

(新聞発表用)

1	販売名	リムパーザ錠 100 mg リムパーザ錠 150 mg
2	一般名	オラパリブ
3	申請者名	アストラゼネカ株式会社
4	成分・含量	リムパーザ錠 100 mg (1 錠中オラパリブ 100 mg 含有) リムパーザ錠 150 mg (1 錠中オラパリブ 150 mg 含有)
5	用法・用量	通常、成人にはオラパリブとして 300 mg を 1 日 2 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する
6	効能・効果	白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法
7	備考	「添付文書(案)」は別紙として添付。 本剤はポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)阻害剤であり、今回、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法に対する新有効成分含有医薬品として申請したものである。

抗悪性腫瘍剤／
ポリアデニン5' ニリン酸リボースポリメラーゼ(PARP)阻害剤

リムパーザ®錠 100mg
リムパーザ®錠 150mg

オラパリブ錠

Lynparza®Tablets 100mg・150mg

処方箋医薬品:

注意—医師等の処方箋により使用すること

貯 法: 室温保存。防湿のためPTP包装のまま保存すること。
使用期限: 外箱等に表示

	錠100mg	錠150mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	2014年12月	

【警告】

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	リムパーザ錠100mg	リムパーザ錠150mg
成分・含量(1錠中)	オラパリブ100mg	オラパリブ150mg
添加物	コポリリドリン、軽質無水ケイ酸、D-マンニトール、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、酸化チタン、黄色三酸化鉄	コポリリドリン、軽質無水ケイ酸、D-マンニトール、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、酸化チタン、黄色三酸化鉄、黒酸化鉄

2. 性状

販売名	リムパーザ錠100mg	リムパーザ錠150mg
剤形	黄色～暗黄色のフィルムコーティング錠	緑色～灰緑色のフィルムコーティング錠
外形:表面		
外形:裏面		
外形:側面		
長径	約14.7mm	約14.7mm
短径	約7.6mm	約7.6mm
厚さ	約4.7mm	約6.8mm
重量	約0.41g	約0.62g
識別コード	OP100	OP150

【効能・効果】

白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 再発時の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で奏効が維持されている患者を対象とすること。
- 臨床試験に組み入れられた患者における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から再発までの期間(PFI)等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

通常、成人にはオラパリブとして300mgを1日2回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 100mg錠と150mg錠の生物学的同等性は示されていないため、300mgを投与する際には100mg錠を使用しないこと。
- 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量すること。

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度 ^{注)}	処置	再開時の投与量
貧血	ヘモグロビン値がGrade3又は4の場合	ヘモグロビン値 ≥ 9 g/dlに回復するまで最大4週間休薬する。	・1回目の再開の場合、減量せずに投与する。 ・2回目の再開の場合、250mg1日2回で投与する。 ・3回目の再開の場合、200mg1日2回で投与する。
好中球減少	Grade3又は4の場合	Grade1以下に回復するまで休薬する。	・3回目の再開の場合、200mg1日2回で投与する。
血小板減少	Grade3又は4の場合	Grade1以下に回復するまで最大4週間休薬する。	減量せずに投与する。
上記以外の副作用	Grade3又は4の場合	Grade1以下に回復するまで休薬する。	

注) Grade1はNCI-CTCAE ver4.0に準じる。

- 腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。(「慎重投与」、「薬物動態」の項参照)
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**
 - 重度の肝機能障害のある患者[本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。また、重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)患者における使用経験はない。](「薬物動態」の項参照)
 - 腎機能障害のある患者[本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。なお、重度の腎機能障害又は末期腎不全(クレアチニンクリアランス(CrCL):30mL/min以下)患者における使用経験はない。](「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照)
- 重要な基本的注意**
貧血、好中球減少、白血球減少、血小板減少、リンパ球減少等の骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。(「重大な副作用」の項参照)
- 相互作用**
本剤は、主にCYP3Aにより代謝される。(「薬物動態」の項参照)

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
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール インジナビル リトナビル ボリコナゾール等 中程度のCYP3A阻害剤 シプロフロキサシン ジルチアゼム エリスロマイシン フルコナゾール ペラバミル等	副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるため、CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず中程度又は強いCYP3A阻害剤を併用する際には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。(「薬物動態」の項参照)	これらの薬剤等のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
グレープフルーツ含有食品	本剤投与時はグレープフルーツ含有食品を摂取しないよう注意すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニバルビタール フェニトイン セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort) 含有食品等	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。 〔「薬物動態」の項参照〕	これらの薬剤等のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝活性が誘導されるため、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

4. 副作用

BRC4遺伝子変異陽性で白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者を対象とした国際共同第III相試験において、本剤が投与された195例(日本人8例を含む)中180例(92.3%)に副作用が認められ、主な副作用は、悪心130例(66.7%)、貧血76例(39.0%)、疲労58例(29.7%)、嘔吐50例(25.6%)、無力症47例(24.1%)、味覚異常45例(23.1%)等であった。(承認時)

白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者を対象とした海外第II相試験において、本剤が投与された136例中122例(89.7%)に副作用が認められ、主な副作用は、悪心87例(64.0%)、疲労59例(43.4%)、嘔吐29例(21.3%)等であった。(承認時)

副作用の頻度については、国際共同第III相試験及び海外第II相試験の併合解析に基づき記載した。

(1) 重大な副作用

- 1) 骨髄抑制: 貧血(29.3%)、好中球減少(9.7%)、白血球減少(9.4%)、血小板減少(8.8%)、リンパ球減少(2.4%)等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与を中止する等の適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)
- 2) 間質性肺疾患: 間質性肺炎(0.6%)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	10%以上	1%~10%未満	1%未満
皮膚		発疹	過敏症、皮膚炎
精神神経系	頭痛	浮動性めまい	
呼吸器		咳嗽、呼吸困難	
消化器	悪心(65.6%)、嘔吐、下痢、食欲減退、消化不良、味覚異常	腹痛、便秘、口内炎、上腹部痛	
全身	疲労・無力症(50.5%)		
その他		クレアチニン増加	平均赤血球容積(MCV)増加

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合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。また、妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、胎児に異常が生じる可能性があることを患者に十分説明すること。〔妊婦における使用経験はない。ラットを用いた動物実験において、臨床曝露量を下回る用量で胚・胎児死亡及び催奇形性(眼球異常、椎骨及び肋骨の欠損等)が報告されている。〕
- (2) 授乳中の女性に投与する場合には、授乳を中止させること。〔本剤の乳汁中への移行は不明であり、授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

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

9. その他の注意

- (1) 国内外の臨床試験等において、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。
- (2) 遺伝毒性試験において、細菌を用いる復帰突然変異試験で遺伝子突然変異誘発性は認められなかったが、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる*in vitro*染色体異常試験では染色体異常誘発作用がみられ、ラット骨髄小核試験で経口投与後に小核誘発作用が認められた¹⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 日本人固形癌患者における血漿中濃度²⁾

1) 単回投与

固形癌患者(7例)に本剤300mgを単回経口投与したときのオラパリブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

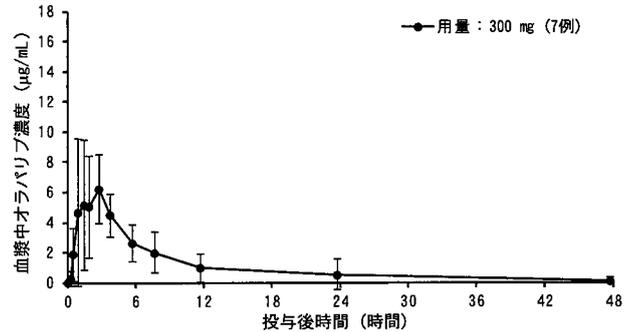


図 日本人固形癌患者に本剤300mgを単回経口投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移(算術平均値±標準偏差)

表 日本人固形癌患者に本剤300mgを単回経口投与したときのオラパリブの薬物動態パラメータ(算術平均値±標準偏差)

例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) [*]	AUC (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
7例	8.14±2.91	1.98 (1.00~3.00)	54.4±37.5	9.43±2.86

※中央値(範囲)

2) 反復投与

固形癌患者(9例)に本剤200mg³⁾及び300mgを1日2回反復経口投与したときの第15日目におけるオラパリブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、300mg投与時におけるAUC_(0-12時間)の累積係数は約1.8であった。

注) 本剤の承認用法・用量は300mgの1日2回投与である。

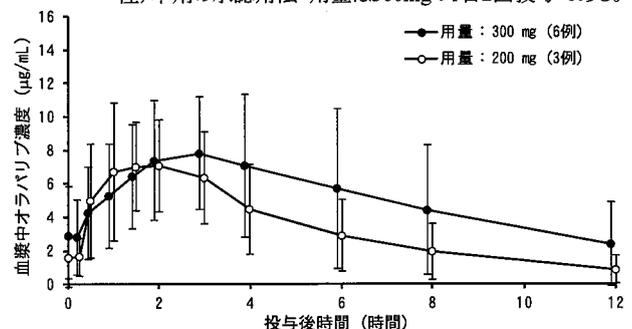


図 日本人固形癌患者に本剤200mg及び300mgを1日2回反復経口投与したときの第15日目における血漿中オラパリブ濃度推移(算術平均値±標準偏差)

表 日本人固形癌患者に本剤200mg及び300mgを1日2回反復経口投与したときの第15日目におけるオラパリブの薬物動態パラメータ(算術平均値±標準偏差)

用量	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) [*]	AUC _(0-12時間) (µg·h/mL)
200mg	3例	8.16±3.34	1.50 (1.00~3.00)	41.1±20.9
300mg	6例	8.86±3.14	3.00 (1.50~3.93)	61.9±40.5

※中央値(範囲)

【薬効薬理】

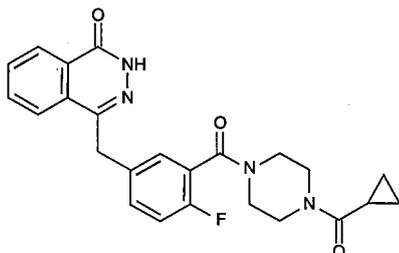
1. PARP阻害活性
オラパリブは、ヒトPARP-1及びPARP-2に対して阻害作用を示した(各IC₅₀値:5及び1nmol/L)¹⁸⁾。
2. 腫瘍増殖抑制作用
オラパリブは、ヒト卵巣癌由来細胞株(59M, OVCAR-3, IGROV-1等)の増殖を抑制した¹⁹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:オラパリブ(Olaparib)(JAN)

化学名:4-[(3-{[4-(Cyclopropylcarbonyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-4-fluorophenyl)methyl]phthalazin-1(2H)-one

構造式:



分子式:C₂₄H₂₃FN₄O₃

分子量:434.46

性状:本品は白色～微黄色の粉末である。

【包装】

リムパーザ錠100mg:[PTP]56錠(8錠×7)

リムパーザ錠150mg:[PTP]56錠(8錠×7)

【主要文献】

- 1) 社内資料(遺伝毒性試験, 2017)
- 2) 社内資料(日本人固形癌患者における薬物動態, 2014)
- 3) Ruth Plummer R., et al. Cancer Chemother Pharmacol., 76, 4, 723, 2015
- 4) 社内資料(血漿蛋白結合[in vitro試験], 2017)
- 5) 社内資料(代謝に関与する代謝酵素[in vitro試験], 2010)
- 6) 社内資料(ヒトに¹⁴C-オラパリブを投与したマスバランス試験, 2009)
- 7) 社内資料(肝機能障害を有する固形癌患者における薬物動態, 2016)
- 8) 社内資料(腎機能障害を有する固形癌患者における薬物動態, 2015)
- 9) Dirix L., et al., Clin Ther., 38, 10, 2286, 2016
- 10) 社内資料(CYPに対する阻害作用[in vitro試験], 2014)
- 11) 社内資料(CYPに対する誘導作用[in vitro試験], 2015)
- 12) 社内資料(UGT1A1に対する阻害作用[in vitro試験], 2014)
- 13) 社内資料(内分泌療法剤の相互作用, 2015)
- 14) 社内資料(P-糖蛋白質の関与, 2007)
- 15) 社内資料(トランスポーターに対する阻害作用, 2014)
- 16) 社内資料(BRCA変異を有する白金製剤感受性再発卵巣癌患者を対象としたオラパリブの国際共同第III相試験, 2017)
- 17) 社内資料(白金製剤感受性再発漿液性卵巣癌患者を対象とした海外第II相試験, 2013及び2014)
- 18) Menear, K.A., et al.: J. Med. Chem., 51, 6581, 2008
- 19) 社内資料(各種腫瘍細胞株の増殖に対するオラパリブの作用[in vitro試験], 2013)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
FAX 06-6453-7376

®:アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2018



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

(新聞発表用)

1	販 売 名	ファセンラ皮下注 30mg シリンジ
2	一 般 名	ベンラリズマブ (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	アストラゼネカ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1 シリンジ 1mL 中にベンラリズマブ (遺伝子組換え) として 30mg を含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはベンラリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 30 mg を、初回、4 週後、8 週後に皮下に注射し、以降、8 週間隔で皮下に注射する。
6	効 能 ・ 効 果	気管支喘息 (既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る)
7	備 考	「添付文書 (案)」は別紙として添付。 本剤はヒト化抗 IL-5 受容体 α モノクローナル抗体製剤であり、今回、既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の気管支喘息に対する新有効成分含有医薬品として申請したものである。

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：
注意—医師等の処方箋により使用すること

ヒト化抗IL-5受容体αモノクローナル抗体製剤

ファセンラ® 皮下注30mgシリンジ

ベンラリズマブ(遺伝子組換え)製剤

Fasenra® Subcutaneous Injection 30 mg

承認番号	
薬価記載	薬価標準未記載
販売開始	
国際誕生	2017年11月

貯法：遮光し、凍結を避けて2～8℃に保存
使用期限：外箱等に表示の使用期限内に使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ファセンラ皮下注30mgシリンジ	
1mL(1管)当たりの成分含量	ベンラリズマブ(遺伝子組換え)	30mg
添加物	L-ヒスチジン 1.4mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2.3mg トレハロース水和物 95mg ポリソルベート20 0.06mg	

本剤の有効成分ベンラリズマブ(遺伝子組換え)は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。ベンラリズマブ(遺伝子組換え)のセルバンクの作製に使用する培地成分の製造において、プタ由来成分(トリプシン)を使用している。

2. 性状

販売名	ファセンラ皮下注30mgシリンジ	
剤形	注射剤(プレフィルドシリンジ)	
色・性状	無色から黄色の澄明又は乳白光を呈する液。半透明から白色の微粒子を認めることがある。	
pH	5.5～6.5	
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)	

【効能・効果】

気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る)

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。
- 投与前の血中好酸球数が多いほど本剤の気管支喘息増悪発現に対する抑制効果が大きい傾向が認められている。また、データは限られているが、投与前の血中好酸球数が少ない患者では、十分な気管支喘息増悪抑制効果が得られない可能性がある。本剤の作用機序及び臨床試験で認められた投与前の血中好酸球数と有効性の関係を十分に理解し、患者の血中好酸球数を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。〔臨床成績〕の項参照)

【用法・用量】

通常、成人にはベンラリズマブ(遺伝子組換え)として1回30mgを、初回、4週後、8週後に皮下に注射し、以降、8週間隔で皮下に注射する。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- 本剤の投与は、気管支喘息の治療に精通している医師のもとで行うこと。
- 本剤の投与により過敏症反応(蕁麻疹、発疹、喉頭浮腫等)が発現する可能性がある。また、過敏症反応の発現が遅れて認められる場合がある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。〔重大な副作用〕の項参照)
- 本剤は既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないため、急性の発作に対しては使用しないこと。
- 本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診療を受けるように患者に指導すること。

- 本剤の投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。
- 本剤はヒトインターロイキン-5(IL-5)受容体αサブユニットと結合することにより、好酸球数を減少させる(「薬効薬理」の項参照)。好酸球は一部の寄生虫(蠕虫)感染に対する免疫応答に関与している可能性があるため、既に寄生虫に感染している患者は本剤の投与開始前に寄生虫感染を治療すること。患者が本剤投与中に感染し、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、本剤投与の一時中止を考慮すること。

2. 副作用

重症喘息患者を対象とした国内及び海外の安全性評価対象試験において、本剤を投与された1,831例(日本人81例を含む)中、246例(13.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位反応39例(2.1%)及び頭痛37例(2.0%)であった。(承認時)

(1) 重大な副作用、(2) その他の副作用において、副作用発現頻度は重症喘息患者を対象とした国内及び海外の安全性評価対象試験の併合成績より算出し、これらの試験で認められなかった副作用については頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

重篤な過敏症：アナフィラキシー(蕁麻疹(0.1%)、血管浮腫(頻度不明)、喉頭浮腫(頻度不明)、アナフィラキシー反応(頻度不明)等)等の重篤な過敏症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直ちに使用を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	1%以上10%未満	0.1%以上1%未満
精神神経系	頭痛	
感染症		咽頭炎(咽頭炎、細菌性咽頭炎、ウイルス性咽頭炎、及びレンサ球菌性咽頭炎)
全身障害	発熱	
投与部位	注射部位反応(疼痛、紅斑、そう痒感、丘疹等)	
過敏症		過敏症反応(蕁麻疹、丘疹状蕁麻疹、及び発疹)

3. 高齢者への投与

高齢者では一般的に生理機能が低下しているため、慎重に投与すること。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊娠中は投与を避けることが望ましい。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のみ投与を考慮すること。〔使用経験が少なく、安全性は確立していない。本剤はモノクローナル抗体であり、動物実験(カニクイザル)において本剤は胎盤を通過することが報告されており、妊娠中のカニクイザルにおける曝露量が臨床投与量における曝露量の99.0倍であったときに、出生児で末梢血好酸球の減少が認められたが、出生後180日までに回復した。〕
- 本剤の授乳中の投与に関する安全性は確立していない。授乳中の女性に対しては、本剤の重要性を考慮した上で授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること。〔本剤の乳汁中への移行は不明である。〕

5. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

6. 過量投与

徴候・症状：臨床試験において本剤を200mgまで皮下投与したが、用量と関連した毒性は報告されていない。

7. 適用上の注意

(1) 投与経路:

本剤は、皮下投与のみで使用すること。

(2) 投与时:

- 1) 投与30分前に冷蔵庫から取り出し、本剤を外箱に入れたままの状態です室温に戻しておくことが望ましい。室温に戻した後は24時間以内に投与するか、使用しなかった場合は廃棄すること。
- 2) 皮膚に圧痛、挫傷、紅斑、硬化がある部位には使用しないこと。
- 3) 投与部位は、上腕部、大腿部又は腹部とすること。同一箇所へ繰り返し注射することは避け、投与毎に注射部位を変えること。
- 4) 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

8. その他の注意

重症喘息患者を対象とした第III相国際共同臨床試験(SIROCCO試験及びCALIMA試験)において、本剤の承認用法・用量で投与を受けた患者の14.9%(122/820例)に抗ベンラリズマブ抗体が認められ、12.0%(98/820例)に中和抗体が認められた。抗ベンラリズマブ抗体陽性となった一部の患者では、血清中ベンラリズマブ濃度の低下及び本剤投与後に減少した血中好酸球数の増加が認められた。なお、抗ベンラリズマブ抗体の発現による本剤の有効性及び安全性に対する影響を示唆する成績は得られていない¹⁾。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

(1) 単回投与²⁾

日本人健康成人に本剤25、100及び200mg^{注)}を単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。

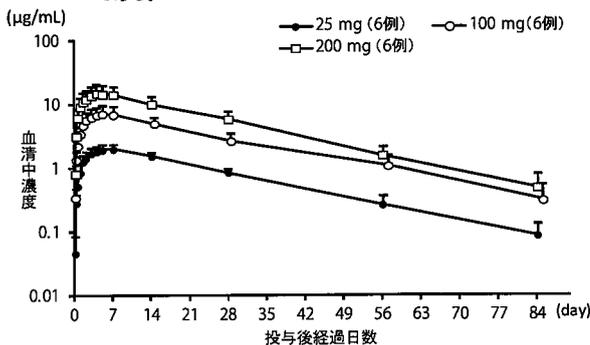


図1 血清中濃度推移(平均値+標準偏差)

表1 単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

投与量	25mg (6例)	100mg (6例)	200mg (6例)
t _{max} (day)	7.00 (4.00, 7.00)	5.00 (4.00, 7.00)	4.00 (4.00, 7.00)
C _{max} (µg/mL)	1.99±0.34	7.17±2.41	15.0±5.4
AUC ₀₋₂₄ (µg·day/mL)	59.10±9.80	203.46±68.78	408.47±131.47
AUC _{0-∞} (µg·day/mL)	61.33±10.12	211.92±76.02	420.13±136.69
t _{1/2} (day)	15.6±3.0	17.4±3.0	15.6±2.6
CL/F (mL/day)	417.68±73.55	528.99±205.52	523.79±180.38
Vz/F (mL)	9,228.1±1,299.5	12,930.5±4,709.3	11,779.6±4,695.4

平均値±標準偏差 (t_{max}は中央値(最小値, 最大値))

注) 本剤の承認用量は1回30mgである。(「用法・用量」の項参照)

(2) 反復投与^{3),4)}

第III相国際共同試験(CALIMA試験)において、本剤の承認用法・用量で投与を受けた喘息患者(日本人患者を含む)の投与開始後16週及び48週の血清中トラフ濃度(平均値±標準偏差、以下同様)は、それぞれ412±330ng/mL(377例)及び326±267ng/mL(337例)であった。これらの患者のうち、日本人集団における投与開始後16週及び48週の血清中トラフ濃度は、それぞれ452±324ng/mL(26例)及び392±326ng/mL(26例)であった。

2. 吸収⁵⁾

母集団薬物動態解析の結果、上腕部への皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは58.9%と推定された。

3. 消失⁵⁾

ベンラリズマブはヒト化IgG1モノクローナル抗体であり、肝臓以外にも広く生体に存在するタンパク質分解機構により消失すると推定される。

【臨床成績】

第III相国際共同試験(CALIMA試験)^{3),4),6)}

中用量又は高用量の吸入ステロイド(ICS)及び長時間作用性β₂刺激薬(LABA)で治療してもコントロール不良の成人又は小児(12歳以上、海外のみ)喘息患者1,306例(日本人患者83例を含む)を対象としたランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較国際共同試験を実施した。中用量又は高用量ICS/LABAの併用下で、本剤30mg又はプラセボを、4週に1回(Q4W)、又は最初の3回は4週に1回、以降8週に1回(Q8W)、56週間皮下投与した。有効性の主要解析対象集団である高用量ICS/LABAを使用しているベースラインの血中好酸球数が300/µL以上の被験者において、主要評価項目である年間喘息増悪率(モデル調整済み)は、本剤Q8W群、プラセボ群でそれぞれ0.66、0.93であり、プラセボ群と比較して本剤Q8W群で有意に低下した(表2)。

表2 年間喘息増悪率(高用量ICSを使用しているベースラインの血中好酸球数300/µL以上の集団)

	CALIMA試験		参考:SIROCCO試験 ^{7),8)}	
	本剤30mg Q8W群 (239例)	プラセボ群 (248例)	本剤30mg Q8W群 (267例)	プラセボ群 (267例)
喘息増悪発現件数(回)	163	270	156	365
総観察期間(人・年)	245.4	261.2	236.1	238.2
年間喘息増悪率(回/人・年)	0.66	1.03	0.66	1.53
年間喘息増悪率 ^{a)} (回/人・年) [95%信頼区間]	0.66 [0.54, 0.82]	0.93 [0.77, 1.12]	0.65 [0.53, 0.80]	1.33 [1.12, 1.58]
プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間] p値 ^{a),b)}	0.72 [0.54, 0.95] p=0.019	—	0.49 [0.37, 0.64] p<0.001	—

注: CALIMA試験と同様の対象患者及びデザイン(ただし高用量ICS/LABA併用患者を対象、投与期間は48週間)で実施された海外臨床試験

a) 投与群、地域、治療参加前1年間の喘息増悪回数、継続的な経口ステロイド薬の使用の有無を共変量として含む負の二項回帰モデル

b) 有意水準は両側4%、検定の多重性はHochbergの方法により調整

有効性の主要解析対象集団のうち、日本人集団における年間喘息増悪率の解析結果を表3に示した。

表3 日本人集団における年間喘息増悪率(高用量ICSを使用しているベースラインの血中好酸球数300/µL以上の集団)

	CALIMA試験	
	本剤30mg Q8W群 (15例)	プラセボ群 (16例)
喘息増悪発現件数(回)	6	48
総観察期間(人・年)	14.6	16.7
年間喘息増悪率(回/人・年)	0.41	2.87
年間喘息増悪率 ^{a)} (回/人・年) [95%信頼区間]	0.42 [0.15, 1.18]	2.45 [1.23, 4.89]
プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.17 [0.05, 0.60]	—

a) 投与群、治療参加前1年間の喘息増悪回数、継続的な経口ステロイド薬の使用の有無を共変量として含む負の二項回帰モデル

また、ベースラインの血中好酸球数別の年間喘息増悪率の部分集団別解析結果は表4のとおりであった。

表4 ベースラインの血中好酸球数別の年間喘息増悪率のプラセボ群との比(高用量ICSを使用している集団)

	CALIMA試験		参考:SIROCCO試験 ⁹⁾
	本剤30mg Q8W群	プラセボ群	本剤30mg Q8W群
150/µL未満	症例数(本剤/プラセボ)	50/43	55/79
	プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.65 [0.36, 1.17]	0.70 [0.42, 1.18]
150/µL以上、300/µL未満	症例数(本剤/プラセボ)	73/77	74/60
	プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.57 [0.35, 0.93]	0.99 [0.60, 1.62]
300/µL以上、450/µL未満	症例数(本剤/プラセボ)	85/99	116/106
	プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.89 [0.57, 1.39]	0.57 [0.38, 0.86]
450/µL以上	症例数(本剤/プラセボ)	151/148	147/158
	プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.61 [0.43, 0.86]	0.42 [0.29, 0.59]

a) 投与群、地域、治療参加前1年間の喘息増悪回数、継続的な経口ステロイド薬の使用の有無、ベースラインの血中好酸球数カテゴリー、投与群とベースラインの血中好酸球数カテゴリーの交互作用を共変量として含む負の二項回帰モデル

【薬効薬理】

作用機序

本剤は、ヒトインターロイキン-5受容体 α サブユニット(IL-5R α)に対するフコース欠損型ヒト免疫グロブリンGサブクラス1、 κ 型アイソタイプ(IgG1 κ)モノクローナル抗体である。本剤は、ヒトIL-5R α に特異的かつ高親和性で結合(解離定数:16pM)⁹⁾し、かつ、Fcドメインのフコース欠損により、ナチュラルキラー細胞等のエフェクター細胞上のFc γ RIIIaに高い親和性(解離定数:45.5nM)¹⁰⁾を示すために抗体依存性細胞傷害活性が増強され、IL-5R α を発現する好酸球及び好塩基球のアポトーシスを誘導する^{10),11)}。

血中好酸球の除去作用^{6),7)}

第III相国際共同試験(SIROCCO試験及びCALIMA試験)で、承認用法・用量で本剤を皮下投与したとき、血中好酸球の低下が認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:ベンラリズマブ(遺伝子組換え)

Benralizumab (Genetical Recombination)

本質:ベンラリズマブは、遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-5受容体 α サブユニット抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG1のフレームワーク部及び定常部からなる。ベンラリズマブは、糖タンパク質6- α -Lフコース転移酵素が欠損したチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ベンラリズマブは、451個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ 1鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ 鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量:約148,000)である。

【取扱い上の注意】

1. 本剤は激しく振とうしないこと。
2. 本剤は凍結を避け、凍結した場合は使用しないこと。
3. 光曝露を避けるため、本剤は外箱に入れて保存すること。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

ファセセラ皮下注30mgシリンジ:1キット

【主要文献】

- 1) 社内資料(Integrated Summary of Immunogenicity)
- 2) 社内資料(4563-002治験総括報告書)
- 3) 社内資料(D3250D00018(CALIMA試験)治験総括報告書)
- 4) 社内資料(ベンラリズマブの第III相臨床試験(CALIMA試験)部分集団解析(日本人データ))
- 5) 社内資料(Benralizumab Population Pharmacokinetic Analysis.)
- 6) FitzGerald JM, et al. Lancet 2016;388:2128-41.
- 7) Bleecker ER, et al. Lancet 2016;388:2115-27.
- 8) 社内資料(D3250D00017(SIROCCO試験)治験総括報告書)
- 9) 社内資料(組換えヒトIL-5R α に対するベンラリズマブの結合親和性)
- 10) Kolbeck R, et al. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(6):1344-53.
- 11) 社内資料(ヒト好酸球に対するベンラリズマブのADCCを介したアポトーシス誘導)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号

☎ 0120-189-115

<https://www.astrazeneca.co.jp>

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 2018

AstraZeneca 

(新聞発表用)

1	販売名	サチュロ錠100 mg
2	一般名	ベダキリンフマル酸塩
3	申請者名	ヤンセンファーマ株式会社
4	成分・分量	1錠中にベダキリンフマル酸塩 120.89 mg (ベダキリンとして 100 mg) を含有する錠剤
5	用法・用量	通常、成人には投与開始から2週間はベダキリンとして1日1回400 mgを食直後に経口投与する。その後、3週以降は、ベダキリンとして1回200 mgを週3回、48時間以上の間隔をあけて食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗結核薬と併用すること。
6	効能・効果	<適応菌種> 本剤に感性の結核菌 <適応症> 多剤耐性肺結核
7	備考	本剤は、ジアリルキノリン系の抗結核薬であり、 <i>M.tuberculosis</i> の ATP 合成酵素を特異的に阻害するベダキリンフマル酸塩を含有する錠剤である。

貯 法: 遮光、室温保存

使用期限: 包装に表示

日本標準商品分類番号

876222

結核化学療法剤

劇薬
処方箋医薬品*サチュロ[®]錠 100mgSIRTURO[®] Tablets

ベダキリンフマル酸塩錠

* 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

承認番号	●●●●●●●●●●
薬価収載	20●●年●●月
販売開始	20●●年●●月
国際誕生	2012年12月

【警告】

- 本剤に対する耐性菌発現を防ぐため、結核症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで投与し、適正使用に努めること。[本剤の投与は、製造販売業者が行う RAP (Responsible Access Program) に登録された医師・薬剤師のいる登録医療機関・薬局において、登録患者に対して行うこと。]
- 本剤の投与により QT 延長があらわれるおそれがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査等を行い、リスクとベネフィットを考慮して本剤の投与を慎重に判断すること。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	サチュロ錠 100mg		
成分・含量 (1錠中)	ベダキリンフマル酸塩 120.89mg (ベダキリンとして 100mg)		
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ポリソルベート 20		
色・剤型	白色の素錠		
外形	表面	裏面	側面
			
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
	11.0	4.1	460
識別記号	T207		

【効能・効果】

< 適応菌種 >

本剤に感性的結核菌

< 適応症 >

多剤耐性肺結核

《効能・効果に関連する使用上の注意》

本剤の投与により QT 延長があらわれるおそれがあるので、QT 延長のある患者、あるいは QT 延長を起しやすいため患者等への投与については、リスクとベネフィットを考慮して本剤投与の適応を慎重に判断すること。〔「慎重投与」の項参照〕

【用法・用量】

通常、成人には投与開始から2週間はベダキリンとして1日1回400mgを食直後に経口投与する。その後、3週以降は、ベダキリンとして1回200mgを週3回、48時間以上の間隔をあけて食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗結核薬と併用すること。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、原則として他の抗結核薬及び本剤に対する感受性 (耐性) を確認し、感受性を有する既存の抗結核薬3剤以上に本剤を上乗せして併用すること。
- 本剤の投与期間は原則として6箇月であり、この期間を超えて使用する場合、リスクとベネフィットを考慮して投与の継続を慎重に判断すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- QT 延長のある患者 (先天性 QT 延長症候群等) [QT 延長が悪化するおそれがある。] (「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)
- QT 延長を起しやすいため下記の患者 [QT 延長があらわれる

おそれがある。] (「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)

- 心不全のある患者
 - 電解質異常のある患者 (低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症)
 - QT 延長症候群の既往歴又は家族歴がある患者
 - 甲状腺機能低下の既往又は合併のある患者
 - 徐脈性不整脈の既往又は合併のある患者
 - Torsade de Pointes の既往のある患者
- 3) QT 延長を起こすことが知られている薬剤を服用している患者 [QT 延長があらわれるおそれがある。] (「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- 本剤の投与により QT 延長があらわれるおそれがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図及び電解質の検査を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照〕
- 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕

3. 相互作用

本剤は、CYP3A4 により代謝される。

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
中等度又は強力な CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファブチン、エファビレンツ等	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。本剤投与中の併用は、リスクとベネフィットを考慮して慎重に判断すること。〔「薬物動態」の項参照〕	これらの薬剤の CYP3A4 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
QT 延長を起すことが知られている薬剤 フルオロキノロン系抗菌薬 モキシフロキサシン等 ケトコナゾール (経口剤: 国内未発売) デラマニド	QT 延長を起すおそれがある。	併用により相加的な QT 延長を起すおそれがある。
クロファジミン	QT 延長の増加が認められている。	機序不明

4. 副作用

多剤耐性肺結核患者を対象とした国内第Ⅱ相試験において、副作用 (臨床検査値の異常を含む) は 6 例中 3 例 (50%) に認められた。副作用は、肝機能異常 1 例 (16.7%)、血沈亢進 1 例 (16.7%)、ざ瘡 1 例 (16.7%) であった。

多剤耐性肺結核患者を対象とした海外後期第Ⅱ相試験において、副作用 (臨床検査値の異常を含む) は 335 例中 166 例 (49.6%) に認められた。主な副作用は、悪心 61 例 (18.2%)、関節痛 57 例 (17.0%)、頭痛 44 例 (13.1%)、嘔吐 41 例 (12.2%) であった。

1) 重大な副作用

- QT 延長 (2.7%) : QT 延長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。〔「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照〕
- 肝機能障害 (頻度不明) : AST (GOT)、ALT (GPT) 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満
精神神経系	頭痛、浮動性めまい	
消化器	悪心、嘔吐、下痢	
肝臓	トランスアミナーゼ上昇	
筋・骨格	関節痛	筋肉痛

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、使用上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ラットの器官形成期に投与したとき、日本人患者における曝露量の1.7倍で胎児に軽度の体重減少が認められた。〕

2) 授乳婦に投与するときは授乳を中止させること。〔本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、ラットでは、乳汁中の本薬濃度は、母動物の血漿中で観察される本薬濃度よりも6~12倍高かった。ラットにおいて、授乳期間中の出生児に乳汁を介した曝露による体重増加量減少が認められた¹⁾。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

徴候、症状：

過量投与に関するデータは限られている。健康成人（44例）に本剤800mgを単回投与した場合、予測できない副作用は報告されていない。

処置：

本剤を過量投与した場合、バイタルサイン及び臨床症状の観察並びに心電図（QT間隔）の測定等、一般的な支持療法を行う。なお、本剤は血漿蛋白結合率が高いため、透析により除去されないと考えられる。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

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、更には穿孔を起して縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

10. その他の注意

- 1) 海外臨床試験（試験期間120週）において、死亡例が本剤投与開始例で12.7%（10/79例）、プラセボ投与開始例で3.7%（3/81例）に認められた。
- 2) マウス、ラット及びイヌ反復投与試験において、単核性食細胞系にリン脂質症に関連する色素沈着又は泡沫状マクロファージが観察された。この所見は日本人患者における曝露量より低い曝露量から認められた。休薬により、リン脂質症に関連する所見は回復又は回復傾向を示した^{2)~7)}。
- 3) マウスでは日本人患者における曝露量より低い曝露量で、イヌでは日本人患者における曝露量の2.6倍で卵巣の黄体、卵胞及び間質の壊死が認められた^{2), 6), 7)}。

【薬物動態】

1. 吸収・血漿中濃度

1) 健康成人における薬物動態（外国人成績）

健康成人に本剤10、30、100、300、450又は700mgを食直後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ及び血漿中ベダキリン濃度推移を表1及び図1に示す。⁸⁾

表1 外国人健康成人に本剤を食直後に単回経口投与したときの血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータ

ベダキリン 薬物動態 パラメータ	10 mg	30 mg	100 mg	300 mg	450 mg	700 mg
例数	6	6	6	6	6	6
t _{max} (h)	6.0 (6.0, 8.0)	5.0 (5.0, 5.0)	5.0 (2.0, 6.0)	5.0 (2.0, 6.0)	5.0 (2.0, 5.0)	5.0 (5.0, 6.0)
C _{max} (ng/mL)	68.6 (14.8)	276 (64)	854 (283)	2547 (1305)	3755 (1165)	6747 (2210)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	1700 (291)	6052 (1861)	18134 (6577)	53113 (17911)	79179 (31794)	133125 (44913)
t _{1/2} (h)	162 (84)	143 (31)	135 (24)	169 (19)	117 (19)	172 (37)
平均値（標準偏差）、t _{max} ：中央値（範囲）						

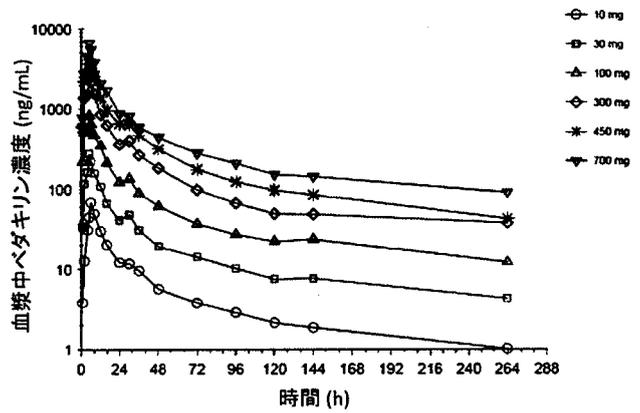


図1 外国人健康成人に本剤を食直後に単回経口投与したときの血漿中ベダキリン濃度-時間推移（片対数スケール）

健康成人に本剤を1日1回食直後に反復経口投与したときの血漿中ベダキリン及びM2（主代謝物）の薬物動態パラメータ（1日目及び14日目）を表2及び表3に示す⁹⁾。

表2 外国人健康成人に本剤を1日1回食直後に反復経口投与したときの血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータ（1日目及び14日目）

ベダキリン 薬物動態パラメータ	50 mg q.d.	150 mg q.d.	400 mg q.d.
Day 1			
例数	6	6	6
t _{max} (h)	5.0 (5.0, 6.0)	5.0 (5.0, 5.0)	4.0 (2.0, 5.0)
C _{max} (ng/mL)	428 (112)	1132 (401)	3005 (493)
C _{24h} (ng/mL)	63.4 (10.0)	180 (53.0)	512 (114)
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	3989 (830)	9922 (3199)	27206 (5361)
Day 14			
例数	6	5	6
t _{max} (h)	5.0 (5.0, 6.0)	5.0 (5.0, 5.1)	5.0 (3.0, 6.0)
C _{max} (ng/mL)	590 (116)	1972 (559)	4298 (1315)
C _{24h} (ng/mL)	187 (44.0)	604 (147)	1280 (309)
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	7914 (2009)	24265 (5670)	51525 (10123)
t _{1/2} (h)	169 (77)	167 (48)	173 (35)
平均値（標準偏差）、t _{max} ：中央値（範囲）			

表3 外国人健康成人に本剤を1日1回食直後に反復経口投与したときの血漿中M2の薬物動態パラメータ（1日目及び14日目）

M2 薬物動態パラメータ	50 mg q.d.	150 mg q.d.	400 mg q.d.
Day 1			
例数	6	6	6
t _{max} (h)	8.0 (6.0, 12.0)	12.0 (6.0, 23.9)	8.0 (6.0, 12.0)
C _{max} (ng/mL)	6.84 (1.56)	20.8 (7.9)	52.3 (18.5)
C _{24h} (ng/mL)	4.89 (1.33)	16.1 (4.1)	40.5 (13.7)
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	114 (30.6)	365 (142)	842 (211)
Day 14			
例数	6	5	6
t _{max} (h)	10.0 (0.0, 12.0)	5.1 (5.0, 6.0)	8.0 (6.0, 24.0)
C _{max} (ng/mL)	60.3 (19.1)	275 (62.0)	437 (126)
C _{24h} (ng/mL)	45.5 (12.7)	221 (56.0)	379 (119)
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	1204 (364)	5477 (1468)	8783 (2350)
t _{1/2} (h)	258 (103)	204 (51)	299 (143)
平均値（標準偏差）、t _{max} ：中央値（範囲）			

2) 患者における薬物動態

(1) 国内臨床試験（第II相試験：TBC2001試験）¹⁰⁾

多剤耐性肺結核を有する日本人患者を対象に、結核治療薬に加えて開始2週間は本剤400mgを1日1回食後投与し、その後22週間は本剤200mgを週3回食後投与したときの血漿中ベダキリン及びM2の薬物動態パラメータ（投与開始後2週目及び24週目）をそれぞれ表4及び表5に示す。

表4 多剤耐性肺結核を有する日本人患者に本剤を開始2週間は本剤400mgを1日1回食後投与し、その後22週間は本剤200mgを週3回食後投与したときの血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータ（投与開始後2週目及び24週目）

ベダキリン 薬物動態パラメータ	Week 2 ^a 400 mg q.d.	Week 24 ^b 200 mg t.i.w.
例数	5	2
t _{max} (h)	4.10 (4.00, 6.00)	6.12
C _{max} (ng/mL)	6552 (1629)	3580
C _{0h} (ng/mL)	1775 (1012)	1250
C _{ss, avg} (ng/mL)	3223 (1029)	2438
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	77490 (24757)	58513
77148		
^a 平均値（標準偏差）、t _{max} ：中央値（範囲）		
^b 個別値		

表5 多剤耐性肺結核を有する日本人患者に本剤を開始2週間は本剤400mgを1日1回食後投与し、その後22週間は本剤200mgを週3回食後投与したときの血漿中M2の薬物動態パラメータ（投与開始後2週目及び24週目）

M2 薬物動態パラメータ	Week 2 ^a 400 mg q.d.	Week 24 ^b 200 mg t.i.w.	
例数	5	2	8.03
t _{max} (h)	5.00 (0.00, 8.00)	8	450
C _{max} (ng/mL)	443 (99.4)	451	391
C _{0h} (ng/mL)	381 (85.7)	399	404
C _{ss, avg} (ng/mL)	398 (89.6)	406	9735
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	9575 (2140)	9744	

^a 平均値 (標準偏差), t_{max}: 中央値 (範囲)

^b 個別値

(2) 海外臨床試験 (第 II 相試験: C208 試験 Stage 2)¹¹⁾

多剤耐性肺結核患者を対象に、結核治療薬 (カナマイシン、オフロキサシン、エチオナミド、ピラジナミド及びサイクロセリン/terizidone) に加えて開始 2 週間は本剤 400 mg を 1 日 1 回食直後投与し、その後 22 週間は本剤 200 mg を週 3 回食直後投与したときの血漿中ベダキリン及び M2 の薬物動態パラメータ (投与開始後 2 週目及び 24 週目) をそれぞれ表 6 及び表 7 に示す。

表 6 多剤耐性肺結核を有する外国人患者に本剤を開始 2 週間は本剤 400 mg を 1 日 1 回食直後投与し、その後 22 週間は本剤 200 mg を週 3 回食直後投与したときの血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータ (投与開始後 2 週目及び 24 週目)

薬物動態パラメータ	Week 2 400 mg q.d.	Week 24 200 mg t.i.w.
例数	26 ^a	17 ^b
t _{max} (h)	5.00 (2.33, 6.17)	5.05 (3.07, 6.77)
C _{max} (ng/mL)	2763 (1185)	1267 (434.5)
C _{0h} (ng/mL)	792.0 (263.9)	453.5 (295.2)
C _{ss, avg} (ng/mL)	1371 (528.8)	584.1 (196.5)
AUC _τ (ng·h/mL)	32960 (12720)	28010 (9408)

平均値 (標準偏差), t_{max}: 中央値 (範囲)

τ: 24 時間 (Week 2) 及び 48 時間 (Week 24)

^a 例数 = 30 (C_{0h}), 例数 = 29 (C_{max} 及び t_{max})

^b 例数 = 18 (C_{0h}), 例数 = 19 (C_{max} 及び t_{max})

表 7 多剤耐性肺結核を有する外国人患者に本剤を開始 2 週間は本剤 400 mg を 1 日 1 回食直後投与し、その後 22 週間は本剤 200 mg を週 3 回食直後投与したときの血漿中 M2 の薬物動態パラメータ (投与開始後 2 週目及び 24 週目)

M2 薬物動態パラメータ	Week 2 400 mg q.d.	Week 24 200 mg t.i.w.
例数	26 ^a	17 ^b
t _{max} (h)	6.15 (1.10, 24.17)	12.08 (5.00, 48.08)
C _{max} (ng/mL)	466.9 (156.8)	177.9 (70.7)
C _{0h} (ng/mL)	426.5 (135.1)	162.4 (70.7)
C _{ss, avg} (ng/mL)	383.0 (129.9)	151.6 (52.81)
AUC _τ (ng·h/mL)	9217 (3151)	7270 (2532)

平均値 (標準偏差), t_{max}: 中央値 (範囲)

τ: 24 時間 (Week 2) 及び 48 時間 (Week 24)

^a 例数 = 30 (C_{0h}), 例数 = 29 (C_{max} 及び t_{max})

^b 例数 = 18 (C_{0h}), 例数 = 19 (C_{max} 及び t_{max})

3) 食事の影響 (外国人成績)

健康成人に本剤 100mg を絶食下又は食直後に単回経口投与し、ベダキリンの薬物動態を比較した。食直後に投与したとき、絶食下で投与したときと比較して、C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均の比 (90%信頼区間) はそれぞれ 2.63 (2.23, 3.09) 倍及び 1.95 (1.67, 2.26) 倍であった¹²⁾。

2. 血漿蛋白結合率

ヒトにおけるベダキリン及び M2 の血漿蛋白結合率は、いずれも 99%以上であった (*in vitro*、平衡透析法)。

3. 代謝

ベダキリン及びその主代謝物である N-モノ脱メチル化された M2 は、いずれも主にチトクローム P450 (CYP) 3A4 によって代謝される。外国人健康成人にベダキリン 50~400mg を食直後に 14 日間反復投与したとき、血漿中の主要代謝物は M2 であり、その曝露量はベダキリンの約 20%であった⁹⁾。

4. 排泄

非臨床試験では、ベダキリンは主に糞中に排泄された。臨床試験では、ベダキリン未変化体の尿中排泄はわずかであり、尿中排泄はベダキリンの主消失経路ではないことが示唆された。また、多剤耐性肺結核患者にベダキリン 400 mg を 7 日間反復投与した後の糞便中には、薬剤由来物質のうちの 75~85%がベダキリン未変化体であった。

5. 肝機能障害患者 (外国人成績)

健康成人 (8 例) 及び中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 B、8 例) にベダキリン 400mg を食後に単回経口投与した。中等度肝機能障害患者における血漿中ベダキリンの C_{max}、AUC_{72h} 及び AUC_{last} は、健康成人と比較して、それぞれ 14%、27%及び 19%低下したが、PK パラメータの分布はほぼ重なっていた¹³⁾。なお、重度肝機能障害患者における試験は実施されていない。

6. 腎機能障害患者 (外国人成績)

母集団薬物動態解析の結果、クレアチニンクリアランス (中央値: 108 mL/min、範囲: 39.8~227mL/min) は、多剤耐性肺結核患者 (本剤を 1 日 200mg 週 3 回投与) のベダキリン

の血漿中曝露量に影響を及ぼす共変量ではなかった。この結果、軽度から中等度の腎機能障害患者において臨床的に意義のあるベダキリンの血漿中曝露量の変化はないものと考えられた¹⁴⁾。なお、重度の腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者における試験は実施されていない。

7. 薬物相互作用

1) *In vitro* 試験成績

ベダキリンは OATP1B 及び OCT1 の基質であり、M2 は P-gp の基質である。

2) 臨床成績 (外国人における成績)

表 8 薬物相互作用試験における血漿中ベダキリン及び M2 の薬物動態パラメータの変動

併用薬	併用薬の用法・用量	本剤の用法・用量	例数	測定対象	薬物動態パラメータ: 最小二乗平均の比 [90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
リファンピシ ン ¹⁵⁾	600mg 1 日 1 回	300mg 単回投与	16	ベダ キリ ン	0.57 (0.48, 0.67)	0.48 (0.43, 0.54)	-
				M2	1.31 (1.08, 1.59)	0.75 (0.65, 0.86)	-
イソニ アジド /ピラ ジナミ ド ¹⁶⁾	300/ 200mg 1 日 1 回	400mg 1 日 1 回	22	ベダ キリ ン	0.94 (0.89, 1.00)	0.87 (0.84, 0.91)	0.92 (0.88, 0.96)
				M2	1.28 (1.21, 1.35)	1.30 (1.25, 1.34)	1.24 (1.20, 1.29)
ケトコ ナゾー ル ¹⁷⁾	400mg 1 日 1 回	400mg 1 日 1 回	15	ベダ キリ ン	1.09 (0.98, 1.21)	1.22 (1.12, 1.32)	1.33 (1.24, 1.43)
				M2	1.01 (0.95, 1.07)	1.01 (0.96, 1.07)	1.08 (1.03, 1.13)
ロピナ ビル/ リトナ ビル ¹⁸⁾	400/ 100mg 1 日 1 回	400mg 単回投与	13	ベダ キリ ン	0.99 (0.88, 1.12)	1.22 (1.11, 1.34)	-
				M2	0.49 (0.43, 0.56)	0.59 (0.52, 0.67)	-
ネビラ ピン ¹⁹⁾	200mg 1 日 2 回	400mg 単回投与	16	ベダ キリ ン	0.80 (0.62, 1.04)	1.03 (0.87, 1.22)	-
				M2	0.98 (0.88, 1.09)	1.05 (0.94, 1.17)	-

^a 絶食投与時

表 9 薬物相互作用試験におけるベダキリン併用による他薬剤の薬物動態パラメータの変動

併用薬	併用薬の用法・用量	本剤の用法・用量	例数	測定対象	併用薬の薬物動態パラメータ: 最小二乗平均の比 [90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
リファンピシ ン ¹⁵⁾	600mg 1 日 1 回	300mg 単回投与	16	リフ アン ピシ ン	0.73 (0.65, 0.81)	0.57 (0.53, 0.62)	-
				25-デ スア セチ ルリ ファン ピシ ン	0.71 (0.64, 0.78)	0.45 (0.40, 0.51)	-
イソニ アジド ¹⁶⁾	300mg 1 日 1 回	400mg 1 日 1 回	22		1.20 (1.09, 1.33)	1.07 (1.02, 1.11)	1.20 ^a (1.08, 1.32)
					1.10 (1.07, 1.14)	1.08 (1.06, 1.11)	1.18 (1.12, 1.25)
ピラジ ナミド ¹⁶⁾	200mg 1 日 1 回	400mg 1 日 1 回	15		0.93 (0.87, 0.98)	0.89 (0.84, 0.94)	0.55 (0.44, 0.70)
ロピナ ビル/ リトナ ビル ¹⁸⁾	400mg 1 日 1 回	400mg 単回投与	13	ロピ ナビ ル	-	-	0.79 ^a (0.72, 0.87)
				リト ナビ ル	-	-	0.86 ^a (0.78, 0.94)
ネビラ ピン ¹⁹⁾	200mg 1 日 2 回	400mg 単回投与	16		-	-	0.99 ^a (0.91, 1.08)

^a トラフ濃度

8. QT/QTc 間隔に対する影響 (外国人成績)

健康成人 (44 例) において、ランダム化、二重盲検、プラセボ及び陽性 (モキシフロキサシン 400 mg) 対照、並行群間試験で QT/QTc 間隔に対する、本剤 800 mg 単回投与の影響を検討した。その結果、QTcF 間隔のベースラインからの変化量について、記録時点を対応させたベダキリン投与とプラセボ投与の差の 90% 信頼区間 (1.5, 8.9) の上限値は 10 ms 未満であった²⁰⁾。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験（第II相試験：TBC2001試験）¹⁰⁾

多剤耐性肺結核を有する日本人患者（6例）を対象に、結核治療薬に加えて開始2週間は本剤400mgを1日1回投与し、その後22週間は本剤200mgを週3回投与した（有効性解析対象例：本剤投与4例）。喀痰培養陰性化までの時間は14又は15日（MGIT及び小川培地）であり、24週時の喀痰培養陰性化率は100%（4/4例、MGIT及び小川培地）であった。

2. 海外臨床試験（第II相試験：C208試験 Stage 2）²¹⁾

多剤耐性肺結核患者を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。結核治療薬（カナマイシン、オフロキサシン、エチオナミド、ピラジナミド及びサクロセリン/terizidone）に加えてプラセボ又は本剤400mgを1日1回投与（投与開始後2週間）し、その後22週間はプラセボ又は本剤200mgを週3回投与した（有効性解析対象例：本剤群66例、プラセボ群66例）。主要評価項目である喀痰培養陰性化までの時間（中央値）は、本剤群83日及びプラセボ群125日であり、統計学的な有意差が認められた〔治験実施医療機関及び肺空洞化を共変量としたCox比例ハザードモデル、ハザード比（95%CI）：2.44（1.57; 3.80）、 $p < 0.0001$ 〕。また、24週時の喀痰培養陰性化率は、本剤群78.8%（52/66例）及びプラセボ群57.6%（38/66例）であった。

また、QTcF間隔の延長が認められ、変化量の平均値は第1週時に本剤9.9ms、プラセボ3.5msであった。本剤による24週の治療期間におけるQTcF間隔の最大平均増加量は、15.7ms（18週目）であった。プラセボ群におけるQTcF間隔の最大平均増加量は、6.2ms（18週目）であった。

3. 海外臨床試験（第II相試験：C209試験）²²⁾

多剤耐性肺結核患者（超多剤耐性肺結核患者を含む）を対象に、結核治療薬に加えて開始2週間は本剤400mgを1日1回投与し、その後22週間は本剤200mgを週3回投与した（有効性解析対象例：本剤投与205例）。主要評価項目である喀痰培養陰性化までの時間（中央値）は57日、24週時の喀痰培養陰性化率は79.5%（163/205例）であった。

表10 喀痰培養陰性化までの時間の中央値及び喀痰培養陰性化率

	C208試験 Stage2		C209試験	TBC2001試験
	本剤群 (66例)	プラセボ 群 (66例)	本剤群 (205例)	本剤群 (4例)
喀痰培養陰性化までの時間の中央値（日）	83	125	57	14又は15*
24週での喀痰培養陰性化率 [%（例数）]	78.8 (52/66)	57.6 (38/66)	79.5 (163/205)	100（4/4）

*個別値

【薬効薬理】

1. 作用機序²³⁾

本剤は、結核菌のATP合成酵素を阻害して抗菌活性を示す。

2. 抗菌作用

1) *In vitro* 抗菌活性^{24), 25)}

本剤は、多剤耐性結核菌及び超多剤耐性結核菌を含むマイコバクテリウム属に対して抗菌活性を示す。

2) *In vivo* 抗菌活性²⁵⁾

結核菌を用いたマウス感染モデルに対して、本剤は感染防御効果を示した。

3. 耐性機序^{26), 27)}

結核菌の本剤に対する耐性機序は、ATP合成酵素の遺伝子 *atpE* 及び薬剤排出ポンプ *MmpS5-MmpL5* の調節遺伝子 *Rv0678* の変異である。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ベダキリンフマル酸塩（JAN）

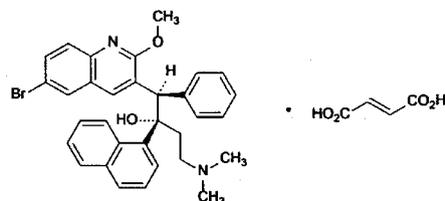
Bedaquiline Fumarate（JAN）

化学名：(1*R*,2*S*)-1-(6-Bromo-2-methoxyquinolin-3-yl)-4-(dimethylamino)-2-(naphthalen-1-yl)-1-phenylbutan-2-ol monofumarate

分子式：C₃₂H₃₁BrN₂O₂・C₄H₄O₄

分子量：671.58

化学構造式：



性状：白色の粉末

溶解性：水 0.007 (g/100 mL)

エタノール 2.4 (g/100 mL)

2-プロパノール 0.64 (g/100 mL)

メタノール 14 (g/100 mL)

アセトニトリル 0.38 (g/100 mL)

融点：210°C（分解）

【取扱い上の注意】

小児の手の届かない所に保管すること。

遮光のため、服用直前までPTPシートから取り出さないで下さい。

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後一定期間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

6錠（6錠×1）

【主要文献及び文献請求先】

（主要文献）

- 1) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（社内資料 TMC207-TOX9296）
- 2) マウス 13 週間反復強制経口投与毒性試験（社内資料 TMC207-TOX7419）
- 3) ラット 1 カ月間反復強制経口投与毒性試験（社内資料 TMC207-TOX6017）
- 4) ラット 26 週間反復強制経口投与毒性試験（社内資料 TMC207-TOX7421）
- 5) イヌ 1 カ月間反復強制経口投与毒性試験（社内資料 TMC207-TOX6018）
- 6) イヌ 26 週間反復強制経口投与毒性試験（社内資料 TMC207-TOX6612）
- 7) イヌ 39 週間反復強制経口投与毒性試験（社内資料 TMC207-TOX9239）
- 8) TMC207 の健康成人被験者に対する臨床成績（社内資料 R207910-CDE-101）
- 9) TMC207 の健康成人被験者に対する臨床成績（社内資料 R207910-CDE-102）
- 10) TMC207 の多剤耐性肺結核を有する日本人患者に対する臨床成績（社内資料 TMC207-TBC2001）
- 11) TMC207 の多剤耐性肺結核を有する外国人患者に対する臨床成績（社内資料 TMC207-C208 stage 2）
- 12) TMC207 の健康成人被験者に対する臨床成績（社内資料 TMC207-C108）
- 13) TMC207 の肝機能障害患者に対する臨床成績（社内資料 TMC207-C112）
- 14) TMC207 の母集団薬物動態解析に関する検討（社内資料 TMC207-201105）
- 15) TMC207 の健康成人被験者に対する薬物相互作用の検討（社内資料 TMC207-BAC1003）
- 16) TMC207 の健康成人被験者に対する薬物相互作用の検討（社内資料 TMC207-C104）
- 17) TMC207 の健康成人被験者に対する薬物相互作用の検討（社内資料 TMC207-C109）
- 18) TMC207 の健康成人被験者に対する薬物相互作用の検討（社内資料 TMC207-C110）
- 19) TMC207 の健康成人被験者に対する薬物相互作用の検討（社内資料 TMC207-C117）
- 20) TMC207 の健康成人被験者の QT 延長に関する臨床成績（社内資料 TMC207-TBC1003）
- 21) Diacon A.H. et al.: N Engl J Med., 371(8), 723-32, 2014
- 22) Pym A. S. et al.: Eur Respir J., 47(2):564-74, 2016

- 23) Koul A., et al. : Nat Commun., 5. 3369. 2014
- 24) TMC207 の抗菌活性の検討 (社内資料 TMC207-TiDP13-C209)
- 25) Andries K., et al. : Science., 307(5707). 223. 2005
- 26) Huitric E., et al. : Antimicrob Agents Chemother., 54(3). 1022. 2010
- 27) TMC207 の耐性機序 (社内資料 TMC207-Resistance Mechanisms-ABMR)

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセンファーマ株式会社 ヤンセンコールセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
FAX 0120-275-831
受付時間 9:00～17:40 (土・日・祝日および会社休日を除く)

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2



生物学的製剤基準の一部を改正する件について

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

1 制度の概要

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「法」という。）第 42 条第 1 項に基づき、厚生労働大臣は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品又は再生医療等製品につき、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その製法、性状、品質、貯法等に関して必要な基準を設けることができるとされており、生物学的製剤基準（平成 16 年厚生労働省告示第 155 号。以下「基準」という。）において、ワクチン、血液製剤等に係る基準を定めている。

2 改正の概要

医薬品各条の部、「組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）」の条について、必要な改正を行うもの。

3 改正の内容

医薬品各条の部、「組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）」の条について、その試験方法の一部を別紙のとおり改正を行うもの。

生物学的製剤基準の一部を改正する告示（案）について 新旧対照表

○生物学的製剤基準（平成 16 年厚生労働省告示第 155 号）

改 正 案	現 行
<p style="text-align: center;">医薬品各条</p> <p>(略)</p> <p>組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）</p> <p>(略)</p> <p>2. 2 原液</p> <p>(略)</p> <p>2. 2. 2 精製及びアルミニウム塩吸着</p> <p>酵母浮遊液から適当な方法でHBs抗原を抽出精製する。</p> <p>精製HBs抗原を含む液を<u>精製バルク</u>とする。</p> <p><u>精製バルクにアルミニウム塩を加えHBs抗原を吸着させたものをアルミ吸着バルクとする。</u></p> <p><u>精製バルク又はアルミ吸着バルクを原液とし、原液について、3. 2の試験を行う。</u></p> <p>2. 3 最終バルク</p> <p><u>アルミ吸着バルクを、必要に応じて緩衝性の生理食塩液等を用いて懸濁希釈し、最終バルクとする。適当な保存剤を用いることができる。</u></p> <p>(略)</p> <p>3. 2 原液の試験</p> <p>(略)</p> <p>3. 2. 2 HBs抗原ポリペプチド試験</p> <p>以下のいずれかの方法で試験するとき、適合しなければならない。</p> <p>1) (略)</p> <p>2) 検体を適当な還元剤で処理したのち、ポリアクリルアミドゲル電気泳動によりポリペプチドを分け、銀染色その他の適当な染色法でHBs抗原ポリペプチドを確認するとき、異常が認</p>	<p style="text-align: center;">医薬品各条</p> <p>(略)</p> <p>組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）</p> <p>(略)</p> <p>2. 2 原液</p> <p>(略)</p> <p>2. 2. 2 精製</p> <p>酵母浮遊液から適当な方法でHBs抗原を抽出精製する。</p> <p>精製HBs抗原を含む液を<u>原液</u>とする。</p> <p>原液について、3. 2の試験を行う。</p> <p>2. 3 最終バルク</p> <p><u>原液にアルミニウム塩を加えてHBs抗原を吸着させ、緩衝性の生理食塩液等を用いて懸濁希釈し、最終バルクとする。適当な保存剤を用いることができる。</u></p> <p>(略)</p> <p>3. 2 原液の試験</p> <p>(略)</p> <p>3. 2. 2 HBs抗原ポリペプチド試験</p> <p>以下のいずれかの方法で試験するとき、適合しなければならない。</p> <p>1) (略)</p> <p>2) 検体を適当な還元剤で処理したのち、ポリアクリルアミドゲル電気泳動によりポリペプチドを分け、銀染色その他の適当な染色法でHBs抗原ポリペプチドを確認するとき、異常が認</p>

められてはならない。また、HBs抗原ポリペプチドの免疫学的反応性を酵素免疫測定法により確認するとき、異常が認められてはならない。

(略)

3. 3 小分製品の試験

(略)

3. 3. 4 たん白質含量試験

沈降B型肝炎ワクチンのたん白質含量試験又はローリー法を準用して試験するとき、たん白質量は1 mL中35 μ g以下でなければならない。

(略)

3. 3. 8 表示確認試験

免疫学的方法により行う。

(略)

められてはならない。また、原液にアルミニウム塩を加えたものを試料として、HBs抗原ポリペプチドの免疫学的反応性を酵素免疫測定法により確認するとき、異常が認められてはならない。

(略)

3. 3 小分製品の試験

(略)

3. 3. 4 たん白質含量試験

沈降B型肝炎ワクチンのたん白質含量試験を準用して試験するとき、たん白質量は1 mL中35 μ g以下でなければならない。

(略)

3. 3. 8 表示確認試験

血清学的方法により行う。

(略)

(注) 下線部を変更

(新聞発表用)

1	販売名	リアルダ錠 1200mg
2	一般名	メサラジン
3	申請者名	持田製薬株式会社
4	成分・含量	1錠中メサラジン 1,200mg 含有
5	用法・用量	通常、成人にはメサラジンとして1日1回 2,400mg を食後経口投与する。活動期は、通常、成人にはメサラジンとして1日1回 4,800mg を食後経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。
6	効能・効果	潰瘍性大腸炎（重症を除く）
7	備考	本剤は有効成分であるメサラジンが大腸に送達するとともに、持続的なメサラジンの放出が可能となることを目的として設計された製剤であり、潰瘍性大腸炎（重症を除く）に関する効能効果を有する。今回、小児における用法・用量を設定するための臨床試験を実施するにあたり、再審査期間の延長について審議されたものである。 本剤は処方箋医薬品である。

薬事分科会資料

希少疾病用医薬品の指定について

(平成29年12月21日薬事分科会)

希少疾病用医薬品指定品目

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称	指定日
1	モガムリズマブ (遺伝子組換え)	HTLV-1 関連脊髄症 (HAM)	協和発酵キリン株式会社	指定 手続き中
2	ニボルマブ (遺伝子組換え)	悪性胸膜中皮腫	小野薬品工業株式会社	H29.12.1

(参 考)

希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療機器の指定制度

1 制度の主旨

難病、エイズ等を対象とする医薬品や医療機器（以下、「医薬品等」という。）は、医療上の必要性が高いにもかかわらず、患者数が少ないことにより十分にその研究開発が進んでいない状況にある。このため、国としてもこうした医薬品等について特別の支援措置を講じることとした。

2 制度の概要

厚生労働大臣は、企業からの申請に基づき、指定基準に合致するものを希少疾病用医薬品等として指定することができる。希少疾病用医薬品等として指定されたものについては、助成金の交付、税制措置、試験研究に関する指導・助言、税額控除、優先審査、再審査期間の延長等の支援措置が講じられる。

なお、希少疾病用医薬品等の指定が、直ちに医薬品等としての製造販売承認（平成17年3月31日以前に承認申請された医薬品等については製造又は輸入承認をいう。）に結びつくものではない。

[指定基準]

- ① 本邦における対象患者数が5万人未満であること。ただし、当該医薬品の用途が指定難病の場合は対象患者数について要件を満たしているものと見なす。
- ② 医療上、特にその必要性が高いこと。
- ③ 開発の可能性が高いこと。

(1) 助成金の交付

希少疾病用医薬品等の開発に係る経費の負担を軽減するため、独立行政法人医薬基盤研究所を通じて助成金の交付を行う。（平成23年度：6億4千7百万円の助成金を交付）

(2) 税制措置

希少疾病用医薬品等の試験研究費の15%相当額を増加試験研究費の控除限度額に加算（法人税の14%が限度）する。

(3) 指導・助言

独立行政法人医薬基盤研究所及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構は、希少疾病用医薬品等に関する試験研究について指導及び助言を行う。

(4) 優先的な治験相談及び審査

希少疾病用医薬品等に指定されたものについては、できるだけ早く医療の現場に提供できるよう、他の医薬品等に優先して治験相談及び承認審査を行う。

(5) 再審査期間の延長

希少疾病用医薬品等に指定され、承認された医薬品等については、再審査期間を最長10年間（医療機器については最長7年間）に延長する。

希少疾病用医薬品等概要

名称	モガムリズマブ (mogamulizumab) 治験成分記号：KW-0761
予定される 効能・効果	HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1 Associated Myelopathy: HAM)
申請者名	協和発酵キリン株式会社
対象疾患について	<p>成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATL) の原因ウイルスであるヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1) の感染によって生じる炎症性疾患としては、HAM、HTLV-1 ぶどう膜炎等が知られている。HAM は、HTLV-1 のキャリアに見出された慢性進行性の痙性脊髄麻痺を示す一群として、1980 年代に本邦から提唱された疾患である。なお HAM は、「難病の患者に対する医療等に関する法律第 5 条第 1 項」に規定される指定難病の一つとして指定されている。HAM 患者において、HTLV-1 は主に CC ケモカイン受容体 4 (CCR4) 陽性 T 細胞に感染しており、その細胞機能は炎症促進的に変化していることが報告されている。HAM は、HTLV-1 感染細胞に起因した脊髄の慢性炎症による進行性の脊髄障害がその主な病態と考えられている。</p> <p>HAM に対する HTLV-1 感染細胞を標的とした薬剤は 2017 年 5 月現在本邦では承認されていない。現在、当該適応について製造販売承認を取得している薬剤は免疫調整作用と抗ウイルス作用を併せ持つインターフェロン (IFN) -α (スミフェロン®) のみであるが、そのほかのおもな治療薬として、炎症抑制作用を持つステロイド薬が用いられている (HAM 及び HTLV-1 関連希少難治性炎症性疾患の実態調査に基づく診療指針作成と診療基盤の構築を目指した政策研究班, 2016)。これらの治療薬は短期的には効果を発揮する場合があるものの、長期的な予後の改善効果に乏しいため、より有効で根治的な新薬の開発が望まれている。</p> <p>本邦ではこれまでに HAM の患者数調査として、免疫性神経疾患調査研究班及び「本邦におけるヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1) 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策」研究班による調査が実施されている。2008 年に「本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策」研究班により実施された調査によると、有病率が 10 万人あたりおよそ 3 人程度、総患者数は約 3600 名と推定されている。本剤の投与対象患者数は最大でも HAM と診断された総患者数 (約 3600 人) と想定している。</p>
対象疾患に対する 本剤の効能・ 効果等について	<p>KW-0761 は、CCR4 発現細胞をターゲットとする、免疫グロブリン (Ig) G1κ (IgG1κ) アイソタイプの遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体である。KW-0761 は CCR4 陽性細胞を除去し、CCR4 陽性 T 細胞腫瘍患者で抗腫瘍効果を示すことが認められており、この反応は Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity (ADCC) を介して CCR4 陽性 T 細胞腫瘍を死滅させることに起因すると考えられている。従って、KW-0761 は HAM 患者における主たる感染細胞である CCR4 陽性 T 細胞を死滅させることによって、慢性炎症反応を軽減し、HAM 病態を改善させることが期待される。これまで本邦において HAM を対象とする医師主導臨床試験 (0761HAM 試験、0761HAM-L 試験) が実施されており、その結果から KW-0761 の本対象疾患に対する有効性が示唆されている。また現在弊社において、0761HAM-001 試験として、HAM 患者における KW-0761 の第Ⅲ相多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験及び非盲検投与試験を実施中であり、HAM 患者に本剤を投与したときの有効性を検証することとしている。</p>

希少疾病用医薬品等概要

名 称	ニボルマブ（遺伝子組換え）（ONO-4538）
予定される効能・効果	悪性胸膜中皮腫
申請者名	小野薬品工業株式会社
対象疾患について	<p>悪性胸膜中皮腫の発症原因は職業環境及び生活環境から吸入した石綿（アスベスト）との関連が高いことが知られており、石綿曝露から約 30～50 年という非常に長い期間を経て発症するとされる。日本における正確な悪性胸膜中皮腫の新規発症患者数は不明であるが、各種疫学情報などから悪性胸膜中皮腫の年間罹患数は 1200 人程度と推定され、今後も増加することが予想される。</p> <p>悪性胸膜中皮腫は診断・治療ともに困難な疾患であり、診断から死亡に至るまでの生存期間中央値（MST）は 7.9 カ月と予後不良である。早期に診断された症例では外科的切除を中心に放射線療法、術後化学療法が施行されるものの、大半の症例が診断時には既に進行期に達しており、化学療法が第一選択となる。悪性胸膜中皮腫に対する標準的な一次治療は、ペメトレキセドとシスプラチンの併用療法（PC 療法）であるが、化学療法後に進行又は再発した悪性胸膜中皮腫を効能・効果として日本で承認されている薬剤はなく、新たな治療法の開発が切望されている。</p>
対象疾患に対する本剤の効能・効果等について	<p>現在、日本で実施中の国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41）において切除不能な進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者を対象にニボルマブの有効性及び安全性を検討している。2017 年 4 月 21 日までに得られたデータにおいて、悪性胸膜中皮腫患者 34 名中 10 名（29.4%）にニボルマブの奏効が認められた。なお、組織型分類別の抗腫瘍効果としては、上皮型 27 名中 7 名（25.9%）、肉腫型 3 名中 2 名（66.7%）、二相型 4 名中 1 名（25.0%）にニボルマブの奏効が認められた。</p> <p>海外で実施中の悪性胸膜中皮腫を対象とした医師主導第Ⅱ相試験（MAPS2）において、ニボルマブ単剤投与による奏効率は 17.5%であった。また、無増悪生存期間中央値は 4.0 カ月、全生存期間中央値は 10.4 カ月であった。</p> <p>国内外でこれまでに得られたデータから、ニボルマブはペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐となった悪性胸膜中皮腫に対して奏効を示すことが確認されている。更に、PC 療法に対する反応性が乏しく予後不良とされる肉腫型及び二相型の組織型を示す悪性胸膜中皮腫においてもニボルマブの抗腫瘍効果が示された。以上より、ニボルマブは悪性胸膜中皮腫に対する新たな治療選択肢となりうることから、悪性胸膜中皮腫を本剤の予定される効能・効果としたいと考えている。</p>

(新聞発表用)

1	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
2	一 般 名	エソメプラゾールマグネシウム水和物
3	申 請 者 名	アストラゼネカ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	ネキシウムカプセル 10mg (1 カプセル中エソメプラゾールマグネシウム水和物として 11.1mg) ネキシウムカプセル 20mg (1 カプセル中エソメプラゾールマグネシウム水和物として 22.3mg) ネキシウム懸濁用顆粒分包 10mg (1 包中エソメプラゾールマグネシウム水和物として 11.1mg) ネキシウム懸濁用顆粒分包 20mg (1 包中エソメプラゾールマグネシウム水和物として 22.3mg)
5	用 法 ・ 用 量	<p><ネキシウムカプセル 10mg> (今回の申請により下線部追加)</p> <p>○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群</p> <p>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。</p> <p>小児 <u>通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 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。</u></p> <p>○逆流性食道炎</p> <p>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。</p> <p>小児 <u>通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 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。</u></p> <p>○非びらん性胃食道逆流症</p> <p>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。</p> <p>小児 <u>通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1 回 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。</u></p> <p>○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</p> <p>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。</p>

○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> (今回の申請により下線部追加)

○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。

<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。

○非びらん性胃食道逆流症

成人

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

小児

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

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

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

○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

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

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイ

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

		<p>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</p> <p>○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助</p> <p>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</p> <p><ネキシウムカプセル 20mg>及び<ネキシウム懸濁用顆粒分包 20mg></p> <p>○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</p> <p>○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助</p> <p>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</p>
7	備 考	<p>「添付文書（案）」は別紙として添付。</p> <p>本剤は、プロトンポンプ阻害剤に分類される胃酸分泌抑制剤である。</p>

**2018年1月改訂(第10版)
*2016年2月

日本標準商品分類番号
872329

処方箋医薬品：
注意—医師等の処方箋により使用すること

プロトンポンプ・インヒビター
ネキシウム®カプセル10mg
ネキシウム®カプセル20mg

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

貯法: 室温保存
使用期限: ケース等に表示

エソメプラゾールマグネシウム水和物カプセル
Nexium®capsules

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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

【組成・性状】

1. 組成

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

2. 性状

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

【効能・効果】

<ネキシウムカプセル10mg>

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

○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

<ネキシウムカプセル20mg>

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

○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合
関節リウマチ、変形性関節症等における疼痛管理等のために非ステロイド性抗炎症薬を長期継続投与している患者を投与対象とし、投与開始に際しては、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を確認すること。
2. 低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合
血栓・塞栓の形成抑制のために低用量のアスピリンを継続投与している患者を投与対象とし、投与開始に際しては、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を確認すること。
3. ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合
(1) 進行期胃MALTリンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。
(2) 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
(3) 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。
(4) ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる際には、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認すること。

****【用法・用量】**

<ネキシウムカプセル10mg>

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

成人

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

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。

○非びらん性胃食道逆流症

成人

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

小児

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

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。

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

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

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

<ネキシウムカプセル20mg>

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

成人

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

小児

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

○逆流性食道炎

成人

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

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

小児

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

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。

○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2) 肝障害のある患者〔本剤は肝代謝型であり、血中濃度が高くなるおそれがある。〕(「薬物動態」の項参照)
- (3) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 治療にあたっては、経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめること。また、血液像、肝機能、腎機能等に注意すること。
- (2) 逆流性食道炎の維持療法については、再発・再燃を繰り返す患者に対し投与することとし、本来維持療法の必要のない患者に投与することのないよう留意すること。また、維持療法中は定期的に内視鏡検査を実施するなど観察を十分にすることが望ましい。なお、次の事項に十分注意すること。
 - 1) 再発の既往歴、症状の程度等を考慮して維持療法の用量を選択すること。
 - 2) 寛解状態が良好に保たれていると判断された場合は休業又は減量を考慮すること。
 - 3) 1日10mgの維持療法で再発が認められた場合は1日20mgで再治療を行うこと。ただし、1日20mgの維持療法で再発が認

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

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

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP2C19及び一部CYP3A4で代謝される。

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

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

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

(2) 併用注意(併用に注意すること)

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョンズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがある。	セイヨウオトギリソウが本剤の代謝酵素 (CYP2C19 及び CYP3A4) を誘導することが考えられる。
メトレキサート	メトレキサートの血中濃度が上昇することがある。高用量のメトレキサートを投与する場合は、一時的に本剤の投与を中止することを考慮すること。	相互作用の機序は不明である。

**** 4. 副作用
成人**

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

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

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

国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。(カプセル剤の承認時)

○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

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

幼児及び小児

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

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

(1) 重大な副作用

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

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

- 8) 低ナトリウム血症 (頻度不明) : 低ナトリウム血症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) 錯乱状態 (頻度不明) : 錯乱、激越、攻撃性、幻覚等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用 (類薬)

類薬 (オメプラゾール) で以下の副作用が報告されている。

- 1) 溶血性貧血 : 溶血性貧血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 視力障害 : 視力障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 急性腎障害 : 急性腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査値 (BUN、クレアチニン等) に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

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

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

頻度は成人を対象としたカプセル剤の臨床試験 (初回承認時及びアジア共同第III相比較試験) に基づき算出している。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

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

	5%以上	1~5%未満	1%未満
過敏症 ^{注1)}		発疹	
消化器	下痢・軟便 (19.9%)、味覚異常 (7.8%)	口内炎、腹痛、食道炎、腹部膨満感	便秘、舌炎、悪心、口渇、十二指腸炎
肝臓 ^{注2)}			肝機能異常、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、ビリルビン上昇、LDH 上昇
血液 ^{注2)}			好酸球数増多、血小板数減少、貧血、白血球数増多、白血球分画異常
精神神経系			頭痛、しびれ感、めまい、睡眠障害
その他			尿蛋白陽性、尿酸上昇、総コレステロール上昇、QT延長、発熱、倦怠感、カンジダ症、尿糖陽性、動悸、霧視

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

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

5. 高齢者への投与

本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能、その他生理機能が低下していることが多いので、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

**7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない(国内での使用経験がない)。

8. 過量投与

徴候、症状：エソメプラゾールの過量投与（280mg）により、脱力、軟便、悪心等が報告されている。

処置：症状に応じて適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：

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

10. その他の注意

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

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

健康成人男性被験者（n=24、CYP2C19のhomo EM、hetero EM及びPM²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 ⁹⁾ (369.6-822.1)	1.05 ⁹⁾ (0.85-1.31)
20mg	490.5 (369.6-645.9)	2.75 (0.75-6.00)	1115.6 (801.3-1557.8)	1.08 (0.91-1.26)

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

a) n=23

(2) 反復投与

健康成人男性被験者（n=24、CYP2C19のhomo EM、hetero EM及びPM²が同数）にエソメプラゾール10mg及び20mgを1日1回5日間反復経口投与したときの第5日目（空腹時投与）の未変化体の薬物動態パラメータは以下のとおりである¹⁾。

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

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

a) n=23

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

** (3) 幼児及び小児

幼児及び小児患者にエソメプラゾール10mg及び20mgを1日1回5日間以上反復経口投与したところ、未変化体の薬物動態パラメータは以下のとおりであった²⁾。

被験者の年齢及び体重	投与量 (mg)	n	エソメプラゾールの薬物動態パラメータ			
			C _{max} (ng/mL) ^{a)}	T _{max} (hr) ^{b)}	AUC _t (ng·hr/mL) ^{a)}	T _{1/2} (hr) ^{c)}
1歳以上 10kg以上 20kg未満	10	9	854 (141.7%)	1.58 (1.03-5.92)	2261 (42.6%) ^{d)}	0.80±0.18 ^{d)}
	20	10	537 (110.4%)	1.52 (0.92-6.00)	995 (78.3%) ^{c)}	0.97±0.55 ^{c)}
1~11歳 20kg以上	10	10	1908 (41.5%)	1.47 (0.93-1.52)	3459 (50.9%)	1.08±0.44
	20	10	311 (91.7%)	1.57 (0.93-2.95)	619 (105.5%)	1.37±0.88
12~14歳 20kg以上	10	9	981 (51.3%)	1.75 (0.95-3.00)	1918 (33.6%)	1.06±0.25
	20	10				

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

2. 代謝

in vitro 肝代謝試験の結果から、ヒドロキシ体、5-O-脱メチル体の生成にはCYP2C19、スルホン体の生成にはCYP3A4が関与し、これら3種の代謝物への代謝クリアランスは同程度であると報告されている³⁾。エソメプラゾールの*in vitro* 肝代謝において、ヒドロキシ体及び5-O-脱メチル体の生成に関与するCYP2C19の寄与率（代謝固有クリアランス：CL_{int}）は73%であった³⁾。外国人のデータでは、健康成人に¹⁴C標識エソメプラゾールを単回経口投与したとき、血漿中の主代謝物はスルホン体及びヒドロキシ体であった⁴⁾。

3. 排泄

外国人のデータでは、¹⁴C標識エソメプラゾールを単回経口投与したとき、投与放射能の約95%が48時間までに尿中及び糞中に排泄され、尿中排泄量と糞便中排泄量の比は約4対1であった⁴⁾。

4. 高齢者

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

5. 肝機能障害患者

外国人のデータでは、エソメプラゾールを肝機能障害患者に1日1回5日間反復経口投与したとき、AUC_tは、肝機能低下のない症候性胃食道逆流症患者に比べ、重度の肝機能障害患者では約2.3倍高く、軽度～中程度の肝機能障害患者でもその比は1.4～1.8であった⁶⁾。

6. 相互作用

発現系CYP2C19及びヒト肝ミクロソームを用いる*in vitro* 試験において本薬はCYP2C19の活性を阻害した（Ki値：7.9及び8.6μM）が、CYP2A6、CYP1A2、CYP2D6、CYP2E1、CYP2C9及びCYP3A4の活性については阻害しないかわずかな阻害作用を示した^{7,8)}。

外国人のデータでは、ジアゼパム、フェニトイン又はフルファリン（R-フルファリン）（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-フルファリンの血漿中トラップ濃度は13%上昇した⁹⁾。エソメプラゾールとクラリスロマイシン及びアモキシシリン水和物の併用により、クラリスロマイシン及びアモキシシリン水和物の血漿中濃度に影響しなかったが、クラリスロマイシンの14位水酸化代謝物のAUC_tは増大した。また、エソメプラゾールのAUC_tは非併用時の約2倍に増大した⁹⁾。キニジン⁹⁾、ナプロキセン¹⁰⁾、ロキソプロフェンナトリウム¹¹⁾、アスピリン¹²⁾と本剤の併用では相互作用は認められなかった。

7. 血漿蛋白結合

エソメプラゾール（添加濃度：2又は20μmol/L）のヒト血漿蛋白結合率（*in vitro*）は97%であった⁴⁾。

【臨床成績】

成人

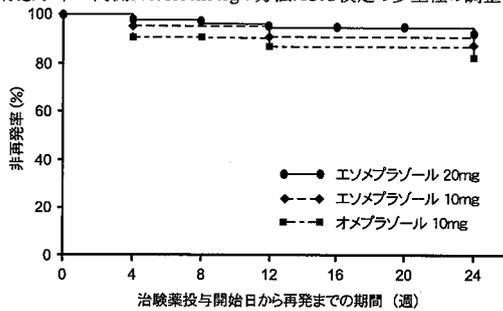
1. 逆流性食道炎

逆流性食道炎を対象とした二重盲検比較試験では、エソメプラゾール20mg、エソメプラゾール20mg又は40mgが1日1回最大8週間投与され、投与8週時のそれぞれの治癒率[95%信頼区間]は87.4% (166/190例) [81.9%、91.4%]、87.3% (165/189例) [81.8%、91.3%]及び90.0% (171/190例) [84.9%、93.5%]であり、オメプラゾール20mgに対する本剤20mg及び40mgの非劣性が認められている¹³⁾。また、逆流性食道炎の治癒患者を対象とした二重盲検比較試験において、エソメプラゾール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	0	4	8	12	16	20	24
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

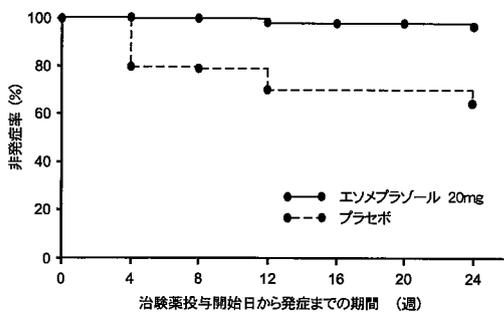
Kaplan-Meier法による逆流性食道炎の非再発率

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

消化性潰瘍の既往を有するNSAID継続服用患者を対象とした二重盲検比較試験においてエソメプラゾール20mgの1日1回24週間投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制効果が認められている¹⁵⁾。

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

a) Kaplan-Meier法による推定 b) Log-rank検定、有意水準 両側5%



At risk 数	0	4	8	12	16	20	24
エソメプラゾール 20mg	173	166	152	147	138	137	135
プラセボ	168	165	118	117	96	96	96

Kaplan-Meier法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率

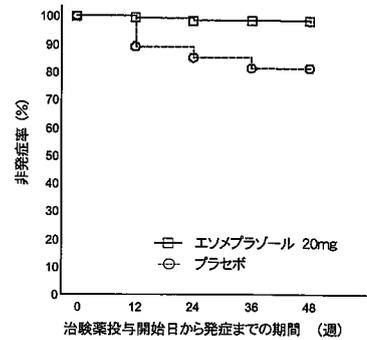
また、消化性潰瘍の既往を有するNSAID継続服用患者を対象としたエソメプラゾール20mgの1日1回52週間投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率は以下のとおりである¹⁶⁾。

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

3. 低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制
消化性潰瘍の既往を有する低用量アスピリン (81~324mg) 継続服用患者を対象としたアジア共同III相比較試験 (日本人患者含む) の中間解析における結果において、エソメプラゾール20mgの1日1回48週間投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制効果が認められている。さらに、中間解析以降、本薬群の被験者のみ投与が継続され、エソメプラゾール20mgを1日1回最長72週間投与時において、投与72週後の非発症率は96.4%であった。なお、本試験においては本薬群、プラセボ群ともに全例ゲファルナートを併用していた¹⁷⁾。

	エソメプラゾール 20mg (182例)	プラセボ (182例)
発症例数	2例	22例
投与48週間後の非発症率 ^{a)} [96.65%信頼区間]	98.3% [95.7~100%]	81.2% [72.7~89.7%]
ハザード比 [96.65%信頼区間]	0.09 [0.02~0.41]	
p値 ^{b)}	p<0.001	

a) Kaplan-Meier法による推定 b) Log-rank検定、有意水準 両側3.35%



At risk 数	0	12	24	36	48
エソメプラゾール 20mg	182	144	99	50	19
プラセボ	182	145	89	45	16

Kaplan-Meier法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率 (中間解析における結果)

** 幼児及び小児

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症、逆流性食道炎、又はZollinger-Ellison症候群を有する又は有する疑いのある1~14歳の患者50例を対象とした非盲検試験では、体重10kg以上20kg未満 (10例 [第1群]) にエソメプラゾール1回10mgを、20kg以上に1回10mg (1~11歳10例 [第2群]、12~14歳10例 [第4群]) 又は1回20mg (1~11歳10例 [第3群]、12~14歳10例 [第5群]) を1日1回最大8週間投与した。各投与群の上部消化器症状 (胸やけ、呑酸、心窩部痛、及び上腹部不快感) は、投与前に症状を有していた患者の40%以上の割合で消失した。また、投与前に内視鏡的評価が実施できた患者のうち病理学的所見が認められた3例すべてにおいて投与後に所見が消失した²⁾。

投与群 (投与例数)	第1群 (10例)	第2群 (10例)	第3群 (10例)	第4群 (10例)	第5群 (10例)
年齢	1歳以上	1~11歳		12~14歳	
体重	10kg以上	20kg以上			
投与量	10mg	10mg	20mg	10mg	20mg
Kaplan-Meier法による最終時点の累積持続消失率					
胸やけ	100% (2例)	66.7% (3例)	100% (1例)	50% (2例)	75% (4例)
呑酸	75% (4例)	100% (3例)	80% (5例)	50% (4例)	100% (4例)
心窩部痛	100% (2例)	50% (6例)	100% (6例)	40% (5例)	57.1% (7例)
上腹部不快感	100% (3例)	66.7% (6例)	100% (4例)	60% (5例)	50% (6例)

○) 投与前に症状を有していた例数

【薬効薬理】

1. ヒトでの作用

胃内pHに及ぼす影響

健康成人において、エソメプラゾール10mg、20mg及び40mg投与により24時間中に胃内pHが4以上を示す時間の割合は、それぞれ48±23%、62±14%及び68±8%であった¹⁸⁾。

** 小児患者5例において、エソメプラゾール10mg及び20mg投与により12時間中に胃内pHが4以上を示す時間の割合は、51.2%~98.3%であった²⁾。

2. 非臨床試験

(1) プロトンポンプ阻害作用

ウサギ胃粘膜由来のプロトンポンプ(H⁺, K⁺-ATPase)に対して阻害作用を示した¹⁹⁾。

(2) 胃酸分泌抑制作用

単離ウサギ胃底腺における胃酸産生に対して抑制作用を示した²⁰⁾。
胃瘻ラット及びHeidenhain Pouchイヌにおいて、刺激薬に惹起された胃酸分泌に対して抑制作用を示した^{21),22)}。

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

3. 作用機序

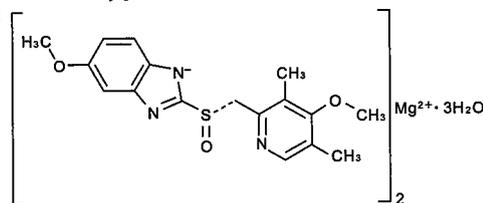
胃壁細胞の細胞膜上に存在する受容体へ各種酸分泌刺激物質が結合することにより、胃壁細胞内において一連の胃酸分泌反応がおきる。この反応の最終過程では、胃壁細胞内からH⁺を放出し、代わりにK⁺を取り込むプロトンポンプと呼ばれる酵素が働いている。エソメプラゾールは、このプロトンポンプの働きを阻害することによって、胃酸分泌を抑制する。

【有効成分に関する理化学的知見】

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

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

構造式：



分子式：C₃₄H₃₆N₆O₆S₂Mg·3H₂O

分子量：767.17

融点：約170°C

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

**【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

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

[バラ]500カプセル

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

[バラ]500カプセル

**【主要文献】

- 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) Åbelö, A., et al.:Drug Metab. Dispos., 28(8), 966, 2000
- 4) Andersson, T., et al.:Clin. Pharmacokinet., 40(6), 411, 2001
- 5) Hasselgren, G., et al.:Clin. Pharmacokinet., 40(2), 145, 2001
- 6) Sjövall, H., et al.:Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 14(5), 491, 2002
- 7) Li, XQ., et al.:Drug Metab. Dispos., 32(8), 821, 2004
- 8) 社内資料(*in vitro*代謝酵素阻害, 1998)
- 9) Andersson, T., et al.:Clin. Pharmacokinet., 40(7), 523, 2001
- 10) Hassan-Alin, M., et al.:Clin. Drug Investig., 25(11), 731, 2005
- 11) 八木道夫:臨床医薬, 27(10), 747, 2011
- 12) Niazi, M., et al.:Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 47(9), 564, 2009
- 13) 木下芳一 他:日消誌, 110(2), 234, 2013
- 14) 木下芳一 他:日消誌, 110(8), 1428, 2013
- 15) Sugano, K., et al.:Aliment. Pharmacol. Ther., 36(2), 115, 2012
- 16) Sugano, K., et al.:BMC Gastroenterology, 13, 54, 2013
- 17) Sugano, K., et al.:Gut, 63(7), 1061, 2014
- 18) 長嶋浩貴 他:臨床医薬, 27(10), 735, 2011
- 19) 社内資料(ウサギH⁺, K⁺-ATPaseに対する作用, 1988)
- 20) 社内資料(単離ウサギ胃底腺における作用, 1997)
- 21) 社内資料(胃瘻ラットにおける作用, 2002)
- 22) 社内資料(Heidenhain Pouchイヌにおける作用, 2002)

製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

販売元



Daiichi-Sankyo

第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

®:アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2011

AstraZeneca

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号

☎ 0120-189-115

<https://www.astrazeneca.co.jp>

第一三共株式会社 製品情報センター

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1

☎ 0120-189-132

処方箋医薬品:

注意—医師等の処方箋により使用すること

プロトンポンプ・インヒター

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

エソメプラゾールマグネシウム水和物懸濁用顆粒

Nexium® Granules for Suspension

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

貯法:室温保存
使用期限:ケース等に表示

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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

【組成・性状】**1. 組成**

販売名	ネキシウム懸濁用顆粒分包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)	エソメプラゾール20mg (エソメプラゾールマグネシウム水和物として22.3mg)
添加物	モノステアリン酸グリセリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、メタクリル酸コポリマー-LD、ポリソルベート80、白糖・デンプン球状顆粒、タルク、クエン酸トリエチル、無水クエン酸、クロスボドン、ブドウ糖、キサンタンガム、黄色三二酸化鉄	

2. 性状

販売名	ネキシウム懸濁用顆粒分包10mg	ネキシウム懸濁用顆粒分包20mg
剤形	白色～うすい黄色の顆粒剤。 褐色の顆粒を認めることがある。	

【効能・効果】**<ネキシウム懸濁用顆粒分包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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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

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

2. 低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合

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

3. ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

- (1) 進行期胃MALTリンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。
- (2) 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
- (3) 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。
- (4) ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる際には、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認すること。

【用法・用量】**<ネキシウム懸濁用顆粒分包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を用水で懸濁して、アモキシシリン水和物として1回750mg(カ価)及びクラリスロマイシンとして1回200mg(カ価)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(カ価)1日2回を上限とする。

プロトンポンプインヒター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン

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

<ネキシウム懸濁用顆粒分包20mg>

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

成人

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

小児

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

○逆流性食道炎

成人

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

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

小児

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

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

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

○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

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

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2) 肝障害のある患者[本剤は肝代謝型であり、血中濃度が高くなるおそれがある。](「薬物動態」の項参照)
- (3) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 治療にあたっては、経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめること。また、血液像、肝機能、腎機能等に注意すること。
- (2) 逆流性食道炎の維持療法については、再発・再燃を繰り返す患者に対し投与することとし、本来維持療法の必要のない患者に投与することのないよう留意すること。また、維持療法中は定期的に内視鏡検査を実施するなど観察を十分に行うことが望ましい。なお、次の事項に十分注意すること。
 - 1) 再発の既往歴、症状の程度等を考慮して維持療法の用量を選択すること。
 - 2) 寛解状態が良好に保たれていると判断された場合は休業又は減量を考慮すること。
 - 3) 1日10mgの維持療法で再発が認められた場合は1日20mgで再治療を行うこと。ただし、1日20mgの維持療法で再発が認められた場合、あるいは予期せぬ体重減少、吐血、嚥下障害等の症状が認められた場合は、改めて内視鏡検査等を行い、その結果に基づいて他の適切な治療法に切り替えることを考慮すること。

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

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP2C19及び一部CYP3A4で代謝される。

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

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

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

(2) 併用注意(併用に注意すること)

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メトトレキサート	メトトレキサートの血中濃度が上昇することがある。高用量のメトトレキサートを投与する場合は、一時的に本剤の投与を中止することを考慮すること。	相互作用の機序は不明である。

4. 副作用

成人

○逆流性食道炎、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制
総症例数756例中87例(11.5%)の副作用が報告されている。主な副作用は、下痢7例(0.93%)、CK(CPK)上昇7例(0.93%)、肝機能異常5例(0.66%)、ALT(GPT)上昇4例(0.53%)等であった。(カプセル剤の承認時)

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

○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

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

幼児及び小児

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

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

(1) 重大な副作用

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

切な処置を行うこと。

- 9) 錯乱状態(頻度不明):錯乱、激越、攻撃性、幻覚等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用(類薬)

類薬(オメプラゾール)で以下の副作用が報告されている。

- 1) 溶血性貧血:溶血性貧血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 視力障害:視力障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 急性腎障害:急性腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査値(BUN、クレアチニン等)に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

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

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

頻度は成人を対象としたカプセル剤の臨床試験(初回承認時及びアジア共同第III相比較試験)に基づき算出している。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

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

	5%以上	1~5%未満	1%未満
過敏症 ^{注1)}		発疹	
消化器	下痢・軟便(19.9%)、味覚異常(7.8%)	口内炎、腹痛、食道炎、腹部膨満感	便秘、舌炎、悪心、口渇、十二指腸炎
肝臓 ^{注2)}			肝機能異常、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、AI-P上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇
血液 ^{注2)}			好酸球数増多、血小板数減少、貧血、白血球数増多、白血球分画異常
精神神経系			頭痛、しびれ感、めまい、睡眠障害
その他			尿蛋白陽性、尿酸上昇、総コレステロール上昇、QT延長、発熱、倦怠感、カンジダ症、尿糖陽性、動悸、霧視

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

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

5. 高齢者への投与

本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能、その他生理機能が低下していることが多いので、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦等:妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳婦:授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[本剤のラセミ体

であるオメプラゾールでの動物実験（ラット経口5mg/kg）で、母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない(国内での使用経験がない)。

8. 過量投与

徴候、症状：エソメプラゾールの過量投与（280mg）により、脱力、軟便、悪心等が報告されている。

処置：症状に応じて適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：

患者に本剤を交付する際には、患者用説明文書を渡し、使用方法を説明すること。

服用時：

本剤は約15mLの水に懸濁し、2～3分ほど置いて粘性が増してから服用することが望ましい。なお懸濁後は、顆粒が沈殿する可能性があるため30分以内に服用することが望ましい。服用後、容器に顆粒が残った場合は、さらに水を加えて懸濁し、服用すること。

薬剤は一度に使用し、開封後もしくは懸濁後の薬剤は保管せず、廃棄すること。

10. その他の注意

(1) ラットに本剤のラセミ体であるオメプラゾール1.7mg/kg以上を2年間経口投与した毒性試験で、胃にカルチノイドの発生がみられたとの報告がある。このカルチノイドの発生にはラットに種特異性が認められている。

(2) 本剤の長期投与中に良性的胃ポリープを認めたとの報告がある。

(3) 本剤の投与が、胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認して投与すること。

(4) 非びらん性胃食道逆流症の治療において、食道内酸逆流の高リスクであると考えられる中高年齢者、裂孔ヘルニアを合併する患者のいずれにも該当しない場合には本剤の治療効果が得られにくい可能性がある。

(5) 海外における複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターによる治療において骨粗鬆症に伴う股関節骨折、手関節骨折、脊椎骨折のリスク増加が報告されている。特に、高用量及び長期間（1年以上）の治療を受けた患者で、骨折のリスクが増加した。

(6) 海外における主に入院患者を対象とした複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターを投与した患者においてクロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染のリスク増加が報告されている。

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

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

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

健康成人男性被験者（n=24、CYP2C19のhomo EM、hetero EM及びPM^註が同数）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 ⁹⁾ (369.6-822.1)	1.05 ⁹⁾ (0.85-1.31)
20mg	490.5 (369.6-645.9)	2.75 (0.75-6.00)	1115.6 (801.3-1557.8)	1.08 (0.91-1.26)

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

a) n=23

(2) 反復投与

健康成人男性被験者（n=24、CYP2C19のhomo EM、hetero EM及びPM^註が同数）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 ⁹⁾ (556.1-1219.3)	1.16 ⁹⁾ (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、反復投与を開始後3日には血漿中エソメプラゾール濃度は定常状態に到達したと考えられた。投与5日目の投与後12時間における血漿中エソメプラゾール濃度はほぼ検出限界以下に低下し、1日1回反復投与しても累積は認められなかった¹⁾。

(3) 幼児及び小児

幼児及び小児患者にエソメプラゾール10mg及び20mgを1日1回5日間以上反復経口投与したところ、未変化体の薬物動態パラメータは以下のとおりであった²⁾。

被験者の年齢及び体重	投与量 (mg)	n	エソメプラゾールの薬物動態パラメータ			
			C _{max} (ng/mL) ^{a)}	T _{max} (hr) ^{b)}	AUC _t (ng·hr/mL) ^{a)}	T _{1/2} (hr) ^{c)}
1歳以上 10kg以上 20kg未満	10	9	854 (141.7%)	1.58 (1.03-5.92)	2261 (42.6%) ^{d)}	0.80±0.18 ^{d)}
		10	537 (110.4%)	1.52 (0.92-6.00)	995 (78.3%) ^{e)}	0.97±0.55 ^{e)}
1～11歳 20kg以上	10	10	1908 (41.5%)	1.47 (0.93-1.52)	3459 (50.9%)	1.08±0.44
		9	311 (91.7%)	1.57 (0.93-2.95)	619 (105.5%)	1.37±0.88
12～14歳 20kg以上	10	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

2. 代謝

*in vitro*肝代謝試験の結果から、ヒドロキシ体、5-O-脱メチル体の生成にはCYP2C19、スルホン体の生成にはCYP3A4が関与し、これら3種の代謝物への代謝クリアランスは同程度であると報告されている³⁾。エソメプラゾールの*in vitro*肝代謝において、ヒドロキシ体及び5-O-脱メチル体の生成に関与するCYP2C19の寄与率（代謝固有クリアランス:CL_{int}）は73%であった³⁾。外国人のデータでは、健康成人に¹⁴C標識エソメプラゾールを単回経口投与したとき、血漿中の主代謝物はスルホン体及びヒドロキシ体であった⁴⁾。

3. 排泄

外国人のデータでは、¹⁴C標識エソメプラゾールを単回経口投与したとき、投与放射能の約95%が48時間までに尿中及び糞中に排泄され、尿中排泄量と糞便中排泄量の比は約4対1であった⁴⁾。

4. 高齢者

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

5. 肝機能障害患者

外国人のデータでは、エソメプラゾールを肝機能障害患者に1日1回5日間反復経口投与したとき、AUC_tは、肝機能低下のない症候性胃食道逆流症患者に比べ、重度の肝機能障害患者では約2.3倍高く、軽度～中程度の肝機能障害患者でもその比は1.4～1.8であった⁶⁾。

6. 相互作用

発現系CYP2C19及びヒト肝ミクロソームを用いる*in vitro*試験において本薬はCYP2C19の活性を阻害した（Ki値:7.9及び8.6μM）が、CYP2A6、CYP1A2、CYP2D6、CYP2E1、CYP2C9及びCYP3A4の活性については阻害しないかわずかな阻害作用を示した^{7,8)}。

外国人のデータでは、ジアゼパム、フェニトイン又はワルファリン（R-ワルファリン）（以上、CYP2C19の基質）と本剤の併用により、ジアゼパム、フェニトインのAUCはそれぞれ18%、13%増大し、R-ワルファリンの血漿中トラフ濃度は13%上昇した⁹⁾。エソメプラゾールとクラリスロマイシン及びアモキシシリン水和物の併用により、クラリスロマイシン及びアモキシシリン水和物の血漿中濃度に影響しなかったが、クラリスロマイシンの14位水酸化代謝物のAUCは増大した。また、エソメプラゾールのAUCは非併用時の約2倍に増大した⁹⁾。キニジン⁹⁾、ナプロキセン¹⁰⁾、ロキソプロフェンナトリウム¹¹⁾、アスピリン¹²⁾と本剤の併用では相互作用は認められなかった。

7. 血漿蛋白結合

エソメプラゾール（添加濃度:2又は20μmol/L）のヒト血漿蛋白結合率（*in vitro*）は97%であった⁴⁾。

【臨床成績】

成人

1. 逆流性食道炎

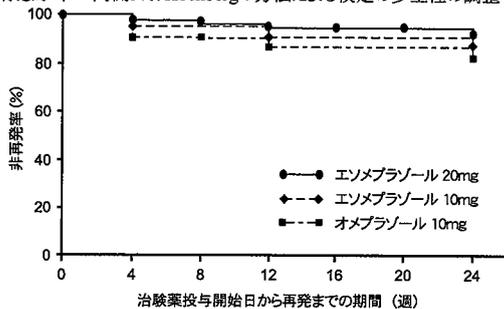
逆流性食道炎を対象とした二重盲検比較試験では、オメプラゾール20mg、エソメプラゾール20mg又は40mgが1日1回最大8週間投与され、投与8週時のそれぞれの治癒率[95%信頼区間]は87.4% (166/190例) [81.9%、91.4%]、87.3% (165/189例) [81.8%、91.3%]及び90.0% (171/190例) [84.9%、93.5%]であり、オメプラゾール20mgに対する本剤20mg及び40mgの非劣性が認められている¹³⁾。

また、逆流性食道炎の治癒患者を対象とした二重盲検比較試験において、オメプラゾール10mgと比較したエソメプラゾール10mg及び20mgの1日1回24週間投与時における逆流性食道炎の再発抑制効果が認められている¹⁴⁾。

	エソメプラゾール 20mg (188例)	エソメプラゾール 10mg (188例)	オメプラゾール 10mg (187例)
再発例数	14例	22例	31例
投与24週後の非再発率 ^{a)} [95%信頼区間]	92.0% [88.0~96.0%]	87.5% [82.7~92.4%]	82.7% [77.2~88.3%]
ハザード比 [95%信頼区間]	0.62 [0.32~1.21] (エソメプラゾール20mg群vsエソメプラゾール10mg群) 0.43 [0.23~0.80] (エソメプラゾール20mg群vsオメプラゾール10mg群)		
p値 ^{b)}	p=0.158 (エソメプラゾール20mg群vsエソメプラゾール10mg群) p=0.007 (エソメプラゾール20mg群vsオメプラゾール10mg群)		

a) Kaplan-Meier法による推定

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



At risk 数	0	4	8	12	16	20	24
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

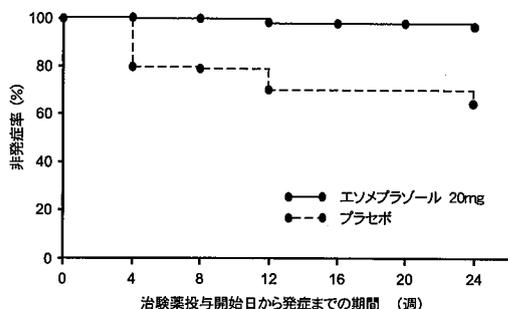
Kaplan-Meier法による逆流性食道炎の非再発率

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

消化性潰瘍の既往を有するNSAID継続服用患者を対象とした二重盲検比較試験においてエソメプラゾール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週間後の非再発率 ^{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	0	4	8	12	16	20	24
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再発率

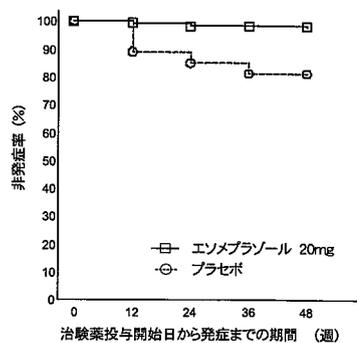
また、消化性潰瘍の既往を有するNSAID継続服用患者を対象としたエソメプラゾール20mgの1日1回52週間投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非再発率は以下のとおりである¹⁶⁾。

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

3. 低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制
消化性潰瘍の既往を有する低用量アスピリン (81~324mg) 継続服用患者を対象としたアジア共同第III相比較試験 (日本人患者含む) の中間解析における結果において、エソメプラゾール20mgの1日1回48週間投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制効果が認められている。さらに、中間解析以降、本薬群の被験者のみ投与が継続され、エソメプラゾール20mgを1日1回最長72週間投与時において、投与72週後の非発症率は96.4%であった。なお、本試験においては本薬群、プラセボ群ともに全例ゲファルナートを併用していた¹⁷⁾。

	エソメプラゾール 20mg (182例)	プラセボ (182例)
発症例数	2例	22例
投与48週間後の非発症率 ^{a)} [96.65%信頼区間]	98.3% [95.7~100%]	81.2% [72.7~89.7%]
ハザード比 [96.65%信頼区間]	0.09 [0.02~0.41]	
p値 ^{b)}	p<0.001	

a) Kaplan-Meier法による推定 b) Log-rank検定、有意水準 両側3.35%



Kaplan-Meier法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率 (中間解析における結果)

幼児及び小児

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症、逆流性食道炎、又はZollinger-Ellison症候群を有する又は有する疑いのある1~14歳の患者50例を対象とした非盲検試験では、体重10kg以上20kg未満 (10例 [第1群]) にエソメプラゾール1回10mgを、20kg以上に1回10mg (1~11歳10例 [第2群]、12~14歳10例 [第4群]) 又は1回20mg (1~11歳10例 [第3群]、12~14歳10例 [第5群]) を1日1回最大8週間投与した。各投与群の上部消化器症状 (胸やけ、呑酸、心窩部痛、及び上腹部不快感) は、投与前に症状を有していた患者の40%以上の割合で消失した。また、投与前に内視鏡的評価が実施できた患者のうち病理学的所見が認められた3例すべてにおいて投与後に所見が消失した²⁾。

投与群 (投与例数)	第1群 (10例)	第2群 (10例)	第3群 (10例)	第4群 (10例)	第5群 (10例)
年齢	1歳以上	1~11歳		12~14歳	
体重	10kg以上 20kg未満	20kg以上			
投与量	10mg	10mg	20mg	10mg	20mg
Kaplan-Meier法による最終時点の累積持続消失率					
胸やけ	100% (2例)	66.7% (3例)	100% (1例)	50% (2例)	75% (4例)
呑酸	75% (4例)	100% (3例)	80% (5例)	50% (4例)	100% (4例)
心窩部痛	100% (2例)	50% (6例)	100% (6例)	40% (5例)	57.1% (7例)
上腹部不快感	100% (3例)	66.7% (6例)	100% (4例)	60% (5例)	50% (6例)

() 投与前に症状を有していた例数

【薬効薬理】

1. ヒトでの作用

胃内pHに及ぼす影響

健康成人において、エソメプラゾール10mg、20mg及び40mg投与により24時間中に胃内pHが4以上を示す時間の割合は、それぞれ48±23%、62±14%及び68±8%であった¹⁸⁾。

小児患者5例において、エソメプラゾール10mg及び20mg投与により12時間中に胃内pHが4以上を示す時間の割合は、51.2%~98.3%であった²⁾。

2. 非臨床試験

(1) プロトンポンプ阻害作用

ウサギ胃粘膜由来のプロトンポンプ(H⁺, K⁺-ATPase)に対して阻害作用を示した¹⁹⁾。

(2) 胃酸分泌抑制作用

単離ウサギ胃底腺における胃酸産生に対して抑制作用を示した²⁰⁾。
胃瘻ラット及びHeidenhain Pouchイヌにおいて、刺激薬に惹起された胃酸分泌に対して抑制作用を示した^{21),22)}。
本剤の有効成分であるエソメプラゾールは、ラセミ体であるオメプラゾールの一方の光学異性体(S体)である。

3. 作用機序

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

4. 生物学的同等性

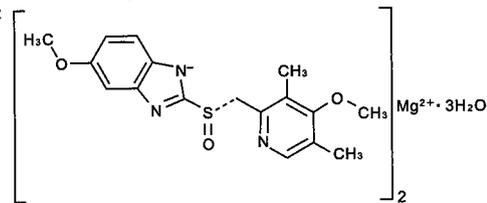
健康成人男性34例にネキシウム懸濁用顆粒20mgあるいはネキシウムカプセル20mgを5日間反復経口投与し、クロスオーバー法にて胃内pHに及ぼす影響を比較した。その結果、両製剤の胃内pH上昇効果は生物学的に同等であった。

【有効成分に関する理化学的知見】

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

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

構造式：



分子式：C₃₄H₃₆N₆O₆S₂Mg·3H₂O

分子量：767.17

融点：約170℃

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

【包装】

ネキシウム懸濁用顆粒分包10mg：28包

ネキシウム懸濁用顆粒分包20mg：28包

【主要文献】

- 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) Åbelö, A., et al.:Drug Metab. Dispos., 28(8), 966, 2000
- 4) Andersson, T., et al.:Clin. Pharmacokinet., 40(6), 411, 2001
- 5) Hasselgren, G., et al.:Clin. Pharmacokinet., 40(2), 145, 2001
- 6) Sjövall, H., et al.:Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 14(5), 491, 2002
- 7) Li, XQ., et al.:Drug Metab. Dispos., 32(8), 821, 2004
- 8) 社内資料(*in vitro*代謝酵素阻害, 1998)
- 9) Andersson, T., et al.:Clin. Pharmacokinet., 40(7), 523, 2001
- 10) Hassan-Alin, M., et al.:Clin. Drug Investig., 25(11), 731, 2005
- 11) 八木道夫:臨床医薬, 27(10), 747, 2011
- 12) Niazi, M., et al.:Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 47(9), 564, 2009
- 13) 木下芳一 他:日消誌, 110(2), 234, 2013
- 14) 木下芳一 他:日消誌, 110(8), 1428, 2013
- 15) Sugano, K., et al.:Aliment. Pharmacol. Ther., 36(2), 115, 2012
- 16) Sugano, K., et al.:BMC Gastroenterology, 13, 54, 2013
- 17) Sugano, K., et al.:Gut, 63(7), 1061, 2014
- 18) 長嶋浩貴 他:臨床医薬, 27(10), 735, 2011
- 19) 社内資料(ウサギH⁺, K⁺-ATPaseに対する作用, 1988)
- 20) 社内資料(単離ウサギ胃底腺における作用, 1997)
- 21) 社内資料(胃瘻ラットにおける作用, 2002)
- 22) 社内資料(Heidenhain Pouchイヌにおける作用, 2002)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
☎ 0120-189-115
<https://www.astrazeneca.co.jp>

第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
☎ 0120-189-132

®:アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2011

AstraZeneca

製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

販売元



Daichi-Sankyo

第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1