

薬事・食品衛生審議会
医薬品第2部
議事第2次第2部

1. 開会

2. 審議事項

議題1 医薬品レブラミドカプセル5mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

議題2 医薬品トーリセル点滴静注用25mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

議題3 ポリノスタットを希少疾病用医薬品として指定することの可否について

議題4 細胞培養H5N1インフルエンザワクチンを希少疾病用医薬品として指定することの可否について

3. 報告事項

議題1 医薬品エポジン皮下注シリンジ24000の製造販売承認について

議題2 医薬品レナデックス錠4mgの製造販売承認について

議題3 医薬品タケプロンカプセル15、同カプセル30、タケプロンOD錠15、同錠30、オメプラール錠10、同錠20、オメプラゾン錠10mg、同錠20mg、パリエット錠10mg、パセトシンカプセル125、同カプセル250、パセトシン錠250、サワシリンカプセル250、サワシリン錠250、アモリンカプセル125、同カプセル250、アモリン細粒10%、クラリス錠200、クラリシッド錠200mg、フラジール内服錠250mg、ランサップ400及び同800の製造販売承認事項一部変更承認について

議題4 医薬品ゾピラックス点滴静注用250等（【別紙】アシクロビル品目一覧 参照）の製造販売承認事項一部変更承認について

議題5 優先審査指定品目の審査結果について

議題6 医療用医薬品の承認条件の解除について
（インテレンス錠）

4 その他

5 閉会

【別紙】アシクロビル品目一覧

| 販売名 | 申請者名 |
|--------------------|------------------|
| ゾピラックス点滴静注用250 | グラクソ・スミスクライン株式会社 |
| ゾピラックス錠200 | グラクソ・スミスクライン株式会社 |
| ゾピラックス錠400 | グラクソ・スミスクライン株式会社 |
| ゾピラックス顆粒40% | グラクソ・スミスクライン株式会社 |
| ゾピクロビル錠200 | 日本薬品工業株式会社 |
| ゾピクロビル錠400 | 日本薬品工業株式会社 |
| ナタジール点滴静注用250mg | 株式会社富士薬品 |
| トミール点滴静注用キット250mg | 田辺三菱製薬株式会社 |
| ビルヘキサール錠200mg | サンド株式会社 |
| ビルヘキサール錠400mg | サンド株式会社 |
| 点滴静注用ビルヘキサール250mg | サンド株式会社 |
| ビルヘキサール顆粒40% | サンド株式会社 |
| アストリックドライシロップ8% | 日本化薬株式会社 |
| グロスパールシロップ8% | 高田製薬株式会社 |
| グロスパール顆粒40% | 高田製薬株式会社 |
| ベルクスロン錠200 | 東和薬品株式会社 |
| ベルクスロン錠400 | 東和薬品株式会社 |
| ベルクスロン顆粒40% | 東和薬品株式会社 |
| ベルクスロン点滴静注用250mg | 東和薬品株式会社 |
| ベルクスロン注射液250 | 東和薬品株式会社 |
| アシロベック錠200 | 沢井製薬株式会社 |
| アシロベック錠400 | 沢井製薬株式会社 |
| アシロベック顆粒40% | 沢井製薬株式会社 |
| アシロベックDS80% | 沢井製薬株式会社 |
| アシロベック点滴静注用250mg | 沢井製薬株式会社 |
| ピゾクロス錠200 | 大正薬品工業株式会社 |
| ピゾクロス錠400 | 大正薬品工業株式会社 |
| ピゾクロス顆粒40% | 大正薬品工業株式会社 |
| アクチダス点滴静注用250mg | シオノケミカル株式会社 |
| アクチダス錠400 | シオノケミカル株式会社 |
| アクチダス錠200 | シオノケミカル株式会社 |
| アクチダスキット | シオノケミカル株式会社 |
| アシクロビル錠200mg「マイラン」 | マイラン製薬株式会社 |
| アシクロビル錠400mg「マイラン」 | マイラン製薬株式会社 |
| ファルラックス錠200 | キョーリンメディオ株式会社 |
| ファルラックス錠400 | キョーリンメディオ株式会社 |
| アシクロピン錠200 | 日医工株式会社 |
| アシクロピン点滴静注250mg | 日医工株式会社 |
| アシクロピン顆粒40% | 日医工株式会社 |
| アシクロピン錠400 | 日医工株式会社 |
| アシロミン錠200 | メディサ新薬株式会社 |
| アシロミン錠400 | メディサ新薬株式会社 |
| アシクロビル錠200mg「タナベ」 | 長生堂製薬株式会社 |
| アシクロビル錠400mg「タナベ」 | 長生堂製薬株式会社 |
| アシクロビル顆粒40%「タナベ」 | 長生堂製薬株式会社 |
| ゾビスタット顆粒40% | 長生堂製薬株式会社 |

| 販売名 | 申請者名 |
|--------------------------|-------------|
| アシクロビル注250mg「科薬」 | 株式会社ポーラファルマ |
| クロベート錠200 | 株式会社ポーラファルマ |
| クロベート錠400 | 株式会社ポーラファルマ |
| 点滴静注用アシクリルバッグ250mg/100mL | アイロム製薬株式会社 |
| アシクリル点滴静注用250mg | アイロム製薬株式会社 |
| ピクロックス点滴静注125mg | 小林化工株式会社 |
| ピクロックス点滴静注250mg | 小林化工株式会社 |
| ピクロックス錠200 | 小林化工株式会社 |
| ピクロックス錠400 | 小林化工株式会社 |
| ピクロックス顆粒40% | 小林化工株式会社 |
| ピクロックスシロップ8% | 小林化工株式会社 |
| アシビル内服ゼリー200mg | 日医工ファーマ株式会社 |
| アシビル内服ゼリー800mg | 日医工ファーマ株式会社 |
| アイラックス錠200mg | 辰己化学株式会社 |
| アイラックス錠400mg | 辰己化学株式会社 |
| アクチオス錠200 | 大洋薬品工業株式会社 |
| アクチオス錠400 | 大洋薬品工業株式会社 |
| アクチオス点滴静注用250mg | 大洋薬品工業株式会社 |
| アクチオス点滴静注用250mgキット | 大洋薬品工業株式会社 |
| アクチオス顆粒40% | 大洋薬品工業株式会社 |

平成 22 年 5 月 31 日医薬品第二部会審議品目・報告品目

| 販 売 名 (会 社 名) | 製造・輸入 ・製販別 | 承認・ 一変別 | 成 分 名 (下線:新有効成分) | 備 考 | 再審査 期間 | 毒・劇薬等 |
|------------------------------------|---------------|------------|------------------------------|---|-----------|--|
| <審議品目> | | | | | | |
| 1 レブラミドカプセル5mg (セルジーン(株)) | 製 販 | 承 認 | <u>レナリドミド水和物</u> | 再発又は難治性の多発性骨髄腫を効能・効果とする新有効成分含有医薬品 【希少疾病用医薬品】 | 10年 | 原体：毒薬 (予定) 製剤：毒薬 (予定) |
| 2 トーリセル点滴静注液25mg (ワイス(株)) | 製 販 | 承 認 | <u>テムシロリムス</u> | 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を効能・効果とする新有効成分含有医薬品 | 8年 | 原体：劇薬 (予定) 製剤：劇薬 (予定) |
| <報告品目> | | | | | | |
| 3 エボジン皮下注シリンジ2400 (中外製薬(株)) | 製 造 | 承 認 | <u>エボエチン ベータ</u> (遺伝子組換え) | 自己血貯血の効能・効果における新用量、剤型追加に係る医薬品 | — | 原体：劇薬 (済) 製剤：劇薬 (予定) 生物由来製品 (済) |
| 4 レナデックス錠4mg (セルジーン(株)) | 製 販 | 承 認 | <u>デキサメタゾン</u> | 多発性骨髄腫の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品 【迅速審査】 | — | 原体：非該当 (済) 製剤：非該当 (済) |

希少疾病用医薬品の指定について

【医薬品第二部会】

| No. | 医薬品の名称 | 予定される効能又は効果 | 申請者の名称 |
|-----|---|---|-----------|
| 1 | ポリノスタット (新有効成分) | <p>皮膚T細胞性リンパ腫</p> <p>※皮膚を主たる病変として、広範なCD4陽性細胞の浸潤が認められるT細胞性悪性リンパ腫の総称。国内患者数は約1000人。 既存治療にはレチノイド製剤、インターフェロン製剤、放射線照射等があるが、十分ではなく、進行・再発を繰り返し死に至る。また、国内で本適応を有する唯一のインターフェロン製剤が製造中止になり、本剤の必要性はさらに高まっている。 2006年に米国で承認。</p> | 萬有製薬株式会社 |
| 2 | BLB-750(細胞培養H5N1インフルエンザワクチン) (新有効成分) | <p>H5N1インフルエンザの予防</p> <p>※本邦においては、現在までに症状を伴うH5N1型インフルエンザ感染例は報告されていないが、H5型に対する抗体陽性例が98例報告されている。 本剤は、アフリカミドリザル腎細胞(Vero細胞)を用いて製造されたHA抗原を含む、モックアップワクチンであり、従来の鶏卵を用いた製造方法に比べて弱毒化工程を省略でき、より短期間でワクチン製造が可能であること、高病原性鳥インフルエンザが鶏に蔓延した場合に鶏卵の確保が困難となる可能性があるが、本剤の製造は鶏卵の供給に依存しないことなどの利点がある。 2009年3月に欧州で承認。</p> | バクスター株式会社 |

平成22年5月31日 医薬品第二部会 承認条件に係る報告書の審査結果

| 報告議題 | 販売名 | 承認取得者名 | 一般名 | 効能・効果 | 用法・用量 | 承認条件 | 承認年月日 |
|------|------------------|----------------------|--------|--------------|---|---|-------------|
| 6 | インテレンス錠 400mg | ヤンセン ファーマ株式 会社 | エトラビリン | HIV-1感染 症 | 通常、成人にはエ トラビリンとして1回 200mgを1日2回食 後に経口投与する。 投与に際しては、必 ず他の抗HIV薬と併 用すること。 | <p>1. 本剤については、我が国において薬物動態試験が実施されることから、の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。</p> <p>2. 我が国における薬物動態試験については、進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。また、海外において現在実施中又は計画中の臨床試験についてもは、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。</p> <p>3. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報(患者背景、有効性・安全性(他剤併用時の有効性・安全性を含む。)及び薬物相互作用のデータ等)を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること。</p> | 平成20年12月25日 |

(新聞発表用)

| | | |
|---|-----------|---|
| 1 | 販 売 名 | エポジン皮下注シリンジ 24000 |
| 2 | 一 般 名 | エポエチン ベータ (遺伝子組換え) |
| 3 | 申 請 者 名 | 中外製薬株式会社 |
| 4 | 成 分 ・ 含 量 | 1シリンジ中, エポエチン ベータ (遺伝子組換え) 24000 国際単位 (IU) 含有 |
| 5 | 用 法 ・ 用 量 | 通常, ヘモグロビン濃度が 13g/dL 未満の患者には初回採血 1 週間前から, ヘモグロビン濃度が 13~14g/dL の患者には初回採血後より, 成人にはエポエチン ベータ (遺伝子組換え) として 1 回 24000 国際単位を最終採血まで週 1 回皮下投与する。初回採血は, 予定貯血量が 800mL の場合は手術 2 週間前, 1200mL の場合は手術 3 週間前を目安とする。なお, 患者のヘモグロビン濃度や予定貯血量等に応じて投与回数や投与期間を適宜増減する。 |
| 6 | 効 能 効 果 | 貯血量が 800mL 以上で 1 週間以上の貯血期間を予定する手術施行患者の自己血貯血 |

添付文書 (案) を別紙として添付

(1.0%)、ALT(GPT)上昇6件(0.9%)、血中フィブリノゲン増加3件(0.4%)、頭痛3件(0.4%)等であった。(承認申請時)

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等)を起こすことがあるので、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) 高血圧性脳症、脳出血：急激な血圧上昇により、頭痛・意識障害・痙攣等を示す高血圧性脳症、高血圧性脳出血があらわれる場合があるので、血圧等の推移に十分注意しながら投与すること。
- 3) 心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞：心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞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。
- 4) 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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。
- 5) 赤芽球癆：抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれることがあるので、その場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、減量・休薬など適切な処置を行うこと。

| | 頻度不明 | 2%以上 | 0.1~2%未満 |
|------|---|---|-------------------------------|
| 循環器 | 血圧上昇、動悸 | | |
| 皮膚 | ざ瘡、そう痒感、皮疹 | | |
| 肝臓 | | 肝機能異常 (AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、AI-P、総ビリルビンの上昇等) | |
| 消化器 | 嘔吐、食欲不振、下痢 | | 嘔気、腹痛 |
| 感覚器系 | めまい、体熱感・ほてり感、発汗、発熱、関節痛、筋肉痛、不眠 | | 頭痛・頭重感、全身倦怠感 |
| 血液 | | | 血小板增多、血中フィブリノゲン増加、白血球增多、好酸球增多 |
| 腎臓 | 腎機能障害の増悪 (BUN、クレアチニンの上昇等) | | |
| その他 | 鼻出血、口内苦味感、血清カリウムの上昇、眼底出血 (網膜動脈血栓症、網膜静脈血栓症等) | | |

4. 高齢者への投与

- (1) 本剤投与に際しては特に循環系機能のモニターを頻回に行い、循環器異常、脳血管異常等に注意すること。[一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。]
- (2) 本剤の投与に際してはヘモグロビン濃度を頻回に測定して投与回数、投与期間及び投与量等を適宜調節すること。[一般に高齢者では造血機能の低下が推定される。]

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましいが、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。]

6. 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)。

7. 適用上の注意

投与時

- (1) 本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。
- (2) 注射筒先端のゴムキャップを外した後は速やかに使用し、使用後は廃棄すること。

8. その他の注意

- (1) 透析導入前の慢性腎不全患者における腎性貧血の赤血球造血刺激因子製剤による治療において、目標ヘモグロビン濃度を13.5g/dLに設定した患者^{注5)}で、11.3g/dLに設定した患者と比較して有意に死亡及び心血管系障害の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある。
- (2) がん化学療法又は放射線療法による貧血患者^{注5)}に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより生存期間の短縮が認められたとの報告がある。
- (3) プラセボを投与されたがん化学療法による貧血患者^{注5)}に比べて赤血球造血刺激因子製剤の治療を受けた患者で血栓塞栓症の発現頻度が高いことが臨床試験にて示されたとの報告がある。
- (4) がん化学療法又は放射線療法を受けていないがんに伴う貧血患者^{注5)}に赤血球造血刺激因子製剤を投与した臨床試験において、プラセボを投与した患者に比べて死亡率が高いことが示されたとの報告がある。
注5) これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

【薬物動態】

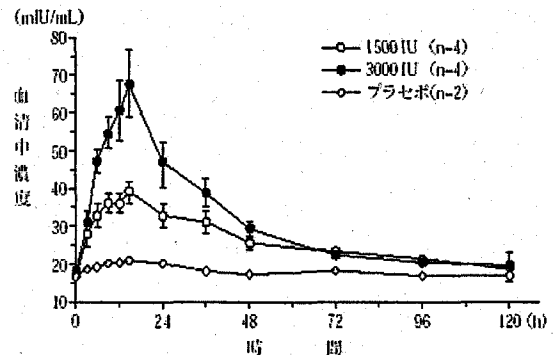
1. 健康成人

(1) 単回皮下投与¹⁾

健康成人男子に1500、3000国際単位(IU)をそれぞれ単回皮下投与した場合の血清中濃度推移、最高血清中濃度(C_{max})及び到達時間(t_{max})、消失半減期(t_{1/2})、血中濃度・時間曲線下面積(AUC)、生物学的利用率(F; AUC_{sc}/AUC_{iv})は下記のとおりであった。また、投与120時間までの尿中排泄量はいずれもプラセボ群(内因性エリスロポエチンの尿中排泄量)と同程度であった。

注6) 本剤の承認用量は24000IUである(「効能・効果」「用法・用量」の項参照)。

単回皮下投与時の血清中エリスロポエチン濃度の推移(健康成人)



単回皮下投与時の各パラメータ

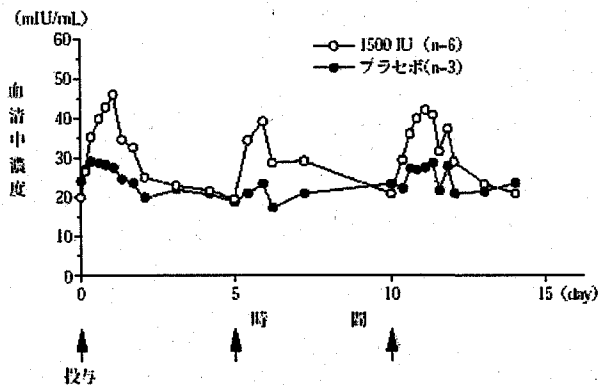
| | C _{max} (mIU/mL) | t _{max} (h) | t _{1/2} (h) | AUC (mIU·h/mL) | F (%) |
|--------|------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|----------|
| 1500IU | 21.1±2.6 | 12.8±2.3 | 31.2±4.7 | 1,059.4±178.9 | 53.5±9.0 |
| 3000IU | 50.4±9.0 | 14.3±0.7 | 18.3±1.5 | 1,695.2±231.8 | 41.8±5.7 |

Mean±S.E.

(2) 反復皮下投与时²⁾

健康成人男子に1500国際単位(IU)を5日間隔で3回皮下投与した場合の1回目及び3回目の血清中濃度推移、C_{max}、t_{max}、t_{1/2}、AUC、Fは下記のとおりであった。また、3回目投与後の各パラメータを1回目と比較した場合、変化は認められなかった。注7) 本剤の承認用量は24000IUである(「効能・効果」「用法・用量」の項参照)。

反復皮下投与時の血清中エリスロポエチン濃度の推移(健康成人)



反復皮下投与時の各パラメータ

| | C _{max} (mIU/mL) | t _{max} (h) | t _{1/2} (h) | AUC (mIU·h/mL) | F (%) |
|-----|------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|----------|
| 1回目 | 25.7±4.3 | 15.0±0.0 | 19.2±3.5 | 872.4±116.4 | 44.1±5.9 |
| 3回目 | 23.3±3.0 | 16.5±4.0 | 23.8±4.5 | 888.3±84.4 | 44.9±4.3 |

Mean±S.E.

【臨床成績】

本成績は凍結乾燥製剤によるものである。心臓血管外科手術(人工心肺使用)が予定されている患者に対して、1200mLの貯血を目標に本剤24000国際単位(IU)又はプラセボを手術3週間前から週1回皮下投与した場合、ΔHb^{*}を指標とした有効率は本剤群及びプラセボ群でそれぞれ77.8%(28/36例)及び34.1%(15/44例)であり、治験実施計画書に規定された対象のみで事後集計した場合はそれぞれ66.7%(12/18例)及び36.4%(8/22例)であった。また、目標貯血の完遂率は本剤群及びプラセボ群でそれぞれ94.4%(34/36例)及び79.5%(35/44例)であり、治験実施計画書に規定された対象のみで事後集計した場合はそれぞれ94.4%(17/18例)及び72.7%(16/22例)であった。

$$* \Delta Hb = \text{手術前Hb濃度} - \text{投与開始時Hb濃度} + \sum_{i=1}^n \left(\text{採血時Hb濃度}_i \times \frac{\text{採血量}_i}{\text{術前血液量}} \right)$$

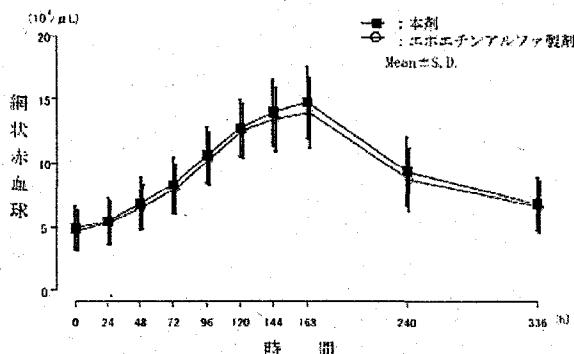
(ただし、nは採血回数)

【薬効薬理】

1. 赤血球増加作用

- 正常ラット、マウスにおいて網状赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数の用量依存的な増加が認められた^{3, 4)}。
- 各種腎性貧血モデル動物(5/6腎摘ラット⁵⁾、慢性腎炎ラット⁶⁾、腎不全イヌ⁷⁾)において赤血球増加による著明な貧血改善効果が認められた。
- 本剤とヒト尿由来エリスロポエチンの造血効果を、正常ラット及び5/6腎摘ラットを用いて比較したとき、両者間に有意な差は認められなかった⁴⁾。
- 瀉血したラット⁸⁾及びイヌ^{9, 10)}において、ヘモグロビン濃度の低下抑制や回復の促進効果が認められた。
- 本剤をマウスに連日静脈内投与したとき、骨髄と脾臓における赤芽球コロニー形成細胞(CFU-E)数が有意に増加した。CFU-E数(骨髄)の増加のピークは2日目にみられたのに対し、網状赤血球の増加のピークは5日目にみられた¹¹⁾。
- 健康成人男子を対象とした臨床薬理試験において、本剤又はエポエチンアルファ製剤を24000国際単位(IU)皮下投与した結果、網状赤血球数は下記のとおり推移し、薬力学的に同様であった。

単回皮下投与時の網状赤血球数の推移(健康成人)



2. 作用機序

- ヒト由来の天然エリスロポエチンと基本的に差異のない構造を有する糖蛋白質性の造血因子で、骨髄中の赤芽球系前駆細胞に働き、赤血球への分化と増殖を促すと考えられている。
- マウスの骨髄細胞を本剤存在下で培養し、コロニー形成能を測定した結果、CFU-Eをはじめとして赤芽球バースト形成細胞(BFU-E)、巨核球系前駆細胞(CFU-Meg)にも作用したが、顆粒球マクロファージ系前駆細胞(CFU-GM)には全く作用しなかった(*in vitro*)⁴⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: エポエチン ベータ (遺伝子組換え)

(Epoetin Beta (Genetical Recombination))(JAN)

本質: ヒト肝細胞のmRNAに由来するヒトエリスロポエチンcDNAの発現により、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される165個のアミノ酸残基(C₈₀₉H₁₃₀₁N₂₂₉O₂₄₀S₅;分子量: 18,235.70)からなる糖蛋白質(分子量: 約30,000)

【包装】

エポジン皮下注シリンジ24000:1 シリンジ

【主要文献】

- 角尾道夫, 他: 薬理と治療, 21(11): 4043(1993)
- 角尾道夫, 他: 薬理と治療, 21(11): 4057(1993)
- 河村明典, 他: 臨床医薬, 6(S-2): 498(1990)
- 今井信雄, 他: 臨床医薬, 6(S-2): 516(1990)
- Kawamura, A. et al.: Biotherapy, 2: 77(1990)
- 社内資料: 二木力夫, 他: ラット慢性腎不全モデルにおける薬理作用(1988)
- 社内資料: 田村博志, 他: イヌ貧血モデルにおける薬理作用(1988)
- 社内資料: 渡辺一郎, 他: 瀉血ラット貧血モデルにおける薬理作用(1989)
- 社内資料: 田村博志, 他: 瀉血イヌ貧血モデルにおける薬理作用(1988)
- 社内資料: 山崎 保, 他: 瀉血イヌ貧血モデルにおける薬理作用(静脈内投与)(1991)
- 社内資料: 今井信雄, 他: マウス造血系に及ぼす影響(1988)

【文献請求先】

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。

中外製薬株式会社 医薬情報センター
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1
電話: 0120-189706
Fax: 0120-189705
<http://www.chugai-pharm.co.jp>

製造販売元

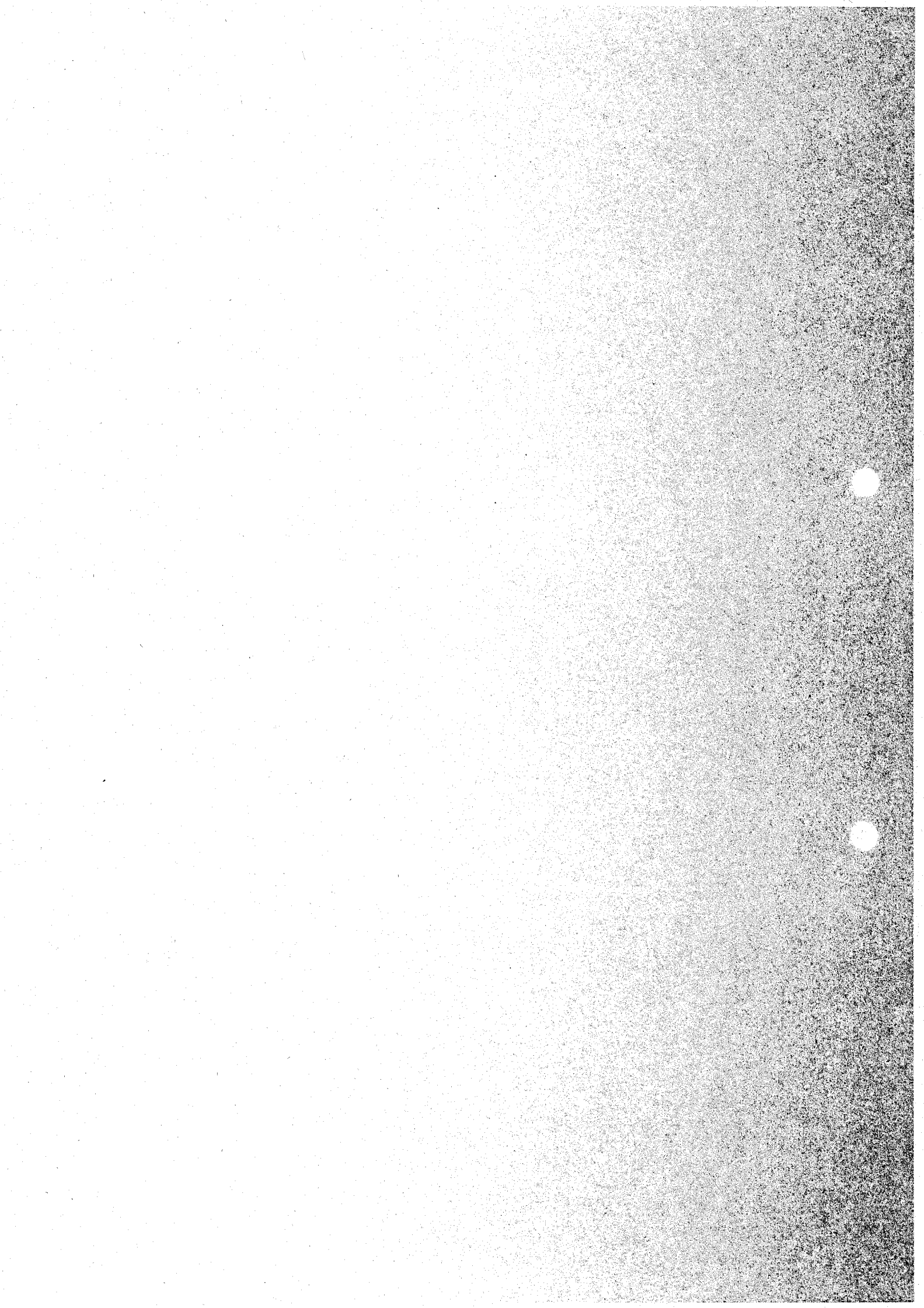


中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

®登録商標

(新聞発表用)

| | | |
|---|-------|--|
| 1 | 販売名 | レナデックス錠 4mg |
| 2 | 一般名 | デキサメタゾン |
| 3 | 申請者名 | セルジーン株式会社 |
| 4 | 成分・分量 | 1錠中に日本薬局方デキサメタゾン 4mg 含有 |
| 5 | 用法・用量 | 通常、成人にはデキサメタゾンとして40mg を1日1回、4日間経口投与する。なお、投与量及び投与日数は、患者の状態及び併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。 |
| 6 | 効能・効果 | 多発性骨髄腫 |



貯 法: 室温保存
使用期限: 3年(包装に表示の使用期限内に使用すること)

日本標準商品分類番号
872454

副腎皮質ホルモン製剤

処方せん医薬品*

レナデックス®錠 4mg (案)

LenaDex® Tablets
デキサメタゾン錠

*注意-医師等の処方せんにより使用すること

| | |
|------|-----|
| 承認番号 | |
| 薬価収載 | 年 月 |
| 販売開始 | 年 月 |

【警 告】

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される患者についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与を開始すること。




【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

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

1. 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者[免疫抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。]
2. 消化性潰瘍の患者[粘膜防御能の低下等により、消化性潰瘍が増悪するおそれがある。]
3. 精神病の患者[中枢神経系に影響し、精神病が増悪するおそれがある。]
4. 結核性疾患の患者[免疫抑制作用により、結核性疾患が増悪するおそれがある。]
5. 単純疱疹性角膜炎の患者[免疫抑制作用により、単純疱疹性角膜炎が増悪するおそれがある。]
6. 後囊白内障の患者[水晶体線維に影響し、後囊白内障が増悪するおそれがある。]
7. 緑内障の患者[眼圧が上昇し、緑内障が増悪するおそれがある。]
8. 高血圧症の患者[ナトリウム・水貯留作用等により、高血圧症が増悪するおそれがある。]
9. 電解質異常のある患者[ナトリウム・水貯留作用により、電解質異常が増悪するおそれがある。]
10. 血栓症の患者[血液凝固能が亢進し、血栓症が増悪するおそれがある。]
11. 最近行った内臓の手術創のある患者[創傷治癒を遅延するおそれがある。]
12. 急性心筋梗塞を起こした患者[心破裂を起こしたとの報告がある。]
13. コントロール不良の糖尿病の患者[糖新生促進作用(血糖値上昇)等により、糖尿病が増悪するおそれがある。]

【組成・性状】

| | | | |
|---|---|---|---|
| 販売名 | レナデックス錠 4mg | | |
| 成分・含量 (1錠中) | 日本薬局方 デキサメタゾン 4mg 含有 | | |
| 添加物 | 乳糖水和物、トウモロコシデンプン、精製白糖、結晶セルロース、クロスボビドン、ステアリン酸マグネシウム | | |
| 色・剤形 | 白色～灰白色の錠 | | |
| 外形 | 表面 | 裏面 | 側面 |
| |  |  |  |
| 直径: 8.1 mm 厚さ: 2.5 mm 重量: 200 mg 識別記号: EM28 | | | |

【効能・効果】

多発性骨髄腫

【用法・用量】

通常、成人にはデキサメタゾンとして40mgを1日1回、4日間経口投与する。なお、投与量及び投与日数は、患者の状態及び併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

本剤を単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用で使用する場合は投与量、投与スケジュール等については、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与すること。

【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)

- 1) 感染症の患者[免疫抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。]
- 2) 糖尿病の患者[糖新生促進作用(血糖値上昇)等により、糖尿病が増悪するおそれがある。]
- 3) 骨粗鬆症の患者[骨形成抑制作用及びカルシウム代謝の障害を起こすことにより、骨粗鬆症が増悪するおそれがある。]
- 4) 腎不全の患者[症状が増悪するおそれがある。]
- 5) 甲状腺機能低下のある患者[血中半減期の延長がみられ、副作用が起こりやすい。]
- 6) 肝硬変の患者[慢性肝炎患者では、血中半減期の延長がみられ、副作用が起こりやすい。]
- 7) 脂肪肝の患者[脂質代謝に影響し、脂肪肝が増悪するおそれがある。]
- 8) 脂肪塞栓症の患者[脂質代謝に影響し、脂肪塞栓症が増悪するおそれがある。]
- 9) 重症筋無力症の患者[使用当初、一時症状が増悪することがある。]
- 10) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤の投与により、誘発感染症、続発性副腎皮質機能不全、消化性潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、次の注意が必要である。
 - (1) 投与中は副作用の出現に対し、常に十分な配慮と観察を行うこと。
 - (2) 本剤の投与中止後、離脱症状があらわれることがあるので、注意すること。
- 2) 投与中の患者、又は投与中止後6ヵ月以内の患者では、免疫機能が低下していることがあり、生ワクチンの接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるため、これらの患者には生ワクチンを接種しないこと。
- 3) 特に、本剤投与中に水痘又は麻疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。
 - (1) 本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。
 - (2) 水痘又は麻疹の既往のない患者においては、水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、適切な処置を講ずること。
 - (3) 水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は麻疹を発症する可能性があるため留意すること。

3. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) により代謝される。また、CYP3A4の誘導作用をもつ。

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 |
|--|---|---|
| バルビツール酸誘導体: フェノバルビタール リファンピシン カルバマゼピン | 本剤の作用が减弱することが報告されている。 | これらの薬剤はテトクローム P450 を誘導し、本剤の代謝が促進される。 |
| フェニトイン | 本剤の作用が减弱することが報告されている。 併用により、フェニトインの血中濃度が上昇又は低下するとの報告がある。 | フェニトインがテトクローム P450 を誘導し、本剤の代謝が促進される。 機序不明 |
| サリチル酸誘導体: アスピリン | 併用時に本剤を減量すると、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が増加し、サリチル酸中毒を起こすことが報告されている。 | 本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。 |
| 抗凝血剤: ワルファリンカリウム | 抗凝血剤の作用を减弱させることが報告されている。 | 本剤は血液凝固促進作用がある。 |
| 経口糖尿病用剤: アセトヘキサミド インスリン製剤 | これらの薬剤の作用を减弱させることが報告されている。 | 本剤は肝臓での糖新生を促進し、末梢組織での糖利用を阻害する。 |
| 血圧降下剤 | これらの薬剤の作用を减弱させるおそれがある。 | 機序不明 |
| 利尿剤 | これらの薬剤の作用を减弱させるおそれがある。 | 機序不明 |
| 利尿剤(カリウム保持性利尿剤を除く): トリクロルメチアジド フロセミド | 併用により、低カリウム血症があらわれることがある。 | 本剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用がある。 |
| シクロスポリン | 副腎皮質ホルモン剤の大量投与により、併用したシクロスポリンの血中濃度が上昇するとの報告がある。 | シクロスポリンの代謝を阻害する。 |
| マクロライド系抗生物質: エリスロマイシン アゾール系抗真菌剤: イトラコナゾール | 副腎皮質ホルモン剤の作用が増強されるとの報告がある。 | 本剤の代謝が阻害されるおそれがある。 |
| HIV プロテアーゼ阻害剤: サキナビル リトナビル インジナビル | 本剤の AUC の上昇あるいはこれらの薬剤の AUC が低下するおそれがある。 | テトクローム P450 に対して競合する可能性がある。また、本剤がテトクローム P450 を誘導することより、これらの薬剤の代謝が促進される可能性がある。 |
| エフェドリン | 副腎皮質ホルモン剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するとの報告がある。 | 機序不明 |
| サリドマイド | 海外において、多発性骨髄腫における本剤との併用により、中毒性表皮壊死症(Toxic Epidermal Necrosis: TEN)が発現したとの報告がある。 | 機序不明 |

4. 副作用

治療歴のある多発性骨髄腫患者を対象としたレナリドミドとの併用による国内第 I 相臨床試験の安全性評価症例において、12 例中 11 例(91.7%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、高血糖 6 例(50.0%)、けん怠感 5 例(41.7%)、リンパ球減少症 5 例(41.7%)、便秘 5 例(41.7%)であった。(承認時)

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした外国第 III 相試験(MM-010 試験)本剤単独投与群の安全性評価症例において、175 例中 151 例(86.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、不眠症 39 例(22.3%)、無力症 25 例(14.3%)、疲労 22 例(12.6%)、錯感覚 21 例(12.0%)、筋痙攣 19 例(10.9%)、高血糖 18 例(10.3%)であった。

1) 重大な副作用

- (1) 誘発感染症、感染症の増悪(頻度不明)
- (2) 続発性副腎皮質機能不全、糖尿病(頻度不明)
- (3) 消化性潰瘍、消化管穿孔、肺炎(頻度不明)
- (4) 精神変調、うつ状態、痙攣(頻度不明)
- (5) 骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパシ

一、脊椎圧迫骨折、長骨の病的骨折(頻度不明)

- (6) 緑内障、後囊白内障(頻度不明):連用により眼圧亢進、緑内障、後囊白内障を来すことがあるので、定期的に検査をすることが望ましい。
- (7) 血栓塞栓症(頻度不明)

2) その他の副作用

本剤の投与により次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

| | 10%以上 | 10%未満 | 頻度不明 |
|--------|---------|--|---|
| 血液 | | 好中球減少症、血小板減少症、貧血 | 白血球増多 |
| 血管 | | 深部静脈血栓症、血管浮腫 | |
| 内分泌系 | | | 月経異常 |
| 代謝異常 | 高血糖 | 末梢性浮腫、体重増加、体重減少、浮腫、食欲不振 | 低カリウム性アルカローシス、満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝、食欲亢進 |
| 精神・神経系 | 不眠症、錯感覚 | 味覚異常、末梢性ニューロパシー、頭痛、浮動性めまい、うつ病、振戦、気分動揺、錯乱状態、傾眠、不安 | 多幸症、めまい |
| 眼 | | 霧視 | 網膜障害、眼球突出 |
| 呼吸器 | | 気管支炎 | |
| 消化器 | | 便秘、腹痛、消化不良、下痢 | 悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇 |
| 皮膚 | | 紅斑 | 発疹、ざ瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下出血、紫斑、線条、そう痒、発汗異常、顔面紅斑、創傷治癒障害、皮膚脆弱化、脂肪織炎 |
| 筋・骨格系 | 筋痙攣 | 筋脱力、筋痛 | 関節痛 |
| 腎 | | | ステロイド腎症 |
| その他 | 無力症、疲労 | 発熱、粘膜の炎症 | 血圧上昇、精子数及び精子運動性の異常、しゃっくり |

5. 高齢者への投与

高齢者に長期投与した場合、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後囊白内障、緑内障等の副作用があらわれやすいので、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験で催奇形作用が報告されており、また、新生児に副腎不全を起こすことがある。]
- 2) 本剤投与中は授乳を中止させること。[母乳中へ移行することがある。]

7. 小児等への投与

- 1) 小児等の発育抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。
- 2) 長期投与した場合、頭蓋内圧亢進症状があらわれることがある。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

- 1) インドメタシン投与中の患者にデキサメタゾン抑制試験を実施すると、試験結果が偽陰性になるとの報告がある。
- 2) 副腎皮質ホルモン剤は、細菌感染症に対するニトロブルー・テトラゾリウム試験に影響を及ぼし、試験結果が偽陰性を示すことがある。

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

副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者にワクチンを接種して神経障害、抗体反応の欠如が起きたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 吸収・血漿中濃度

1) 血漿中濃度の推移¹⁾

<多発性骨髄腫患者:単回投与>

再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者(n=6)に本剤 40mgを単回投与した時、血漿中未変化体濃度は投与約 2.5 時間後に最高値に達し、消失半減期($t_{1/2}$)は約 4~5 時間であった。

再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者に本剤を単回経口投与した時の薬物動態パラメータ(平均値±SD)

| 用量(mg) | 40 (n=6) |
|-------------------------|----------------------|
| C_{max} (ng/mL) | 521±168 |
| AUC_{0-24} (ng·hr/mL) | 3977±2010 |
| t_{max} (hr) | 2.49 (1.00, 4.00) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 4.45±1.71 |

平均値は算術平均値

最高濃度到達時間(t_{max})は中央値(最小、最大)として示した。

【臨床成績】

<外国臨床試験成績²⁾>

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅲ相二重盲比較試験(MM-010 試験)を実施し、レナリドミド 25 mg^{注1)} + 本剤 40 mg^{注2)}併用療法の有効性を本剤 40 mg^{注2)}単独療法と比較した。その結果、レナリドミド + 本剤群では、無増悪期間(TTP)の評価に対し、本剤単独群と比べて有意に優れた延長効果が認められた。

外国第Ⅲ相試験(MM-010 試験)の有効性成績の要約 〔二重盲検期間:2005年8月3日データカットオフ〕

| | レナリドミド + 本剤群 (n=176) | 本剤単独群 (n=175) |
|------------------------|-------------------------|------------------|
| 無増悪期間(TTP) | | |
| イベント発生者数(%) | 68 (38.6) | 130 (74.3) |
| 中央値 [†] (週) | 52.1 | 20.1 |
| [95%信頼区間] [‡] | [40.9, NE] | [16.6, 20.7] |
| ハザード比 | 0.324 | |
| [95%信頼区間] [‡] | [0.240, 0.438] | |
| p 値(Log-rank 検定) | < 0.001 | |
| 全生存期間(OS) | | |
| 死亡患者数 n(%) | 48 (27.3) | 60 (34.3) |
| 中央値 [†] (週) | NE | NE |
| [95%信頼区間] [‡] | [NE] | [71.6, NE] |
| ハザード比 | 0.730 | |
| [95%信頼区間] [‡] | [0.498, 1.070] | |
| p 値(Log-rank 検定) | 0.105 | |

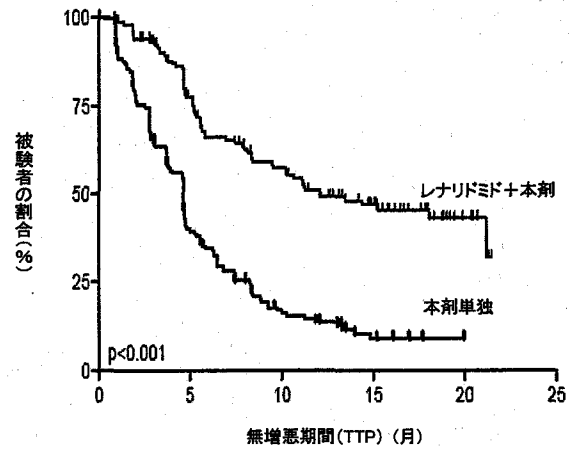
†:中央値は Kaplan-Meier 法による推定値、‡:中央値の 95%信頼区間

‡:本剤単独群のハザード率に対するレナリドミド + 本剤群のハザード率の比

NE: Not Estimable(推定不可)

注 1) レナリドミドの用法・用量は 28 日を 1 サイクルとし、1 日 1 回 25 mg を 21 日間経口投与する。なお、症状に応じ、適宜減量する。

注 2) 本剤の用法・用量は 28 日を 1 サイクルとし、本剤 40mg を 1 日 1 回、1~4 日、9~12 日、17~20 日目に経口投与する。これを 4 サイクル繰り返す。5 サイクル目以降は、本剤 40mg を 1 日 1 回、各サイクルの 1~4 日目に経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。



MM-010 試験での無増悪期間(TTP)の Kaplan-Meier 曲線

【薬効薬理】

1. 薬理作用³⁾

本剤は *in vitro*において種々のヒト多発性骨髄腫細胞に対して増殖抑制作用を示し、その作用はレナリドミドとの併用により増強された。また、ヒト多発性骨髄腫細胞を移植した重症複合免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

2. 作用機序⁴⁾

本剤の多発性骨髄腫増殖抑制作用の機序の詳細は不明であるが、アポトーシスの誘導が関与することが示唆されている。

【有効成分に関する理化学的知見】

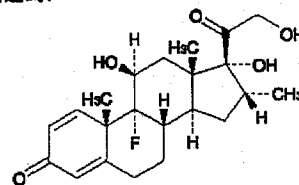
一般名: デキサメタゾン (Dexamethasone)

化学名: 9-Fluoro-11 β ,17,21-trihydroxy-16 α -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione

分子式: C₂₂H₂₈FO₅

分子量: 392.46

化学構造式:



性状: 白色~微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

メタノール、エタノール(95)又はアセトンにやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点: 約 245°C (分解)

【包装】

レナデックス錠 4mg : 100 錠(10 錠×10)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 社内資料:レナデックスの薬物動態の検討(国内第Ⅰ相臨床試験)
- 2) 社内資料:レナリドミドの外国第Ⅲ相臨床試験
- 3) 社内資料:レナリドミド薬理作用の検討
- 4) Gandhi AK. et al.: Curr Cancer Drug Targets, 10:155-167,2010

〈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。

セルジーン株式会社 おくすり相談室

〒100-0006 東京都千代田区有楽町 1-1-3

TEL ☎ 0120-786702

FAX ☎ 0120-786703

受付時間 9:00~18:00(土・日・祝日・弊社休日を除く)

セルジーン株式会社ホームページ <http://www.celgene.co.jp>



製造販売元

セルジーン株式会社

〒100-0006 東京都千代田区有楽町 1-1-3

(報道発表用)

| | | |
|---|-------|---|
| 1 | 販売名 | ①タケブロンカプセル 15、同 30 ②タケブロン OD 錠 15、同 30 ③オメプラール錠 10、同 20 ④オメプラゾン錠 10 mg、同 20 mg ⑤パリエット錠 10 mg ⑥パセトシンカプセル 125、同 250 ⑦パセトシン錠 250 ⑧サワシリンカプセル 250 ⑨サワシリン錠 250 ⑩アモリンカプセル 125、同 250 ⑪アモリン細粒 10% ⑫クラリス錠 200 ⑬クラリシッド錠 200mg ⑭フラジール内服錠 250mg ⑮ランサップ 400、同 800 |
| 2 | 一般名 | ①②ランソプラゾール ③④オメプラゾール ⑤ラベプラゾールナトリウム ⑥⑦⑧⑨⑩⑪アモキシシリン水和物 ⑫⑬クラリスロマイシン ⑭メトロニダゾール ⑮ランソプラゾール、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン |
| 3 | 申請者名 | ①②⑩⑪⑮武田薬品工業株式会社 ③アストラゼネカ株式会社 ④田辺三菱製薬株式会社 ⑤エーザイ株式会社 ⑥⑦協和発酵キリン株式会社 ⑧⑨アステラス製薬株式会社 ⑫大正製薬株式会社 ⑬アボット ジャパン株式会社 ⑭塩野義製薬株式会社 |
| 4 | 成分・分量 | ①1 カプセル中にランソプラゾール 15 mg または 30 mg を含有 ②1 錠中にランソプラゾール 15 mg または 30 mg を含有 ③1 錠中にオメプラゾール 10 mg または 20 mg を含有 ④1 錠中にオメプラゾール 10 mg または 20 mg を含有 ⑤1 錠中にラベプラゾールナトリウム 10 mg を含有 ⑥1 カプセル中にアモキシシリン水和物 125 mg (力価) または 250 mg (力価) を含有 ⑦1 錠中にアモキシシリン水和物 250 mg (力価) を含有 ⑧1 カプセル中にアモキシシリン水和物 250 mg (力価) を含有 ⑨1 錠中にアモキシシリン水和物 250mg (力価) を含有 ⑩1 カプセル中にアモキシシリン水和物 125 mg (力価) または 250 mg (力価) を含有 ⑪1 g 中にアモキシシリン水和物 100 mg (力価) を含有 ⑫1 錠中にクラリスロマイシン 200 mg (力価) を含有 ⑬1 錠中にクラリスロマイシン 200 mg (力価) を含有 ⑭1 錠中にメトロニダゾール 250 mg を含有 |

| | | |
|---|---------------|--|
| 4 | 成分・分量 (続き) | <p>⑮ランサップ400：1シート（1日分）中にタケブロンカプセル30を2カプセル、アモリンカプセル250を6カプセル、クラリス錠200を2錠組み合わせた製剤 ランサップ 800：1シート（1日分）中にタケブロンカプセル 30 を 2 カプセル、アモリンカプセル 250 を 6 カプセル、クラリス錠 200 を 4 錠組み合わせた製剤</p> |
| 5 | 用法・用量 | <p>①②</p> <p>○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群の場合 通常、成人にはランソプラゾールとして1回 30 mg を1日1回経口投与する。 なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。</p> <p>○逆流性食道炎の場合 通常、成人にはランソプラゾールとして1回 30 mg を1日1回経口投与する。なお、通常8週間までの投与とする。 さらに、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回 15 mg を1日1回経口投与するが、効果不十分の場合は、1日1回 30 mg を経口投与することができる。</p> <p>○非びらん性胃食道逆流症の場合（カプセル 15、OD 錠 15 のみ） 通常、成人にはランソプラゾールとして1回 15 mg を1日1回経口投与する。なお、通常4週間までの投与とする。</p> <p>○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合 通常、成人にはランソプラゾールとして1回 30 mg、アモキシシリン水和物として1回 750 mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回 200 mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。 なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回 400 mg（力価）1日2回を上限とする。 プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはランソプラゾールとして1回 30 mg、アモキシシリン水和物として1回 750 mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回 250 mg の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。</p> <p>③④</p> <p>○胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群 通常、成人にはオメプラゾールとして1日1回 20 mg を経口投与する。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>○逆流性食道炎 通常、成人にはオメプラゾールとして1日1回 20 mg を経口投与する。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日1回 10~20 mg を経口投与する。</p> <p>○非びらん性胃食道逆流症（10 mg 錠のみ） 通常、成人にはオメプラゾールとして1日1回 10 mg を経口投与する。なお、通常、4週間までの投与とする。</p> <p>○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 通常、成人にはオメプラゾールとして1回 20 mg、アモキシシリン水和物として1回 750 mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回 200 mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回 400 mg（力価）1日2回を上限とする。 プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはオメプラゾールとして1回 20 mg、アモキシシ</p> |

| | | |
|---|------------------|--|
| 5 | 用法・用量 (続 き) | <p>リン水和物として1回750 mg (力価) 及びメトロニダゾールとして1回250 mg の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。</p> <p>⑤ 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日1回10 mg を経口投与するが、病状により1日1回20 mg を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。</p> <p>逆流性食道炎 通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1日1回10 mg を経口投与するが、病状により1日1回20 mg を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。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日1回10 mg を経口投与する。</p> <p><u>ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助</u> 通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10 mg、アモキシシリン水和物として1回750 mg (力価) 及びクラリスロマイシンとして1回200 mg (力価) の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。 なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400 mg (力価) 1日2回を上限とする。 プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10 mg、アモキシシリン水和物として1回750 mg (力価) 及びメトロニダゾールとして1回250 mg の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。</p> <p>⑥⑦⑧⑨⑩⑪ <u>〈ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症〉</u> アモキシシリン水和物として、通常成人1回250 mg (力価) を1日3~4回経口投与する。小児は1日20~40 mg (力価) /kg を3~4回に分割経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p><u>〈ヘリコバクター・ピロリ感染症〉</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用の場合 通常、成人にはアモキシシリン水和物として1回750 mg (力価)、クラリスロマイシンとして1回200 mg (力価) 及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。 なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400 mg (力価) 1日2回を上限とする。 ・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用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 通常、成人にはアモキシシリン水和物として1回750 mg (力価)、メトロニダゾールとして1回250 mg 及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。 <p>⑫⑬ 1. 一般感染症 通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日400 mg (力価) を2回に分けて経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>2. 非結核性抗酸菌症 通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日800 mg (力価) を2回に分けて経口投与する。</p> |
|---|------------------|--|

| | | |
|---|--------------------------|--|
| 5 | <p>用法・用量 (続 き)</p> | <p>なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>3. <u>ヘリコバクター・ピロリ感染症</u> 通常、成人にはクラリスロマイシンとして1回200 mg (力価)、アモキシシリン水和物として1回750 mg (力価) 及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。 なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400 mg (力価) 1日2回を上限とする。</p> <p>⑭ 1. トリコモナス症 (腔トリコモナスによる感染症) 通常、成人にはメトロニダゾールとして、1クールとして、1回 250mg を1日2回、10日間経口投与する。 2. <u>ヘリコバクター・ピロリ感染症</u> アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用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 通常、成人にはメトロニダゾールとして1回 250mg, アモキシシリン水和物として1回 750 mg (力価) 及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。</p> <p>⑮ 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。 (下線部は今回追加)</p> |
| 6 | <p>効能・効果</p> | <p>①② ○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* *タケプロンカプセル 15、同 OD 錠 15 のみ ○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 <u>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</u></p> <p>③④ ○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 *オメプラール錠 10、オメプラゾン錠 10mg のみ ○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 <u>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</u></p> <p>⑤ 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 <u>下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助</u> <u>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</u></p> <p>⑥⑦⑧⑨⑩⑪ (適応菌種) 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、ヘリコバクター・ピロリ、梅毒トレポネーマ</p> |

| | | |
|---|---------------|---|
| 6 | 効能・効果 (続き) | <p>(<u>適応症</u>) 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、乳腺炎、骨髄炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、慢性症)、精巣上体炎(副睾丸炎)、淋菌感染症、梅毒、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、涙嚢炎、麦粒腫、中耳炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、猩紅熱、胃潰瘍・十二指腸潰瘍・<u>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</u>におけるヘリコバクター・ピロリ感染症</p> <p>⑫⑬</p> <p>1. 一般感染症 <適応菌種> 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、インフルエンザ菌、レジオネラ属、カンピロバクター属、ペプトストレプトコッカス属、クラミジア属、マイコプラズマ属 <適応症> 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、尿道炎、子宮頸管炎、感染性腸炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎</p> <p>2. 非結核性抗酸菌症 <適応菌種> 本剤に感性のマイコバクテリウム属 <適応症> マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症</p> <p>3. ヘリコバクター・ピロリ感染症 <適応菌種> 本剤に感性のヘリコバクター・ピロリ <適応症> 胃潰瘍・十二指腸潰瘍、<u>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</u>におけるヘリコバクター・ピロリ感染症</p> <p>⑭</p> <p>1. トリコモナス症(腔トリコモナスによる感染症) 2. <u>下記におけるヘリコバクター・ピロリ感染症</u> 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、<u>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</u></p> <p>⑮</p> <p><適応菌種> アモキシシリン、クラリスロマイシンに感性のヘリコバクター・ピロリ <適応症> <u>下記におけるヘリコバクター・ピロリ感染症</u> 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、<u>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</u> (下線部は今回追加)</p> |
|---|---------------|---|

(1) ランソプラゾール
添付文書案

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
 (使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

タケプロン®カプセル15
タケプロン®カプセル30
 「タケダ」

| 承認番号 | 薬価収載 | 販売開始 |
|---------------|----------|----------|
| 15 (4AM) 1104 | 1992年11月 | 1992年12月 |
| 30 (4AM) 1105 | 1992年11月 | 1992年12月 |

| | |
|----------------|---------|
| 効能追加(カプセル15のみ) | 2006年6月 |
| 再審査結果 | 2008年6月 |



Takepron® capsules 15 & 30

ランソプラゾールカプセル

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者
- (2) アタザナビル硫酸塩を投与中の患者(「相互作用」の項参照)

【組成・性状】

| | タケプロンカプセル15 | タケプロンカプセル30 |
|-------------|--|--|
| 1カプセル中の有効成分 | ランソプラゾール 15mg | ランソプラゾール 30mg |
| 色調・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 |
| 識別コード | △ 281 | △ 283 |
| 形状・号数 |  3号 |  3号 |
| 長径(mm) | 15.8 | 15.8 |
| 短径(mm) | 5.8 | 5.8 |

添加物：炭酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、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、精製白糖、メタクリル酸コポリマーLD、タルク、マクロゴール6000、酸化チタン、ポリソルベート80、軽質無水ケイ酸、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム

【効能・効果】

<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
- 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

<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

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- (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おいて、重篤な出血のリスクが予測される場合には、他の適切な治療法を考慮すること。
- (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。

【用法・用量】

- 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群の場合
 通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mgを1日1回経口投与する。
 なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。
- 逆流性食道炎の場合
 通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mgを1日

1回経口投与する。なお、通常8週間までの投与とする。さらに、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回15mgを1日1回経口投与するが、効果不十分の場合は、1日1回30mgを経口投与することができる。

○非びらん性胃食道逆流症の場合(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。

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回200mg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg(力価)1日2回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

逆流性食道炎の維持療法において、1日1回30mgの投与は、1日1回15mg投与中に再発した例など15mgでは効果が不十分な場合に限る。

【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 [本剤の代謝、排泄が遅延することがある。]
 - (3) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
2. 重要な基本的注意
 - (1) 治療にあたっては経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめること。
 - (2) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍に使用する場合は、長期の使用経験は十分でないので、維持療法には用いないことが望ましい。
 - (3) 逆流性食道炎の維持療法については、再発・再燃を繰り返す患者に対し投与することとし、本来維持療法の必要のない患者に投与することのないよう留意すること。また、1日1回30mg又は15mgの投与により寛解状態が長期にわたり継続する症例で、減量又は投与中止により再発するおそれがないと判断される場合は1日1回15mgに減量又は中止すること。なお、維

注1) 処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること

持療法中は定期的に内視鏡検査を実施するなど観察を十分に行うことが望ましい。

- (4) 非びらん性胃食道逆流症の治療については、投与開始2週後を目安として効果を確認し、症状の改善傾向が認められない場合には、酸逆流以外の原因が考えられるため他の適切な治療への変更を考慮すること（「その他の注意」の項参照）。
- (5) 非びらん性胃食道逆流症の治療については、問診により胸やけ、呑酸等の酸逆流症状が繰り返しみられること（1週間あたり2日以上）を確認のうえ投与すること。なお、本剤の投与が胃癌、食道癌等の悪性腫瘍及び他の消化器疾患による症状を隠蔽することがあるので、内視鏡検査等によりこれらの疾患でないことを確認すること。
- (6) 本剤をヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に用いる際には、除菌治療に用いられる他の薬剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。

3. 相互作用

本剤は主として肝薬物代謝酵素 CYP2C19 又は CYP3A4 で代謝される。

また、本剤の胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を促進又は抑制することがある。

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

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

(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、ゲフィチニブ | 左記薬剤の作用を減弱する可能性がある。 | 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。 |
| フェニトイン、ジアゼパム | 左記薬剤の代謝、排泄が遅延することが類薬(オメプラゾール)で報告されている。 | |

4. 副作用

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群、非びらん性胃食道逆流症：承認時までの試験で2,295例中349例(15.2%)に、市販後の調査(非びらん性胃食道逆流症を除く)で6,543例中141例(2.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている(再審査終了時点)。

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助：ランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与については、国内で行われた承認時までの試験で430例中217例(50.5%)に、市販後の調査で3,491例中318例(9.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている(再審査終了時点)。

また、プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない(承認時)。

なお、外国で行われた試験(ランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はメトロニダゾールの3剤投与)では680例中239例(35.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助：プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はメトロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない(承認時)。

以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。

(1) 重大な副作用

- 1) アナフィラキシー反応(全身発疹、顔面浮腫、呼吸困難等)(0.1%未満)があらわれることがあり、ショック(0.1%未満)を起こした例もあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血(0.1%未満)、また、顆粒球減少、血小板減少、貧血(0.1~5%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 黄疸、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う重篤な肝機能障害(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis :TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) ヘリコバクター・ピロリの除菌に用いるアモキシシリン水和物、クラリスロマイシンでは、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(0.1%未満)があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 間質性肺炎(0.1%未満)があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常(捻髪音)等があらわれた場合には、速やかに胸部X線等の検査を実施し、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 7) 間質性腎炎(頻度不明)があらわれ、急性腎不全に至ることもあるので、腎機能検査値(BUN、クレアチニン上昇等)に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 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の場合

| | 0.1~5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|----------------------|---|---|---------------------------|
| 1)過敏症 ^{注2)} | 発疹、痒疹 | | |
| 2)肝臓 ^{注3)} | AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH、 γ -GTPの上昇 | | |
| 3)血液 | 好酸球増多 | | |
| 4)消化器 | 便秘、下痢、口渇、腹部膨満感 | 悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、カンジダ症、味覚異常 | 口内炎、舌炎、大腸炎 ^{注4)} |
| 5)精神神経系 | 頭痛、眠気 | うつ状態、不眠、めまい、振戦 | |
| 6)その他 | 発熱、総コレステロール、尿酸の上昇 | 女性化乳房 ^{注2)} 、浮腫、倦怠感、舌・口唇のしびれ感、四肢のしびれ感、筋肉痛、脱毛 | かすみ目、脱力感、関節痛 |

注2)このような場合には投与を中止すること。
 注3)観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
 注4)下痢が継続する場合、内視鏡検査では腸管粘膜に異常を認めないが、組織学的に大腸粘膜下に膠原線維束の肥厚や炎症細胞の浸潤を伴う大腸炎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。

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

| | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 |
|----------------------|--------------------|---|--------------------------------------|
| 1)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 |
| 2)肝臓 ^{注3)} | | AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH、 γ -GTP、ビリルビンの上昇 | |
| 3)血液 ^{注3)} | | 好中球減少、好酸球増多、白血球増多、貧血 | 血小板減少 |
| 4)過敏症 ^{注2)} | | 発疹 | 痒疹 |
| 5)精神神経系 | | | 頭痛、眠気、めまい、不眠、しびれ感、うつ状態 |
| 6)その他 | | トリグリセライド、尿酸の上昇、総コレステロールの上昇・低下、尿蛋白陽性、尿糖陽性 | 倦怠感 |

表中の頻度表示は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与の試験成績に基づく。
 注2)このような場合には投与を中止すること。
 注3)観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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

| | 5%以上 | 1~5%未満 |
|-------|----------------------|---------------------|
| 1)消化器 | 下痢(13.2%)、味覚異常(8.7%) | 悪心、嘔吐、口内炎、腹痛、排便回数増加 |

| | | |
|---------|--|------------------------|
| 2)肝臓 | | AST (GOT)、ALT (GPT)の上昇 |
| 3)過敏症 | | 発疹 |
| 4)精神神経系 | | 頭痛、めまい |

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

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では酸分泌能は低下しており、その他生理機能の低下もあるので低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔動物試験(ラット)において胎児血漿中濃度は母動物の血漿中濃度より高いことが認められている。¹⁾また、ウサギ(経口30mg/kg/日)で胎児死亡率の増加が認められている。²⁾なお、ラットにランソプラゾール(50mg/kg/日)、アモキシシリン水和物(500mg/kg/日)及びクラリスロマイシン(160mg/kg/日)を併用投与した試験で、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。〕
- 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔動物試験(ラット)で母乳中へ移行することが報告されている。¹⁾〕

7. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 適用上の注意

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

9. その他の注意

- 類薬(オメプラゾール)で、視力障害が発現したとの報告がある。
- 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/日以上群において良性の精巣間細胞腫の発生増加が、また、5mg/kg/日以上群において胃のカルチノイド腫瘍が認められており、加えて、雌ラットの15mg/kg/日以上及び雄ラットの50mg/kg/日以上群において網膜萎縮の発生頻度の増加が認められている。精巣間細胞腫及び網膜萎縮については、マウスのがん原性試験、イヌ、サル毒性試験では認められず、ラットに特有な変化と考えられる。
- 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。

- (4) 本剤の投与が胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認のうえ投与すること。
- (5) 長期投与における安全性は確立していない(本邦においては長期投与の経験は十分でない)。
- (6) 非びらん性胃食道逆流症の治療において、食道内酸逆流の高リスクである中高年齢者、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) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意：ランソプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼吸試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼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。

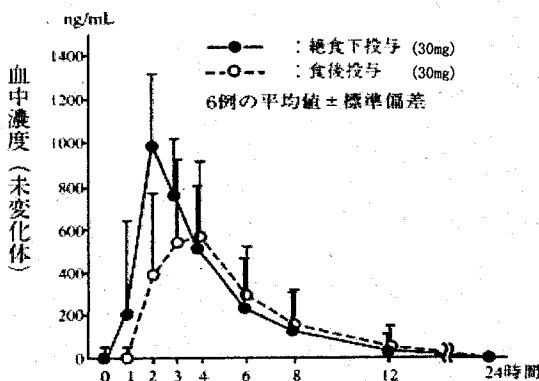
【薬物動態】

1. 血中濃度

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場合、血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中濃度は図のとおりであり、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 |
|--------------------------|-----------------|-------------|-------------|
| | 絶食下 | 食後 | 絶食下 |
| T _{max} (h) | 2.2±0.4 | 3.5±0.8 | 2.2±0.8 |
| C _{max} (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 |

6例の平均値±標準偏差



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記のとおりであり、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) | |
|--------------------------|-----------------|-------------|
| | 3号カプセル | 1号カプセル |
| C _{max} (ng/mL) | 907±334 | 1,022±442 |
| AUC(ng·h/mL) | 2,444±1,080 | 2,475±1,241 |

48例の平均値±標準偏差

2. 尿中排泄⁴⁾

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、尿中にはランソプラゾールの未変化体は検出されず、すべて代謝物であり、投与後24時間までの尿中排泄率は13.1~23.0%である。

3. 反復投与時の薬物動態⁴⁾

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中濃度の推移、尿中排泄率からみて、体内蓄積性はないものと考えられる。

4. 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場合^{注5)}、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表のとおりである。

| 絶食下 | |
|------------------|--------------------|
| T _{max} | 1.7±0.5h |
| C _{max} | 1,104±481ng/mL |
| T _{1/2} | 1.88±1.88h |
| AUC | 5,218±6,284ng·h/mL |

6例の平均値±標準偏差

なお、3剤投与時の3剤各々の血中濃度は単独投与時の血中濃度とほぼ同様の推移を示す。

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みて、蓄積性に問題はないと考えられる。

注5) 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。(【用法・用量】の項参照)

【臨床成績】

1. 臨床効果^{6~28)}

(1) 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

上記患者を対象に、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1,137例の疾患別治癒率は表のとおりである。

| 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

【薬効薬理】

1. 作用機序^{29~32)}

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。

2. 胃酸分泌抑制作用^{4, 20, 33~38)}

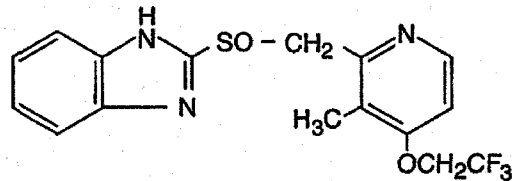
- (1) ペンタガストリン刺激分泌: 健康成人への1日1回30mg単回並びに7日間経口投与により著明な胃酸分泌抑制作用が認められ、この作用は投与24時間後も持続する。
- (2) インスリン刺激分泌: 健康成人への1日1回30mg7日間経口投与により著明な胃酸分泌抑制作用が認められる。
- (3) 夜間分泌: 健康成人への1日1回30mg7日間経口投与により胃酸分泌の明らかな抑制が認められる。
- (4) 24時間分泌: 健康成人における24時間胃液採取試験で、1日1回30mg7日間経口投与により1日を通して胃酸分泌の著明な抑制が認められる。
- (5) 24時間胃内pHモニタリング: 健康成人及び十二指腸潰瘍癒痕期の患者への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。
- (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。

3. ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用

- (1) アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンと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)。
- (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。

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式:



一般名: ランソプラゾール(lansoprazole) [JAN]
 化学名: (RS)-2-({[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl} sulfinyl)benzimidazole
 分子式: C₁₆H₁₄F₃N₃O₂S
 分子量: 369.36
 融点: 約166°C (分解)
 性状: ランソプラゾールは白色～帯褐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、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【包装】

カプセル 15: 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(バラ, 10カプセル×50)
 700カプセル(14カプセル×50)
 カプセル 30: 100カプセル(10カプセル×10)

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。

(2) 非びらん性胃食道逆流症

非びらん性胃食道逆流症患者を対象に、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。

なお、食道内酸逆流の高リスクである中高年齢者、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。

(3) 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

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)における除菌率は表のとおりである。

※培養法及び組織診断法の結果がいずれも陰性。

・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。

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6)}においても、同程度の成績が認められている。

注6)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。(【用法・用量】の項参照)

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

2. 血清ガストリン、内分泌機能、胃粘膜の内分泌細胞に及ぼす影響^{24~26)}

- (1) 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。
- (2) 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、T₃、T₄、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。
- (3) 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。

300 カプセル(10 カプセル×30)
500 カプセル(バラ、10 カプセル×50)
700 カプセル(14 カプセル×50)

【主要文献】

- 1) 三輪 清 他:薬理と治療, 18:3413, 1990.
- 2) Schardein, J. L. et al. : ibid. , 18(Suppl. 10) :2773, 1990.
- 3) Atkinson, J. E. et al. : ibid. , 18(Suppl. 10) :2713, 1990.
- 4) 立野政雄 他:臨床医薬, 7:51, 1991.
- 5) Delhotal-Landes, B. et al.:Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. , 3(3) :315, 1991.
- 6) 竹本忠良 他:臨床成人病, 21:769, 1991.
- 7) 竹本忠良 他: ibid. , 21:975, 1991.
- 8) 竹本忠良 他: ibid. , 21:995, 1991.
- 9) 竹本忠良 他:Modern Physician, 11:117, 1991.
- 10) 竹本忠良 他: ibid. , 11:253, 1991.
- 11) 中村 肇 他:Therapeutic Research, 11:4039, 1990.
- 12) 安武晃一 他:消化器科, 13:602, 1990.
- 13) 浅香正博 他:薬理と治療, 19:953, 1991.
- 14) 児玉 正 他: ibid. , 18:4891, 1990.
- 15) 森瀬公友 他: ibid. , 19:327, 1991.
- 16) 湯川永洋 他: ibid. , 18:4919, 1990.
- 17) 興沼憲男 他:Therapeutic Research, 12:917, 1991.
- 18) 園田孝志 他:薬理と治療, 18:4911, 1990.
- 19) 西村善也 他: ibid. , 18:4901, 1990.
- 20) 関口利和 他:Therapeutic Research, 12:191, 1991.
- 21) 岸清一郎 他:Progress in Medicine, 10:3197, 1990.
- 22) 竹本忠良 他:臨床成人病, 21:327, 1991.
- 23) 竹本忠良 他: ibid. , 21:613, 1991.
- 24) 牧山和也 他:薬理と治療, 19:307, 1991.
- 25) 三澤 正 他:Therapeutic Research, 12:175, 1991.
- 26) 小越和栄 他:薬理と治療, 19:933, 1991.
- 27) 遠藤光夫 他:臨床成人病, 29:805, 1999.
- 28) 遠藤光夫 他: ibid. , 29:959, 1999.
- 29) Satoh, H. et al. :J. Pharmacol. Exp. Ther. , 248:806, 1989.
- 30) Nagaya, H. et al. :Jpn. J. Pharmacol. , 55:425, 1991.
- 31) Nagaya, H. et al. :J. Pharmacol. Exp. Ther. , 248:799, 1989.
- 32) Nagaya, H. et al. : ibid. , 252:1289, 1990.
- 33) 杉山 貢 他:消化器科, 14:183, 1991.
- 34) 松尾 裕 他:薬理と治療, 18:4865, 1990.
- 35) 多田正弘 他:臨床成人病, 21:633, 1991.
- 36) Hongo, M. et al. :Digestive Diseases and Sciences, 37:882, 1992.
- 37) 浜向伸治 他:薬理と治療, 19:925, 1991.
- 38) 木平 健 他:日本消化器病学会雑誌, 88:672, 1991.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号
フリーダイヤル 0120-566-587
受付時間 9:00~17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

プロトンポンプインヒビター

処方せん医薬品^{注1)}

タケプロン[®]OD錠15

タケプロン[®]OD錠30

「タケダ」

Takepron[®] OD Tablets 15 & 30

ランソプラゾール口腔内崩壊錠

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

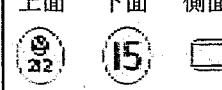

| | 承認番号 | 薬価収載 | 販売開始 |
|----|---------------|---------|---------|
| 15 | 21400AMZ00223 | 2002年6月 | 2002年6月 |
| 30 | 21400AMZ00224 | 2002年6月 | 2002年6月 |

| | |
|---------------|---------|
| 効能追加(OD錠15のみ) | 2006年6月 |
| 再審査結果 | 2008年6月 |

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者
- (2) アタザナビル硫酸塩を投与中の患者(「相互作用」の項参照)

【組成・性状】

| | タケプロンOD錠15 | タケプロン OD錠30 |
|----------|---|---|
| 1錠中の有効成分 | ランソプラゾール 15mg | ランソプラゾール 30mg |
| 剤形 | 素錠(腸溶性細粒を含む口腔内崩壊錠) | |
| 錠剤の色 | 白色～帯黄白色の素錠で赤橙色～暗褐色の斑点がある。 | |
| 識別コード | △212 | △213 |
| 形状 | 上面 下面 側面  | 上面 下面 側面  |
| 直径(mm) | 8.5 | 11.5 |
| 厚さ(mm) | 4.6 | 4.9 |

添加物：ポリソルベート 80、アスパルテーム、香料、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、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、ステアリン酸マグネシウム

【効能・効果】

<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
- 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

<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

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- (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おいて、重篤な出血のリスクが予測される場合には、他の適切な治療法を考慮すること。
- (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。

【用法・用量】

- 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群の場合
通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mgを1日1回経口投与する。
なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。
- 逆流性食道炎の場合
通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mgを1日

1回経口投与する。なお、通常8週間までの投与とする。さらに、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回15mgを1日1回経口投与するが、効果不十分の場合は、1日1回30mgを経口投与することができる。

○非びらん性胃食道逆流症の場合(OD錠15のみ)

通常、成人にはランソプラゾールとして1回15mgを1日1回経口投与する。なお、通常4週間までの投与とする。

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回200mg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。
なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg(力価)1日2回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1) 逆流性食道炎の維持療法において、1日1回30mgの投与は、1日1回15mg投与中に再発した例など15mgでは効果が不十分な場合に限る。
- (2) 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。(「適用上の注意」の項参照)

【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[本剤の代謝、排泄が遅延することがある。]
 - (3) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- 2. 重要な基本的注意
 - (1) 治療にあたっては経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめること。
 - (2) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍に使用する場合は、長期の使用経験は十分でないため、維持療法には用いないことが望ましい。
 - (3) 逆流性食道炎の維持療法については、再発・再燃を繰り返す患者に対し投与することとし、本来維持療法の必要のない患者に投与することのないよう留意すること。また、1日1回30mg又は15mgの投与により寛解状態が長期にわたり継続する症例で、減量又は投与中止により再発するおそれがないと判断される場合は1日1回15mgに減量又は中止すること。なお、維

注1) 処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

持療法中は定期的に内視鏡検査を実施するなど観察を十分に行うことが望ましい。

- (4) 非びらん性胃食道逆流症の治療については、投与開始2週後を目安として効果を確認し、症状の改善傾向が認められない場合には、酸逆流以外の原因が考えられるため他の適切な治療への変更を考慮すること(「その他の注意」の項参照)。
- (5) 非びらん性胃食道逆流症の治療については、問診により胸やけ、呑酸等の酸逆流症状が繰り返しみられること(1週間あたり2日以上)を確認のうえ投与すること。なお、本剤の投与が胃癌、食道癌等の悪性腫瘍及び他の消化器疾患による症状を隠蔽することがあるので、内視鏡検査等によりこれらの疾患でないことを確認すること。
- (6) 本剤をヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に用いる際には、除菌治療に用いられる他の薬剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。

3. 相互作用

本剤は主として肝薬物代謝酵素 CYP2C19 又は CYP3A4 で代謝される。

また、本剤の胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を促進又は抑制することがある。

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

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

(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、ゲフィチニブ | 左記薬剤の作用を減弱する可能性がある。 | 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。 |
| フェントイン、ジアゼパム | 左記薬剤の代謝、排泄が遅延することが類薬(オメプラゾール)で報告されている。 | |

4. 副作用

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群、非びらん性胃食道逆流症：承認時までの試験で2,295例中349例(15.2%)に、市販後の調査(非びらん性胃食道逆流症を除く)で6,543例中141例(2.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている(再審査終了時点)。

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助：ランソプラゾール、アモキシシリン

水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与については、国内で行われた承認時までの試験で430例中217例(50.5%)に、市販後の調査で3,491例中318例(9.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている(再審査終了時点)。

また、プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない(承認時)。

なお、外国で行われた試験(ランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はメトロニダゾールの3剤投与)では680例中239例(35.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助：プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はメトロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない(承認時)。

以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。

(1) 重大な副作用

- 1) アナフィラキシー反応(全身発疹、顔面浮腫、呼吸困難等)(0.1%未満)があらわれることがあり、ショック(0.1%未満)を起こした例もあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血(0.1%未満)、また、顆粒球減少、血小板減少、貧血(0.1~5%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 黄疸、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う重篤な肝機能障害(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) ヘリコバクター・ピロリの除菌に用いるアモキシシリン水和物、クラリスロマイシンでは、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(0.1%未満)があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 間質性肺炎(0.1%未満)があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常(捻髪音)等があらわれた場合には、速やかに胸部X線等の検査を実施し、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 7) 間質性腎炎(頻度不明)があらわれ、急性腎不全に至ることもあるので、腎機能検査値(BUN、クレアチニン上昇等)に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 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の場合

| | 0.1~5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|----------------------|--|---|---------------------------|
| 1)過敏症 ^{注2)} | 発疹、痒疹 | | |
| 2)肝臓 ^{注3)} | AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P、LDH、 γ -GTPの上昇 | | |
| 3)血液 | 好酸球増多 | | |
| 4)消化器 | 便秘、下痢、口渇、腹部膨満感 | 悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、カンジダ症、味覚異常 | 口内炎、舌炎、大腸炎 ^{注4)} |
| 5)精神神経系 | 頭痛、眠気 | うつ状態、不眠、めまい、振戦 | |
| 6)その他 | 発熱、総コレステロール、尿酸の上昇 | 女性化乳房 ^{注2)} 、浮腫、倦怠感、舌・口唇のしびれ感、四肢のしびれ感、筋肉痛、脱毛 | かすみ目、脱力感、関節痛 |

注2)このような場合には投与を中止すること。

注3)観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注4)下痢が継続する場合、内視鏡検査では腸管粘膜に異常を認めないが、組織学的に大腸粘膜下に膠原線維束の肥厚や炎症細胞の浸潤を伴う大腸炎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。

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

| | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 |
|----------------------|--------------------|--|--------------------------------------|
| 1)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 |
| 2)肝臓 ^{注3)} | | AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P、LDH、 γ -GTP、ビリルビンの上昇 | |
| 3)血液 ^{注3)} | | 好中球減少、好酸球増多、白血球増多、貧血 | 血小板減少 |
| 4)過敏症 ^{注2)} | | 発疹 | 痒疹 |
| 5)精神神経系 | | | 頭痛、眠気、めまい、不眠、しびれ感、うつ状態 |
| 6)その他 | | トリグリセライド、尿酸の上昇、総コレステロールの上昇・低下、尿蛋白陽性、尿糖陽性 | 倦怠感 |

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

注2)このような場合には投与を中止すること。

注3)観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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

| | 5%以上 | 1~5%未満 |
|-------|----------------------|---------------------|
| 1)消化器 | 下痢(13.2%)、味覚異常(8.7%) | 悪心、嘔吐、口内炎、腹痛、排便回数増加 |

| | | |
|---------|--|----------------------|
| 2)肝臓 | | AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇 |
| 3)過敏症 | | 発疹 |
| 4)精神神経系 | | 頭痛、めまい |

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

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では酸分泌能は低下しており、その他生理機能の低下もあるので低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[動物試験(ラット)において胎児血漿中濃度は母動物の血漿中濃度より高いことが認められている。¹⁾また、ウサギ(経口30mg/kg/日)で胎児死亡率の増加が認められている。²⁾なお、ラットにランソプラゾール(50mg/kg/日)、アモキシシリン水和物(500mg/kg/日)及びクラリスロマイシン(160mg/kg/日)を併用投与した試験で、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。]

(2)授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[動物試験(ラット)で母乳中へ移行することが報告されている。¹⁾]

7. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少くない)。

8. 適用上の注意

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

(2)服用時：本剤は舌の上のせ唾液を浸潤させ舌で軽くつぶし、崩壊後唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。

9. その他の注意

(1)類薬(オメプラゾール)で、視力障害が発現したとの報告がある。

(2)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カ月間強制経口投与した試験で、15mg/kg/日以上群において良性の精巣間細胞腫の発生増加が、また、5mg/kg/日以上群において胃のカルチノイド腫瘍が認められており、加えて、雌ラットの15mg/kg/日以上及び雄ラットの50mg/kg/日以上群において網膜萎縮の発生頻度の増加が認められている。精巣間細胞腫及び網膜萎縮については、マウスのがん原性試験、イヌ、サル毒性試験では認められず、ラットに特有な変化と考えられる。

(3)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。

(4)本剤の投与が胃痛による症状を隠蔽することがある

ので、悪性でないことを確認のうえ投与すること。

- (5) 長期投与における安全性は確立していない(本邦においては長期投与の経験は十分でない)。
- (6) 非びらん性胃食道逆流症の治療において、食道内酸逆流の高リスクである中高年齢者、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) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意：ランソプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼気試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼気試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。

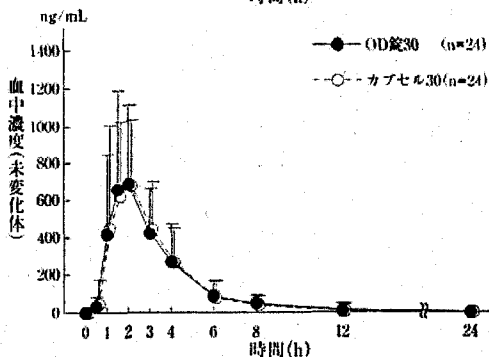
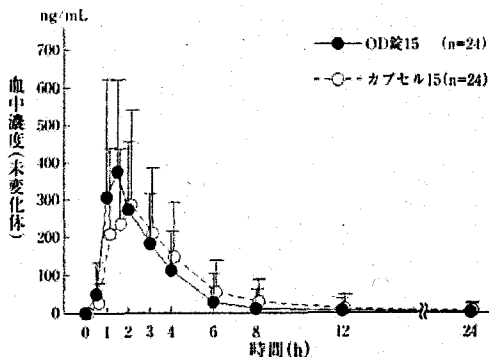
【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人24例にタケブロンOD錠15あるいはタケブロンカプセル15を、また、別の健康成人24例にタケブロンOD錠30あるいはタケブロンカプセル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場合、血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、未変化体の血中濃度は図のとおりであり、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 ₀₋₂₄ (ng·h/mL) | C _{max} (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 |

各々24例の平均値±標準偏差



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中濃度が低下することが外国で報告されている。⁵⁾

2. 尿中排泄⁴⁾

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、尿中にはランソプラゾールの未変化体は検出されず、すべて代謝物であり、投与後24時間までの尿中排泄率は13.1~23.0%である。

3. 反復投与時の薬物動態⁴⁾

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中濃度の推移、尿中排泄率からみて、体内蓄積性はないものと考えられる。

4. 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場合^{注5)}、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表のとおりである。

| 絶食下 | |
|------------------|--------------------|
| T _{max} | 1.7±0.5h |
| C _{max} | 1,104±481ng/mL |
| T _{1/2} | 1.88±1.88h |
| AUC | 5,218±6,284ng·h/mL |

6例の平均値±標準偏差

なお、3剤投与時の3剤各々の血中濃度は単独投与時の血中濃度とほぼ同様の推移を示す。

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みて、蓄積性に問題はないと考えられる。

注5)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。(【用法・用量】の項参照)

【臨床成績】

1. 臨床効果^{6~28)}

(1) 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

上記患者を対象に、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1,137例の疾患別治癒率は表のとおりである。

| 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。

(2) 非びらん性胃食道逆流症

非びらん性胃食道逆流症患者を対象に、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。

なお、食道内酸逆流の高リスクである中高年齢者、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。

(3) 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

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)における除菌率は表のとおりである。

※培養法及び組織診断法の結果がいずれも陰性。

・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。

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6)}においても、同程度の成績が認められている。

注6)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。(【用法・用量】の項参照)

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

2. 血清ガストリン、内分泌機能、胃粘膜の内分泌細胞に及ぼす影響^{24~26)}

(1) 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。

(2) 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、T₃、T₄、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。

(3) 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。

【薬効薬理】

1. 作用機序^{29~32)}

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。

2. 胃酸分泌抑制作用^{4, 20, 33~38)}

(1) ベ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。

(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。

(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。

(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。

(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癒痕期の患者への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。

(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。

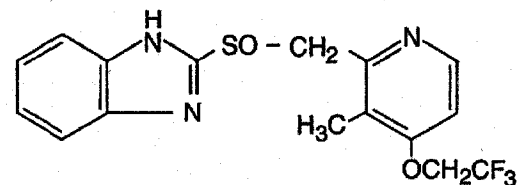
3. ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用

(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)。

(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。

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：ランソプラゾール(Lansoprazole) [JAN]

化学名：(RS)-2-([3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl)sulfinyl)benzimidazole

分子式：C₁₆H₁₄F₃N₃O₂S

分子量：369.36

融点：約166℃(分解)

性状：ランソプラゾールは白色～帯褐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、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【包装】

- OD錠 15：100錠(10錠×10)
- 140錠(14錠×10)
- 500錠(10錠×50)
- 700錠(14錠×50)
- OD錠 30：100錠(10錠×10)
- 500錠(10錠×50)
- 700錠(14錠×50)

【主要文献】

- 1) 三輪 清 他：薬理と治療，18:3413, 1990.
- 2) Schardein, J. L. et al. : ibid., 18(Suppl.10):2773, 1990.
- 3) Atkinson, J. E. et al. : ibid., 18(Suppl.10):2713, 1990.
- 4) 立野政雄 他：臨床医薬，7:51, 1991.
- 5) Delhotal-Landes, B. et al. : Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., 3:315, 1991.
- 6) 竹本忠良 他：臨床成人病，21:769, 1991.

- 7) 竹本忠良 他 : ibid., 21:975, 1991.
- 8) 竹本忠良 他 : ibid., 21:995, 1991.
- 9) 竹本忠良 他 : Modern Physician, 11:117, 1991.
- 10) 竹本忠良 他 : ibid., 11:253, 1991.
- 11) 中村 肇 他 : Therapeutic Research, 11:4039, 1990.
- 12) 安武晃一 他 : 消化器科, 13:602, 1990.
- 13) 浅香正博 他 : 薬理と治療, 19:953, 1991.
- 14) 児玉 正 他 : ibid., 18:4891, 1990.
- 15) 森瀬公友 他 : ibid., 19:327, 1991.
- 16) 湯川永洋 他 : ibid., 18:4919, 1990.
- 17) 興相憲男 他 : Therapeutic Research, 12:917, 1991.
- 18) 園田孝志 他 : 薬理と治療, 18:4911, 1990.
- 19) 西村善也 他 : ibid., 18:4901, 1990.
- 20) 関口利和 他 : Therapeutic Research, 12:191, 1991.
- 21) 岸清一郎 他 : Progress in Medicine, 10:3197, 1990.
- 22) 竹本忠良 他 : 臨床成人病, 21:327, 1991.
- 23) 竹本忠良 他 : ibid., 21:613, 1991.
- 24) 牧山和也 他 : 薬理と治療, 19:307, 1991.
- 25) 三澤 正 他 : Therapeutic Research, 12:175, 1991.
- 26) 小越和栄 他 : 薬理と治療, 19:933, 1991.
- 27) 遠藤光夫 他 : 臨床成人病, 29:805, 1999.
- 28) 遠藤光夫 他 : ibid., 29:959, 1999.
- 29) Satoh, H. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 248:806, 1989.
- 30) Nagaya, H. et al. : Jpn. J. Pharmacol., 55:425, 1991.
- 31) Nagaya, H. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 248:799, 1989.
- 32) Nagaya, H. et al. : ibid., 252:1289, 1990.
- 33) 杉山 貢 他 : 消化器科, 14:183, 1991.
- 34) 松尾 裕 他 : 薬理と治療, 18:4865, 1990.
- 35) 多田正弘 他 : 臨床成人病, 21:633, 1991.
- 36) Hongo, M. et al. : Digestive Diseases and Sciences, 37:882, 1992.
- 37) 浜向伸治 他 : 薬理と治療, 19:925, 1991.
- 38) 木平 健 他 : 日本消化器病学会雑誌, 88:672, 1991.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室
 〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号
 フリーダイヤル 0120-566-587
 受付時間 9:00~17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元
武田薬品工業株式会社
 〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(2) オメプラゾール
添付文書案

貯法: 室温保存
使用期限: ケース等に表示

プロトンポンプ・インヒビター

オメプラール錠10

オメプラール錠20

オメプラゾール錠

Omepral[®] Tablets 10, Omepral[®] Tablets 20

| |
|------------|
| 日本標準商品分類番号 |
| 872329 |

| | | |
|-------|---------------|---------------|
| | オメプラール錠10 | オメプラール錠20 |
| 承認番号 | 21200AMZ00641 | 21300AMZ00054 |
| 薬価収載 | 2001年2月 | |
| 販売開始 | 2001年2月 | 1991年4月 |
| 再審査結果 | 2009年3月 | |
| 効能追加 | 20XX年X月 | 20XX年X月 |

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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

【組成・性状】

1. 組成

| 販売名 | オメプラール錠10 | オメプラール錠20 |
|----------------|---|-------------|
| 成分・含量 (1錠中) | オメプラゾール10mg | オメプラゾール20mg |
| 添加物 | ラウリル硫酸ナトリウム、セタノール、乳糖水和物、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、水酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、合成ヒドロタルサイト、酸化チタン、ヒプロメロースフタル酸エステル、タルク、カルナウバロウ | |

2. 性状

| 販売名 | オメプラール錠10 | オメプラール錠20 |
|-------|----------------------|----------------------|
| 剤形 | 白色のフィルムコート錠 (腸溶錠) | 白色のフィルムコート錠 (腸溶錠) |
| 外形 表面 | | |
| 外形 裏面 | | |
| 外形 側面 | | |
| 直径 | 約6.2mm | 約7.2mm |
| 厚さ | 約2.8mm | 約3.3mm |
| 重量 | 約0.097g | 約0.143g |
| 識別コード | △311 | △312 |

【効能・効果】

<オメプラール錠10>

○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

** ○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

<オメプラール錠20>

○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

** <効能・効果に関連する使用上の注意>

- 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おいて、重篤な出血のリスクが予測される場合には、他の適切な治療法を考慮すること。
- 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。

【用法・用量】

<オメプラール錠10>

○胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison症候群
通常、成人にはオメプラゾールとして1日1回20mgを経口投与する。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、成人にはオメプラゾールとして1日1回20mgを経口投与する。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日1回10~20mgを経口投与する。

○非びらん性胃食道逆流症

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

** ○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはオ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、成人にはオ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。

<オメプラール錠20>

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

通常、成人にはオメプラゾールとして1日1回20mgを経口投与する。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、成人にはオメプラゾールとして1日1回20mgを経口投与する。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日1回10~20mgを経口投与する。

** ○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはオ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、成人にはオ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。

<参考>

| 効能・効果 | オメプラール錠10 | オメプラール錠20 | 1回投与量 | 用法 |
|---|-----------|-----------|-----------------|------|
| 胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison症候群 | ○ | ○ | 20mg | 1日1回 |
| 逆流性食道炎 逆流性食道炎(維持療法) | ○ | ○ | 20mg 10~20mg | 1日1回 |
| 非びらん性胃食道逆流症 | ○ | - | 10mg | 1日1回 |
| 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 | ○ | ○ | 20mg | 1日2回 |

○: 効能あり、-: 効能なし

【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 [肝代謝性であり、血中濃度が高くなるおそれがある。]
- (3) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 治療にあたっては、経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめること。また、血液像、肝機能、腎機能等に注意すること。

(2) 再発の既往のない逆流性食道炎患者では、逆流性食道炎治療後直ちに維持療法に移行せず、経過観察により、維持療法の必要性を判断すること。

(3) 再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法を目的として本剤を投与する場合は、経過観察(定期的な内視鏡検査等を含む)を十分行うとともに、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。治療後の維持療法においても再発の既往歴、症状の程度等を考慮して用量を選択すること。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) 定期的に肝機能、腎機能、血液像等の検査を行うことが望ましい。

(4) 非びらん性胃食道逆流症患者の治療を目的として本剤を投与する場合は、次の事項に十分注意すること。

1) 投与に際しては問診により胸やけ、胃液逆流感等の酸逆流症状が繰り返し見られること(1週間あたり2日以上)を確認の上投与すること。なお、本剤の投与が胃癌、食道癌等の悪性腫瘍及び他の消化器疾患による症状を隠蔽することがあるので、内視鏡検査等によりこれらの疾患でないことを確認すること。

2) 非びらん性胃食道逆流症の治療については、投与開始2週後を目安として効果を確認し、症状の改善傾向が認められない場合には、酸逆流以外の原因が考えられるため他の適切な治療への変更を考慮すること。

** (5) 本剤をヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に用いる際には、除菌治療に用いられる他の薬剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP2C19及び一部CYP3A4で代謝される。また、本剤の胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を上昇又は低下させることがある。

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

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

(2) 併用注意 (併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---------------------------|--|---|
| ジアゼパム フェントイン ワルファリン | これらの薬剤の作用を増強することがある。 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。 | 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) |
| 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。 |
| ゲフィチニブ | ゲフィチニブの溶解性がpHに依存することから、本剤を含む胃酸分泌抑制剤との併用により、ゲフィチニブの吸収が低下し、作用が減弱する可能性が考えられる。 | 高用量のH ₂ 受容体拮抗剤(ラニチジン)による低胃酸状態により、ゲフィチニブの血中濃度が低下したとの報告がある。 |
| ポリコナゾール | 本剤のC _{max} 及びAUCが増加したとの報告がある。 | 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 | 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。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|------------|---------------------------|---|
| クロビドグレル硫酸塩 | クロビドグレル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。 | CYP2C19を阻害することにより、クロビドグレル硫酸塩の活性代謝物の血中濃度が低下する。 |

4. 副作用

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群

総症例数15,180例中283例(1.86%)399件の副作用が報告されている。(オメプラゾール錠の調査結果と合算)

主な副作用は、ALT(GPT)上昇57件(0.38%)、AST(GOT)上昇32件(0.21%)等の肝障害、下痢・軟便27件(0.18%)、白血球減少(症)27件(0.18%)、発疹13件(0.09%)、便秘12件(0.08%)、BUN上昇10件(0.07%)等であった。(承認時まで及び再審査終了時の集計)

○逆流性食道炎(維持療法)

維持療法の総症例数1,435例中53例(3.7%)に副作用が認められている。(再審査終了時の集計)

○非びらん性胃食道逆流症

国内で行われた試験では、226例中9例(4.0%)に副作用が認められている。(承認時までの集計)

○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

国内で行われた試験(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)では、総症例数513例中273例(53.2%)に副作用が認められている。(承認時まで及び製造販売後臨床試験終了時の集計)

市販後の高齢者に対する特定使用成績調査(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)では、473例中40例(8.5%)に副作用が認められている。(再審査終了時の集計) また、プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。(承認時)

** ○胃MALTリン腫、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におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はメトロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。(承認時)

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー様症状、血管浮腫、気管支痙攣(いずれも頻度不明)：ショック、アナフィラキシー様症状、血管浮腫、気管支痙攣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) 無顆粒球症、汎血球減少症、溶血性貧血、血小板減少(いずれも頻度不明)：無顆粒球症、汎血球減少症、溶血性貧血、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) 急性肝不全(頻度不明)、黄疸(0.1%未満)：急性肝不全、黄疸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) 視力障害(頻度不明)：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。

6) 間質性腎炎、急性腎不全(いずれも頻度不明)：間質性腎炎、急性腎不全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) 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。

8) 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、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投与を中止し、速やかに胸部X線等の検査を実施し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

9) 横紋筋融解症(頻度不明)：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) 錯乱状態(頻度不明)：せん妄、異常行動、失見当識、幻覚、不安、焦躁、攻撃性等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(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症候群の場合

| | | |
|----------|--------|------|
| 0.1~5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|----------|--------|------|

| | 0.1~5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|--------------------|--------------------------------|--|-----------------------------|
| 過敏症 ²¹⁾ | | 発疹、蕁麻疹、そう痒感 | 多形紅斑、光線過敏症 |
| 消化器 | 下痢・軟便 | 便秘、悪心、嘔吐、鼓腸放屁、腹部膨満感、カンジダ症、口渇、腹痛、口内炎 | 舌炎 |
| 肝臓 | AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、γ-GTPの上昇 | LDH上昇 | |
| 血液 | 白血球数減少 | 血小板数減少、貧血 | |
| 精神神経系 | | 頭痛、眠気、しびれ感 | めまい、振戦、傾眠、不眠(症)、異常感覚、うつ状態 |
| その他 | | 霧視、発熱、浮腫、女性化乳房、脱毛、倦怠感、関節痛、及びBUN、クレアチニン、尿酸、トリグリセリド、血清カリウム、総コレステロールの上昇 | 頻尿、味覚異常、動悸、月経異常、筋肉痛、発汗、筋力低下 |

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。

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

| | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 |
|--------------------|-------------------------|------------------|--|
| 過敏症 ²¹⁾ | | 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 ²²⁾ | | | 肝機能異常、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇 |
| 血液 ²³⁾ | | | 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 |

表中の頻度は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるオメプラゾール、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。

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。【動物実験(ウサギ経口138mg/kg)で胎児毒性(死亡吸収率の増加)が報告されている。】
- (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。【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

小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 過量投与

徴候、症状：オメプラゾールの過量投与により、悪心、嘔吐、めまい、腹痛、下痢、頭痛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

- (1) 服用時：本剤は腸溶錠であり、服用にあたっては、噛んだり、砕いたりせず、飲みくだすよう患者に指導すること。
- (2) 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。【PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、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1.7mg/kg以上を2年間経口投与した毒性試験で、胃にカルチノイドの発生がみられたとの報告がある。このカルチノイドの発生にはラットに種特異性が認められている。

- (2) 本剤の長期投与中に良性的胃ポリープを認めたとの報告がある。
- (3) 本剤の投与が、胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認して投与すること。
- (4) 非びらん性胃食道逆流症の治療において、食道内酸逆流の高リスクであると考えられる中高齢者、裂孔ヘルニアを合併する患者のいずれにも該当しない場合には本剤の治療効果が得られにくい可能性がある。
- (5) **ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意：**オメプラゾール等のプロトンポンプ阻害剤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。
- (6) 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】

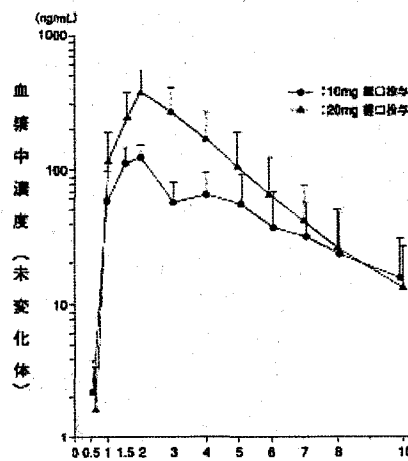
1. 血漿中濃度

(1) オメプラゾール単独投与時のデータ

健康成人(6例)にオメプラゾール10mg及び20mgを空腹時に単回経口投与したとき、投与後約2時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期はそれぞれ2.8時間及び1.6時間であった¹⁾。

〈健康成人6例、10mg及び20mg単回経口投与(平均値±SE)〉

| 投与量 | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | AUC _{0-12h} (ng・hr/mL) | T _{1/2} (hr) |
|------|--------------------------|-----------------------|---------------------------------|-----------------------|
| 10mg | 184.1±31.5 | 2.3±0.6 | 480.7±160.2 | 2.8 |
| 20mg | 406.2±152.0 | 2.3±0.2 | 1160.4±646.3 | 1.6 |



健康成人(6例)にオメプラゾール20mgを朝食前に1日1回7日間投与したとき、第7日目のC_{max}及び血中濃度曲線下面積(AUC)はいずれも第1日目の約1.4倍に増加した¹⁾。
また、胃潰瘍患者(5例)及び十二指腸潰瘍患者(4例)にオメプラゾール20mgを1日1回朝食後に14日間投与したとき、第7日目のAUCは第1日目に比べ有意な増加が認められたが、第7日目と第14日目の間ではC_{max}、AUCのいずれも増加は認められなかった²⁾。

(2) 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投与時のデータ³⁾

健康成人(11例)にオメプラゾール20mg、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日間反復経口投与後の血漿中オメプラゾール濃度は、投与約2.5時間後にC_{max}を示し、約2時間の半減期で消失した。オメプラゾールのC_{max}及びAUCは、単回投与時に比して反復投与により上昇したが、投与4日目と7日目ではほぼ同様で、4日目までには定常状態に達した。

〈健康成人11例、3剤併用反復投与(平均値±SD)〉

| C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | AUC _{0-12h} (ng・hr/mL) | T _{1/2} (hr) |
|--------------------------|-----------------------|---------------------------------|-----------------------|
| 794±410 | 2.7±1.6 | 2936±1752 | 1.78±0.62 |

2. 効果発現時間

胃潰瘍患者にオメプラゾール20mgを1日1回朝食後に経口投与したとき、投与2~6時間後より胃酸分泌抑制効果が認められた⁴⁾。

3. 代謝

外国人のデータでは、健康成人にオメプラゾールを経口投与したとき、血漿中の主代謝物はオメプラゾールスルホン及びヒドロキシオメプラゾールで、これらの代謝物はいずれも胃酸分泌抑制作用をほとんど示さなかった⁵⁾。また、ヒト肝ミクロソームによるin vitro試験の結果から、ヒドロキシ体及びスルホン体の生成にはそれぞれ主にCYP2C19及びCYP3A4が関与し、ヒドロキシ体への代謝クリアランスはスルホン体の4倍であると報告されている⁷⁾。CYP2C19には遺伝多型が存在し、遺伝学的にCYP2C19の機能を欠損する個体(PM)は日本人を含むモンゴロ系人種で13~20%、コーカサス系人種で3~4%と報告されている⁸⁾。PMにおけるオメプラゾールの緩やかな代謝は、他のプロトンポンプ阻害剤⁹⁾と同様である。

4. 排泄

外国人のデータでは、¹⁴C 標識オメプラゾールを投与したとき、投与放射能の約80%が尿中に、約20%が糞中に排泄された⁹⁾。

5. 相互作用

外国人のデータでは、オメプラゾールは、主にチトクローム P450 2C19(CYP2C19)及び一部 3A4(CYP3A4)を介して肝臓で代謝を受ける。オメプラゾールの血漿中濃度は、クラリスロマイシンの併用により、Cmax 及び AUC は約2倍に上昇した。一方、アモキシシリン水和物の併用は、オメプラゾールの血漿中動態に影響しなかった¹¹⁾。ジアゼパム、ワルファリン(R-ワルファリン)、フェニトインも CYP2C19 によって代謝されるため本剤との併用により、ジアゼパム¹²⁾及びフェニトイン¹³⁾のクリアランスはそれぞれ27%及び15%低下し、ワルファリン¹⁴⁾の血中濃度は12%上昇したとの報告がある。

6. 蛋白結合率

96~98%(限外過法)

7. 血液透析

慢性透析患者を対象にオメプラゾールを1日1回20mg 経口投与し、血漿中濃度を検討した試験において、血液透析による除去はほとんど認められず、透析日及び非透析日で体内薬物動態に影響はみられなかった^{15),17)}。

8. 生物学的同等性¹⁸⁾

オメプラゾールの20mg 錠×1錠と10mg 錠×2錠は生物学的に同等である。

【臨床成績】

1. 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

716例を対象に実施された一般臨床試験の概要は次のとおりである^{19),20),21),22),23),24),25)}。

また、二重盲検比較試験(胃潰瘍、十二指腸潰瘍)において本剤の有用性が認められている。

| 疾患名 | 有効率 | 治癒率 |
|-----------------------|-----------------|-----------------|
| 胃潰瘍 | 98.0%(388/396例) | 92.5%(359/388例) |
| 十二指腸潰瘍 | 98.3%(238/242例) | 95.7%(223/233例) |
| 吻合部潰瘍 | 100%(34/34例) | 97.1%(33/34例) |
| 逆流性食道炎 | 97.5%(39/40例) | 100%(37/37例) |
| Zollinger-Ellison 症候群 | 100%(4/4例) | 100%(3/3例) |

(有効率:中等度改善以上)を集計、治癒率:内視鏡判定による。)

H₂受容体拮抗剤抵抗性の逆流性食道炎を対象とした国内の臨床試験においてオメプラゾール10mg 及び20mg を6ヵ月間投与した時の再発抑制効果が認められている²⁷⁾。

| 投与群 | 24週後非再発率(Kaplan-Meier法) |
|--------------|-------------------------|
| オメプラゾール10mg群 | 59.8% |
| オメプラゾール20mg群 | 87.3% |

海外において、逆流性食道炎を対象にオメプラゾール10mg 及び20mg 投与による6ヵ月から12ヵ月の維持療法が実施された臨床試験において再発の危険因子が検討され、治療開始時の逆流性食道炎の程度、年齢、喫煙、治療開始時の逆流性症状の程度が再発の危険因子であることが報告されている²⁸⁾。

2. 非びらん性胃食道逆流症

非びらん性胃食道逆流症を対象とした国内の臨床試験において、オメプラゾール10mg を4週間投与したときの投与4週時の胸やけ完全消失率及び十分な胸やけ改善率はそれぞれ32.3% (31/96例)、45.8% (44/96例)であった²⁹⁾。

3. 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

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において、オメプラゾール20mg、アモキシシリン水和物750mg 及びクラリスロマイシン400mg を1日2回7日間経口投与した時の除菌率は下表のとおりである³⁰⁾。

| 各薬剤の1回投与量 | 投与回数 | 胃潰瘍における除菌率 | 十二指腸潰瘍における除菌率 | 合算の除菌率 |
|--|------|-------------------|-------------------|--------------------|
| オメプラゾール20mg 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 | 75.9% (44/58例) | 81.8% (45/55例) | 78.8% (89/113例) |

なお、海外において、活動期又は癒後期の十二指腸潰瘍患者、活動期の胃潰瘍患者を対象とした試験³¹⁾においても同程度の成績が得られている。

注1) 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・用量(「用法・用量」の項参照)とは異なる。

オ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

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市販後臨床試験において、オメプラゾール20mg、アモキシシリン水和物750mg 及びクラリスロマイシン200mg 又はオメプラゾール20mg、アモキシシリン水和物750mg 及びクラリスロマイシン400mg を1日2回7日間経口投与した時の除菌率は下表のとおりである³¹⁾。

| 各薬剤の1回投与量 | 投与回数 | 胃潰瘍における除菌率 | 十二指腸潰瘍における除菌率 | 合算の除菌率 |
|--|------|-------------------|-------------------|---------------------|
| オメプラゾール 20mg 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 | 86.3% (63/73例) | 75.7% (53/70例) | 81.1% (116/143例) |
| オメプラゾール 20mg 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 | 77.1% (54/70例) | 82.7% (62/75例) | 80.0% (116/145例) |

【薬効薬理】

1. ヒトでの作用

(1) 胃酸分泌抑制作用

1) 基礎分泌³²⁾

胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者において、20mg 投与により基礎胃酸分泌をそれぞれ93%及び94%抑制する。

2) テトラガストリン刺激³³⁾

健康成人において、20mg 投与によりテトラガストリン(4μg/kg、筋注)刺激後2時間までの胃酸分泌を93%抑制する。

3) インスリン刺激³⁴⁾

健康成人及び十二指腸潰瘍患者において、20mg 投与によりインスリン(0.2U/kg、静注)刺激後2時間までの胃酸分泌を70~88%抑制する。

4) 夜間分泌³⁵⁾

健康成人において、20mg 投与により夜間8時間の胃酸分泌を73%抑制する。

5) 24時間分泌^{4),36),37)}

胃潰瘍、十二指腸潰瘍患者及び健康成人において、20mg 投与により24時間にわたり胃酸分泌を抑制する。

(2) ペプシン分泌抑制作用³⁸⁾

健康成人において、20mg 投与により夜間8時間のペプシン分泌を39%抑制する。

(3) 食道内pHに及ぼす影響

逆流性食道炎患者において、20mg 投与により24時間中に食道内pHが4以下を示す時間の割合は、投与前の32.6%に比し、投与後では0.7%に減少する。

(4) 胃排出能に及ぼす影響³⁹⁾

胃潰瘍、十二指腸潰瘍患者及び健康成人において、20mg 投与により胃排出能にはほとんど影響を及ぼさない。

(5) 内分泌ホルモンに及ぼす影響^{38),39),40),41)}

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群患者において、20~60mg 投与により血清ガストリン値の上昇が傾向があることがあり、投与終了後、投与前値への回復あるいは回復傾向が認められる。

胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者において、20mg 投与によりその他の内分泌ホルモンにはほとんど影響を及ぼさない。

2. 動物での作用

(1) H⁺, K⁺-ATPase 阻害作用^{42),43)}

ウサギ及びラットの胃粘膜H⁺, K⁺-ATPase に対し阻害作用を示す。

(2) 胃酸分泌抑制作用^{42),44),45)}

ウサギ分離胃底腺を用いた dibutyl cyclic AMP 刺激酸分泌に対して抑制作用を示す。

幽門結紮ラット、胃瘻ラット、迷走神経切断ラットにおけるペンタガストリン及びカルバコール刺激、Heidenhain pouch 犬におけるヒスタミン刺激、胃瘻犬におけるペンタガストリン刺激による胃酸分泌に対し、強い抑制作用を示す。

(3) 実験潰瘍に対する作用^{44),46)}

ラットにおける水浸拘束ストレス、幽門結紮、インドメタシン、アスピリン、プレドニゾン及びエタノール胃潰瘍並びにメピゾール十二指腸潰瘍に対し、強い抗潰瘍作用を示す。また、酢酸胃及び十二指腸潰瘍に対しても治癒促進効果を示す。

3. ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用

(1) ヘリコバクター・ピロリ感染動物モデルにおける除菌効果

マウスヘリコバクター・ピロリ感染モデルにおいて、アモキシシリン水和物単独、又はクラリスロマイシンの2剤併用群では除菌率は低く(除菌率:各々6%)、オメプラゾールを添加することにより除菌率は著しく上昇し、アモキシシリン水和物とオメプラゾールの2剤併用で約50%、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びオメプラゾールの3剤併用では約80%であった⁴⁷⁾。

(2) ヘリコバクター・ピロリ除菌治療におけるオメ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。

4. 作用機序^{42),43)}

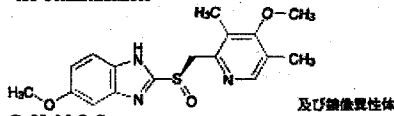
胃腺の壁細胞の細胞膜上に存在する受容体へ、各種酸分泌刺激物質が結合することにより、壁細胞内において一連の胃酸分泌反応がおきる。こ

の反応の最終過程では、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H⁺K⁺-ATPaseが働いている。オメプラゾールは、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： オメプラゾール (Omeprazole) (JAN) (日局)
 化学名： (RS)-5-Methoxy-2-
 [[(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl]-sulfinyl]-
 -1H-benzimidazole

構造式：



分子式： C₁₇H₁₉N₃O₃S
 分子量： 345.42
 融点： 約150℃(分解)
 分配係数： ∞ [クロロホルム/緩衝液(pH7.0)]
 性状： オメプラゾールは、白色～帯黄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解やすく、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。
 オメプラゾールの*N,N*-ジメチルホルムアミド溶液 (1→25) は旋光性を示さない。
 オメプラゾールは、光によって徐々に黄白色となる。

【包装】

オメプラール錠 10：
 [PTP] 100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、
 500錠(10錠×50)、700錠(14錠×50)
 [バラ] 500錠
 オメプラール錠 20：
 [PTP] 100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、
 300錠(10錠×30)、500錠(10錠×50)、
 700錠(14錠×50)
 [バラ] 500錠

【主要文献】

- 1) 中島光好 他：臨床薬理, 19(4), 667, 1988
- 2) 芦田 潔 他：薬理と治療, 16(Suppl.3), 671, 1988
- 3) 社内資料 (3剤併用反復投与時の薬物動態, 2002)
- 4) 井上正規 他：薬理と治療, 16(Suppl.3), 493, 1988
- 5) Regårdh, C.G. : Scand. J. Gastroenterol., 21(Suppl.118), 99, 1986
- 6) Cederberg, C., et al. : Scand. J. Gastroenterol., 24(Suppl.166), 33, 1989
- 7) Andersson, T., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 36, 521, 1993
- 8) 佐藤哲男 他：医薬品トキシコロジー, 33, 南江堂, 1996
- 9) Katsuki, H., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 52, 391, 1997
- 10) Yasuda, S., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 58, 143, 1995
- 11) 社内資料 (2剤併用投与時の体内動態試験, 2002)
- 12) Andersson, T., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 39, 51, 1990
- 13) Gugler, R., et al. : Gastroenterology, 89, 1235, 1985
- 14) Sutfin, T., et al. : Ther. Drug Monit., 11, 176, 1989
- 15) 蜂巣 忠 他：腎と透析, 35, 819, 1993
- 16) 松本 博 他：診療と新薬, 30, 1394, 1993
- 17) 三瀬直文 他：透析会誌, 29(9), 1275, 1996
- 18) 社内資料 (10mg錠と20mg錠の生物学的同等性試験, 2000)
- 19) 森瀬公友 他：薬理と治療, 16(Suppl.3), 593, 1988
- 20) 浅木 茂 他：薬理と治療, 16(Suppl.3), 583, 1988
- 21) 中澤三郎 他：薬理と治療, 16(Suppl.3), 679, 1988
- 22) 三好秋馬 他：薬理と治療, 16(Suppl.3), 691, 1988
- 23) 長町幸雄：薬理と治療, 16(Suppl.3), 711, 1988
- 24) 岸田泰弘 他：薬理と治療, 16(Suppl.3), 727, 1988
- 25) 岸 清一郎 他：薬理と治療, 16(Suppl.3), 757, 1988
- 26) 関口利和 他：薬理と治療, 16(Suppl.3), 745, 1988
- 27) 関口利和 他：臨床医薬, 16(9), 1387, 2000
- 28) Carlsson, R., et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 11, 473, 1997
- 29) Uemura, N., et al. : J. Gastroenterol., 43, 670, 2008
- 30) Kuwayama, H., et al. : Clin. Drug Invest., 25(5), 293, 2005
- 31) Higuchi, K., et al. : Clin. Drug Invest., 26(7), 403, 2006
- 32) 西川貴之：薬理と治療, 16(Suppl.3), 643, 1988
- 33) 金丸光隆 他：臨床医薬, 5(1), 13, 1989
- 34) 杉山 貢 他：診断と治療, 76, 1732, 1988
- 35) 三好秋馬 他：薬理と治療, 16(Suppl.3), 479, 1988
- 36) 大原秀一 他：日本消化器病学会雑誌, 85, 1353, 1988
- 37) 多田正弘 他：臨床成人病, 18, 1349, 1988
- 38) 原澤 茂 他：薬理と治療, 16(Suppl.3), 767, 1988
- 39) 松田芳郎 他：消化器科, 10(5), 583, 1989
- 40) 小林淳晃 他：薬理と治療, 16(Suppl.3), 719, 1988
- 41) 三澤 正 他：薬理と治療, 16(Suppl.3), 621, 1988
- 42) 友井正明 他：日薬理誌, 92, 105, 1988
- 43) Wallmark, B., et al. : J. Biological Chemistry, 260, 13681, 1985

- 44) 芳賀慶一郎 他：日薬理誌, 92, 39, 1988
- 45) Larsson, H., et al. : Gastroenterology, 85, 900, 1983
- 46) Yamamoto, O., et al. : Dig. Dis. Sci., 29, 394, 1984
- 47) 社内資料 (マウスにおけるヘリコバクター・ピロリ除菌作用試験, 1998)

【文献請求先】

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
 〒531-0076 大阪市北区大淀中1丁目1番88号
 ☎ 0120-189-115
 FAX 06-6453-7376

製造販売元
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大淀中1丁目1番88号

※：アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 1991

AstraZeneca 

処方せん医薬品[※]

プロトンポンプ・インヒビター

オメプラゾン[®]錠10mgオメプラゾン[®]錠20mg

オメプラゾール錠

Omeprazon[®] TABLETS

貯法：室温保存

使用期限：外箱及びラベルに表示の使用期限内に使用すること

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

| | 錠10mg | 錠20mg |
|-------|---------------|---------------|
| 承認番号 | 21200AMZ00642 | 21300AMZ00055 |
| 薬価収載 | 2001年2月 | 2001年2月 |
| 販売開始 | 2001年2月 | 1991年4月 |
| 再審査結果 | 2009年3月 | 2009年3月 |
| 効能追加 | 20XX年X月 | 20XX年X月 |

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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

【組成・性状】

| | 錠10mg | | | 錠20mg | | |
|---------------|---|------------|------------|----------------|------------|------------|
| 有効成分 (1錠中) | 日局 オメプラゾール10mg | | | 日局 オメプラゾール20mg | | |
| 添加物 | 乳糖水和物、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、水酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、ヒドロタルサイト、酸化チタン、ヒプロメロースフタル酸エステル、セタノール、タルク、カルナウバロウ | | | | | |
| 性状・剤形 | 白色・フィルムコーティング錠(腸溶錠) | | | | | |
| 外形 | | | | | | |
| 規格 | 直径 (mm) | 厚さ (mm) | 重量 (mg) | 直径 (mm) | 厚さ (mm) | 重量 (mg) |
| | 6.2 | 2.8 | 96.5 | 7.2 | 3.2 | 143 |
| 識別コード | Y-OM10 | | | Y-OM20 | | |

【効能・効果】

<錠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

** ○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

<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

** ○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

** <効能・効果に関連する使用上の注意>

- 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。
- 特発性血小板減少性紫斑病において、重篤な出血のリスクが予測される場合には、他の適切な治療法を考慮すること。
- 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。

【用法・用量】

<錠10mg>

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

通常、成人にはオメプラゾールとして1日1回20mgを経口投与する。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、成人にはオメプラゾールとして1日1回20mgを経口投与する。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日1回10~20mgを経口投与する。

○非びらん性胃食道逆流症

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

** ○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはオ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、成人にはオ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。

<錠20mg>

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

通常、成人にはオメプラゾールとして1日1回20mgを経口投与する。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、成人にはオメプラゾールとして1日1回20mgを経口投与する。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日1回10~20mgを経口投与する。

** ○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはオ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、成人にはオ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。

<参考>

| 効能・効果 | 錠10mg | 錠20mg | 1回投与量 | 用法 |
|---------------------------------------|-------|-------|-------|------|
| 胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison症候群 | ○ | ○ | 20mg | 1日1回 |

| | | | | |
|--|---|---|---------|------|
| 逆流性食道炎 | ○ | ○ | 20mg | 1日1回 |
| 逆流性食道炎（維持療法） | ○ | ○ | 10～20mg | 1日1回 |
| 非びらん性胃食道逆流症 | ○ | — | 10mg | 1日1回 |
| * 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 | ○ | ○ | 20mg | 1日2回 |

○：効能あり，—：効能なし

【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）
 - 薬物過敏症の既往歴のある患者
 - 肝障害のある患者〔肝代謝性であり、血中濃度が高くなるおそれがある。〕
 - 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- 重要な基本的注意
 - 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。
 - 再発の既往のない逆流性食道炎患者では、逆流性食道炎治療後直ちに維持療法に移行せず、経過観察により、維持療法の必要性を判断すること。
 - 再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法を目的として本剤を投与する場合は、経過観察（定期的な内視鏡検査等を含む）を十分行うとともに、次の事項に十分注意すること。
 - 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。
 - 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。
 - 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。治療後の維持療法においても再発の既往歴、症状の程度等を考慮して用量を選択すること。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。
 - 定期的に肝機能、腎機能、血液像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。
 - 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みられること（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。
 - 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。
- * 本剤をヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に用いる際には、除菌治療に用いられる他の薬剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP2C19及び一部CYP3A4で代謝される。

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

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

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

(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 | 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。 |
| ゲフィチニブ | ゲフィチニブの溶解性がpHに依存することから、本剤を含む胃酸分泌抑制剤との併用により、ゲフィチニブの吸収が低下し、作用が減弱する可能性が考えられる。 | 高用量のH ₂ 受容体拮抗剤（ラニチジン）による低胃酸状態により、ゲフィチニブの血中濃度が低下したとの報告がある。 |
| ポリコナゾール | 本剤のC _{max} 及びAUCが増加したとの報告がある。 | 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 | 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。 |
| * クロビドグレル硫酸塩 | クロビドグレル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。 | CYP2C19を阻害することにより、クロビドグレル硫酸塩の活性代謝物の血中濃度が低下する。 |

4. 副作用

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群

総症例数15,180例中283例（1.86%）399件の副作用が報告されている。（同一成分薬オメプラール錠の調査結果と合算）

主な副作用はALT（GPT）上昇57件（0.38%）、AST（GOT）上昇32件（0.21%）等の肝障害、下痢・軟便27件（0.18%）、白血球減少（症）27件（0.18%）、発疹13件（0.09%）、便秘12件（0.08%）、BUN上昇10件（0.07%）等であった。（再審査終了時）

逆流性食道炎（維持療法）

維持療法の総症例数1,435例中53例（3.7%）に副作用が認められている。（再審査終了時）

非びらん性胃食道逆流症

国内で行われた試験では、226例中9例（4.0%）に副作用が認められている。（承認時）

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

国内で行われた試験（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）では、総症例数513例中273例（53.2%）に副作用が認められている。（承認時まで及び製造販売後臨床試験終了時）

市販後の高齢者に対する特定使用成績調査（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）では、473例中40例（8.5%）に副作用が認められている。（再審査終了時）

また、プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。（承認時）

****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におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助**

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はメトロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。（承認時）

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状、血管浮腫、気管支痙攣（いずれも頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状、血管浮腫、気管支痙攣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) 無顆粒球症、汎血球減少症、溶血性貧血、血小板減少（いずれも頻度不明）：無顆粒球症、汎血球減少症、溶血性貧血、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) 急性肝不全（頻度不明）、黄疸（0.1%未満）：急性肝不全、黄疸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) 視力障害（頻度不明）：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。
 - 6) 間質性腎炎、急性腎不全（いずれも頻度不明）：間質性腎炎、急性腎不全があらわれることがあるので、腎機能検査（BUN、クレアチニン等）に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 7) 低ナトリウム血症（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。
 - 8) 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、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投与を中止し、速やかに胸部X線等の検査を実施し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 - 9) 横紋筋融解症（頻度不明）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 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) 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症候群の場合

| 頻度 | 0.1~5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|-------------------|----------|-----------|------------|
| 種類 | | | |
| 過敏症 ^{注)} | | 発疹、麻疹、痒痒感 | 多形紅斑、光線過敏症 |
| 消化器 | 下痢・軟便 | 便秘、悪心、嘔 | 舌炎 |

| | | | |
|-------|--------------------------------------|--|-----------------------------|
| | | 吐、鼓腸放屁、腹部膨満感、カンジダ症、口渇、腹痛、口内炎 | |
| 肝臓 | AST (GOT), ALT (GPT), A1-P, γ-GTPの上昇 | LDH上昇 | |
| ** 血液 | 白血球数減少 | 血小板数減少、貧血 | |
| 精神神経系 | | 頭痛、眠気、しびれ感 | めまい、振戦、傾眠、不眠（症）、異常感覚、うつ状態 |
| その他 | | 霧視、発熱、浮腫、女性化乳房、脱毛、倦怠感、関節痛及びBUN、クレアチニン、尿酸、トリグリセライド、血清カリウム、総コレステロールの上昇 | 頻尿、味覚異常、動悸、月経異常、筋肉痛、発汗、筋力低下 |

注) 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。

**** ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合**

| 頻度 | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 |
|----------------------|----------------------------|------------------|--|
| 種類 | | | |
| 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、A1-P上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇 |
| ** 血液 ^{注2)} | | | 好酸球数增多、血小板数減少、貧血、白血球数增多、白血球分画異常 |
| 精神神経系 | | | 頭痛、しびれ感、めまい、睡眠障害 |
| その他 | | | 尿蛋白陽性、尿酸上昇、総コレステロール上昇、QT延長、発熱、倦怠感、カンジダ症、尿糖陽性、動悸、霧視 |

** 表中の頻度は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるオメプラゾール、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。

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。〔動物実験（ウサギ経口138mg/kg）で胎児毒性（死亡吸収率の増加）が報告されている。〕

(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。〔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

小児に対する安全性は確立していない。(使用経験が少ない。)

8. 過量投与

徴候、症状:

オメプラゾールの過量投与により、悪心、嘔吐、めまい、腹痛、下痢、頭痛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

(1) 服用時:

本剤は腸溶錠であり、服用にあたっては、嚙んだり、砕いたりせず、飲みくだすよう患者に指導すること。

(2) 薬剤交付時:

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、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。]

10. その他の注意

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

(2) 本剤の長期投与中に良性の胃ポリープを認めたとの報告がある。

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

(4) 非びらん性胃食道逆流症の治療において、食道内酸逆流の高リスクであると考えられる中高年齢者、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) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意: オ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。

(6) 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】

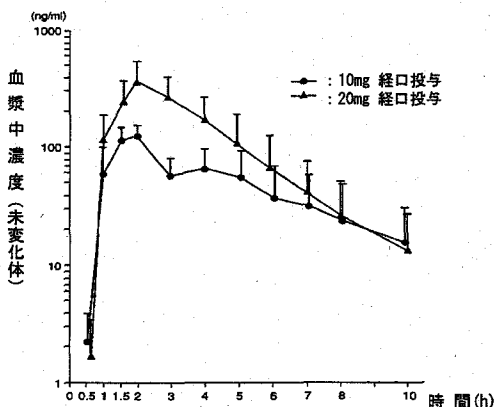
1. 血漿中濃度

(1) オメプラゾール単独投与時のデータ

健康成人(各6例)にオメプラゾール10mg及び20mgを空腹時に経口投与したとき、投与後約2時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期はそれぞれ2.8時間及び1.6時間であった¹⁾。

健康成人6例, 10mg及び20mg単回投与(平均値±SE)

| 投与量 | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (h) | AUC _{0-10h} (ng·h/mL) | t _{1/2} (h) |
|------|--------------------------|----------------------|--------------------------------|----------------------|
| 10mg | 184.1±31.5 | 2.3±0.6 | 480.7±160.2 | 2.8 |
| 20mg | 406.2±152.0 | 2.3±0.2 | 1,160.4±646.3 | 1.6 |



健康成人(6例)にオメプラゾール20mgを朝食前に1日1回7日間投与したとき、第7日目のC_{max}及び血中濃度曲線下面積(AUC)はいずれも第1日目の約1.4倍に増加した¹⁾。

また、胃潰瘍患者(5例)及び十二指腸潰瘍患者(4例)にオメプラゾール20mgを1日1回朝食後に14日間投与したとき、第7日目のAUCは第1日目に比べ有意な増加が認められたが、第7日目と第14日目の間ではC_{max}, AUCのいずれも増加は認められなかった²⁾。

(2) 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投与下でのデータ

健康成人(11例)にオメプラゾール20mg, 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日間反復経口投与後の血漿中オメプラゾール濃度は、投与約2.5時間後にC_{max}を示し、約2時間の半減期で消失した。オメプラゾールのC_{max}及びAUCは、単回投与時に比して反復投与により上昇したが、投与4日目と7日目ではほぼ同様で、4日目までには定常状態に達した³⁾。

健康成人11例, 3剤併用反復投与(平均値±SD)

| C _{max} (ng/mL) | t _{max} (h) | AUC _{0-∞} (ng·h/mL) | t _{1/2} (h) |
|--------------------------|----------------------|------------------------------|----------------------|
| 794±410 | 2.7±1.6 | 2,936±1,752 | 1.78±0.62 |

2. 効果発現時間

胃潰瘍患者にオメプラゾール20mgを1日1回朝食後に経口投与したとき、投与2~6時間後より胃酸分泌抑制効果が認められた⁴⁾。

3. 代謝

外国人データでは、健康成人にオメプラゾールを経口投与したとき、血漿中の主代謝物はオメプラゾールスルホン及びヒドロキシオメプラゾールで、これらの代謝物はいずれも胃酸分泌抑制作用をほとんど示さなかった^{5,6)}。また、ヒト肝ミクロソームによる*in vitro*試験の結果から、ヒドロキシ体及びスルホン体の生成にはそれぞれ主にCYP2C19及びCYP3A4が関与し、ヒドロキシ体への代謝クリアランスはスルホン体の4倍であると報告されている⁷⁾。

CYP2C19には遺伝多型が存在し、遺伝学的にCYP2C19の機能を欠損する個体(PM)は日本人を含むモンゴル系人種で13~20%、コーカサス系人種で3~4%と報告されている⁸⁾。PMにおけるオメプラゾールの緩やかな代謝は、他のプロトンポンプ阻害剤^{9,10)}と同様である。

4. 排泄

外国人のデータでは、¹⁴C標識オメプラゾールを投与したとき、投与放射能の約80%が尿中に、約20%が糞中に排泄された⁵⁾。

5. 相互作用

外国人のデータでは、オメプラゾールは、主にチトクロームP450 2C19(CYP2C19)及び一部3A4(CYP3A4)を介して肝臓で代謝を受ける。オメプラゾールの血漿中濃度は、クラリスロマイシンとの併用により、C_{max}及びAUCは約2倍に上昇した。一方、アモキシシリン水和物との併用は、オメプラゾールの血漿中動態に影響しなかった¹¹⁾。ジアゼパム、ワルファリン(R-ワルファリン)、フェニトインもCYP2C19によって代謝されるため本剤との併用により、ジアゼパム¹²⁾及びフェニトイン¹³⁾のクリアランスはそれぞれ27%及び15%低下し、ワルファリン¹⁴⁾の血中濃度は12%上昇したとの報告がある。

6. 蛋白結合率: 96~98% (限外ろ過法)

7. 血液透析

慢性透析患者を対象にオメプラゾールを1日1回20mg経口投与し、血漿中濃度を検討した試験において、血液透析による除去はほとんど認められず、透析日及び非透析日で体内薬物動態に影響はみられなかった^{15~17)}。

【臨床成績】

(1) 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

716例を対象に実施された一般臨床試験の概要は次のとおりである^{18~25)}。

また、二重盲検比較試験(胃潰瘍、十二指腸潰瘍)におい

て本剤の有用性が認められている。

| 疾患名 | 有効率 | 治癒率 |
|----------------------|------------------|------------------|
| 胃潰瘍 | 98.0% (388/396例) | 92.5% (359/388例) |
| 十二指腸潰瘍 | 98.3% (238/242例) | 95.7% (223/233例) |
| 吻合部潰瘍 | 100% (34/34例) | 97.1% (33/34例) |
| 逆流性食道炎 | 97.5% (39/40例) | 100% (37/37例) |
| Zollinger-Ellison症候群 | 100% (4/4例) | 100% (3/3例) |

(有効率は「中等度改善以上」を集計。治癒率は内視鏡判定による。) H₂受容体拮抗剤抵抗性の逆流性食道炎を対象とした国内の臨床試験において本剤10mg及び20mgを6ヵ月間投与したときの再発抑制効果が認められている²⁶⁾。

| 投与群 | 24週後非再発率 (Kaplan-Meier法) |
|--------------|--------------------------|
| オメプラゾール10mg群 | 59.8% |
| オメプラゾール20mg群 | 87.3% |

海外において、逆流性食道炎を対象にオメプラゾール10mg及び20mg投与による6ヵ月から12ヵ月の維持療法が実施された臨床試験において再発の危険因子が検討され、治療開始時の逆流性食道炎の程度、年齢、喫煙、治療開始時の逆流症状の程度が再発の危険因子であることが報告されている²⁷⁾。

(2) 非びらん性胃食道逆流症

非びらん性胃食道逆流症を対象とした国内の臨床試験において、オメプラゾール10mgを4週間投与したときの投与4週時の胸やけ完全消失率及び十分な胸やけ改善率はそれぞれ32.3% (31/96例)、45.8% (44/96例)であった²⁸⁾。

(3) 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

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において、オメプラゾール20mg、アモキシシリン水和物750mg及びクラリスロマイシン400mgを1日2回7日間経口投与したときの除菌率は下表のとおりである²⁹⁾。

| 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 | 合算 |
| オメプラゾール20mg 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 | 75.9% (44/58例) | 81.8% (45/55例) | 78.8% (89/113例) |

なお、海外において、活動期又は癒痕期の十二指腸潰瘍患者、活動期の胃潰瘍患者を対象とした試験³⁰⁾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・用量(「用法・用量」の項参照)とは異なる。

オ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。

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市販後臨床試験において、オメプラゾール20mg、アモキシシリン水和物750mg及びクラリスロマイシン200mg又はオメプラゾール20mg、アモキシシリン水和物750mg及びクラリスロマイシン400mgを1日2回7日間経口投与したときの除菌率は下表のとおりである³⁰⁾。

| 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 | 合算 |
| オメプラゾール20mg 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 | 86.3% (63/73例) | 75.7% (53/70例) | 81.1% (116/143例) |
| オメプラゾール20mg 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 | 77.1% (54/70例) | 82.7% (62/75例) | 80.7% (116/145例) |

【薬効薬理】

1. ヒトでの作用

(1) 胃酸分泌抑制作用

1) 基礎分泌³¹⁾

胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者において、20mg投与により基礎胃酸分泌をそれぞれ93%及び94%抑制する。

2) テトラガストリン刺激³²⁾

健康成人において、20mg投与によりテトラガストリン(4μg/kg、筋注)刺激後2時間までの胃酸分泌を93%抑制する。

3) インスリン刺激³³⁾

健康成人及び十二指腸潰瘍患者において、20mg投与によりインスリン(0.2U/kg、静注)刺激後2時間までの胃酸分泌を70~88%抑制する。

4) 夜間分泌³⁴⁾

健康成人において、20mg投与により夜間8時間の胃酸分泌を73%抑制する。

5) 24時間分泌^{4, 35, 36)}

胃潰瘍、十二指腸潰瘍患者及び健康成人において、20mg投与により24時間にわたり胃酸分泌を抑制する。

(2) ペプシン分泌抑制作用³⁴⁾

健康成人において、20mg投与により夜間8時間のペプシン分泌を39%抑制する。

(3) 食道内pHに及ぼす影響

逆流性食道炎患者において、20mg投与により24時間中に食道内pHが4以下を示す時間の割合は、投与前の32.6%に比し、投与後では0.7%に減少する。

(4) 胃排出能に及ぼす影響³⁷⁾

胃潰瘍、十二指腸潰瘍患者及び健康成人において、20mg投与により胃排出能にほとんど影響を及ぼさない。

(5) 内分泌ホルモンに及ぼす影響³⁷⁻⁴⁰⁾

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison症候群患者において、20~60mg投与により血清ガストリン値の上昇がみられることがあるが、投与終了後、投与前値への回復あるいは回復傾向が認められる。胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者において、20mg投与によりその他の内分泌ホルモンにはほとんど影響を及ぼさない。

2. 動物での作用

(1) H⁺、K⁺-ATPase阻害作用^{41, 42)}

ウサギ及びラットの胃粘膜H⁺、K⁺-ATPaseに対し阻害作用を示す。

(2) 胃酸分泌抑制作用^{41, 43, 44)}

ウサギ分離胃底腺を用いたdibutyryl cyclic AMP刺激酸分泌に対して抑制作用を示す。

幽門結紮ラット、胃瘻ラット、迷走神経切断ラットにおけるペンタガストリン及びカルバコール刺激、Heidenhain pouch犬におけるヒスタミン刺激、胃瘻犬におけるペンタガストリン刺激による胃酸分泌に対し、強い抑制作用を示す。

(3) 実験潰瘍に対する作用^{43, 45)}

ラットにおける水浸拘束ストレス、幽門結紮、インドメタシン、アスピリン、プレドニゾン及びエタノール胃潰瘍並びにメピリゾール十二指腸潰瘍に対し、強い抗潰瘍作用を示す。また、酢酸胃及び十二指腸潰瘍に対しても治癒促進効果を示す。

3. ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用

(1) ヘリコバクター・ピロリ感染動物モデルにおける除菌効果

マウスヘリコバクター・ピロリ感染モデルにおいて、アモキシシリン水和物単独、又はクラリスロマイシンの2剤併用群では除菌率は低く(除菌率;各々6%)、オメプラゾールを添加することにより除菌率は著しく上昇し、アモキシシリン水和物とオメプラゾールの2剤併用で約50%、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びオメプラゾールの3剤併用では約80%であった⁴⁶⁾。

(2) ヘリコバクター・ピロリ除菌治療におけるオメプラゾールの役割

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。

<作用機序>^{41, 42)}

胃腺の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、壁細胞内において一連の胃酸分泌反応が起きる。この反応の最終過程では、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H⁺, K⁺-ATPaseが働いている。オメプラゾールは、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】

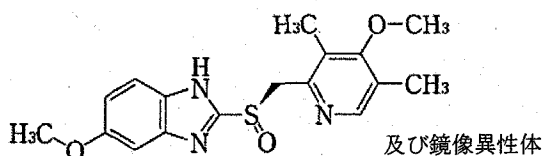
一般名：オメプラゾール, Omeprazole (JAN)

化学名：(RS)-5-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3, 5-dimethylpyridin-2-yl)methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazole

分子式：C₁₇H₁₉N₃O₃S

分子量：345.42

構造式：



性状：白色～帯黄白色の結晶性の粉末で、N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、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→25)は旋光性を示さない。

光によって徐々に黄白色となる。

融点：約150°C(分解)

分配係数：∞ (pH7.0, クロロホルム/水系)

【包装】

オメプラゾン錠10mg：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、
140錠(14錠×10)、700錠(14錠×50)、
500錠(バラ)

オメプラゾン錠20mg：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、
140錠(14錠×10)、700錠(14錠×50)、
500錠(バラ)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 中島光好 他：臨床薬理 1988；19：667-679
- 2) 芦田 潔 他：薬理と治療 1988；16 (Suppl. 3)：671-678
- 3) 田辺三菱製薬(株)：オメプラゾン錠の3剤併用反復投与時の薬物動態に関わる資料(社内資料)
- 4) 井上正規 他：薬理と治療 1988；16 (Suppl. 3)：493-503
- 5) Regårdh, C. G. : Scand. J. Gastroenterol. 1986；21 (S118)：99-104
- 6) Cederberg, C. et al. : Scand. J. Gastroenterol. 1989；24 (S166)：33-42
- 7) Andersson, T. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1993；36：521-530
- 8) 佐藤哲男 他：医薬品トキシコロジー 1966；33-33
- 9) Katsuki, H. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1997；52：391-396
- 10) Yasuda, S. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1995；58：143-154
- 11) 田辺三菱製薬(株)：オメプラゾン錠の2剤併用投与時の体内動態試験に関わる資料(社内資料)
- 12) Andersson, T. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1990；39：51-54
- 13) Gugler, R. et al. : Gastroenterology 1985；89：1235-1241
- 14) Sutfin, T. et al. : Ther. Drug Monit. 1989；11：176-184
- 15) 蜂巣 忠 他：腎と透析 1993；35：819-823

- 16) 松本 博 他：診療と新薬 1993；30：1394-1398
- 17) 三瀬直文 他：透析会誌 1996；29 (9)：1275-1279
- 18) 森瀬公友 他：薬理と治療 1998；16 (Suppl. 3)：593-608
- 19) 浅木 茂 他：薬理と治療 1988；16 (Suppl. 3)：583-592
- 20) 中澤三郎 他：薬理と治療 1988；16 (Suppl. 3)：679-690
- 21) 三好秋馬 他：薬理と治療 1988；16 (Suppl. 3)：691-700
- 22) 長町幸雄：薬理と治療 1988；16 (Suppl. 3)：711-718
- 23) 岸田泰弘 他：薬理と治療 1988；16 (Suppl. 3)：727-733
- 24) 岸 清一郎 他：薬理と治療 1988；16 (Suppl. 3)：757-765
- 25) 関口利和 他：薬理と治療 1988；16 (Suppl. 3)：745-756
- 26) 関口利和 他：臨床医薬 2000；16 (9)：1387-1404
- 27) Carlsson, R. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther. 1997；11：473-482
- 28) Uemura, N. et al. : J. Gastroenterol. 2008；43：670-678
- 29) Kuwayama, H. et al. : Clin. Drug Invest. 2005；25 (5)：293-305
- 30) Higuchi, K. et al. : Clin. Drug Invest. 2006；26 (7)：403-414
- 31) 西川貴之：薬理と治療 1988；16 (Suppl. 3)：643-659
- 32) 金丸光隆 他：臨床医薬 1989；5 (1)：13-28
- 33) 杉山 貢 他：診断と治療 1988；76：1732-1740
- 34) 三好秋馬 他：薬理と治療 1988；16 (Suppl. 3)：479-492
- 35) 大原秀一 他：日本消化器病学会雑誌 1988；85：1353-1359
- 36) 多田正弘 他：臨床成人病 1988；18：1349-1355
- 37) 原澤 茂 他：薬理と治療 1988；16 (Suppl. 3)：767-773
- 38) 松田芳郎 他：消化器科 1989；10 (5)：583-590
- 39) 小林淳晃 他：薬理と治療 1988；16 (Suppl. 3)：719-726
- 40) 三澤 正 他：薬理と治療 1988；16 (Suppl. 3)：621-632
- 41) 友井正明 他：日薬理誌 1988；92：105-111
- 42) Wallmark, B. et al. : J. Biological Chemistry 1985；260：13681-13684
- 43) 芳賀慶一郎 他：日薬理誌 1988；92：39-47
- 44) Larsson, H. et al. : Gastroenterology 1983；85：900-907
- 45) Yamamoto, O. et al. : Dig. Dis. Sci. 1984；29：394-401
- 46) 田辺三菱製薬(株)：オメプラゾン錠の Maus におけるヘリコバクター・ピロリ除菌作用試験に関わる資料(社内資料)

2. 文献請求先

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下さい。

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区北浜 2-6-18
電話 0120-753-280

製造販売業者等の氏名又は名称及び住所

製造販売元

田辺三菱製薬株式会社

大阪市中央区北浜 2-6-18

提携

アストラゼネカ社

英国

(3) ラベプラゾールナトリウム
添付文書案

プロトンポンプ阻害剤

パリエット錠 10mg Pariet[®] (案)

〔ラベプラゾールナトリウム製剤〕

〔貯法〕 室温保存

開封後は湿気を避けて保存すること。

〔使用期限〕 外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。
(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

〔注〕 注意—医師等の処方せんにより使用すること

| | |
|-------|------------------|
| 承認番号 | 20900AMZ00603000 |
| 薬価収載 | 1997年12月 |
| 販売開始 | 1997年12月 |
| 効能追加 | 2007年1月 |
| 再審査結果 | 2008年2月 |
| 国際誕生 | 1997年10月 |

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. アタザナビル硫酸塩を投与中の患者
〔「相互作用」の項参照〕

【組成・性状】

1. 組成

本剤は、1錠中にラベプラゾールナトリウム 10 mg を含有する淡黄色のフィルムコート錠(腸溶錠)である。添加物としてエチルセルロース、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-マンニトールを含有する。

2. 製剤の性状

| 販売名 | 剤形 識別コード | 外形 | | | 性状 |
|-----------------|--------------|-------------------------------------|---|----|-----|
| | | 表 | 裏 | 側面 | |
| パリエット 錠 10mg | フィルム コート錠 | | | | 淡黄色 |
| | Ⓢパリエット10 | 直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 6.7 132 3.6 | | | |

【効能・効果】

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群

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

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤の投与が胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認のうえ投与すること(胃 MALT リンパ腫、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助を除く)。
- (2) 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。
- (3) 特発性血小板減少性紫斑病において、重篤な出血のリスクが予測される場合には、他の適切な治療法を考慮すること。
- (4) 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。

【用法・用量】

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

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 日 1 回 10 mg を経口投与するが、病状により 1 日 1 回 20

mg を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

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 日 1 回 10 mg を経口投与するが、病状により 1 日 1 回 20 mg を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。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 日 1 回 10 mg を経口投与する。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10 mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg (力価) 及びクラリスロマイシンとして 1 回 200 mg (力価) の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400 mg (力価) 1 日 2 回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 3 剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10 mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg (力価) 及びメトロニダゾールとして 1 回 250 mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

本剤の投与にあたっては、病状が著しい場合及び再発性・難治性の場合に 1 日 1 回 20 mg を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は除く)。

【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
〔肝硬変患者で肝性脳症の報告がある。〕
- (3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 治療にあたっては経過を十分に観察し、病状に応じた治療上必要最小限の使用にとどめること。
- (2) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍については、長期の使用経験が十分でないので、維持療法には用いないことが望ましい。
- (3) 逆流性食道炎の維持療法については、再発・再燃を繰り返す患者に対し行うこととし、本来、維持療法の必要のない患者に行うことのないよう留意すること。また、食事制限、アルコール摂取制限等の生活習慣の改善が図られ、寛解状態が長期にわたり継続する場合には休薬を考慮すること。なお、維持療

法中は定期的に内視鏡検査を実施するなど観察を十分に行うことが望ましい。

(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

本剤の代謝には肝代謝酵素チトクローム P450 2C19 (CYP2C19) 及び 3A4 (CYP3A4) の関与が認められている。(「薬物動態」の項参照)

また、本剤の胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を促進又は抑制することがある。

(1)併用禁忌 (併用しないこと)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|-------------------|-----------------------|--|
| アタザナビル硫酸塩 (レイアタツ) | アタザナビルの作用が減弱するおそれがある。 | 本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内 pH が上昇し、アタザナビルの溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下するおそれがある。 |

(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。 | |

4. 副作用

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群

総症例 6,819 例中、309 例 (4.53%) の副作用 (臨床検査値異常を含む) が報告されている。(再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法を除く再審査終了時) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

国内で行われた試験 (ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 3 剤投与) では、508 例中、205 例 (40.35%) に副作用が認められている。また、プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの 3 剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。(承認時) 胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病又は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

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はメトロニダゾールの 3 剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない (承認時)。

なお、以下の副作用において「頻度不明」は自発報告で認められたものである。

(1)重大な副作用

1)ショック、アナフィラキシー様症状 ショック (頻度不明)、アナフィラキシー様症状 (頻度不

明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

2)汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、溶血性貧血 汎血球減少 (頻度不明)、無顆粒球症 (頻度不明)、血小板減少 (0.1~5%未満)、溶血性貧血 (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

3)劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 劇症肝炎 (頻度不明)、肝機能障害 (0.1~5%未満)、黄疸 (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

4)間質性肺炎 間質性肺炎 (0.1%未満) があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常 (捻唸音) 等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

5)中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) (頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明)、多形紅斑等 (頻度不明) の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

6)急性腎不全、間質性腎炎 急性腎不全 (頻度不明)、間質性腎炎 (頻度不明) があらわれることがあるので、腎機能検査 (BUN、クレアチニン等) に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

7)低ナトリウム血症 低ナトリウム血症 (頻度不明) があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

8)横紋筋融解症 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症 (頻度不明) があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

(2)重大な副作用 (類薬)

類薬 (オメプラゾール) で以下の副作用が報告されている。

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

2)血管浮腫、気管支痙攣 血管浮腫、気管支痙攣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)錯乱状態 せん妄、異常行動、失見当識、幻覚、不安、焦燥、攻撃性等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

(3)その他の副作用

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群

| | 0.1~5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|--------------------|--|---------------------------------------|--|
| 過敏症 ^{注1)} | 発疹、痒痒感 | 蕁麻疹 | |
| 血液 ^{注2)} | 白血球減少、白血球増加、好中球増多 | 赤血球減少、好酸球増多、リンパ球減少、貧血 | |
| 肝臓 ^{注3)} | AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、 γ -GTP、LDHの上昇 | 総ビリルビンの上昇 | |
| 循環器 | | 血圧上昇、動悸 | |
| 消化器 | 便秘、下痢、腹部膨満感、嘔気 | 下腹部痛、苦味、口内炎、カンジダ症、胃もたれ、口渇、食欲不振 | 舌炎、嘔吐 |
| 精神神経系 | 頭痛 | めまい、ふらつき、眠気、四肢脱力、知覚鈍麻、握力低下、口のもつれ、失見当識 | せん妄、昏睡 |
| その他 | 総コレステロール・中性脂肪・BUNの上昇、蛋白尿 | 浮腫、けん怠感、発熱、脱毛症 | かすみ目、目のちらつき、しびれ感、CK(CPK)の上昇、関節痛、筋肉痛、高アンモニア血症、女性化乳房 |

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) 投与中は定期的に血液学的検査を行うことが望ましい。また、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注3) 投与中は定期的に血液生化学的検査を行うことが望ましい。また、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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 |
|--------------------|---------------------|----------------------|--|
| 過敏症 ^{注1)} | | 発疹 | 痒痒感、蕁麻疹 |
| 血液 ^{注2)} | | | 白血球減少、白血球増加、血小板減少、好酸球増多、リンパ球減少、リンパ球増多、好中球減少 |
| 肝臓 ^{注3)} | | AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇 | γ -GTP、Al-P、LDHの上昇 |
| 循環器 | | | 動悸、血圧上昇 |
| 消化器 | 下痢(18.1%)、軟便(10.2%) | 味覚異常、腹痛、腹部膨満感、便秘 | 嘔気、口渇、鼓腸放屁、舌炎、口内炎、口唇炎、胸やけ、腸炎、食道炎、胃部不快感、食欲不振、痔核 |
| 精神神経系 | | | 頭痛、めまい |
| その他 | | | 中性脂肪の上昇、舌のしびれ感、熱感、けん怠感、蛋白尿、手足のしびれ感、顔面浮腫、眼圧上昇、尿酸の上昇、血糖異常、勃起増強 |

表中の頻度表示は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与の成績に基づく。

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) 投与中は定期的に血液学的検査を行うことが望ましい。また、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注3) 投与中は定期的に血液生化学的検査を行うことが望ましい。また、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

[動物実験(ラット経口400 mg/kg、ウサギ静注30 mg/kg)で胎児毒性(ラットで化骨遅延、ウサギで体重の低下、化骨遅延)が報告されている。また、ラットにラベプラゾールナトリウム(25 mg/kg/日)、アモキシシリン水和物(400 mg/kg/日以上)及びクラリスロマイシン(50 mg/kg/日以上)を4週間併用投与した試験で、雌で栄養状態の悪化が認められている。]

(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

(1) 服用時

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

(2) 薬剤交付時

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

9. その他の注意

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

(2) 動物実験(ラット経口投与25 mg/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こと。

(3) 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。

(4) 国内において、逆流性食道炎患者に対する長期の維持療法における安全性は確立されていない(国内において6ヵ月を超える使用経験はないが、海外においては1年を超える長期の使用経験がある)。

(5) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意: ラベプラゾールナトリウム等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼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。

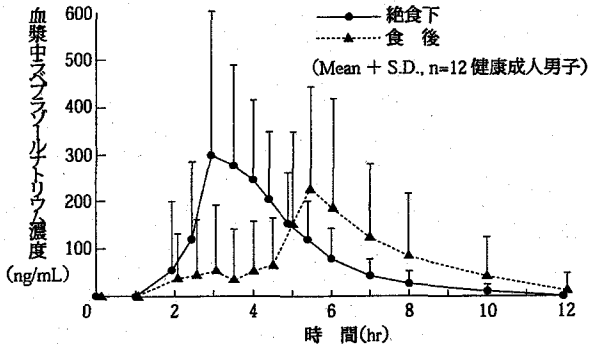
(6) ラットに類薬であるランソプラゾール(50 mg/kg/日)、アモキシシリン水和物(500 mg/kg/日)及びクラリスロマイシン(160 mg/kg/日)を併用投与した試験で、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) ラベプラゾールナトリウム単剤投与

健康成人男子に 20 mg 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。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)



ラベプラゾールナトリウム 20 mg の摂食下及び絶食下投与時の血漿中濃度

食事効果試験時の薬物動態パラメータ (Mean±S.D., n=12)

| 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 |

また、健康成人男子に 10 mg、20 mg を絶食下で単回経口投与した時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単回経口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 (Mean±S.D., n=6)

| 投与量 | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (hr) | AUC (ng·hr/mL) | t _{1/2} (hr) |
|-------|--------------------------|-----------------------|----------------|-----------------------|
| 10 mg | 247±24 | 3.8±0.5 | 440±24 | 0.85±0.04 |
| 20 mg | 406±64 | 3.1±0.2 | 809±186 | 1.02±0.16 |

(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 20 mg^(a)、アモキシシリン水和物 750 mg (力価)、及びクラリスロマイシン 400 mg (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 (Mean±S.D.)

| | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (hr) | AUC ₀₋₁₂ (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 |

※肝代謝酵素チトクローム P450 2C19 遺伝子型

EM; extensive metabolizer PM; poor metabolizer

注) 承認用法・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 10 mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg (力価) 及びクラリスロマイシンとして 1 回 200 mg (力価) の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400 mg (力価) 1 日 2 回を上限とする。」である。

2. 代謝

健康成人男子に 10 mg、20 mg 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)

3. 尿中排泄

健康成人男子に 20 mg 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)

4. 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)

【臨床成績】

1. 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

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と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。

また、H₂ 受容体拮抗剤抵抗性の逆流性食道炎を対象とした 24 週間の維持療法 (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。 (6~14)

2. 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

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。 (15)

| 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 10 mg アモキシシリン水和物 750 mg (力価) クラリスロマイシン 200 mg (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 10 mg アモキシシリン水和物 750 mg (力価) クラリスロマイシン 400 mg (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^(a) 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・用量とは異なる (【用法・用量】の項参照)。

ラベプラゾールナトリウムとして 1 回 20 mg、アモキシシリン水和物として 1 回 1000 mg (力価) 及びクラリスロマイシンとして 1 回 500 mg (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。 (16)

【薬効薬理】

1. 作用機序

本剤は酸分泌細胞の酸性領域で活性体(スルフェニアミド体)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。

2. ヒトでの作用

(1)胃酸分泌抑制作用

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投与と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。(17)(18)

(2)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10mg投与、1日1回20mg投与とともに著明な上昇作用を示し、投与4日目の24時間中にpH4あるいはpH3以上を示す時間の割合は1日1回10mg投与で73%、80%、1日1回20mg投与で78%、83%である。(19)

3. 動物での作用

(1)H⁺, K⁺-ATPase阻害作用 (in vitro)

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。(20)(21)

(2)胃酸分泌抑制作用

1)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 (in vitro)。(22)
2)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)(24)
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。(25)

(3)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、システアミン及び塩酸-エタノール)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。(26)

4. ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用

(1)ヘリコバクター・ピロリ感染動物モデルにおける除菌効果
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。

(2)ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用の機序

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。

【有効成分に関する理化学的知見】

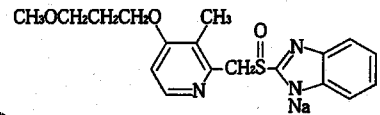
一般名: ラベプラゾールナトリウム (Sodium Rabeprazole)

化学名: (±)-sodium 2-[(4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazole

分子式: C₁₈H₂₀N₃O₃SNa

分子量: 381.43

構造式:



物理化学的性状:

ラベプラゾールナトリウムは白色〜微黄白色の粉末で、においはない。

本品は水又はメタノールに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)又は酢酸エチルに溶けやすく、ジエチルエーテル又はヘキサンにほとんど溶けない。

本品の水溶液(1→20)は旋光性を示さない。

本品は吸湿性である。

融点: 225°C (分解)

分配係数: 約214 (pH 7.0、水-1-オクタノール系)

【包装】

パリエット錠 10mg …100錠(PTP・バラ)・140錠(PTP14T×10)
280錠(PTP14T×20)・500錠(PTP)
700錠(PTP14T×50)

【主要文献】

文献請求番号

- ① Yasuda, S., et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 32, 466 (1994) PRT-0081
- ② 大西明弘ら: G. I. Res., 1, 667 (1993) PRT-0086
- ③ Yasuda, S., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 58, 143 (1995) PRT-0154
- ④ Ishizaki, T., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 58, 155 (1995) PRT-0155
- ⑤ Ishizaki, T., et al.: Aliment. Pharmacol. Ther., 13 (Suppl. 3), 27 (1999) PRT-0212
- ⑥ 中澤三郎ら: Modern Physician, 14, 38 (1994) PRT-0090
- ⑦ 本村明ら: Modern Physician, 14, 23 (1994) PRT-0105
- ⑧ 篠村恭久ら: Modern Physician, 14, 69 (1994) PRT-0095
- ⑨ 八尾恒良ら: Modern Physician, 14, 85 (1994) PRT-0094
- ⑩ 中川充文ら: Modern Physician, 14, 100 (1994) PRT-0096
- ⑪ 吉田豊ら: Modern Physician, 14, 108 (1994) PRT-0097
- ⑫ 中野哲ら: Modern Physician, 14, 116 (1994) PRT-0100
- ⑬ 谷内昭ら: Modern Physician, 14, 124 (1994) PRT-0099
- ⑭ 吉田豊ら: Modern Physician, 14, 137 (1994) PRT-0098
- ⑮ Kuwayama, H., et al.: Aliment. Pharmacol. Ther., 25, 105 (2007) PRT-0531
- ⑯ Isomoto, H., et al.: Aliment. Pharmacol. Ther., 18, 101 (2003) PRT-0340
- ⑰ 岩崎有良ら: 薬理と治療, 27, 705 (1999) PRT-0205
- ⑱ 井上正規ら: 内科宝函, 41, 143 (1994) PRT-0107
- ⑲ Hongo, M., et al.: Tohoku J. Exp. Med., 186, 43 (1998) PRT-0201
- ⑳ 藤崎秀明ら: 日本薬理学雑誌, 102, 389 (1993) PRT-0035
- ㉑ Morii, M., et al.: Biochem. Pharmacol., 39, 661 (1990) PRT-0136
- ㉒ Fujisaki, H., et al.: Biochem. Pharmacol., 42, 321 (1991) PRT-0036
- ㉓ Fujisaki, H., et al.: Drug Invest., 3, 328 (1991) PRT-0039
- ㉔ 村上学ら: G. I. Research, 1, 493 (1993) PRT-0038
- ㉕ 河合隆ら: G. I. Research, 1, 274 (1993) PRT-0043
- ㉖ 村上学ら: G. I. Research, 1, 497 (1993) PRT-0128

【文献請求先】

エーザイ株式会社 安全管理部 FAX 03(3811)2710

【商品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 お客様ホットライン ☎0120(419)497

(4) アモキシシリン水和物
添付文書案

※※20●●年●月改訂(●●●) (第1●版)

※200●年●月改訂(●●●)

貯法：室温保存(湿気を避けること。)

使用期限：3年(包装に表示の使用期限内に使用すること。)

合成ペニシリン製剤

※**処方せん医薬品**

日本標準商品分類番号
876131

パセトシン®カプセル125 パセトシン®カプセル250

PASETOCIN® Capsules

アモキシシリン水和物カプセル

*注意-医師等の処方せんにより使用すること

| | 125mgカプセル | 250mgカプセル |
|-------|------------------------|---------------|
| 承認番号 | 21900AMX01777 | 21900AMX01778 |
| 薬価収載 | 2008年6月 | 2008年6月 |
| 販売開始 | 1975年 1月 | 1975年 1月 |
| 再審査結果 | 2009年 3月 | |
| 再評価結果 | 2004年 9月 | |
| 効能追加 | 梅毒：1979年9月 | |
| | ヘリコバクター・ピロリ感染症：2000年9月 | |

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者
- 2) 伝染性単核症のある患者[発疹の発現頻度を高めるおそれがある。]

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

本剤の成分又はペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

| 品名 | パセトシンカプセル125 | パセトシンカプセル250 |
|------|--|------------------------------|
| 有効成分 | 1カプセル中目局アモキシシリン水和物*125mg(力価) | 1カプセル中目局アモキシシリン水和物*250mg(力価) |
| 添加物 | 目局ステアリン酸マグネシウム カプセル本体に青色1号、目局ラウリル硫酸ナトリウム、目局酸化チタン、目局ゼラチン含有 | |

*旧薬局方における日本名：目局アモキシシリン

2. 製剤の性状

| 品名 | 色・号数 | 識別記号 |
|--------------|-----------------------|---------------------------|
| パセトシンカプセル125 | キャップ淡青色、ボディ白色の3号硬カプセル | KH806 (カプセル、PTPシートに表示) |
| パセトシンカプセル250 | キャップ淡青色、ボディ白色の2号硬カプセル | KH807 (カプセル、PTPシートに表示) |

※※【効能・効果】

<適応菌種>

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、ヘリコバクター・ピロリ、梅毒トレポネーマ

<適応症>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、乳腺炎、骨髄炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、慢性症)、精巣上体炎(副睾丸炎)、淋菌感染症、梅毒、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、涙囊炎、麦粒腫、中耳炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、猩紅熱、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におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

※※ <効能・効果に関連する使用上の注意>

- 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おいて、重篤な出血のリスクが予測される場合には、他の適切な治療法を考慮すること。
- 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。

【用法・用量】

【ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症】

アモキシシリン水和物として、通常成人1回250mg(力価)を1日3~4回経口投与する。小児は1日20~40mg(力価)/kgを3~4回に分経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

【ヘリコバクター・ピロリ感染症】

※※●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用の場合

通常、成人にはアモキシシリン水和物として1回750mg(力価)、クラリスロマイシンとして1回200mg(力価)及びプロトンポンプインヒビターの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。

●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用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

通常、成人にはアモキシシリン水和物として1回750mg(力価)、メトロニダゾールとして1回250mg及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

2) 高度の腎障害のある患者には、投与量を減らすか、投与間隔をあけて投与するなど慎重に投与すること。[「慎重投与」の項参照]

※※3) 本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる場合、プロトンポンプインヒビターはランソプラゾールとして1回30mg、オメプラゾールとして1回20mg又はラベプラゾールナトリウムとして1回10mgのいずれか1剤を選択する。

【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) セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者
- 3) 高度の腎障害のある患者[高い血中濃度が持続することがある。]
- 4) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
- 5) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者[ビタミンK欠乏症状があらわれることがある。]

2. 重要な基本的注意

- 1) ショックがあらわれることがあるので、十分な問診を行うこと。
- 2) 本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる際には、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事項を必ず確認す

ること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|------------|--|---|
| ワルファリンカリウム | ワルファリンカリウムの作用が増強されるおそれがある。ただし、本剤に関する症例報告はない。 | 腸内細菌によるビタミンKの産生を抑制することがある。 |
| 経口避妊薬 | 経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。 | 腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。 |

4. 副作用

[ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症]

カプセル、細粒による承認時及び1977年12月までの副作用頻度調査において、19,052例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は997例(発現率5.2%)で、1,245件であった。主な副作用は胃腸障害898件(4.7%)、発疹等の皮膚症状281件(1.5%)、口内炎・舌炎等15件(0.08%)等であった。

※※ [ヘリコバクター・ピロリ感染症]

○胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合

承認時までに国内で行われた試験では430例中217例(50.5%)に、市販後の使用成績調査では3,491例中318例(9.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。また、外国で行われた試験では548例中179例(32.7%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。(再審査終了時)

●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びオメプラゾール併用の場合

承認時及び市販後臨床試験では513例中273例(53.2%)に、市販後の高齢者に対する特定使用成績調査では473例中40例(8.5%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。(再審査終了時)

●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合

承認時までに国内で行われた試験では508例中205例(40.4%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

●アモキシシリン水和物、メトロニダゾール及びプロトンポンプインヒビター併用の場合

承認時までに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。

○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におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

承認時までに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。

1) 重大な副作用

- (1) ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、めまい、便意、耳鳴、発汗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。
- (2) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、急性汎発性発疹性膿疱症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、頭痛、関節痛、皮膚や粘膜の紅斑・水疱、膿疱、皮膚の緊張感・灼熱感・疼痛等の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) 重篤な顆粒球減少があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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) 黄疸又はAST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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) 急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、

定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- (6) 偽膜性大腸炎、出血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。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し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

[ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症]

下記のような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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。

| | 0.1~5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|---------|-----------------------|-----------|--|
| 過敏症 | 発疹 | 痒疹、発熱 | |
| 血液 | | 好酸球増多 | |
| 消化器 | 食欲不振、下痢、悪心・嘔吐、腹痛、消化不良 | | |
| 菌交代症 | | 口内炎、カンジダ症 | |
| ビタミン欠乏症 | | | ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビ血症、出血傾向等)、ビタミンB欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等) |
| その他 | | 頭痛、めまい、耳鳴 | 梅毒患者の場合: ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応(発熱、全身倦怠感、頭痛等の発現、病変部の悪化) |

[ヘリコバクター・ピロリ感染症]

下記のような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適切な処置を行うこと。

なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。

| | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 |
|-------|--------------------------|-------------------------------------|--|
| 過敏症 | | 発疹 | 痒疹 |
| 精神神経系 | | | 頭痛、しびれ感、めまい、眠気、不眠、うつ状態 |
| 消化器 | 下痢(15.5%)、便秘(13.5%)、味覚異常 | 腹痛、腹部膨満感、口内炎、便秘、食道炎 | 口渇、悪心、舌炎、胃食道逆流、胸やけ、十二指腸炎、嘔吐、痔核、食欲不振 |
| 血液* | | 好中球減少、好酸球増多 | 貧血、白血球増多、血小板減少 |
| 肝臓* | | AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇 | ALP上昇、ビリルビン上昇 |
| その他 | | 尿蛋白陽性、トリグリセライド上昇、総コレステロール上昇・低下 | 尿糖陽性、尿酸上昇、倦怠感、熱感、動悸、発熱、QT延長、カンジダ症、浮腫、血圧上昇、霧視 |

※※発現頻度は、胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用除菌治療の承認時までの成績に基づいている。

*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するなど適切な処置を行うこと。

なお、胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるクラリスロマイシン及びランソプラゾールとの併用の場合において、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(13.7%)、味覚異常(9.9%) | 悪心、口内炎、舌炎 |
| その他 | | 頭痛、めまい、膣モニリア症 |

5. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- 1) 高齢者では生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。
- 2) 高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、膈帯血、羊水へ移行することが報告されている。なお、動物試験(ラット)において、アモキシシリン水和物(500mg/kg/日)、クラリスロマイシン(160mg/kg/日)及びランソプラゾール(50mg/kg/日)を併用投与すると、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。また、ラットにアモキシシリン水和物(400mg/kg/日以上)、クラリスロマイシン(50mg/kg/日以上)及びラベプラゾールナトリウム(25mg/kg/日)を4週間併用投与した試験で、雌で栄養状態の悪化が認められている。]

2) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせることが望ましい。[母乳中へ移行することが報告されている。] (「薬物動態」の項参照)

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

9. その他の注意

1) ラットにアモキシシリン水和物(2000mg/kg/日)、ランソプラゾール(15mg/kg/日以上)を4週間併用経口投与した試験、及びイヌにアモキシシリン水和物(500mg/kg/日)、ランソプラゾール(100mg/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。

2) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意

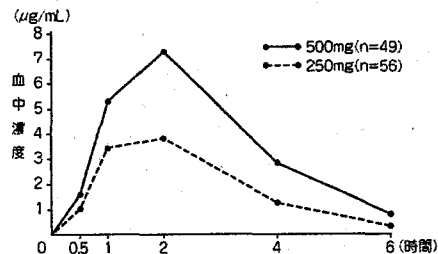
ランソプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼吸試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼吸試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週間以降の時点で実施することが望ましい。

【薬物動態】

<アモキシシリン水和物単剤投与時>

1. 吸収¹⁾

健康人にアモキシシリン水和物250mg(力価)及び500mg(力価)を経口投与した場合の血中濃度の推移は下図のとおりである。



2. 分布

● 体組織への分布 (参考: ラットでのデータ)²⁾

アモキシシリン水和物 t 100mg/kg(力価)をラットに経口投与した場合、1時間後の体組織への分布は肝臓>腎臓>血清>脾臓>肺>心臓の順であった。

● 移行性

| | |
|------------------------------|---|
| 母乳中への移行性 ³⁾⁴⁾ | 授乳婦にアモキシシリン水和物500mg(力価)単回投与後の母乳中移行は投与2~6時間後でtrace~0.6µg/mLであった。 |
| その他の組織への移行性 ^{3)~6)} | 喀痰、胆汁中、骨髄内、膈帯血、羊水へ移行する。 |

● 蛋白結合率 (in vitro)⁷⁾

16~25% (ヒト血清)

3. 代謝²⁾

健康人5名にアモキシシリン水和物500mg(力価)を経口投与した場合、尿中代謝物としてペニシロ酸 (penicilloic acid) が24時間までに20.7%排泄された。

4. 排泄¹⁾

健康人にアモキシシリン水和物250mg(力価)及び500mg(力価)を経口投与した場合、6時間までに未変化体が、250mg投与で52.9%(31名の平均値)、500mg(力価)投与で46.2%(25名の平均値)尿中に排泄された。

<クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用時>

● アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合

健康人6名にアモキシシリン水和物として1回1000mg(力価)註1)、クラリスロマイシンとして1回400mg(力価)及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を同時に経口投与(絶食下)した場合、アモキシシリン水和物の薬物動態パラメータは下表のとおりである。

| Cmax (µg/mL) | Tmax (hr) | T1/2 (hr) | AUC (µg·hr/mL) |
|--------------|-----------|-----------|----------------|
| 10.05±1.62 | 1.67±0.52 | 1.0±0.2 | 29.04±7.15 |

Mean±S.D.

なお、3剤併用時の3剤各々の血中濃度は単剤投与時の血中濃度とほぼ同様の推移を示す。

また、健康人7名に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とき、薬物動態に変化は認められていない。

注1)アモキシシリン水和物としての承認用量は1回750mg(力価)であり、承認用量と異なる(「用法・用量」の項参照)。

● アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びオメプラゾール併用の場合

健康人にアモキシシリン水和物として1回750mg(力価)、クラリスロマイシンとして1回400mg(力価)及びオメプラゾールとして1回20mgの3剤を同時に1日2回7日間反復経口投与した場合、最終投与後のアモキシシリン水和物の薬物動態パラメータは下表のとおりである。

| Cmax (µg/mL) | Tmax (hr) | T1/2 (hr) | AUC _{0~∞} (µg·hr/mL) |
|-------------------|-----------|------------|-------------------------------|
| 5.6878 ±1.7574 | 4.2±1.1 | 1.15±0.14* | 27.069±10.002* |

n=11, mean±S.D., *: n=3

● アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合

健康人にアモキシシリン水和物として1回750mg(力価)、クラリスロマイシンとして1回400mg(力価)及びラベプラゾールナトリウムとして1回20mgを1日2回7日間反復経口投与した場合、アモキシシリン水和物の薬物動態パラメータは下表のとおりである。ただし、投与第1日目及び第7日目は1日1回朝経口投与(絶食下)とした(計12回)。

| Cmax (µg/mL) | Tmax (hr) | T1/2 (hr) | AUC _{0~12} (µg·hr/mL) |
|--------------|-----------|------------|--------------------------------|
| 9.86±2.79 | 1.63±0.37 | 1.09±0.19* | 25.82±5.41* |

n=19, mean±S.D., *: n=16

【臨床成績】

【ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症】

1,335例の一般臨床試験（カプセル、細粒）における成績概要は次のとおりである。また、3種の二重盲検比較試験においても本剤の有用性が認められている。⁸⁾

| 疾患名 | 有効率 | |
|---------------------------------|---------------|---------------|
| | 有効以上(%) | やや有効以上(%) |
| 表在性皮膚感染症〔毛のう炎、膿痂疹〕 | 23/35(65.7) | 34/35(97.1) |
| 深在性皮膚感染症〔癰、よう、蜂窩織炎、癰疽、耳癰、鼻癰〕 | 52/68(76.5) | 59/68(86.8) |
| リンパ管・リンパ節炎〔リンパ節炎〕 | 8/9(88.9) | 8/9(88.9) |
| 慢性膿皮症〔膿皮症、癰瘡、膿瘍、感染粉瘤〕 | 19/29(65.5) | 25/29(86.2) |
| 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染〔創傷および手術後の二次感染〕 | 11/20(55.0) | 15/20(75.0) |
| びらん・潰瘍の二次感染〔褥瘡〕 | 3/7(42.9) | 5/7(71.4) |
| 乳腺炎 | 7/10(70.0) | 8/10(80.0) |
| 骨髄炎 | 6/9(66.7) | 6/9(66.7) |
| 咽頭・喉頭炎〔咽頭炎〕 | 9/10(90/0) | 9/10(90.0) |
| 扁桃炎 | 80/95(84.2) | 82/95(86.3) |
| 急性気管支炎、慢性呼吸器病変の二次感染〔気管支炎〕 | 34/44(77.3) | 38/44(86.4) |
| 肺炎 | 58/68(85.3) | 61/68(89.7) |
| 膀胱炎 | 215/270(79.6) | 217/270(80.4) |
| 腎盂腎炎〔腎盂腎炎、腎盂炎〕 | 41/63(65.1) | 43/63(68.3) |
| 前立腺炎〔急性症、慢性症〕 | 16/19(84.2) | 16/19(84.2) |
| 精巣上体炎〔副睾炎〕 | 2/2(-) | 2/2(-) |
| 淋菌感染症〔淋疾〕 | 59/68(86.8) | 59/68(86.8) |
| 子宮内感染 | 27/35(77.1) | 27/35(77.1) |
| 子宮付属器炎 | 31/38(81.6) | 32/38(84.2) |
| 子宮旁結合織炎 | 2/4(-) | 2/4(-) |
| 涙囊炎 | 2/4(-) | 4/4(-) |
| 麦粒腫 | 20/32(62.5) | 26/32(81.3) |
| 中耳炎 | 44/54(81.5) | 45/54(83.3) |
| 歯周組織炎〔歯齦膿瘍、歯槽骨炎〕 | 11/14(78.6) | 11/14(78.6) |
| 歯冠周囲炎〔智歯周囲炎〕 | 9/14(64.3) | 12/14(85.7) |
| 顎炎〔急性顎炎、顎骨周囲炎〕 | 12/18(66.7) | 16/18(88.9) |
| 猩紅熱 | 42/43(97.7) | 43/43(100) |

【ヘリコバクター・ピロリ感染症】

●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍・十二指腸潰瘍の患者を対象とした除菌の臨床試験における除菌率は下表のとおりである。

*培養法及び組織診断法の結果がいずれも陰性

胃潰瘍・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 | |
|--|------|------------------|------------------|
| | | 胃潰瘍 | 十二指腸潰瘍 |
| 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) ランソプラゾール 30mg | 2回/日 | 87.5% (84/96) | 91.1% (82/90) |
| 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) ランソプラゾール 30mg | 2回/日 | 89.2% (83/93) | 83.7% (82/98) |

除菌率は基本解析対象集団を対象とした。()内は例数。

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²⁾においても、同程度の成績が認められている。

注2)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(「用法・用量」の項参照)。

米国：アモキシシリン水和物として1回1000mg(力価)、クラリスロマイシンとして1回500mg(力価)及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を1日2回、10日間又は14日間経口投与

英国：アモキシシリン水和物として1回1000mg(力価)、クラリスロマイシンとして1回250mg(力価)及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を1日2回、7日間経口投与

●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びオメプラゾール併用の場合

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍・十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の臨床試験における除菌率は下表のとおりである。

胃潰瘍・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 | |
|---|------|------------------|------------------|
| | | 胃潰瘍 | 十二指腸潰瘍 |
| 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) オメプラゾール 20mg | 2回/日 | 75.9% (44/58) | 81.8% (45/55) |

()内は例数。

なお、海外において、活動期又は癒痕期の十二指腸潰瘍患者、活動期の胃潰瘍患者を対象とした試験³⁾においても、同程度の成績が得られている。

注3)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(「用法・用量」の項参照)。

アモキシシリン水和物として1回1000mg(力価)、クラリスロマイシンとして1回500mg(力価)及びオメプラゾールとして1回20mgの3剤を1日2回、7日間経口投与

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍・十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の市販後臨床試験における除菌率は下表のとおりである。

胃潰瘍・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 | |
|---|------|------------------|------------------|
| | | 胃潰瘍 | 十二指腸潰瘍 |
| 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) オメプラゾール 20mg | 2回/日 | 86.3% (63/73) | 75.7% (53/70) |
| 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) オメプラゾール 20mg | 2回/日 | 77.1% (54/70) | 82.7% (62/75) |

()内は例数。

●アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍・十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の臨床試験における除菌率は下表のとおりである。

胃潰瘍・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 | |
|--|------|------------------|------------------|
| | | 胃潰瘍 | 十二指腸潰瘍 |
| 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) ラベプラゾールナトリウム 10mg | 2回/日 | 87.7% (57/65) | 83.3% (45/54) |
| 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) ラベプラゾールナトリウム 10mg | 2回/日 | 89.7% (61/68) | 87.8% (36/41) |

()内は例数。

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⁴⁾においても、同程度の成績が得られている。

注4)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・用量とは異なる(「用法・用量」の項参照)。

アモキシシリン水和物として1回1000mg(力価)、クラリスロマイシンとして1回500mg(力価)及びラベプラゾールナトリウムとして1回20mgの3剤を1日2回、7日間経口投与

【薬効薬理】

1. 抗菌作用^{9)~11)}

- 1) グラム陽性菌及びグラム陰性菌に広い抗菌作用を示し、特にブドウ球菌属、レンサ球菌属、大腸菌、インフルエンザ菌等に強い抗菌力を示す。また、抗トレポネマ作用も認められている。
- 2) 作用は殺菌的であり、殺菌作用はアンピシリン水和物より強い。
- 3) ヘリコバクター・ピロリに対する作用
 - (1) 殺菌的な抗菌作用を示す。
 - (2) アモキシシリン水和物とクラリスロマイシンとの併用における抗菌力には、相乗又は相加作用が認められ、いずれの菌株においても拮抗作用は認められていない。

2. 作用機序

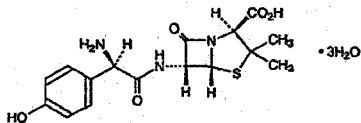
細菌の細胞壁の合成を阻害する。

3. ヘリコバクター・ピロリ感染症に対するアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビターの3剤療法

- 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)。
- 2) プロトンポンプインヒビターの強力な胃酸分泌抑制作用により胃内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が高まると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アモキシシリン水和物 Amoxicillin Hydrate
化学名：(2*S*, 5*R*, 6*R*) -6- [(2*R*)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl) acetylamino] -3, 3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3. 2. 0] h
eptane-2-carboxylic acid trihydrate
略名：AMPC
分子式：C₁₆H₁₉N₃O₅S · 3H₂O=419.45
化学構造式：



性状：白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。
溶解性：水又はメタノールに溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。

【包装】

パセトシンカプセル125：[PTP] 100カプセル(10カプセル×10)
パセトシンカプセル250：[PTP] 100カプセル(10カプセル×10)

【主要文献及び文献請求先】

| 〈主要文献〉 | 〈文献請求No.〉 |
|--|-----------|
| 1) Miki F. : an International Symposium on Amoxycillin (London 1973) | 001-996 |
| 2) 村川武雄, 他 : Chemotherapy, 21, (8), 1399, (1973) | 000-222 |
| 3) 青河寛次, 他 : Chemotherapy, 21, (8), 1780, (1973) | 013-106 |
| 4) 古谷 博, 他 : Chemotherapy, 21, (8), 1752, (1973) | 013-075 |
| 5) 金沢 裕, 他 : Chemotherapy, 21, (8), 1482, (1973) | 000-192 |
| 6) 近藤 茂, 他 : Chemotherapy, 21, (8), 1638, (1973) | 000-190 |
| 7) 佐藤 清, 他 : Chemotherapy, 21, (8), 1383, (1973) | 000-224 |
| 8) Chemotherapy, 21, (8), (1973)を中心に集計 | |
| 9) 中沢昭三, 他 : Chemotherapy, 21, (8), 1375, (1973) | 000-225 |
| 10) 小野田洋一, 他 : Jpn. J. Antibiotics, 30, (9), 744, (1977) | 000-151 |
| 11) 渡辺邦友, 他 : Chemotherapy, 21, (8), 1369, (1973) | 000-208 |

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

協和発酵キリン株式会社 くすり相談室
〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1
電話 03 (3282) 0069 フリーダイヤル 0120-850-150
FAX 03 (3282) 0102
受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日を除く)

製造販売元(輸入元)
協和発酵キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-6-1