

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。

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。

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

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。

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。

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。

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10mgを1日1回経口投与する。なお、体重20kg以上では症状に応じて1回20mgまで増量できる。

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈逆流性食道炎〉

*7.1 成人又は体重20kg以上の幼児及び小児において、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。

*7.2 最大用量で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。

〈非びらん性胃食道逆流症〉

7.3 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。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 血液像、肝機能、腎機能等に注意すること。

〈逆流性食道炎〉

8.2 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。

8.2.1 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。

8.2.2 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。

8.2.3 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。

〈非びらん性胃食道逆流症〉

8.3 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.3 肝機能障害患者

肝代謝型であり、血中濃度が高くなるおそれがある。[16.4参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

9.7 小児等

国内において、低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

低用量から投与を開始すること。一般に肝機能、その他生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

主として肝代謝酵素CYP2C19及び一部CYP3A4で代謝される。また、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。[16.4参照]

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩(レイアタッツ)[2.2参照]	アタザナビル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下することがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リルピビリン塩酸塩 (エジュラント) [2.2参照]	リルピビリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりリルピビリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピビリンの血中濃度が低下することがある。

10.2 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 [16.7.1参照]	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。
ワルファリン [16.7.1参照]	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	タクロリムスの作用を増強することがある。	相互作用の機序は不明である。 これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
メトトレキサート	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。	
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	これらの薬剤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これらの薬剤の溶解性が低下し、これらの薬剤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		
ボリコナゾール	本剤の作用を増強することがある。	本剤のC_{max}及びAUCが増加するおそれがある。ボリコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP2C19及びCYP3A4)を阻害することが考えられる。
ネルフィナビルメシル酸塩	ネルフィナビルの作用を減弱することがある。	相互作用の機序は不明である。 ネルフィナビルの血中濃度が低下することがある。
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	本剤の作用を減弱することがある。	セイヨウオトギリソウが本剤の代謝酵素(CYP2C19及びCYP3A4)を誘導し、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下することが考えられる。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 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。

11.1.2 汎血球減少症、無顆粒球症、溶血性貧血(いずれも頻度不明)、**血小板減少**(1%未満)

11.1.3 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全(いずれも頻度不明)

11.1.4 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)

11.1.5 間質性肺炎(頻度不明)

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。

11.1.6 間質性腎炎、急性腎障害(いずれも頻度不明)

腎機能検査値(BUN、クレアチニン等)に注意すること。

11.1.7 横紋筋融解症(頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれることがある。

11.1.8 低ナトリウム血症(頻度不明)

11.1.9 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。

11.1.10 視力障害(頻度不明)

11.2 その他の副作用

〈胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、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〉

	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上昇、回転性めまい、女性化乳房、味覚障害	脱毛症、関節痛、筋痛、霧視、倦怠感、多汗症、筋力低下、低マグネシウム血症(低カルシウム血症、低カリウム血症を伴うことがある)、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〉

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[注)]
過敏症		発疹	
消化器	下痢・軟便(33.4%)、味覚異常(10.5%)	口内炎、腹痛、食道炎、悪心、腹部膨満感、便秘	舌炎、口渇、十二指腸炎
肝臓		AST上昇	肝機能異常、ALT上昇、Al-P上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇
血液			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		尿糖陽性	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、動悸、霧視

注)頻度不明を含む。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉

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、^{13}C-尿素呼気試験の判定が偽陰性になる可能性があるため、^{13}C-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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

15.1.1 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。

15.1.2 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。

15.1.3 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。

15.1.4 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。

〈非びらん性胃食道逆流症〉

15.1.5 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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。

15.2.2 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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性被験者(n=24、CYP2C19のhomo EM、hetero EM及びPM[注])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

16.1.2 反復投与

健康成人男性被験者(n=24、CYP2C19のhomo EM、hetero EM及びPM[注])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]。

16.1.3 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	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	10mg	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	10mg	10	537 (110.4%)	1.52 (0.92-6.00)	995 (78.3%)[e)]	0.97 ±0.55[e)]
	20mg	10	1908 (41.5%)	1.47 (0.93-1.52)	3459 (50.9%)	1.08 ±0.44
12～14歳20kg以上	10mg	9	311 (91.7%)	1.57 (0.93-2.95)	619 (105.5%)	1.37 ±0.88
	20mg	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

注)homo EM：CYP2C19*1/*1
hetero EM：CYP2C19*1/*2又はCYP2C19*1/*3
PM：CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3又はCYP2C19*3/*3

16.3 分布

16.3.1 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[3]。

16.4 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[4]。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[4]。外国人のデータでは、健康成人に^{14}C標識エソメプラゾールを単回経口投与したとき、血漿中の主代謝物はスルホン体及びヒドロキシ体であった[3]。[9.3、10.参照]

16.5 排泄

外国人のデータでは、^{14}C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、尿中排泄量と糞便中排泄量の比は約4対1であった[3]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 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]。

16.6.2 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]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ジアゼパム、フェニトイン又はワルファリン

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]。[10.2参照]

16.7.2 その他の薬剤

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。

*17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈逆流性食道炎〉

17.1.1 国内第III相試験(成人)

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]。

副作用発現頻度は、エソメプラゾール20mg群で7.9%(15/189例)であった。主な副作用は下痢2例(1.1%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加2例(1.1%)及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加2例(1.1%)であった。

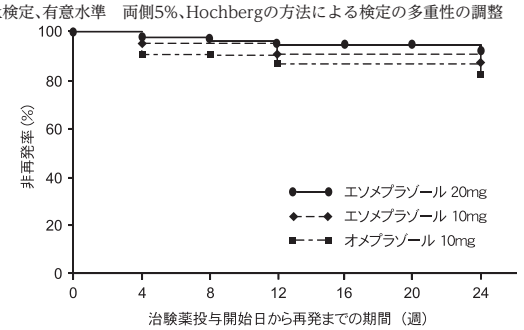
17.1.2 国内第III相試験(成人)

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



At risk 数

エソメプラゾール 20mg	188	185	174	170	162	161	160
エソメプラゾール 10mg	188	184	168	168	154	154	154
オメプラゾール 10mg	187	185	163	161	147	147	147

Kaplan-Meier法による逆流性食道炎の非再発率

副作用発現頻度は、エソメプラゾール20mg群で10.8%(15/139例)及びエソメプラゾール10mg群で8.8%(11/125例)であった。主な副作用はエソメプラゾール20mg群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加2例(1.4%)であり、エソメプラゾール10mg群で下痢2例(1.6%)及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加2例(1.6%)であった。

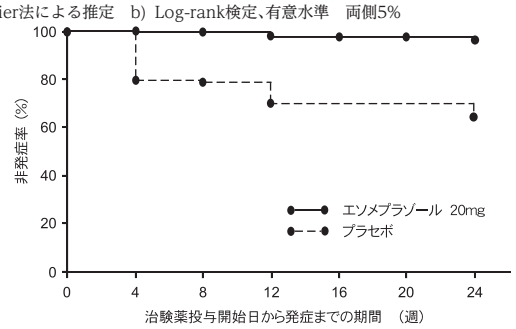
〈非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉

17.1.3 国内第III相試験(成人)

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

副作用発現頻度は、エソメプラゾール20mg群で13.9%(24/173例)であった。主な副作用は上腹部痛2例(1.2%)、下痢2例(1.2%)、便秘2例(1.2%)、嘔吐2例(1.2%)及び肝機能異常2例(1.2%)であった。

17.1.4 国内長期投与試験(成人)

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%

副作用発現頻度は、エソメプラゾール20mg群で16.9%(22/130例)であった。主な副作用は筋痙縮2例(1.5%)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加2例(1.5%)、頭痛2例(1.5%)及び肝機能異常2例(1.5%)であった。

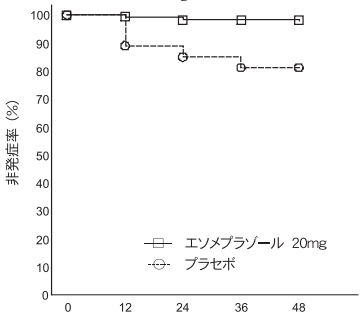
〈低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉

17.1.5 アジア共同第III相試験(成人)

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(日本人患者含む)を対象としたアジア共同第III相比較試験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)

エソメプラゾール20mg投与例数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。

〈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〉

国内において成人対象の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。

〈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〉

17.1.6 国内第I/III相試験(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

1～14歳の患者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。

〈逆流性食道炎、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、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〉

***17.1.7 国内第III相試験(幼児及び小児)**

逆流性食道炎が治癒した1～14歳の患者[注1)]27例(グループ1[体重10kg以上20kg未満]7例、グループ2[体重20kg以上]20例)及び消化性潰瘍の既往を有するNSAID又は低用量アスピリンを継続服用している1～14歳の患者22例(グループ3[体重10kg以上20kg未満]9例、グループ4[体重20kg以上]13例)を対象とした非盲検試験では、逆流性食道炎の初期治療後の維持療法及び胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制における、エソメプラゾールの有効性及び安全性を検討した。本試験では、エソメプラゾール10mg(体重10kg以上20kg未満)又は20mg(体重20kg以上)[注2)]を逆流性食道炎の初期治療後の維持療法では1日1回24週間、NSAID又は低用量アスピリンを継続服用している患者の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制では1日1回32週間投与した[注3)]。逆流性食道炎の再発割合、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発割合は以下のとおりである[18)]。

注1)逆流食道炎の初期治療期では、グループ1の患者に10mg 1日1回、グループ2の患者に20mg 1日1回を8週間投与した。

注2)体重20kg以上の患者については10mgで投与を開始することとしたが、治験責任医師等の判断で症状等に応じ20mgに増量可能とした。

注3)逆流性食道炎の初期治療後の維持療法では最長44週間、NSAID又は低用量アスピリンを継続服用している患者の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制では最長52週間まで投与を継続可能とした。

投与対象	逆流性食道炎が治癒した患者		消化性潰瘍の既往を有するNSAID又は低用量アスピリンを継続服用している患者	
投与群(投与例数)	グループ1(7例)	グループ2(19例[a)])	グループ3(9例)	グループ4(13例)
体重	10kg以上20kg未満	20kg以上	10kg以上20kg未満	20kg以上
再発例数	0例	1例	1例	0例
再発割合[95%信頼区間][b)]	0.0%[0.0～41.0%]	5.3%[0.1～26.0%]	11.1%[0.3～48.2%]	0.0%[0.0～24.7%]

a)グループ2(20例)の1例は、維持療法期開始時に逆流性食道炎が治癒していないことが確認されたため有効性解析対象集団には含まれなかった

b)Clopper-Pearson法により算出

グループ1の7例中1例(14.3%)で副作用が報告されている。報告された副作用は、便秘及び好酸球性食道炎各1例(14.3%)であった。グループ2、3及び4で副作用は報告されていない。

18. 薬効薬理

18.1 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。

18.2 ヒトでの作用

18.2.1 胃内pHに及ぼす影響

健康成人において、エソメプラゾール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[19)]。

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)]。

18.3 非臨床試験における作用

18.3.1 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[20)]。

18.3.2 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[21)]。

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[22),23)]。

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。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

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]-1*H*-benzimidazol-1-yl}monomagnesium trihydrate

分子式

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

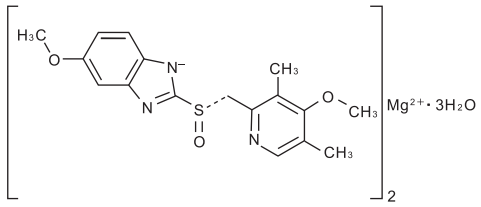
分子量

767.17

性状

エソメプラゾールマグネシウム水和物は白色又は僅かに着色した粉末である。

化学構造式



融点

約170℃

22. 包装

〈ネキシウムカプセル10mg〉

100カプセル[10カプセル(PTP)×10]
140カプセル[14カプセル(PTP)×10]
500カプセル[10カプセル(PTP)×50]
700カプセル[14カプセル(PTP)×50]
500カプセル[瓶、バラ、乾燥剤入り]

〈ネキシウムカプセル20mg〉

100カプセル[10カプセル(PTP)×10]
140カプセル[14カプセル(PTP)×10]
500カプセル[10カプセル(PTP)×50]
700カプセル[14カプセル(PTP)×50]
500カプセル[瓶、バラ、乾燥剤入り]

*23. 主要文献

1)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)
2)社内資料(日本人小児患者における第I/III相試験, 2016)
3)Andersson, T., et al.：Clin. Pharmacokinet. 2001, 40(6), 411-426
4)Äbelö, A., et al.：Drug Metab. Dispos. 2000, 28(8), 966-972
5)Hasselgren, G., et al.：Clin. Pharmacokinet. 2001, 40(2), 145-150
6)Sjövall, H., et al.：Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2002, 14(5), 491-496
7)Li, XQ., et al.：Drug Metab. Dispos. 2004, 32(8), 821-827
8)社内資料(*in vitro* 代謝酵素阻害, 1998)
9)Andersson, T., et al.：Clin. Pharmacokinet. 2001, 40(7), 523-537
10)Hassan-Alin, M., et al.：Clin. Drug Investig. 2005, 25(11), 731-740
11)八木道夫：臨床医薬. 2011, 27(10), 747-756
12)Niazi, M., et al.：Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2009, 47(9), 564-569
13)木下芳一　他：日消誌. 2013, 110(2), 234-242
14)木下芳一　他：日消誌. 2013, 110(8), 1428-1438
15)Sugano, K., et al.：Aliment. Pharmacol. Ther. 2012, 36(2), 115-125
16)Sugano, K., et al.：BMC Gastroenterology. 2013, 13：54
17)Sugano, K., et al.：Gut. 2014, 63(7), 1061-1068
18)社内資料(日本人小児患者における第III相試験, 2023)
19)長嶋浩貴　他：臨床医薬. 2011, 27(10), 735-746
20)社内資料(ウサギH^+, K^+-ATPaseに対する作用, 1988)
21)社内資料(単離ウサギ胃底腺における作用, 1997)
22)社内資料(胃瘻ラットにおける作用, 2002)
23)社内資料(Heidenhain Pouchイヌにおける作用, 2002)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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
TEL 0120-189-115
https://www.astrazeneca.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 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

Ⓡ：アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2011

AstraZeneca

最新の添付文書を参照すること

*2024年5月改訂(第5版、用量変更、用法変更(部会用))
2023年6月改訂(第4版、再審査結果)

プロトンポンプ・インヒビター
エソメプラゾールマグネシウム水和物懸濁用顆粒

日本標準商品分類番号
872329

ネキシウム® 懸濁用顆粒分包10mg
ネキシウム® 懸濁用顆粒分包20mg
Nexium® Granules for Suspension

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

処方箋医薬品注)

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

	10mg	20mg
承認番号	23000AMX00003	23000AMX00004
販売開始	2018年4月	2018月4月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
2.2 アタザナビル硫酸塩、リルピビリン塩酸塩を投与中の患者
［10.1参照］

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	ネキシウム懸濁用顆粒分包10mg	ネキシウム懸濁用顆粒分包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)	1包中 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)
添加剤	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、クロスポビドン、ブドウ糖、キサンタンガム、黄色三二酸化鉄	

3.2 製剤の性状

販売名	ネキシウム懸濁用顆粒分包10mg	ネキシウム懸濁用顆粒分包20mg
色、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。 (腸溶性顆粒(分包))	

4. 効能又は効果
〈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

5. 効能又は効果に関連する注意
〈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〉
5.1 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。
〈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〉
5.2 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。
〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉
5.3 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。
5.4 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。
5.5 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。
5.6 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。

*6. 用法及び用量
〈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。
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10mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、体重20kg以上では症状に応じて1回20mgまで増量できる。
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
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。
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。
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
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。

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。

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。

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10mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、体重20kg以上では症状に応じて1回20mgまで増量できる。

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈逆流性食道炎〉

*7.1 成人又は体重20kg以上の幼児及び小児において、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。

*7.2 最大用量で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。

〈非びらん性胃食道逆流症〉

7.3 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。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 血液像、肝機能、腎機能等に注意すること。

〈逆流性食道炎〉

8.2 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。

8.2.1 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。

8.2.2 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。

8.2.3 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。

〈非びらん性胃食道逆流症〉

8.3 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.3 肝機能障害患者

肝代謝型であり、血中濃度が高くなるおそれがある。[16.4参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

9.7 小児等

国内において、低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

低用量から投与を開始すること。一般に肝機能、その他生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

主として肝代謝酵素CYP2C19及び一部CYP3A4で代謝される。また、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。[16.4参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩（レイアタッツ）[2.2参照]	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。
リルピビリン塩酸塩（エジュラント）[2.2参照]	リルピビリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりリルピビリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピビリンの血中濃度が低下することがある。

10.2 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 [16.7.1参照]	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。
ワルファリン [16.7.1参照]	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	タクロリムスの作用を増強することがある。	相互作用の機序は不明である。 これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
メトトレキサート	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。	
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	これらの薬剤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これらの薬剤の溶解性が低下し、これらの薬剤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		
ボリコナゾール	本剤の作用を増強することがある。	本剤のC_{max}及びAUCが増加するおそれがある。ボリコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP2C19及びCYP3A4)を阻害することが考えられる。
ネルフィナビルメシル酸塩	ネルフィナビルの作用を減弱することがある。	相互作用の機序は不明である。 ネルフィナビルの血中濃度が低下することがある。
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	本剤の作用を減弱することがある。	セイヨウオトギリソウが本剤の代謝酵素(CYP2C19及びCYP3A4)を誘導し、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下することが考えられる。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 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。

11.1.2 汎血球減少症、無顆粒球症、溶血性貧血(いずれも頻度不明)、**血小板減少**(1%未満)

11.1.3 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全(いずれも頻度不明)

11.1.4 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)

11.1.5 間質性肺炎(頻度不明)

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。

11.1.6 間質性腎炎、急性腎障害(いずれも頻度不明)

腎機能検査値(BUN、クレアチニン等)に注意すること。

11.1.7 横紋筋融解症(頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれることがある。

11.1.8 低ナトリウム血症(頻度不明)

11.1.9 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。

11.1.10 視力障害(頻度不明)

11.2 その他の副作用

〈胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、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〉

	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上昇、回転性めまい、女性化乳房、味覚障害	脱毛症、関節痛、筋痛、霧視、倦怠感、多汗症、筋力低下、低マグネシウム血症(低カルシウム血症、低カリウム血症を伴うことがある)、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〉

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[注)]
過敏症		発疹	
消化器	下痢・軟便(33.4%)、味覚異常(10.5%)	口内炎、腹痛、食道炎、悪心、腹部膨満感、便秘	舌炎、口渇、十二指腸炎
肝臓		AST上昇	肝機能異常、ALT上昇、Al-P上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇
血液			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		尿糖陽性	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、動悸、霧視

注)頻度不明を含む。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉

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、^{13}C-尿素呼気試験の判定が偽陰性になる可能性があるため、^{13}C-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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

15.1.1 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。

15.1.2 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。

15.1.3 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。

15.1.4 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。

〈非びらん性胃食道逆流症〉

15.1.5 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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。

15.2.2 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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性被験者(n=24、CYP2C19のhomo EM、hetero EM及びPM[注])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

16.1.2 反復投与

健康成人男性被験者(n=24、CYP2C19のhomo EM、hetero EM及びPM[注])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]。

16.1.3 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	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	10mg	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	10mg	10	537 (110.4%)	1.52 (0.92-6.00)	995 (78.3%)[e)]	0.97 ±0.55[e)]
	20mg	10	1908 (41.5%)	1.47 (0.93-1.52)	3459 (50.9%)	1.08 ±0.44
12～14歳20kg以上	10mg	9	311 (91.7%)	1.57 (0.93-2.95)	619 (105.5%)	1.37 ±0.88
	20mg	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
注)homo EM：CYP2C19*1/*1
hetero EM：CYP2C19*1/*2又はCYP2C19*1/*3
PM：CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3又はCYP2C19*3/*3

16.3 分布

16.3.1 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[3]。

16.4 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[4]。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[4]。外国人のデータでは、健康成人に^{14}C標識エソメプラゾールを単回経口投与したとき、血漿中の主代謝物はスルホン体及びヒドロキシ体であった[3]。[9.3、10.参照]

16.5 排泄

外国人のデータでは、^{14}C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、尿中排泄量と糞便中排泄量の比は約4対1であった[3]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 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]。

16.6.2 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]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ジアゼパム、フェニトイン、ワルファリン

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)]。[10.2参照]

16.7.2 その他の薬剤

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。

*17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈逆流性食道炎〉

17.1.1 国内第III相試験(成人)

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)]。

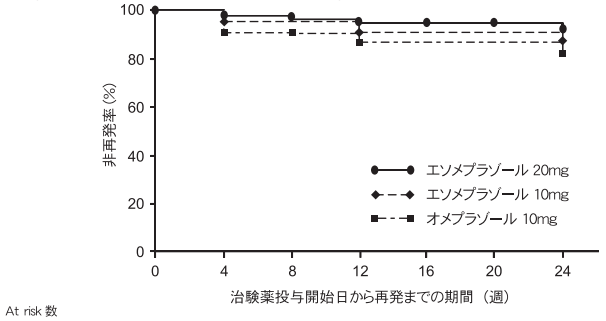
副作用発現頻度は、エソメプラゾール20mg群で7.9%(15/189例)であった。主な副作用は下痢2例(1.1%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加2例(1.1%)及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加2例(1.1%)であった。

17.1.2 国内第III相試験（成人）

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



At risk 数

エソメプラゾール 20mg	188	185	174	170	162	161	160
エソメプラゾール 10mg	188	184	168	168	154	154	154
オメプラゾール 10mg	187	185	163	161	147	147	147

Kaplan-Meier法による逆流性食道炎の非再発率

副作用発現頻度は、エソメプラゾール20mg群で10.8%（15/139例）及びエソメプラゾール10mg群で8.8%（11/125例）であった。主な副作用はエソメプラゾール20mg群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加2例（1.4%）であり、エソメプラゾール10mg群で下痢2例（1.6%）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加2例（1.6%）であった。

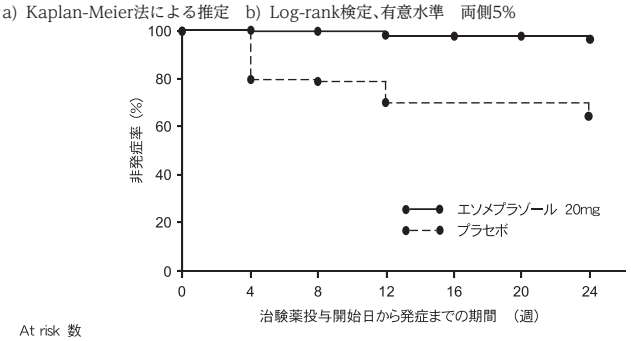
〈非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉

17.1.3 国内第III相試験（成人）

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

副作用発現頻度は、エソメプラゾール20mg群で13.9%（24/173例）であった。主な副作用は上腹部痛2例（1.2%）、下痢2例（1.2%）、便秘2例（1.2%）、嘔吐2例（1.2%）及び肝機能異常2例（1.2%）であった。

17.1.4 国内長期投与試験（成人）

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%

副作用発現頻度は、エソメプラゾール20mg群で16.9%（22/130例）であった。主な副作用は筋痙縮2例（1.5%）、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加2例（1.5%）、頭痛2例（1.5%）及び肝機能異常2例（1.5%）であった。

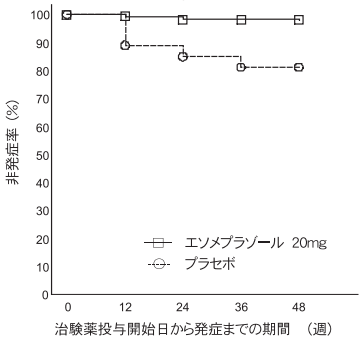
〈低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉

17.1.5 アジア共同第III相試験（成人）

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（日本人患者含む）を対象としたアジア共同第III相比較試験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）

エソメプラゾール20mg投与例数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。

〈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〉

国内において成人対象の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。

〈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〉

17.1.6 国内第I/III相試験（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）

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)
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

1～14歳の患者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。

〈逆流性食道炎、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、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〉

＊17.1.7 国内第III相試験(幼児及び小児)

逆流性食道炎が治癒した1～14歳の患者[注1)]27例(グループ1[体重10kg以上20kg未満]7例、グループ2[体重20kg以上]20例)及び消化性潰瘍の既往を有するNSAID又は低用量アスピリンを継続服用している1～14歳の患者22例(グループ3[体重10kg以上20kg未満]9例、グループ4[体重20kg以上]13例)を対象とした非盲検試験では、逆流性食道炎の初期治療後の維持療法及び胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制における、エソメプラゾールの有効性及び安全性を検討した。本試験では、エソメプラゾール10mg(体重10kg以上20kg未満)又は20mg(体重20kg以上)[注2)]を逆流性食道炎の初期治療後の維持療法では1日1回24週間、NSAID又は低用量アスピリンを継続服用している患者の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制では1日1回32週間投与した[注3)]。逆流性食道炎の再発割合、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発割合は以下のとおりである[18)]。

注1)逆流食道炎の初期治療期では、グループ1の患者に10mg 1日1回、グループ2の患者に20mg 1日1回を8週間投与した。

注2)体重20kg以上の患者については10mgで投与を開始することとしたが、治験責任医師等の判断で症状等に応じ20mgに増量可能とした。

注3)逆流性食道炎の初期治療後の維持療法では最長44週間、NSAID又は低用量アスピリンを継続服用している患者の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制では最長52週間まで投与を継続可能とした。

投与対象	逆流性食道炎が治癒した患者		消化性潰瘍の既往を有するNSAID 又は低用量アスピリンを継続服用している患者	
投与群 (投与例数)	グループ1 (7例)	グループ2 (19例[a)])	グループ3 (9例)	グループ4 (13例)
体重	10kg以上 20kg未満	20kg以上	10kg以上 20kg未満	20kg以上
再発例数	0例	1例	1例	0例
再発割合 [95%信頼区間][b)]	0.0% [0.0～41.0%]	5.3% [0.1～26.0%]	11.1% [0.3～48.2%]	0.0% [0.0～24.7%]

a)グループ2(20例)の1例は、維持療法期開始時に逆流性食道炎が治癒していないことが確認されたため有効性解析対象集団には含まれなかった

b)Clopper-Pearson法により算出

グループ1の7例中1例(14.3%)で副作用が報告されている。報告された副作用は、便秘及び好酸球性食道炎各1例(14.3%)であった。グループ2、3及び4で副作用は報告されていない。

18. 薬効薬理

18.1 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。

18.2 ヒトでの作用

18.2.1 胃内pHに及ぼす影響

健康成人において、エソメプラゾール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[19)]。

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)]。

18.2.2 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。

18.3 非臨床試験における作用

18.3.1 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[20)]。

18.3.2 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[21)]。

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[22),23)]。

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。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

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]-1*H*-benzimidazol-1-yl}monomagnesium trihydrate

分子式

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

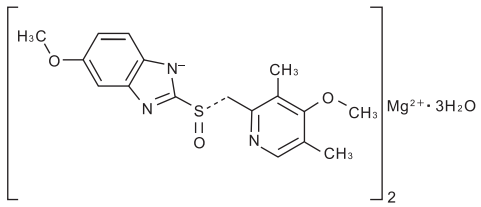
分子量

767.17

性状

エソメプラゾールマグネシウム水和物は白色又は僅かに着色した粉末である。

化学構造式



融点

約170℃

22. 包装

〈ネキシウム懸濁用顆粒分包10mg〉

10mg［28包(SP)］

〈ネキシウム懸濁用顆粒分包20mg〉

20mg［28包(SP)］

＊23. 主要文献

1)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)
2)社内資料(日本人小児患者における第I/III相試験, 2016)
3)Andersson, T., et al.：Clin. Pharmacokinet. 2001, 40(6), 411-426
4)Äbelö, A., et al.：Drug Metab. Dispos. 2000, 28(8), 966-972
5)Hasselgren, G., et al.：Clin. Pharmacokinet. 2001, 40(2), 145-150
6)Sjövall, H., et al.：Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2002, 14(5), 491-496
7)Li, XQ., et al.：Drug Metab. Dispos. 2004, 32(8), 821-827
8)社内資料(*in vitro* 代謝酵素阻害, 1998)
9)Andersson, T., et al.：Clin. Pharmacokinet. 2001, 40(7), 523-537
10)Hassan-Alin, M., et al.：Clin. Drug Investig. 2005, 25(11), 731-740
11)八木道夫：臨床医薬. 2011, 27(10), 747-756
12)Niazi, M., et al.：Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2009, 47(9), 564-569
13)木下芳一　他：日消誌. 2013, 110(2), 234-242
14)木下芳一　他：日消誌. 2013, 110(8), 1428-1438
15)Sugano, K., et al.：Aliment. Pharmacol. Ther. 2012, 36(2), 115-125
16)Sugano, K., et al.：BMC Gastroenterology. 2013, 13：54
17)Sugano, K., et al.：Gut. 2014, 63(7), 1061-1068
18)社内資料(日本人小児患者における第III相試験, 2023)
19)長嶋浩貴　他：臨床医薬. 2011, 27(10), 735-746
20)社内資料(ウサギH^+, K^+-ATPaseに対する作用, 1988)
21)社内資料(単離ウサギ胃底腺における作用, 1997)
22)社内資料(胃瘻ラットにおける作用, 2002)
23)社内資料(Heidenhain Pouchイヌにおける作用, 2002)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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
TEL 0120-189-115
https://www.astrazeneca.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 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

Ⓡ:アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2011

AstraZeneca

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：[redacted]

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。

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)メタンスルフィニル]-1*H*-ベンズイミダゾール-1-イル}一マグネシウム塩　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

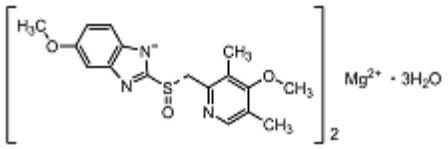
版番号：■

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*H*-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、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 ＜ネキシウムカプセル 20mg、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	＜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 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 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 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 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 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。 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。 〇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。 〇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。 〇ヘリコバクター・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＞ 〇胃潰瘍、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。 〇逆流性食道炎 **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。 〇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。 〇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。
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。 ＜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	急性（単回）投与毒性

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

a: 投与した最大用量
- = 該当なし

亜急性（反復）投与毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 mg/kg/日	無毒性量 mg/kg/日	主な所見
ラット	1 カ月間	経口投与	14, 45, 140	140	用量依存的な胃重量の増加＊ 140 mg/kg における胃粘膜の病理組織学的変化＊（胃主細胞の好酸性変化）
ラット	3 カ月間	経口投与	14, 69, 280	69	69 mg 及び 280 mg でのヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、MCV 及び MCH のわずかな減少＊ 用量依存的な血清中ガストリン濃度の上昇＊

					用量依存的な胃重量の増加＊ 69 mg 及び 280 mg における胃粘膜における病理学的所見＊（主細胞の好酸性変化及び腺細胞の空胞化）
イヌ	3 カ月間	経口投与	0.66, 5.5, 28	5.5	28 mg/kg における中枢神経系に関連した症状（頭部の振動、失調性歩行、沈うつ） 5.5 mg/kg 及び 28 mg/kg における血清中ガストリン濃度の上昇＊ 用量依存的な胃重量の増加＊ 用量依存性の胃粘膜における病理組織学的所見＊（胃主細胞の萎縮、胃粘膜の過形成及び繊維化、胃粘膜固有層における炎症細胞の増加、胃腺における巣状壊死）

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

反復投与毒性（新生児／幼若動物）

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 7 日齢	1 カ月間	経口投与	31, 93, 280	93	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
ラット 7 日齢	1 カ月間	経口投与	93, 280	93	
イヌ 10 日齢	3 カ月間	経口投与	28, 55/41	< 28	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、

<table>
<tr><td>副作用</td><td>
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
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>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<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>
</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>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<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>
</table>

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
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>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>下痢*</td><td>1 例（2.0%）</td></tr>
<tr><td>腹痛*</td><td>1 例（2.0%）</td></tr>
<tr><td>光線過敏性反応</td><td>1 例（2.0%）</td></tr>
</table>
＊同一症例
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>アストラゼネカ株式会社　　製剤：輸入</td></tr>
</table>

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 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，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． 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 10mg を 1 日 1 回経口投与する．なお，体重 20kg 以上では症状に応じて 1 回 20mg まで増量できる． ○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 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．

	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． ○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 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． 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． ○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．

	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 10mg を 1 日 1 回経口投与する．なお，体重 20kg 以上では症状に応じて 1 回 20mg まで増量できる． ○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 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．

	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 10mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する．なお，体重 20kg 以上では症状に応じて 1 回 20mg まで増量できる． ○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 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． 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． ○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 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． 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． ○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． 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 10mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する．なお，体重 20kg 以上では症状に応じて 1 回 20mg まで増量できる． ○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．
劇薬等の指定	
市販名及び 有効成分・分量	
毒性	

副作用
（下線部追加）

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

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%）

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

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%）

副作用の種類	例数
下痢*	1 例（2.0%）
腹痛*	1 例（2.0%）
光線過敏性反応	1 例（2.0%）

＊同一症例

幼児及び小児

○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、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 50 例中 1 例（2.0%）

副作用の種類	例数
便秘*	1 例（2.0%）
好酸球性食道炎*	1 例（2.0%）

＊同一症例

会社	

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	電子データの提出有無
第3部（モジュール3） 品質に関する文書							
該当なし							
第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書							
該当なし							
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	AstraZeneca	臨床試験一覧表	ー	ー	社内資料	ー	無
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
該当なし							
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							
該当なし							
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書							
該当なし							
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書							
該当なし							
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							
該当なし							
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2.1	AstraZeneca	D961WC00001試験 治験総括報告書	2018.07- 2022.12	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
該当なし							

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	電子データの提出有無
5.3.5.4 その他の試験報告書							
該当なし							
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6.1	AstraZeneca	Periodic Benefit Risk Evaluation Report	―	―	社内資料	―	無
5.3.7 患者データー覧表及び症例記録							
5.3.7.1	AstraZeneca	症例一覧表	―	―	社内資料	―	無
5.3.7.2	AstraZeneca	有害事象一覧表	―	―	社内資料	―	無
5.3.7.3	AstraZeneca	重篤な有害事象一覧表	―	―	社内資料	―	無
5.3.7.4	AstraZeneca	臨床検査異常値一覧表	―	―	社内資料	―	無
5.4 参考文献							
モジュール2.5及びモジュール2.7で引用した文献を添付した。							