

薬事・食品衛生審議会
医薬品第一部会
議事第一次第

〔審議事項〕

- 議題1 医薬品ノルspanテープ5 mg、同テープ10mg及び同テープ20mg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 医薬品ソニラス配合錠LD及び同配合錠HD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 医薬品ノルレボ錠0.75mg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4 医薬品エディロールカプセル0.5 μ g及び同カプセル0.75 μ g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5 医薬品アルタットカプセル37.5及び同カプセル75の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題6 医薬品アリクストラ皮下注5mg及び同皮下注7.5mg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

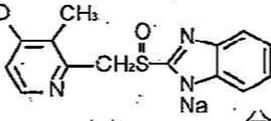
〔報告事項〕

- 議題1 医薬品パリエット錠10mg及び同錠20mgの製造販売承認事項一部変更承認について

平成22年11月26日医薬品第一部会審議品目・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 ノルspanテープ5 mg 同 テープ10 mg 同 テープ20 mg (ムンディファーマ(株))	製販 製販 製販	承認 承認 承認	<u>ブプレノルフィン</u>	非オピオイド鎮痛剤で治療困難な変形性関節症及び腰痛症に伴う慢性疼痛における鎮痛を効能・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)
2 ソニアス配合錠LD 同 配合錠HD (武田薬品工業(株))	製販 製販	承認 承認	<u>ピオグリタゾン塩酸塩</u> /グリメピリド	2型糖尿病(ただし、ピオグリタゾン塩酸塩及びグリメピリドの併用による治療が適切と判断される場合に限る)を効能・効果とする新医療用配合剤	4年	原体(ピオグリタゾン塩酸塩) 非該当 (済) 原体(グリメピリド) :劇薬 (済) 配合剤:劇薬 (予定)
3 ノルレボ錠0.75mg (株)そーせい)	製販	承認	<u>レボノルゲストレル</u>	緊急避妊の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	4年	原体:— 製剤:非該当 (予定)
4 エディロールカプセル0.5μg 同 カプセル0.75μg (中外製薬(株))	製販	承認	<u>エルデカルシトール</u>	骨粗鬆症を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	8年	原体:毒薬 (予定) 製剤:劇薬 (予定)
5 アルタットカプセル37.5 同 カプセル75 (あすか製薬(株))	製販 製販	一変 一変	<u>ロキサチジン酢酸エス</u> テル塩酸塩	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、麻酔前投薬、急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期の胃粘膜病変(びらん、出血、発赤、浮腫)の改善を効能・効果とし、小児用量を追加する新用量医薬品	4年	原体:劇薬 (済) 製剤:非該当 (済)
6 アリクストラ皮下注5mg 同 皮下注7.5mg (グラクソ・スミスクライン(株))	製販 製販	承認 承認	<u>フォンダパリヌクスナ</u> トリウム	急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の治療の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	残余 期間 (平成 27年4 月17日 まで)	原体:非該当 (済) 製剤:非該当 (予定)
<報告品目>						
7 パリエット錠10mg 同 錠20mg (エーザイ(株))	製販 製販	一変 一変	<u>ラベプラゾールナトリ</u> ウム	逆流性食道炎を効能・効果とする新用量医薬品	—	原体:非該当 (済) 製剤:非該当 (済)

様式7 (部会報道発表用)

1	販売名	パリエット錠 10mg、パリエット錠 20mg
2	一般名	ラベプラゾールナトリウム
	本質・構造式	<p>ラベプラゾールナトリウム:</p>  <p>分子式 : C₁₈H₂₀N₃O₃SNa 分子量 : 381.43</p>
3	申請者名	エーザイ株式会社
4	成分・分量	<p>①パリエット錠 10mg (1錠中にラベプラゾールナトリウム 10mg を含有)</p> <p>②パリエット錠 20mg (1錠中にラベプラゾールナトリウム 20mg を含有)</p>
5	用法・用量	<p>①パリエット錠 10mg 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群 通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして <u>1回 10 mg を 1日 1回経口投与するが、病状により 1回 20 mg を 1日 1回経口投与することができる。</u>なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8週間まで、十二指腸潰瘍では 6週間までの投与とする。</p> <p>逆流性食道炎 <u>逆流性食道炎の治療においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1回 10 mg を 1日 1回経口投与するが、病状により 1回 20 mg を 1日 1回経口投与することができる。</u>なお、通常、8週間までの投与とする。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合、<u>1回 10 mg 又は 1回 20 mg を 1日 2回、さらに 8週間経口投与することができる。</u>ただし、<u>1回 20 mg 1日 2回投与は重度の粘膜傷害を有する場合に限る。</u></p> <p>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、<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 を 1日 1回経口投与する。</u></p> <p>非びらん性胃食道逆流症 通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして <u>1回 10 mg を 1日 1回経口投与する。</u>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。</p> <p>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>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</p>

		<p>ロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mg、アモキシシリン水和物として1回750mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。</p> <p>②パリエット錠20mg 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群 通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mgを1日1回経口投与するが、病状により1回20mgを1日1回経口投与することができる。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。</p> <p><u>逆流性食道炎</u> <u>逆流性食道炎の治療においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mgを1日1回経口投与するが、病状により1回20mgを1日1回経口投与することができる。なお、通常、8週間までの投与とする。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合、1回10mg又は1回20mgを1日2回、さらに8週間経口投与することができる。ただし、1回20mg1日2回投与は重度の粘膜傷害を有する場合に限る。</u></p> <p style="text-align: right;">（下線部：追加、変更）</p>
6	効能・効果	<p>①パリエット錠10mg 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群、非びらん性胃食道逆流症 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</p> <p>②パリエット錠20mg 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群</p>
7	備考	<p>本剤は、プロトンポンプ阻害剤であり、今回、通常用法・用量のPPI治療に対し抵抗性を呈する「逆流性食道炎」の治療に関する用法及び用量の追加について製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。</p> <p>添付文書（案）を別紙として添付。</p>

別紙

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

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

【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) 注意一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	2010年6月
再審査結果	2009年12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10mg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 (腸溶錠)				淡黄色
	E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、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

〈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対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
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回10mgを1日1回経口投与するが、病状により1回20mgを1日1回経口投与することができる。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

逆流性食道炎

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

再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mgを1日1回経口投与する。

非びらん性胃食道逆流症

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mgを1日1回経口投与する。なお、通常、4週間までの投与とする。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

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

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

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群の治療において、病状が著しい場合及び再発性・難治性の場合に1回20mgを1日1回投与する

ことができる。

逆流性食道炎の治療において、病状が著しい場合及び再発性・難治性の場合に1回20mgを1日1回投与することができる(再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合は除く)。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な患者に対し1回10mg又は1回20mgを1日2回、さらに8週間投与する場合は、内視鏡検査で逆流性食道炎が治癒していないことを確認すること。なお、本剤1回20mgの1日2回投与は、内視鏡検査で重度の粘膜傷害を確認した場合に限る(〔臨床成績〕の項参照)。

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

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 グファイチニブ	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、非びらん性胃食道逆流症
承認時までの試験では、総症例1,992例中、241例(12.1%)の副作用(臨床検査値異常を含む)が報告されている。その主なものはALT(GPT)の上昇29件(1.5%)、AST(GOT)の上昇21件(1.1%)、LDH上昇18件(0.9%)であった。
製造販売後の調査・試験では、総症例7,020例中、299例(4.3%)の副作用(臨床検査値異常を含む)が報告されている。その主なものは下痢19件(0.3%)、ALP上昇19件(0.3%)、便秘16件(0.2%)であった(再審査終了時)。

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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)。

(1) 重大な副作用

- i) 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（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

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

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

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

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

(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、非びらん性胃食道逆流症

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

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

表中の頻度表示は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の成績に基づく。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満
過敏症		発疹	痒痒感、蕁麻疹
血液			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		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、倦怠感、蛋白尿、手足のしびれ感、顔面浮腫、眼圧上昇、尿酸の上昇、尿異常、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。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

〔動物実験（ラット経口400mg/kg、ウサギ静注）〕

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

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

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

(1) 服用時

本剤は腸溶錠であり、服用にあたっては、噛んだり、砕いたりせずに、のみく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5mg/kg以上を2年間経口投与した毒性試験において、雌で胃にカルチノイドの発生がみられたとの報告がある。

- (2) 動物実験(ラット経口投与25mg/kg以上)で甲状腺重量及び血中サイロキシンの増加が報告されているので、使用にあたっては甲状腺機能に注意する。

- (3) 本剤の長期投与中に良性的胃ポリープを認めたとの報告がある。

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

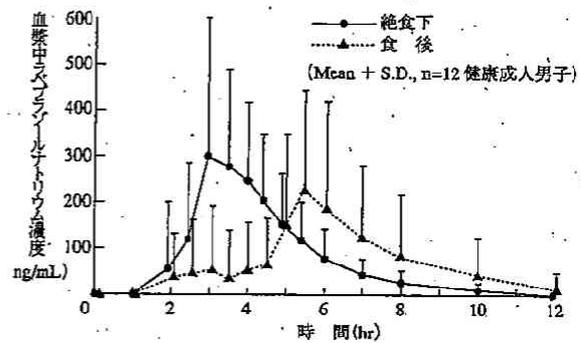
- (5) ラットに類薬であるランソプラゾール(50mg/kg/日)、アモキシシリン水和物(500mg/kg/日)及びクラリスロマイシン(160mg/kg/日)を併用投与した試験で、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。

【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20mgを絶食下又は食後に経口投与した時の各時間における平均血漿中濃度推移を下図に示す。また、絶食下、食後投与での被験者毎に算出した薬物動態パラメータの平均値を表に示す。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20mgの絶食下及び食後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10mg、20mg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.E., n=6)

投与量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
10mg	247±24	3.8±0.5	440±24	0.85±0.04
20mg	405±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20mg^(②)、アモキシシリン水和物750mg(力価)、及びクラリスロマイシン400mg(力価)を1日2回7日間(計12回)反復経口投与した時のラベプラゾールナトリウムの薬物動態パラメータは以下のとおりである。

健康成人男子における3剤併用反復投与時の血漿中ラベプラゾールナトリウムの薬物動態パラメータ (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10mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回200mg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg(力価)1日2回を上限とする。」である。

2. 代謝

健康成人男子に10mg、20mgを経口投与した時の血漿中の代謝物は、主に非酵素的な還元反応により生成したチオエーテル体であった。その他に肝代謝酵素チトクロームP450 2C19 (CYP2C19) が関与する脱メチル化反応により生成した脱メチル体、3A4 (CYP3A4) が関与するスルホン化反応により生成したスルホン体が認められた。(①③④)

3. 尿中排泄

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

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。

(4⑤)

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

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

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

* ロサンゼルス分類(改変2)による重症度

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二重盲検比較試験(投与期間:4週間)における胸やけ症状の完全消失率及び緩解率は、それぞれ43.6%(44例/101例)、55.4%(56例/101例)であった。

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(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10mg アモキシシリン水和物750mg(力価) クラリスロマイシン200mg(力価)	2回/日	87.7% (57例/65例)	83.3% (45例/54例)	85.7% (102例/119例)
ラベプラゾールナトリウム10mg アモキシシリン水和物750mg(力価) クラリスロマイシン400mg(力価)	2回/日	89.7% (61例/68例)	87.8% (36例/41例)	89.0% (97例/109例)

なお、海外で行われたヘリコバクター・ピロリ陽性の胃・十二指腸潰瘍等に対する除菌の臨床試験^⑯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20mg、アモキシシリン水和物として1回1000mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回500mg(力価)の3剤を1日2回、7日間経口投与

また、プロトンポンプインヒビター(ランソプラゾール)、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功であったヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の検討(ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの1日2回7日間経口投与)における除菌率は82%(49例/60例)と報告されている。(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投与でともに投与初日から著明な抑制作用を示し、投与1日目及び7日目の酸分泌量の減少率は1日1回10mg投与で72~76%、90~96%、1日1回20mg投与で88~89%、99%である。(⑰⑱)

(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投与で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。(⑳㉑)

(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。(㉓㉔)
- 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。(㉖㉗)

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】

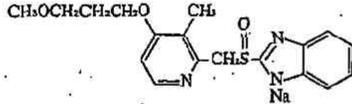
一般名：ラベプラゾールナトリウム (Sodium Rabeprazole)

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 (pH7.0、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, 1105 (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

製造販売元



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

プロトンポンプ阻害剤

パリエット[®]錠20mg Pariet[®] (案)

〈ラベプラゾールナトリウム製剤〉

【貯 法】 室温保存

アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること（含量が低下することがある）。

【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	20900AMZ00602000
薬価収載	1997年12月
販売開始	1997年12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20mg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、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20mg	フィルム コート錠 (腸溶錠)				淡黄色
	Eパリエット20	直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 7.2・163・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

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

本剤の投与が胃癒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。

【用法・用量】

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群

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

逆流性食道炎

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

できる。ただし、1回20mg 1日2回投与は重度の粘膜傷害を有する場合に限る。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- ・胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群の治療において、病状が著しい場合及び再発性・難治性の場合に1回20mgを1日1回投与することができる。
- ・逆流性食道炎の治療において、病状が著しい場合及び再発性・難治性の場合に1回20mgを1日1回投与することができる（再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合は除く）。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な患者に対し1回10mg又は1回20mgを1日2回、さらに8週間投与する場合は、内視鏡検査で逆流性食道炎が治癒していないことを確認すること。なお、本剤1回20mgの1日2回投与は、内視鏡検査で重度の粘膜傷害を確認した場合に限る（〔臨床成績〕の項参照）。

【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、病状に依り治療上必要最小限の使用にとどめること。
- (2) 本剤の投与中には、血液像や肝機能に注意し、定期的に血液学的検査・血液生化学的検査を行うことが望ましい。また、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (3) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍については、長期の使用経験は十分でないので、維持療法には用いないことが望ましい。

3. 相互作用

本剤の代謝には肝代謝酵素系チトクローム 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

承認時までの試験では、総症例1,992例中、241例(12.1%)の副作用(臨床検査値異常を含む)が報告されている。その主なものはALT(GPT)の上昇29件(1.5%)、AST(GOT)の上昇21件(1.1%)、LDHの上昇18件(0.9%)であった(承認時:パリエット錠10mgの再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法及び非びらん性胃食道逆流症の承認時に実施した試験の症例を含む)。

製造販売後の調査・試験では、総症例7,020例中、299例(4.3%)の副作用(臨床検査値異常を含む)が報告されている。その主なものは下痢19件(0.3%)、Al-Pの上昇19件(0.3%)、便秘16件(0.2%)であった(再審査終了時:パリエット錠10mgの再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法の再審査期間中に実施した製造販売後調査・試験の症例を含む)。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状 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(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部X線等の検査を実施し、本

剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

- 5) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)、多形紅斑等(頻度不明)の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 6) 急性腎不全、間質性腎炎 急性腎不全(頻度不明)、間質性腎炎(頻度不明)があらわれることがあるので、腎機能検査(BUN、クレアチニン等)に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 7) 低ナトリウム血症 低ナトリウム血症(頻度不明)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 8) 横紋筋融解症 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症(頻度不明)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

(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

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、痒痒感	蕁麻疹	
血液	白血球減少、白血球増加、好酸球増多、貧血	赤血球減少、好中球増多、リンパ球減少	
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、γ-GTP、LDHの上昇	総ビリルビンの上昇	
循環器		血圧上昇、動悸	
消化器	便秘、下痢、腹部膨満感、嘔気	腹痛、苦味、口内炎、カンジダ症、胃もたれ、口渇、食欲不振、鼓腸	舌炎、嘔吐

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛	めまい、ふらつき、眠気、四肢脱力、知覚鈍麻、握力低下、口のもつれ、失見当識	せん妄、昏睡
その他	総コレステロール・中性脂肪・BUNの上昇、蛋白尿、血中TSH増加	浮腫、倦怠感、発熱、脱毛症、しびれ感、CK(CPK)の上昇	かすみ目、目のちらつき、関節痛、筋肉痛、高アンモニア血症、女性化乳房

表中の頻度表示は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の成績に基づく。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

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

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

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

(1) 服用時

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

(2) 薬剤交付時

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

9. その他の注意

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

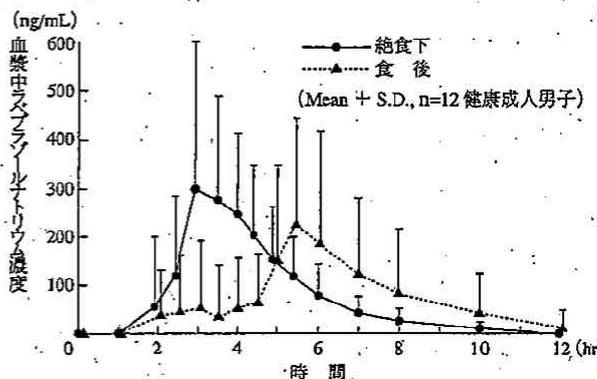
(2) 動物実験(ラット経口投与 25mg/kg 以上)で甲状腺重量及び血中サイロキシンの増加が報告されているので、使用にあたっては甲状腺機能に注意する。

(3) 本剤の長期投与中に良性的胃ポリープを認めたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

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

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

(Mean±S.D., n=12)

また、健康成人男子に 10mg、20mg 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

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

(Mean±S.E., n=6)

2. 代謝

健康成人男子に 10mg、20mg を経口投与した時の血漿中の代謝物は、主に非酵素的な還元反応により生成したテ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。

(①③④)

3. 尿中排泄

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

(③)

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。

(④⑤)

【臨床成績】

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。

通常用法・用量のプロトンポンプインヒビター治療に抵抗性^②の逆流性食道炎患者を対象とした投与8週後の内視鏡検査による治癒率は下表のとおりであった。

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

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

* ロサンゼルス分類 (改変2) による重症度

また、臨床薬理試験において胃内 pH 上昇作用が本剤 1日1回20mg 投与で1日1回10mg 投与に比べて強く、難治性潰瘍に対する本剤 1日1回20mg 投与の有用性が認められている。(⑥~⑭)

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

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 投与でともに投与初日から著明な抑制作用を示し、投与1日目及び7日目の酸分泌量の減少率は1日1回10mg 投与で72~76%、90~96%、1日1回20mg 投与で88~89%、99%である。(⑬⑭)

(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 投与で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。(⑯)

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。(⑱⑲)

(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ルサイクリックAMP刺激による胃酸分泌を抑制する (in vitro)。(⑳)

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。(㉑㉒)

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。(㉑㉒)

(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。(㉑㉒)

【有効成分に関する理化学的知見】

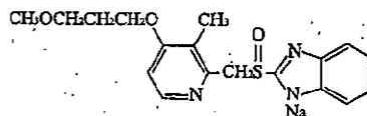
一般名：ラベプラゾールナトリウム (Sodium Rabeprazole)

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 (pH7.0、水-1-オクタノール系)

【包装】

パリエット錠20mg 100錠(PTP)・140錠(PTP14T×10)
500錠(PTP)

【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 岩崎有良ら : 薬理と治療, 27, 705 (1999) PRT-0205
 - ⑯ 井上正規ら : 内科宝函, 41, 143 (1994) PRT-0107
 - ⑰ Hongo, M., et al. : Tohoku J. Exp. Med., 186, 43 (1998) PRT-0201
 - ⑱ 藤崎秀明ら : 日本薬理学雑誌, 102, 389 (1993) PRT-0035
 - ⑲ Morii, M., et al. : Biochem. Pharmacol., 39, 661 (1990) PRT-0136
 - ⑳ Fujisaki, H., et al. : Biochem. Pharmacol., 42, 321 (1991) PRT-0036
 - ㉑ Fujisaki, H., et al. : Drug Invest., 3, 328 (1991) PRT-0039
 - ㉒ 村上学ら : G. I. Res., 1, 493 (1993) PRT-0038
 - ㉓ 河合隆ら : G. I. Res., 1, 274 (1993) PRT-0043
 - ㉔ 村上学ら : G. I. Res., 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

製造販売元



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10