

薬事・食品衛生審議会
医薬品部
議事第二次第

〔審議事項〕

- 議題1 医薬品ファムビル錠250mg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2 医薬品アーゼラ点滴静注液100mg及び同点滴静注液1000mg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及び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 医薬品アブラキサン点滴静注用100mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 医薬品フィルグラスチムBS注75 μ gシリンジ「NK」、同注150 μ gシリンジ「NK」、同注300 μ gシリンジ「NK」、フィルグラスチムBS注75 μ gシリンジ「テバ」、同注150 μ gシリンジ「テバ」及び同注300 μ gシリンジ「テバ」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OD錠30、オメプラール錠10、同錠20、オメプラゾン錠10mg、同錠20mg、オメプラゾール錠10mg「マイラン」、同錠20mg「マイラン」、パリエット錠10mg、ラベプラゾールNa塩錠10mg「オーハラ」、ネキシウムカプセル10mg、同カプセル20mg、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125、同カプセル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、クラリスロマイシン錠200mg「マイラン」、クラリスロマイシン錠200mg「タカタ」、フラジール内服錠250mg、ランサップ400及び同800ランピオンパックの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題4 医薬品ジェムザール注射用200mg、同注射用1g、ゲムシタピン点滴静注用200mg「ヤクルト」、同点滴静注用1g「ヤクルト」、ゲムシタピン点滴静注用200mg「サワイ」、同点滴静注用1g「サワイ」、ゲムシタピン点滴静注用200mg「NK」、同点滴静注用1g「NK」、ゲムシタピン点滴静注用200mg「ホスピーラ」及び同点滴静注用1g「ホスピーラ」の製造販売承認事項一部変更承認について

議題5 医薬品タキソール注射液30mg、同注射液100mg、パクリタキセル注
30mg/5mL「NK」、同注100mg/16.7mL「NK」、パクリタキセル注射液30mg「サワ
イ」、同注射液100mg「サワイ」及び同注射液150mg「サワイ」の製造販売承認事
項一部変更承認について

議題6 医薬品ロイナーゼ注用5000及び同注用10000の製造販売承認事項一部変更
承認について

議題7 医療用医薬品の承認条件の解除について

議題8 優先審査指定品目の審査結果について

〔その他〕

議題1 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において公知申請を行う
ことが適当と判断された適応外薬の事前評価について

審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
報告	(1)ジェムザール注射用200mg (2) 同 注射用1g (3)ゲムシタピン点滴静注用200mg「ヤクルト」 (4) 同 点滴静注用1g「ヤクルト」 (5)ゲムシタピン点滴静注用200mg「サワイ」 (6) 同 点滴静注用1g「サワイ」 (7)ゲムシタピン点滴静注用200mg「NK」 (8) 同 点滴静注用1g「NK」 (9)ゲムシタピン点滴静注用200mg「ホスピーラ」 (10) 同 点滴静注用1g「ホスピーラ」	(1)(2) 日本イーライリリー㈱ (3)(4) 高田製薬㈱ (5)(6) 沢井製薬㈱ (7)(8) 日本化薬㈱ (9)(10) ホスピーラ・ジャパン㈱	製販 製販 製販 製販 製販 製販 製販 製販	— 変 — 変 — 変 — 変 — 変 — 変 — 変 — 変	ゲムシタピン塩酸塩	再発又は難治性の悪性リンパ腫の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	【事前評価済公知申請】	—	原体：劇薬 製剤：劇薬
報告	(1)タキソール注射液30mg (2) 同 注射液100mg (3)パクリタキセル注30mg/5mL「NK」 (4) 同 注100mg/16.7mL「NK」 (5)パクリタキセル注射液30mg「サワイ」 (6) 同 注射液100mg「サワイ」 (7) 同 注射液150mg「サワイ」	(1)(2) プリストル・マイヤーズ㈱ (3)(4) 日本化薬㈱ (5)～(7) 沢井製薬㈱	製販 製販 製販 製販 製販 製販	— 変 — 変 — 変 — 変 — 変 — 変	パクリタキセル	再発又は難治性の胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	【事前評価済公知申請】	—	原体：毒薬 製剤：毒薬
報告	ロイナーゼ注用5000 同 注用10000	協和発酵キリン㈱	製販 製販	— 変 — 変	レ-アスバラギナーゼ	急性白血病(慢性白血病の急性転化例を含む)、悪性リンパ腫を効能・効果とする新投与経路医薬品	【事前評価済公知申請】	—	原体：劇薬 製剤：劇薬

平成25年1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	対象となる 効能・効果	用法・用量	承認条件	承認年月日
7	アブラキサン 点滴静注用 100mg	大鵬薬品工業 株式会社	パクリタキセ ル	乳癌	通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回260mg/m ² (体表面積)を30分かけて点滴静注し、少なくとも20日休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。	国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。	平成22年7月23日

薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における事前評価について

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の報告書に基づき、下記医薬品についての事前評価を行う予定。

記

① リツキサン注 10mg/mL (一般名：リツキシマブ (遺伝子組換え))

予定される適応：ウェゲナー肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎の効能・効果及び
用法・用量の追加

② ハーセプチン注射用 60、同 150 (一般名：トラスツズマブ (遺伝子組換え))

予定される適応：HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法に
対する A 法 (1 週間間隔投与) の用法・用量の追加

③ リツキサン注 10mg/mL (一般名：リツキシマブ (遺伝子組換え))

予定される適応：免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 (成人)
の効能・効果及び用法・用量の追加

④ リツキサン注 10mg/mL (一般名：リツキシマブ (遺伝子組換え))

予定される適応：免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 (小児)
の効能・効果及び用法・用量の追加

⑤ ハイカムチン注射用 1.1mg (一般名：ノギテカン塩酸塩)

予定される適応：小児悪性固形腫瘍の効能・効果及び用法・用量の追加

※ 予定される適応は、公知申請が可能と判断されたものである。

(新聞発表用)

1	販売名	アブラキサン点滴静注用 100 mg
2	一般名	バクリタキセル
3	申請者名	大鵬薬品工業株式会社
4	成分・含量	1 パイアル中 バクリタキセル 100 mg 含有
5	用法・用量	<p><u>乳癌, 胃癌には A 法を使用し, 非小細胞肺癌には B 法を使用する.</u></p> <p><u>A 法: 通常, 成人にはバクリタキセルとして, 1 日 1 回 260 mg/m²(体表面積)を 30 分かけて点滴静注し, 少なくとも 20 日間休薬する. これを 1 コースとして, 投与を繰り返す.</u></p> <p>なお, 患者の状態により適宜減量する.</p> <p><u>B 法: 通常, 成人にはバクリタキセルとして, 1 日 1 回 100 mg/m²(体表面積)を 30 分かけて点滴静注し, 少なくとも 6 日間休薬する. 週 1 回投与を 3 週間連続し, これを 1 コースとして, 投与を繰り返す.</u></p> <p>なお, 患者の状態により適宜減量する.</p>
6	効能・効果	乳癌, 胃癌, 非小細胞肺癌
7	備考	本剤は, バクリタキセルのアルブミン懸濁型注射剤であり, 今回胃癌及び非小細胞肺癌に関する効能追加について申請した.

201●年●月改訂（第●版）

貯法：遮光、室温保存

使用期限：3年（外箱及びラベルに表示の使用期限を参照のこと。）

注 意：「取扱い上の注意」の項参照

日本標準商品分類番号 87 424

	アブラキサン点滴静注用 100 mg
承認番号	22200AMX00876000
薬価収載	2010年9月
販売開始	2010年9月
効能追加	201●年●月

抗悪性腫瘍剤

特定生物由来製品、毒薬、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）

アブラキサン[®]点滴静注用 100mg

Abraxane[®] i.v. Infusion 100mg

パクリタキセル注射剤（アルブミン懸濁型）

本剤は添加物としてヒト血液由来成分を含有しており、原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理等を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することができないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。（「使用上の注意」の項参照）

【警告】

1. 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、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 骨髄抑制（主に好中球減少）等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
3. 本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読し、本剤の投与方法、適応症、薬物動態等が他のパクリタキセル製剤と異なることを理解して投与すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 重篤な骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制は用量制限毒性（Dose Limiting Toxicity）であり、感染症を伴い、重篤化する可能性がある。〕
2. 感染症を合併している患者〔骨髄抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。〕
3. 本剤又はパクリタキセル、アルブミンに対し過敏症の既往歴のある患者
4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

販売名	アブラキサン点滴静注用 100 mg
成分・含量	1バイアル中 パクリタキセル 100 mg
添加物（1バイアル中）	人血清アルブミン 800 mg
性状	用時懸濁して用いる白色ないし黄色の凍結乾燥注射剤
pH ^{※1)}	6.0～7.5
浸透圧比 ^{※1)}	約1（生理食塩液に対する比）
備考	本剤の添加物の人血清アルブミンは、ヒトの血漿（採血国：米国、採血方法：非献血）を原材料としている。

注 1) 本剤を生理食塩液 20 mL にて調製したとき。

【効能・効果】

乳癌、胃癌、非小細胞肺癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

本剤の手術の補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

乳癌、胃癌には A 法を使用し、非小細胞肺癌には B 法を使用する。

A 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日 1回 260 mg/m²（体表面積）を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 20 日間休業する。これを 1 コースとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

B 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日 1回 100 mg/m²（体表面積）を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 6 日間休業する。週 1 回投与を 3 週間連続し、これを 1 コースとして、投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 乳癌及び胃癌においては、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤の投与にあたっては下記に留意し、必要に応じ休業、減量を実施すること。
好中球数及び血小板数の変動に十分留意し、次コース投与前の臨床検査で好中球数が 1,500 /mm³ 未満又は血小板数が 100,000 /mm³ 未満であれば、骨髄機能が回復するまでは投与を延期すること。また、B法の同一コース内の投与にあたっては、投与前の臨床検査で好中球数が 500 /mm³ 未満又は血小板数が 50,000 /mm³ 未満であれば、骨髄機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後、好中球数が 7 日間以上わたって 500 /mm³ 未満となった場合、血小板数が 50,000 /mm³ 未満になった場合、発熱性好中球減少症が発現した場合、更に B 法では次コース投与開始が 7 日間以上延期となる好中球減少が発現した場合も次コースの投与量を減量すること。

また、高度（Grade 3）な末梢神経障害が発現した場合には、軽快又は回復（Grade 1 以下）するまで投与を延期し、次の投与量を減量して投与すること。

＜減量の目安＞

減量段階	A 法	B 法
通常投与量	260 mg/m ²	100 mg/m ²
1 段階減量	220 mg/m ²	75 mg/m ²
2 段階減量	180 mg/m ²	50 mg/m ²

3. 非小細胞肺癌患者において、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、選択すること。

【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) 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制が増強するおそれがある。〕
- (2) 肝障害のある患者〔代謝機能等が低下しているため、副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (3) 腎障害のある患者〔腎機能が低下しているため、副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (5) 間質性肺炎又は肺線維症のある患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 患者への説明及び人血清アルブミンについて
 - i) 〔患者への説明〕本剤の使用にあたっては、下記を患者に説明し、理解を得るよう努めること。
 - ・ 疾病の治療における本剤の必要性
 - ・ 本剤は添加物としてヒト血液由来成分を含有しているため、感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、ヒト血漿を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することができないこと
 - ii) 本剤の添加物である人血清アルブミンの原料となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-1-RNA、HIV-2-RNA 及び HAV-RNA について核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用

添付文書 (案)

しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。同様に、ヒトパルボウイルス B19-DNA についてはプールした試験血漿で NAT を実施し、 10^5 IU/mL 以下であることを確認した健康人血漿を用いている。人血清アルブミンの製造工程である、Cohn 低温エタノール分画法及び $60 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 10~11 時間の液状加熱処理は、HIV をはじめとする各種ウイルスに対し、除去・不活化効果を有することが確認されているが、本剤投与による感染症発生の可能性は否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。

iii) 添加物に使用している人血清アルブミンの現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 などのウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。

iv) 現在までに本剤の投与により変異型クローイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) などが伝播したとの報告はない。しかしながら、本剤の添加物である人血清アルブミンの製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD などの伝播のリスクを完全には排除できないので、本剤投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

(2) 骨髄抑制などの重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査 (血液検査、肝機能検査、腎機能検査等) を行うなど、患者の状態を十分に観察し、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。また、使用が長期間にわたると副作用が強くなり、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。なお、白血球減少が軽度であっても著明な好中球減少を発現する症例を認めていることから、血液検査の際には、白血球分画の測定を実施すること。また、本剤の投与にあたっては G-CSF 製剤の適切な使用に関しても考慮すること。

(3) 末梢神経障害が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状 (しびれなど) があらわれた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。使用が長期間にわたると発現頻度が高くなる傾向にあるので、投与は慎重に行うこと (「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。

(4) 重篤な過敏反応が起こることがあるので、観察を十分に行い、重篤な過敏症状 (呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等) 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。本剤投与中は頻回にバイタルサイン (血圧、脈拍数) のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

(5) 低血圧、高血圧、徐脈等が起こることがあるので、本剤投与中は頻回にバイタルサイン (血圧、脈拍数) のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。重篤な刺激伝導障害があらわれた場合には、適切な処置を行い、その後の本剤投与に際しては継続的に心電図のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

(6) 関節痛及び筋肉痛が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には鎮痛剤投与等の適切な処置を行うこと。

(7) 発熱が起こることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には感染に対する管理を十分に行い、解熱剤投与等の適切な処置を行うこと。

(8) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。

(9) 投与初期又は比較的低用量の投与でも副作用があらわれることがあるので、使用上の注意に十分注意すること。

(10) 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

3. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素 CYP2C8 及び CYP3A4 で代謝される (「薬物動態」の項参照)。

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
放射線照射	(1) パクリタキセルに胸部への放射線照射を併用した場合に、重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。	機序は不明であるが、動物試験 (マウス) でパクリタキセルによる放射線感受性増加が認められている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	(2) 骨髄抑制等を増強することがあるので、併用する場合には、患者の状態を観察しながら、本剤を減量するか又は投与間隔を延長すること。	骨髄抑制等の予想される副作用項目が重複している。
抗悪性腫瘍剤	併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	骨髄抑制等の予想される副作用が重複している。
シスプラチン	(1) 併用時、パクリタキセルをシスプラチンの後に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をシスプラチンの前に投与すること。 (2) 併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	パクリタキセルをシスプラチンの後に投与した場合、パクリタキセルのクリアランスが低下し、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。 末梢神経障害が予想される副作用として重複している。
ドキシルピシン塩酸塩	(1) 併用時、パクリタキセルをドキシルピシンの前に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をドキシルピシンの後に投与すること。 (2) 併用により心毒性が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	パクリタキセルをドキシルピシンの前に投与した場合、ドキシルピシンのクリアランスが低下し、ドキシルピシンの血中濃度が上昇する。 胆汁排泄の競合により、ドキシルピシン及びその代謝物であるドキシルピシノールの血中濃度が上昇する。
ビタミン A、アゾール系抗真菌剤 (ミコナゾール等)、マクロライド系抗生剤 (エリスロマイシン等)、ステロイド系ホルモン剤 (エチルエステルジオール等)、ジヒドロピリジン系カルシウムチャンネルブロッカー (ニフェジピン等)、シクロスポリン、ペラバミル塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、ミダゾラム、ラパチニトール塩酸塩水和物	併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	併用薬剤が CYP2C8、CYP3A4 等を阻害し、パクリタキセルの代謝が阻害され、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。

4. 副作用

<副作用概要 (効能追加時)>

胃癌の国内第 II 相試験における副作用の発現率は 100%

(55/55 例) であり、主な副作用は脱毛 (94.5%)、末梢神経障害 (92.7%)、白血球減少 (85.5%)、好中球減少 (78.2%)、関節痛 (65.5%)、筋肉痛 (63.6%)、発疹 (54.5%)、食欲不振 (52.7%)、貧血 (38.2%)、リンパ球減少 (38.2%)、悪心 (38.2%)、ALT (GPT) 上昇 (36.4%)、AST (GOT) 上昇 (34.5%)、肉内炎 (32.7%) であった。

非小細胞肺癌の国際共同第 III 相試験 (日本人 72 例を含む) における副作用の発現率は 91.2% (469/514 例) であり、主な副作用は好中球減少 (59.1%)、脱毛 (55.8%)、貧血 (48.8%)、末梢神経障害 (45.5%)、血小板減少 (44.7%) であった。

乳癌の使用成績調査 (全例調査) における副作用の発現率は 92.8% (867/934 例) であり、主な副作用は白血球減少 (64.8%)、好中球減少 (56.2%)、感覚鈍麻 (39.9%)、貧血 (31.0%)、末梢神経障害 (23.7%)、筋肉痛 (14.9%)、血小板減少 (13.1%)、関節痛 (12.7%) であった。

(1) 重大な副作用^{注 2)}

1) 白血球減少などの骨髄抑制: 好中球減少 (58.0%)、白血球減少 (53.3%)、リンパ球減少 (3.3%)、貧血 [ヘモグロビン減少 (37.4%)、ヘマトクリット値減少 (1.3%)、赤血球減少 (1.3%) 等]、血小板減少 (24.0%)、汎血球減少 (0.1%) 等があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、骨髄抑制の持続により、発熱性好中球減少症等の感染症の併発が報告されている。

2) 末梢神経障害、麻痺: しびれなどの末梢神経障害 (58.8%)、麻痺 (0.1%)、片麻痺*、不全麻痺* があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。

- 3) **脳神経麻痺**：顔面神経麻痺，声帯麻痺等の脳神経麻痺（0.1%）があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には，減量，休薬，中止等適切な処置を行うこと。
- 4) **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（0.3%）を起こすことがあるので観察を十分に行い，呼吸困難，胸痛，低血圧，頻脈，徐脈，潮紅，血管浮腫，発汗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。
- 5) **間質性肺炎，肺線維症**：間質性肺炎（0.3%），肺線維症*があらわれることがあるので，観察を十分に行い，発熱，咳嗽，呼吸困難及び胸部X線検査異常等が認められた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 6) **急性呼吸窮迫症候群**：急性呼吸窮迫症候群*があらわれることがあるので，観察を十分に行い，急速に進行する呼吸困難，低酸素症，両側びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等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) **心筋梗塞，うっ血性心不全，心伝導障害**：心筋梗塞*，うっ血性心不全（0.1%），心伝導障害（0.1%）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こと。
- 8) **脳卒中，肺塞栓，肺水腫，血栓性静脈炎**：脳卒中（0.1%），肺塞栓*，肺水腫（0.1%），血栓性静脈炎*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こと。
- 9) **難聴，耳鳴**：難聴（0.1%），耳鳴（0.2%）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こと。
- 10) **消化管壊死，消化管穿孔，消化管出血，消化管潰瘍**：消化管壊死*，消化管穿孔*，消化管出血（0.2%），消化管潰瘍（0.1%）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11) **重篤な腸炎**：出血性大腸炎*，偽膜性大腸炎*，虚血性大腸炎*等があらわれることがあるので，観察を十分に行い，激しい腹痛・下痢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。
- 12) **腸管閉塞，腸管麻痺**：腸管閉塞*，腸管麻痺*（食欲不振，悪心・嘔吐，著しい便秘，腹痛，腹部膨満あるいは腹部弛緩及び腸内容物のうっ滞等）を来し，麻痺性イレウスに移行することがあるので，腸管閉塞，腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し，腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。
- 13) **肝機能障害，黄疸**：肝機能障害（2.4%），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。
- 14) **肺炎**：肺炎（0.1%）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，血清アミラーゼ値等に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。
- 15) **急性腎不全**：急性腎不全（0.3%）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，BUN，血清クレアチニン，クレアチニン・クリアランス値等に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。
- 16) **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）**：中毒性表皮壊死融解症*，皮膚粘膜眼症候群*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。
- 17) **播種性血管内凝固症候群（DIC）**：播種性血管内凝固症候群（DIC）（0.1%）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，血小板数，血清FDP値，血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に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。

注2）頻度は胃癌の国内第II相試験，非小細胞肺癌の国際共同第III相試験，乳癌の使用成績調査に基づき記載した。

* 頻度不明：胃癌の国内第II相試験，非小細胞肺癌の国際共同第III相試験，乳癌の使用成績調査以外で認められた情報であり，頻度不明とした。

**他のバクリタキセル製剤の記載に基づき記載した。

(2)その他の副作用^{注3)}

分類・頻度	20%以上	5~20%未満	5%未満	頻度不明
皮膚及び皮下組織障害	脱毛(症)	発疹	そう痒症，爪の異常，顔面腫脹，蕁麻疹，手足症候群	光線過敏症
神経系障害			嗜眠，めまい，頭痛，味覚異常，運動失調	振戦，反射減弱，注意力障害
全身障害及び投与局所機能		無力症，倦怠感	発熱，浮腫，疼痛，胸痛，注射部位反応	
胃腸障害		悪心，下痢，口内炎，嘔吐，便秘	腹痛，消化不良，腹部膨満(感)，口内乾燥，嚥下障害，口唇炎	舌痛
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛，筋肉痛	四肢痛，骨痛，背部痛，胸壁痛，筋力低下，筋痙攣	
代謝及び栄養障害		食欲不振	脱水(症)	
臨床検査		ALT (GPT) 上昇，AST (GOT) 上昇	γ-GTP 上昇，体重減少，ALP 上昇，クレアチニン上昇，カリウム上昇，カリウム低下，ビリルビン上昇，アルブミン減少，カルシウム低下，ナトリウム低下，好酸球数増多，総蛋白減少，血糖値上昇，尿糖陽性，尿蛋白陽性	
呼吸器，胸部及び縦隔障害			呼吸困難，咽喉頭痛，咳嗽，胸水，鼻炎，鼻出血，咯血，発声障害，しゃっくり	
眼障害			視力異常，眼痛，眼乾燥，角膜炎，結膜炎，流涙	黄斑浮腫
精神障害			不眠症，不安	
血管障害			高血圧，潮紅，低血圧	
腎及び尿路障害			尿失禁	
心臓障害			頻脈，不整脈	徐脈
耳及び迷路障害			耳痛	
生殖系及び乳房障害				乳房痛

注3）頻度は胃癌の国内第II相試験，非小細胞肺癌の国際共同第III相試験，乳癌の使用成績調査に基づき記載し，それら以外の情報は頻度不明とした。

5.高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く骨髄抑制等があらわれやすいので，用量並びに投与間隔に留意し，頻回に臨床検査（血液検査，肝機能検査，腎機能検査等）を行うなどして注意すること。

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投与しないこと。〔動物実験（ラット）で催奇形性作用が報告されている。〕
- (2)授乳中の婦人には，授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が類薬にて報告されている。〕

7.小児等への投与

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

8. 過量投与

本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。過量投与時に予期される主な合併症は、骨髄抑制、末梢性神経毒性及び粘膜炎である。過量投与が行われた場合には、バイタルサイン等を十分に監視すること。

9. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 懸濁液の調製に当たっては、必ず生理食塩液を使用すること。また、本懸濁液は他の薬剤とは混注しないこと。
- 2) 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に本剤又は懸濁液が付着した場合は、直ちに多量の流水及び石けんでよく洗い流すこと。
- 3) 懸濁液は調製後速やかに使用するか、又は箱に戻し、冷蔵庫(2~8℃)に遮光保存して8時間以内に使用すること。
- 4) 点滴バッグ中に入れた懸濁液は速やかに使用すること。
- 5) 使用前に懸濁液に未懸濁物、沈殿物が認められ、再懸濁させても沈殿物が認められた場合は使用しないこと。

(2) 投与経路：必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

(3) 投与時

- 1) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。また、以前に同反応を発現した注射部位とは異なる部位にバクリタキセルを再投与した場合、以前の注射部位に同反応を再発するといった、いわゆる「Recall現象」が認められたとの報告がある。
- 2) 本剤投与時には、インラインフィルターは使用しないこと。
- 3) 他の薬剤等との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避けること。

＜懸濁液調製方法＞

- 1) 無菌的环境下にて、患者の体表面積にあわせ必要なバイアルを準備し、アルコールでゴム栓を拭く。
- 2) バイアル当たり生理食塩液 20 mL をバイアルの内壁伝いに、直接、内容物にかけないよう泡立ちに注意しながらゆっくりと注入する。(この操作は、泡立ちの発生を最小限にするため重要である。)
- 3) 内容物が確実に濡れるよう5分間以上バイアルを静置する。
- 4) 内容物が十分に濡れたら、均一な白色ないし黄色の懸濁液になるまで、静かに円弧を描くように回したり、緩やかに上下に転倒を繰り返して混和する。(泡立ちに注意する。)
- 5) 調製した懸濁液は必要量をバイアルから抜き取り、事前に用意した空の点滴バッグ等にゆっくりと注入する。

注意：懸濁液を生理食塩液に入れて希釈しないこと。



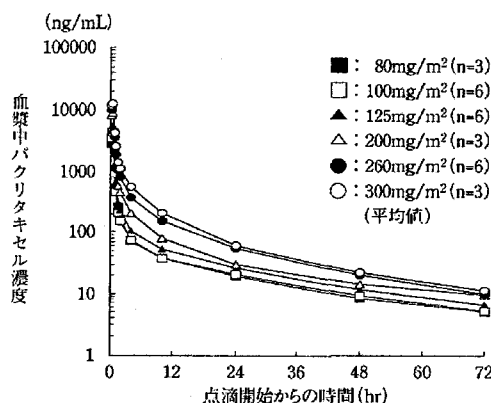
10. その他の注意

- (1) 放射線療法に関連した照射部位の皮膚異常を発現した既往のある患者にバクリタキセルを投与した場合、同部位に同様の皮膚異常を再発するといった、いわゆる「Radiation recall現象」が認められたとの報告がある。
- (2) バクリタキセルと他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法を併用した患者で、急性白血球、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中動態¹⁾

日本人進行固形癌患者に本剤 80~300 mg/m² を 30 分間点滴静注したときの血漿中バクリタキセル濃度は多相性の消失を示し、AUC 及び C_{max} は 80~300 mg/m² まで用量依存的な増加を示した。消失半減期は 16.5~40.2 時間であった。



本剤投与後の血漿中濃度

なお、本剤の承認用量は A 法：260 mg/m²、B 法：100 mg/m² である。

2. 分布²⁾

(参考) ラットに本剤の³H 標識体を投与した 24 時間後における組織内放射能濃度は、脳を除く各臓器・組織で高く、速やかに移行した。また、前立腺、肝臓、肺、精囊、膵臓、脾臓、消化管、腎臓で血液・血漿より高かった。120 時間後における放射能が高かった組織は肝臓、肺、精巣及び卵巣であった。

3. 代謝^{3,4)}

(参考) ヒトにおいては、バクリタキセルは主に CYP2C8 により 6α-ヒドロキシバクリタキセルに代謝され、CYP3A4 により 3'-p-ヒドロキシバクリタキセルに代謝される。また、これら 2 種の代謝物はそれぞれ CYP3A4 及び CYP2C8 により更に 6α, 3'-p-ジヒドロキシバクリタキセルに代謝されることが知られている。

これらの代謝物は、外国人乳癌患者の尿中、糞中及び血漿中にも認められた。

4. 排泄⁴⁾

外国人乳癌患者に本剤 260 mg/m² を 30 分間点滴静注したときの未変化体バクリタキセルの尿中排泄量の平均値は約 4% であり、これは腎外での消失が主な排泄経路であることを示している。代謝物である 6α-ヒドロキシバクリタキセル及び 3'-p-ヒドロキシバクリタキセルの尿中排泄率は総投与量の 1% 以下であった。糞中には総投与量の約 20% が排泄された。

5. 肝機能障害患者⁵⁾

AST 及びビリルビンに基づいて肝機能障害の程度を分類し、その障害の程度に応じ 3 用量 (130 mg/m², 200 mg/m², 260 mg/m²) を設定し、本剤の薬物動態について検討した。

肝機能障害の程度		投与量	AUC _{0-∞}	CL
AST	ビリルビン	(n)	(ng·h/mL)	(L/h/m ²)
>ULN- <10×ULN	>ULN- ≤1.25×ULN	260 mg/m ² (5)	11983±4335	23.8±7.5
	1.26-2.0×ULN	200 mg/m ² (4)	8660±2891	24.9±7.0
	2.01-5.0×ULN	130 mg/m ² (5)	7146±1326	18.7±3.1

ULN：基準値上限。AUC_{0-∞} 及び CL は平均±標準偏差を示した。
AST≥10×ULN あるいはビリルビン>5.0×ULN の肝機能障害患者については検討されていない。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験成績⁶⁾

フツ化ビリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学治療に不応となった胃癌患者を対象とした臨床試験 (本剤 260 mg/m² 30 分点滴静注 3 週ごと投与) における奏効率は、27.8% (15/54 例) であった。

2. 海外臨床試験成績⁴⁾

乳癌患者を対象に実施した本剤と他のパクリタキセル製剤との第III相試験の臨床試験成績は以下のとおりであった。

	本剤 (260 mg/m ²) (30分点滴静注, 3週ごと投与)	他のパクリタキセル製剤 (175 mg/m ²) (3時間点滴静注, 3週ごと投与)
症例数 (例)	229	225
奏効例 (例)	55	25
標的病変奏効率 (%)	24.0	11.1
95%信頼区間 (%)	18.48 ~ 29.55	7.00 ~ 15.22

3. 国際共同試験成績⁷⁾

非小細胞肺癌患者 (Stage IIIB/IV) の初回治療において、本剤とカルボプラチンの併用投与 (A群: 3週を1コースとして、1日目に本剤 100 mg/m² 及びカルボプラチン AUC=6^{注4)} を投与し、8日目と15日目に本剤 100 mg/m² を投与) と、他のパクリタキセル製剤とカルボプラチンの併用投与 (T群: 3週を1コースとして、1日目に他のパクリタキセル製剤 200 mg/m² 及びカルボプラチン AUC=6 を投与) を比較した第III相試験の結果は以下のとおりであった。

	A群	T群	p値
奏効率 (例数)	33% (170/521)	25% (132/531)	0.005*

a: カイ二乗検定

注4) カルボプラチンの投与量は、カルバートの式 [投与量 (mg/body) = AUC 目標値 × [GFR (糸球体濾過率) + 25]] に従って算出した。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果⁸⁾

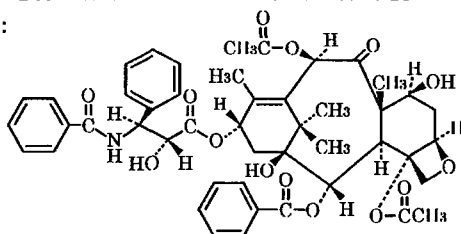
ヌードマウス可移植性ヒト乳癌 (MX-1) の皮下移植腫瘍に対し、腫瘍退縮効果あるいは腫瘍増殖抑制効果が認められている。

2. 作用機序^{2,10)}

微小管蛋白重合を促進することにより微小管の安定化・過剰形成を引き起こし、紡錘体の機能を障害することにより細胞分裂を阻害して抗腫瘍活性を発揮する。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



一般名: パクリタキセル (Paclitaxel)

化学名: (−)-(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,7*S*,8*S*,10*R*,13*S*)-4,10-Diacetoxy-2-benzoyloxy-5,20-epoxy-1,7-dihydroxy-9-oxotax-11-en-13-yl (2*R*,3*S*)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate

分子式: C₄₇H₅₁NO₁₄

分子量: 853.91

【取扱い上の注意】

1. 記録の保存

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与した場合は、医薬品名 (販売名)、その製造番号又は製造記号 (ロット番号)、使用年月日、使用した患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

2. 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。

【承認条件】

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。

【包装】

アブラキサン 点滴静注用 100 mg: 1 バイアル

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 臨床第I相試験における ABI-007 投与後の薬物動態データを用いた用量比例性の解析, 社内資料, 研究報告書 No.341 (2009)
- 2) Sparreboom, A. et al. : Clin. Cancer Res., **11**(11), 4136 (2005)
- 3) Rochat, B. : Clin. Pharmacokinet., **44**(4), 349 (2005)
- 4) 転移性乳癌患者における ABI-007 の多施設共同無作為化非盲検臨床第III相比較試験, 社内資料, 研究報告書 No.342 (2009)
- 5) 肝機能障害を有する固形癌患者を対象とした安全性及び薬物動態の検討, 社内資料, 研究報告書 No.343 (2009)
- 6) フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学治療に不応となった進行・再発胃癌患者を対象とした ABI-007 (3週ごと投与) 第II相試験, 社内資料
- 7) Socinski, M.A. et al. : J. Clin. Oncol., **30**(17), 2055 (2012)
- 8) Desai, N. et al. : Clin. Cancer Res., **12**(4), 1317 (2006)
- 9) Schiff, P.B. et al. : Nature, **277**, 665 (1979)
- 10) Schiff, P.B. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **77**(3), 1561 (1980)

2. 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求ください。
大鵬薬品工業株式会社 製品情報部 医薬品情報室
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27
TEL 0120-20-4527 FAX 03-3293-2451

(新聞発表用)

1	販 売 名	① フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「NK」、同注 150 μ g シリンジ「NK」、同注 300 μ g シリンジ「NK」 ② フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「テバ」、同注 150 μ g シリンジ「テバ」、同注 300 μ g シリンジ「テバ」
2	一 般 名	フィルグラスチム (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	① 日本化薬株式会社 ② テバ製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 シリンジ中にフィルグラスチム (遺伝子組換え) 75 μ g、150 μ g、又は 300 μ g を含有する注射剤
5	用 法 ・ 用 量	<p>1. 造血幹細胞の末梢血中への動員</p> <p>(1) 同種及び自家末梢血幹細胞採取時のフィルグラスチム (遺伝子組換え) 単独投与による動員 通常、成人、小児ともに、フィルグラスチム (遺伝子組換え) 400μg/m² を 1 日 1 回又は 2 回に分割し、5 日間連日又は末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。この場合、末梢血幹細胞採取はフィルグラスチム (遺伝子組換え) 投与開始後 4~6 日目に施行する。 ただし、末梢血幹細胞採取終了前に白血球数が 50,000/mm³ 以上に増加した場合は減量する。減量後、白血球数が 75,000/mm³ に達した場合は投与を中止する。</p> <p>(2) 自家末梢血幹細胞採取時のがん化学療法剤投与終了後のフィルグラスチム (遺伝子組換え) 投与による動員 通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了翌日又はがん化学療法により好中球数が最低値を経過後、フィルグラスチム (遺伝子組換え) 400μg/m² を 1 日 1 回又は 2 回に分割し、末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。 ただし、末梢血幹細胞採取終了前に白血球数が 50,000/mm³ 以上に増加した場合は減量する。減量後、白血球数が 75,000/mm³ に達した場合は投与を中止する。</p> <p>なお、いずれの場合も状態に応じて適宜減量する。</p> <p>2. 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進 通常、成人、小児ともに、造血幹細胞移植施行翌日ないし 5 日後からフィルグラスチム (遺伝子組換え) 300μg/m² を 1 日 1 回点滴静注する。 ただし、好中球数が 5,000/mm³ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら投与を中止する。 なお、本剤投与の中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。</p> <p>3. がん化学療法による好中球減少症</p> <p>(1) 急性白血病 通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後 (翌日以降) で骨髄中の芽球が十分減少し末梢血液中に芽球が認められない時点から、フィルグラスチム (遺伝子組換え) 200μg/m² を 1 日 1 回静脈内投与 (点滴静注を含む) する。出血傾向等の問題がない場合はフィルグラスチム (遺伝子組換え) 100μg/m² を 1 日 1 回皮下投与する。 ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後 5,000/mm³ に達した場合は投与を中止する。</p>

(2) 悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍（辜丸腫瘍、卵巣腫瘍など）、神経芽細胞腫、小児がん

通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $50\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え） $100\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。

ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後 $5,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止する。

(3) その他のがん腫

通常、成人、小児ともに、がん化学療法により好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で発熱（原則として 38°C 以上）あるいは好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満が観察された時点から、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $50\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え） $100\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。

また、がん化学療法により好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で発熱（原則として 38°C 以上）あるいは好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満が観察され、引き続き同一のがん化学療法を施行する症例に対しては、次回以降のがん化学療法施行時には好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満が観察された時点から、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $50\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え） $100\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。

ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後 $5,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止する。

なお、本剤投与の開始時期及び中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。

4. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に支障を来す好中球減少症

通常、成人には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $200\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回点滴静注する。小児には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $200\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回点滴静注する。

ただし、投与期間は2週間を目安とするが、好中球数が $3,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

5. 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症

通常、成人には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $100\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回点滴静注する。

ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

6. 再生不良性貧血に伴う好中球減少症

通常、成人には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回点滴静注する。小児には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回点滴静注する。

ただし、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

7. 先天性・特発性好中球減少症

通常、成人には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $50\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。小児には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $50\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日

		<p>1回皮下投与する。</p> <p>ただし、好中球数が5,000/mm³以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。</p> <p>なお、いずれの場合も年齢・症状により適宜増減する。</p>
6	効能・効果	<p>造血幹細胞の末梢血中への動員</p> <p>造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進</p> <p>がん化学療法による好中球減少症</p> <p>ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症の治療に支障を来す好中球減少症</p> <p>骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症</p> <p>再生不良性貧血に伴う好中球減少症</p> <p>先天性・特発性好中球減少症</p>
7	備考	<p>取扱い区分：1- (7) バイオ後続品</p> <p>添付文書 (案) 日本化薬株式会社を別紙 (1) として添付</p> <p>添付文書 (案) テバ製薬株式会社を別紙 (2) として添付</p> <p>本剤は、組換え DNA 技術を応用して製造されるヒト顆粒球コロニー形成刺激因子 (G-CSF) であるフィルグラスチム (遺伝子組換え) を有効成分とする先行バイオ医薬品グラン®シリンジのバイオ後続品である。</p> <p>なお、本剤は日本化薬株式会社とテバ製薬株式会社による共同開発品目である。</p>

XXXX 年 XX 月作成 1

G-CSF 製剤

日本標準商品分類番号

873399

〔規制区分〕
 処方せん医薬品*
 〔貯法〕
 遮光下、2～8℃で保存
 〔使用期限〕
 21ヵ月（シリンジ及び外箱に
 表示）
 〔取扱い上の注意〕
 〔取扱い上の注意〕の項参照

フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ 「NK」
 フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ 「NK」
 フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ 「NK」
 Filgrastim BS Inj. 75 μ g・150 μ g・300 μ g Syringe 「NK」
 フィルグラスチム（遺伝子組換え）製剤

承認番号	75 μ g	
	150 μ g	
	300 μ g	
薬価収載		
販売開始		

*注意－医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- （1）本剤の成分又は他の顆粒球コロニー形成刺激因子製剤に過敏症の患者
- （2）骨髓中の芽球が十分減少していない骨髓性白血病の患者及び末梢血液中に骨髓芽球の認められる骨髄性白血病の患者
 [芽球が増加することがある]

【組成・性状】

フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ 「NK」、フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ 「NK」及びフィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ 「NK」は、1シリンジ中に、それぞれ次の成分を含有する。

販売名	成分名・分量		pH	浸透圧比	性状	
	有効成分	添加物				
フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ 「NK」 （0.3mL 中）	フィルグラスチム （遺伝子組換え）	75 μ g	ポリソルベート 80 0.017 mg D-ソルビトール 15 mg pH 調節剤	3.9～4.5	約 1	本品は無色澄明の液である。
フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ 「NK」 （0.6mL 中）		150 μ g	ポリソルベート 80 0.033 mg D-ソルビトール 30 mg pH 調節剤			
フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ 「NK」 （0.7mL 中）		300 μ g	ポリソルベート 80 0.039 mg D-ソルビトール 35 mg pH 調節剤			

（浸透圧比：生理食塩液に対する比）

《効能・効果及び用法・用量》

効能・効果	用法・用量	
造血幹細胞の末梢血中への動員	同種及び自家末梢血幹細胞採取時のフィルグラスチム（遺伝子組換え）単独投与による動員	成人・小児 通常、フィルグラスチム（遺伝子組換え）400 μ g/m ² を 1 日 1 回又は 2 回に分割し、5 日間連日又は末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。この場合、末梢血幹細胞採取はフィルグラスチム（遺伝子組換え）投与開始後 4～6 日目に施行する。
	自家末梢血幹細胞採取時のがん化学療法剤投与終了後のフィルグラスチム（遺伝子組換え）投与による動員	成人・小児 通常、がん化学療法剤投与終了翌日又はがん化学療法により好中球数が最低値を経過後、フィルグラスチム（遺伝子組換え）400 μ g/m ² を 1 日 1 回又は 2 回に分割し、末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。

なお、いずれの場合も状態に応じて適宜減量する。

効能・効果	用法・用量	
造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進	成人・小児	通常、造血幹細胞移植施行翌日ないし 5 日後からフィルグラスチム（遺伝子組換え）300 μ g/m ² を 1 日 1 回点滴静注する。 ただし、好中球数が 5,000/mm ³ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら投与を中止する。

フィルグラスチム BS 注 75 µg・150 µg・300 µg シリンジ「NK」

	なお、本剤投与の中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。		
効能・効果	用法・用量		
がん化学療法による好中球減少症	急性白血病	成人・小児	通常、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）で骨髄中の芽球が十分減少し末梢血液中に芽球が認められない時点から、フィルグラスチム（遺伝子組換え）200µg/m ² を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。出血傾向等の問題がない場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え）100µg/m ² を1日1回皮下投与する。
	悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍（辜丸腫瘍、卵巣腫瘍など）、神経芽細胞腫、小児がん	成人・小児	通常、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、フィルグラスチム（遺伝子組換え）50µg/m ² を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え）100µg/m ² を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。
	その他のがん腫	成人・小児	通常、がん化学療法により好中球数1,000/mm ³ 未満で発熱（原則として38℃以上）あるいは好中球数500/mm ³ 未満が観察された時点から、フィルグラスチム（遺伝子組換え）50µg/m ² を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え）100µg/m ² を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。また、がん化学療法により好中球数1,000/mm ³ 未満で発熱（原則として38℃以上）あるいは好中球数500/mm ³ 未満が観察され、引き続き同一のがん化学療法を施行する症例に対しては、次回以降のがん化学療法施行時には好中球数1,000/mm ³ 未満が観察された時点から、フィルグラスチム（遺伝子組換え）50µg/m ² を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え）100µg/m ² を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。
	なお、本剤投与の開始時期及び中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。		
ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症の治療に支障を来す好中球減少症	成人	通常、好中球数が1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）200µg/m ² を1日1回点滴静注する。	ただし、投与期間は2週間を目安とするが、好中球数が3,000/mm ³ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。
	小児	好中球数が1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）200µg/m ² を1日1回点滴静注する。	
骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症	成人	通常、好中球数が1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）100µg/m ² を1日1回点滴静注する。	ただし、好中球数が5,000/mm ³ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。
再生不良性貧血に伴う好中球減少症	成人	通常、好中球数が1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）400µg/m ² を1日1回点滴静注する。	ただし、好中球数が5,000/mm ³ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。
	小児	好中球数が1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）400µg/m ² を1日1回点滴静注する。	
先天性・特発性好中球減少症	成人	通常、好中球数が1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）50µg/m ² を1日1回皮下投与する。	ただし、好中球数が5,000/mm ³ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。
	小児	好中球数が1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）50µg/m ² を1日1回皮下投与する。	

なお、いずれの場合も年齢・症状により適宜増減する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

がん化学療法による好中球減少症

- (1) 胚細胞腫瘍で卵巣腫瘍に該当するものは、未熟奇形腫、未分化胚細胞腫、卵黄嚢腫瘍などである。
- (2) その他のがん腫に対する用法・用量における同一のがん化学療法とは、抗悪性腫瘍薬の種類及びその用量も同一の化学療法レジメンである。
- (3) 本剤の投与により、好中球数が最低値を示す時期を経過後 5,000/mm³ に達した場合は投与を中止するが、好中球数が 2,000/mm³ 以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の減量あるいは中止を検討すること。

【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) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2) アレルギ―素因のある患者

2. 重要な基本的注意

(1) 全ての効能・効果に対する注意

- 1) 本剤投与中は定期的に血液検査を行い、必要以上の好中球（白血球）が増加しないよう十分注意すること。必要以上の増加が認められた場合は、減量、休薬などの適切な処置をとること。
- 2) アナフィラキシー等が起こることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、過敏症等の反応を予測するために、使用に際しては十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤による皮膚反応試験を行うことが望ましい。
- 3) 本剤投与により骨痛、腰痛等が起こることがあるので、このような場合には非麻薬性鎮痛剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。また、末梢血幹細胞の動員ドナー（ドナー）では本剤投与により骨痛、腰痛等が高頻度起こることから、非麻薬性鎮痛剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。末梢血幹細胞採取に伴う一過性の血小板減少等が現れることがあるので、アスピリン等の血小板凝集抑制作用を有する薬剤の使用には十分に注意すること。

(2) 造血幹細胞の末梢血中への動員に対する注意

- 1) ドナーからの末梢血幹細胞の動員・採取に際しては、関連するガイドライン等を参考に適切に行うこと。また、末梢血幹細胞の採取に伴い、全身倦怠感、四肢のしびれ、血管迷走神経反応等が認められることがあるので、血圧等の全身状態の変化に注意し、異常が認められた場合は、直ちに適切な処置を行うこと。
- 2) ドナーへの本剤の使用に際しては、ドナー又はドナーに十分な能力がない場合は代諾者に、本剤の使用による長期の安全性については確立していないことから、科学的データを収集中であることを十分に説明し、同意を得てから使用すること。
- 3) ドナーに対する本剤の使用経験は少ない。本剤の投与はドナーの全身状態を考慮し、観察を十分に行い、慎重に投与すること。
- 4) ドナーに対する本剤の投与に際しては、レシピエントへの感染を避けるため、事前に HBs 抗原、HBc 抗体、HCV 抗体、HIV-1、-2、HTLV-I 抗体及び梅毒血清学的検査を行い、何れも陰性であることを確認すること。また、CMV、ヘルペス血清学的検査を行うことが望ましい。
- 5) 本剤の使用に際しては、過剰な作用に伴い脾破裂が発現する可能性がある（「(1) 重大な副作用」5) 脾破裂の項参照）。
- 6) 自家末梢血幹細胞採取時の、がん化学療法剤投与終了後の本剤投与により造血幹細胞を採取する場合、白血球数が最低値を経過後 5,000 ～ 10,000/mm³ 以上への回復期

に末梢血幹細胞採取を開始することが望ましい。

- 7) 本剤投与後及び末梢血幹細胞採取終了後に血小板減少が現れることがあるので十分注意すること。また、高度な血小板減少がみられた際には、末梢血幹細胞採取時に得られる自己血による血小板輸血等の適切な処置を行うこと。
- 8) 末梢血幹細胞採取終了 1～2 週後に、白血球（好中球）減少が現れることがあるので十分に注意すること。
- (3) 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進、がん化学療法後の好中球減少症に対する注意
 - 1) がん化学療法による好中球減少症患者に対しては、がん化学療法剤の投与前 24 時間以内及び投与終了後 24 時間以内の本剤の投与は避けること。
 - 2) 急性骨髄性白血病患者（がん化学療法及び造血幹細胞移植の場合）では、本剤の使用に先立ち、採取細胞について *in vitro* 試験により本剤刺激による白血病細胞の増加の有無を確認することが望ましい。また、定期的に血液検査及び骨髄検査を行い、芽球の増加が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。
- (4) HIV 感染症の治療に支障を来す好中球減少症に対する注意

ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に支障を来す好中球減少症患者に対しては、投与期間は 2 週間を目安とし、さらに継続投与が必要な場合でも 6 週間を限度とする（本剤を 6 週間を超えて投与した場合の安全性は確立していない）。投与期間中は、観察を十分に行い、必要以上に好中球数が増加しないよう、慎重に投与すること（顆粒球系前駆細胞が減少し、本剤に対する反応性が減弱する可能性がある）。また、本剤を 1 週間以上投与しても好中球数の増加がみられない場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、本剤投与により HIV が増殖する可能性は否定できないので、原疾患に対する観察を十分に行うこと。
- (5) 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症に対する注意

骨髄異形成症候群のうち、芽球増加を伴う病型例は、骨髄性白血病への移行の危険性が知られていることから、本剤の使用に際しては、採取細胞について *in vitro* で芽球コロニーの増加が認められないことを確認することが望ましい。
- (6) 先天性好中球減少症に対する注意

本剤を自己投与させる場合、患者に投与法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。

 - 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。
 - 2) 使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射針及び注射器を廃棄する容器を提供することが望ましい。

3. 副作用

本剤と同じ原薬を用いたフィルグラスチム（遺伝子組換え）製剤（TevaGrastim[®]等）の化学療法施行がん患者を対象とした海外臨床試験^{1), 2), 3)}において、フィルグラスチム（遺伝子組換え）製剤による副作用は 24.8%（541 例中）に認められた。その主なものは、骨痛 32 例（5.9%）、無力症 17 例（3.1%）、筋肉痛 16 例（3.0%）、下痢 11 例（2.0%）、筋骨格痛 10 例（1.8%）、背部痛 10 例（1.8%）、頭痛 10 例（1.8%）、関節痛 8 例（1.5%）、疲労 8 例（1.5%）、発熱 7 例（1.3%）、貧血 7 例（1.3%）及び悪心 6 例（1.1%）であった。フィルグラスチム（遺伝子組換え）製剤に関連する重篤な副作用はアレルギー反応（気管支痙攣）1 例、失神 1 例、心筋梗塞 1 例、血小板減少症 2 例及び高尿酸血症 1 例であった。（承認時）

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

- 1) ショック: ショック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) 間質性肺炎: 間質性肺炎が発現又は増悪することがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部 X 線検査異常等が認められた場合には、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。
- 3) 急性呼吸窮迫症候群: 急性呼吸窮迫症候群が発現することがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素血症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部 X 線異常等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。
- 4) 芽球の増加: 急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群患者において、芽球の増加を促進させることがあるので、観察を十分に行い、芽球の増加が認められた場合には投与を中止すること。
- 5) 脾破裂: 造血幹細胞の末梢血中への動員を目的として、ドナー及び患者に本剤を使用する場合には、過剰な作用に伴い脾破裂が発現する可能性があるため、血液学的検査値の推移に留意するとともに、腹部超音波検査等により観察を十分に行い、脾臓の急激な腫大が認められた場合には、本剤の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
皮膚	好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害 (Sweet 症候群等)、発疹、発赤、粘膜炎*、脱毛*
筋・骨格	骨痛、腰痛、胸痛、関節痛、筋骨格痛*、筋肉痛*、背部痛*
消化器	悪心・嘔吐、便秘*、下痢*
肝臓	ALT (GPT) 上昇、肝機能異常、AST (GOT) 上昇
血液	血小板減少、白血球増加症*、貧血*
その他	LDH 上昇、脾腫、浮腫、発熱、ALP 上昇、頭痛、倦怠感、動悸、尿酸上昇、血清クレアチニン上昇、CRP 上昇、鼻出血*、注射部位反応 (疼痛等)*、疼痛*、過敏症*、無力症*、疲労*、失神*、心筋梗塞*

*) 本剤と同じ原薬を用いたフィルグラスチム (遺伝子組換え) 製剤 (TevaGrastim[®]等) において、海外で報告されている副作用

4. 高齢者への投与

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 [高齢者では一般に生理機能 (造血機能、肝機能、腎機能等) が低下している]。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠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 [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

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していないので、投与しないことが望ましい (使用経験が少ない)。
- (2) 小児に投与する場合には、観察を十分に行い、慎重に投与すること。特に小児の末梢血幹細胞の動員ドナーに対する使用経験は少ない。本剤の投与は、ドナーの全身状態を考慮し、観察を十分に行い、慎重に投与すること。

7. 適用上の注意

- (1) 本剤を使用する際は、チップキャップを外し、必要に応じて適当な注射針等を取り付け投与すること。
- (2) 調製時: 点滴静注に際しては、5%ブドウ糖注射液、生理食

塩液等の輸液に混和する。また、本剤を投与する場合は、他剤との混注を行わないこと。

- (3) 投与時: 静脈内投与の場合は、できるだけ投与速度を遅くすること。
- (4) 使用後の残液は確実に廃棄すること。

8. その他の注意

- (1) 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した再生不良性貧血及び先天性好中球減少症患者において、骨髄異形成症候群又は急性骨髄性白血病へ移行したとの報告がある。
- (2) 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した再生不良性貧血、骨髄異形成症候群及び先天性好中球減少症患者において、染色体異常が見られたとの報告がある。
- (3) 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した末梢血幹細胞動員ドナーにおいて、骨髄増殖性疾患及び急性骨髄性白血病が発症したとの報告がある。
- (4) 副作用の項に記載した有害事象のほか、因果関係は明確ではないものの顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した末梢血幹細胞動員ドナーにおいて、末梢血幹細胞採取時に一時的な心停止が報告されている。海外のドナーにおいては、心不全、血管炎、脳血管障害、片頭痛、下痢、難聴、地中海型サラセミア、鎌状赤血球クライシス、痛風、高血糖、軟骨障害、虚血性心疾患、心筋炎、無月経、肺出血及び腎癌が有害事象として報告されている。
- (5) 乳癌、悪性リンパ腫及び骨髄腫患者の採取した自家末梢血幹細胞中に腫瘍細胞が混入していたとの報告がある。
- (6) 顆粒球コロニー形成刺激因子が、数種のヒト膀胱癌及び骨肉腫細胞株に対し *in vitro* あるいは *in vivo* で増殖促進傾向を示したとの報告がある。

【薬物動態】

血清中濃度⁴⁾:

本剤及び標準製剤 (グラン[®]シリンジ 150 又はグラン[®]シリンジ M300) を、クロスオーバー法により健康成人男性に 30 分点滴静注 (300 μ g/body) 又は皮下投与 (150、300 μ g/body) し、フィルグラスチム (遺伝子組換え) としての血清中濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) の 90% 信頼区間は log (0.8) ~ log (1.25) の範囲内であり、両剤の同等性が確認された。

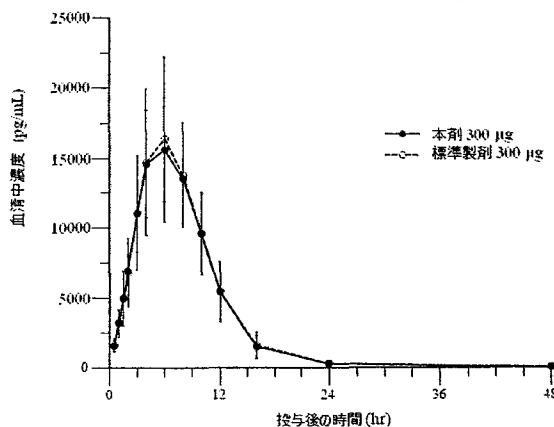


図 本剤又は標準製剤 300 μ g/body の単回皮下投与時の血清中濃度推移 (平均値 \pm 標準偏差)

*) 標準製剤: グラン[®]シリンジ M300

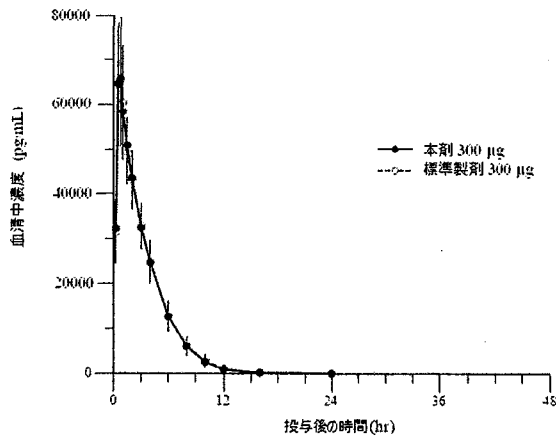


図 本剤又は標準製剤 300µg/bodyの単回静脈内投与時の血清中濃度推移 (平均値±標準偏差)

*) 標準製剤: グラン®シリンジ M300

表 本剤又は標準製剤 150又は300µg/bodyの単回投与時の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

投与経路	例数	薬剤	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
静脈内投与	19	本剤 300 µg	238±34	66.8±8.1	239±34	0.7±0.1	2.47±0.52
		標準製剤 ^{*)} 300µg	239±40	66.3±13.9	240±40	0.7±0.1	2.83±0.99
皮下投与	29	本剤 300 µg	151±34	16.0±3.7	151±34	5.7±1.3	5.35±2.24
		標準製剤 ^{*)} 300µg	154±40	16.9±5.9	154±40	5.9±1.5	5.23±2.49
	28	本剤 150 µg	53.2±23.8	5.74±2.54	53.7±23.6	5.8±1.1	5.41±2.78
		標準製剤 ^{*)} 150µg	52.7±21.1	6.06±2.38	53.2±21.2	5.4±1.1	4.29±2.14

*) 標準製剤: グラン®シリンジ 150、グラン®シリンジ M300

【臨床成績】

(1) 好中球数増加作用⁵⁾

本剤及び標準製剤 (グラン®シリンジ M300) を、クロスオーバー法により健康成人男性 36 例に皮下投与 (300µg/body) し、血中 ANC (好中球絶対数) を測定した。得られた薬力学パラメータ (ANC AUEC, ANCmax) について両剤の同等性が確認された。

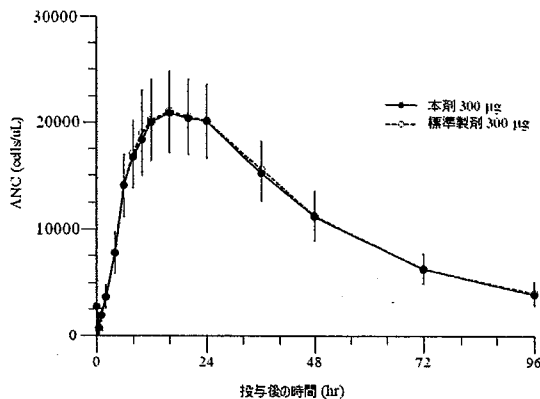


図 本剤又は標準製剤 300µg/bodyの単回皮下投与時の血中ANC推移 (平均値±標準偏差)

*) 標準製剤: グラン®シリンジ M300

表 本剤又は標準製剤 300µg/bodyの単回皮下投与時のANCパラメータ (平均値±標準偏差)

薬剤	ANC AUEC (Cells·10 ³ ·hr/µL)	ANCmax (Cells·10 ³ /µL)	ANC tmax (hr)
本剤 300µg	1090±170	21.5±3.7	17.43±4.33
標準製剤 ^{*)} 300µg	1110±170	21.7±3.7	17.37±4.19

*) 標準製剤: グラン®シリンジ M300

(2) 造血幹細胞の末梢血中への動員作用⁶⁾

健康成人男性 60 例に本剤又は標準製剤 (グラン®シリンジ M300) について 300µg/body を 5 日間連日皮下投与し、血中 CD34⁺細胞数を測定した。得られた薬力学パラメータ (CD34⁺AUEC, CD34⁺max) について両剤の同等性が確認された。

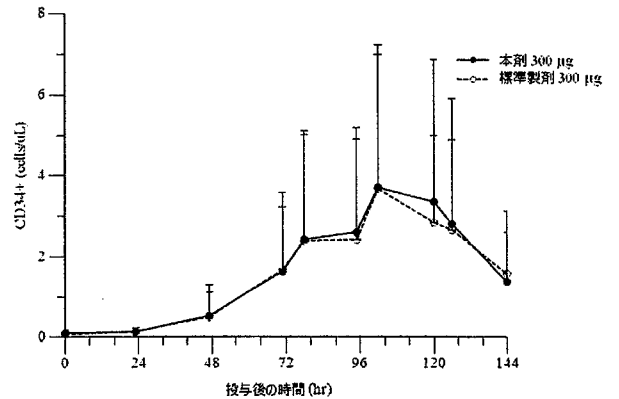


図 本剤又は標準製剤 300µg/bodyの5日間連日皮下投与時の血中CD34⁺細胞数推移 (平均値±標準偏差)

*) 標準製剤: グラン®シリンジ M300

表 本剤又は標準製剤 300µg/bodyの5日間連日皮下投与時のCD34⁺パラメータ (平均値±標準偏差)

薬剤	CD34 ⁺ AUEC (Cells·hr/mL)	CD34 ⁺ max (Cells/mL)	CD34 ⁺ tmax (hr)
本剤 300µg	236±208	4.58±3.92	105.79±15.26
標準製剤 ^{*)} 300µg	226±198	4.18±3.43	106.26±16.45

*) 標準製剤: グラン®シリンジ M300

【薬効薬理】

(1) 好中球数増加作用⁷⁾

シクロフォスファミド誘導好中球減少症マウスに本剤及び標準製剤^{*)}を 1 日 0.75×10⁷、1.50×10⁷又は 3.00×10⁷IU/kg で 4 日間反復皮下投与した。同投与量の本剤投与群と標準製剤投与群は、同程度の末梢血好中球数を示した。

*) 標準製剤: グラン®シリンジ 150

(2) M-NFS-60 細胞に対する増殖活性 (比活性)⁸⁾

M-NFS-60 細胞は、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 依存的に細胞増殖を示すことが知られている。M-NFS-60 細胞に対する増殖活性を指標に、本剤及び標準製剤^{*)}の比活性を測定した。本剤と標準製剤の比活性は、同程度の値を示した。

*) 標準製剤: グラン®シリンジ 150

フィルグラスチム BS 注 75 μ g・150 μ g・300 μ g シリンジ「NK」

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フィルグラスチム（遺伝子組換え）

filgrastim (genetical recombination)

本質：ヒト膀胱癌細胞由来の顆粒球コロニー形成刺激因子に対応する遺伝子の発現により、組換え体で産生される 175 個のアミノ酸残基（C₈₄₅H₁₃₃₉N₂₂₃O₂₄₃S₉；分子量 18,798.61）からなる蛋白質

【取扱い上の注意】

- (1) プランジャーロッドの無理な操作はしないこと。
- (2) できるだけ使用直前までピロー包装からシリンジを取り出さないこと。
- (3) シリンジ先端部のフィルム・チップキャップが外れている、またはシリンジの破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

【包装】

フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「NK」：1 シリンジ、10 シリンジ

フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ「NK」：1 シリンジ、10 シリンジ

フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ「NK」：1 シリンジ、10 シリンジ

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Del Giglio, A. et al. : BMC Cancer, 8, 332(2008)
- 2) Gatzemeier, U. et al. : J. Thorac. Oncol., 4(6)736(2009)
- 3) Engert, A. et al. : Leuk. Lymphoma, 50(3)374(2009)
- 4) 日本化薬株式会社 社内資料：PK 同等性試験
- 5) 日本化薬株式会社 社内資料：PD (ANC) 同等性試験
- 6) 日本化薬株式会社 社内資料：PD (CD34) 同等性試験
- 7) 日本化薬株式会社 社内資料：in vivo 薬効薬理試験
- 8) 日本化薬株式会社 社内資料：in vitro 薬効薬理試験

〈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。

日本化薬株式会社 医薬事業本部

営業本部 医薬品情報センター

（住所）〒102-8172 東京都千代田区富士見一丁目11番2号

（TEL）0120-505-282（フリーダイヤル）

03-3237-5051

® 登録商標

登録商標



日本化薬株式会社

東京都千代田区富士見一丁目11番2号

XXXX年XX月作成1

G-CSF 製剤

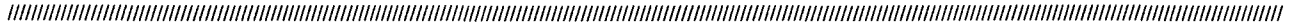
日本標準商品分類番号
873399

〈規制区分〉
 処方せん医薬品*
 〈貯法〉
 遮光下、2～8℃で保存
 〈使用期限〉
 21ヵ月（シリンジ及び外箱に表示）
 〈取扱い上の注意〉
 【取扱い上の注意】の項参照

フィルグラスチム BS 注 75µg シリンジ「テバ」
 フィルグラスチム BS 注 150µg シリンジ「テバ」
 フィルグラスチム BS 注 300µg シリンジ「テバ」
 Filgrastim BS Inj. 75µg・150µg・300µg Syringe「TEVA」
 フィルグラスチム（遺伝子組換え）製剤

承認番号	75µg	
	150µg	
	300µg	
薬価収載		
販売開始		

*注意—医師等の処方せんにより使用すること



【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤の成分又は他の顆粒球コロニー形成刺激因子製剤に過敏症の患者
- (2) 骨髄中の芽球が十分減少していない骨髄性白血病の患者及び末梢血液中に骨髄芽球の認められる骨髄性白血病の患者
 [芽球が増加することがある]

【組成・性状】

フィルグラスチム BS 注 75µg シリンジ「テバ」、フィルグラスチム BS 注 150µg シリンジ「テバ」及びフィルグラスチム BS 注 300µg シリンジ「テバ」は、1シリンジ中に、それぞれ次の成分を含有する。

販売名	成分名・分量		pH	浸透圧比	性状	
	有効成分	添加物				
フィルグラスチム BS 注 75µg シリンジ「テバ」 (0.3mL 中)	フィルグラスチム (遺伝子組換え)	75µg	ポリソルベート 80 0.017 mg D-ソルビトール 15 mg pH 調節剤	3.9～4.5	約 1	本品は無色澄明の液である。
フィルグラスチム BS 注 150µg シリンジ「テバ」 (0.6mL 中)		150µg	ポリソルベート 80 0.033 mg D-ソルビトール 30 mg pH 調節剤			
フィルグラスチム BS 注 300µg シリンジ「テバ」 (0.7mL 中)		300µg	ポリソルベート 80 0.039 mg D-ソルビトール 35 mg pH 調節剤			

(浸透圧比：生理食塩液に対する比)

《効能・効果及び用法・用量》

効能・効果	用法・用量		
造血幹細胞の末梢血中への動員	同種及び自家末梢血幹細胞採取時のフィルグラスチム（遺伝子組換え）単独投与による動員	成人・小児	通常、フィルグラスチム（遺伝子組換え）400µg/m ² を1日1回又は2回に分割し、5日間連日又は末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。この場合、末梢血幹細胞採取はフィルグラスチム（遺伝子組換え）投与開始後4～6日目に施行する。
	自家末梢血幹細胞採取時のがん化学療法剤投与終了後のフィルグラスチム（遺伝子組換え）投与による動員	成人・小児	通常、がん化学療法剤投与終了翌日又はがん化学療法により好中球数が最低値を経過後、フィルグラスチム（遺伝子組換え）400µg/m ² を1日1回又は2回に分割し、末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。

ただし、末梢血幹細胞採取終了前に白血球数が50,000/mm³以上に増加した場合は減量する。減量後、白血球数が75,000/mm³に達した場合は投与を中止する。

なお、いずれの場合も状態に応じて適宜減量する。

効能・効果	用法・用量		
造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進	成人・小児	通常、造血幹細胞移植施行翌日ないし5日後からフィルグラスチム（遺伝子組換え）300µg/m ² を1日1回点滴静注する。	ただし、好中球数が5,000/mm ³ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら投与を中止する。

フィルグラスチム BS 注 75 µg・150 µg・300 µg シリンジ「テバ」

		なお、本剤投与の中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。	
効能・効果		用法・用量	
がん化学療法による好中球減少症	急性白血病	成人・小児 通常、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）で骨髄中の芽球が十分減少し末梢血液中に芽球が認められない時点から、フィルグラスチム（遺伝子組換え）200µg/m ² を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。出血傾向等の問題がない場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え）100µg/m ² を1日1回皮下投与する。	ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後5,000/mm ³ に達した場合は投与を中止する。
	悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍（辜丸腫瘍、卵巣腫瘍など）、神経芽細胞腫、小児がん	成人・小児 通常、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、フィルグラスチム（遺伝子組換え）50µg/m ² を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え）100µg/m ² を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。	
	その他のがん腫	成人・小児 通常、がん化学療法により好中球数1,000/mm ³ 未満で発熱（原則として38℃以上）あるいは好中球数500/mm ³ 未満が観察された時点から、フィルグラスチム（遺伝子組換え）50µg/m ² を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え）100µg/m ² を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。また、がん化学療法により好中球数1,000/mm ³ 未満で発熱（原則として38℃以上）あるいは好中球数500/mm ³ 未満が観察され、引き続き同一のがん化学療法を施行する症例に対しては、次回以降のがん化学療法施行時には好中球数1,000/mm ³ 未満が観察された時点から、フィルグラスチム（遺伝子組換え）50µg/m ² を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え）100µg/m ² を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。	ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後5,000/mm ³ に達した場合は投与を中止する。
		なお、本剤投与の開始時期及び中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。	
ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症の治療に支障を来す好中球減少症	成人	通常、好中球数が1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）200µg/m ² を1日1回点滴静注する。	ただし、投与期間は2週間を目安とするが、好中球数が3,000/mm ³ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。
	小児	好中球数が1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）200µg/m ² を1日1回点滴静注する。	
骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症	成人	通常、好中球数が1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）100µg/m ² を1日1回点滴静注する。	ただし、好中球数が5,000/mm ³ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。
再生不良性貧血に伴う好中球減少症	成人	通常、好中球数が1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）400µg/m ² を1日1回点滴静注する。	ただし、好中球数が5,000/mm ³ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。
	小児	好中球数が1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）400µg/m ² を1日1回点滴静注する。	
先天性・特発性好中球減少症	成人	通常、好中球数が1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）50µg/m ² を1日1回皮下投与する。	ただし、好中球数が5,000/mm ³ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。
	小児	好中球数が1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）50µg/m ² を1日1回皮下投与する。	

なお、いずれの場合も年齢・症状により適宜増減する。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

がん化学療法による好中球減少症

- (1) 胚細胞腫瘍で卵巣腫瘍に該当するものは、未熟奇形腫、未分化胚細胞腫、卵黄嚢腫瘍などである。
- (2) その他のがん腫に対する用法・用量における同一のがん化学療法とは、抗悪性腫瘍薬の種類及びその用量も同一の化学療法レジメンである。
- (3) 本剤の投与により、好中球数が最低値を示す時期を経過後 5,000/mm³ に達した場合は投与を中止するが、好中球数が 2,000/mm³ 以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の減量あるいは中止を検討すること。

【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) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2) アレルギー素因のある患者

2. 重要な基本的注意

(1) 全ての効能・効果に対する注意

- 1) 本剤投与中は定期的に血液検査を行い、必要以上の好中球（白血球）が増加しないよう十分注意すること。必要以上の増加が認められた場合は、減量、休薬などの適切な処置をとること。
- 2) アナフィラキシー等が起こることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、過敏症等の反応を予測するために、使用に際しては十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤による皮膚反応試験を行うことが望ましい。
- 3) 本剤投与により骨痛、腰痛等が起こることがあるので、このような場合には非麻薬性鎮痛剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。また、末梢血幹細胞の動員ドナー（ドナー）では本剤投与により骨痛、腰痛等が高頻度に起こることから、非麻薬性鎮痛剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。末梢血幹細胞採取に伴う一過性の血小板減少等が現れることがあるので、アスピリン等の血小板凝集抑制作用を有する薬剤の使用には十分に注意すること。

(2) 造血幹細胞の末梢血中への動員に対する注意

- 1) ドナーからの末梢血幹細胞の動員・採取に際しては、関連するガイドライン等を参考に適切に行うこと。また、末梢血幹細胞の採取に伴い、全身倦怠感、四肢のしびれ、血管迷走神経反応等が認められることがあるので、血圧等の全身状態の変化に注意し、異常が認められた場合は、直ちに適切な処置を行うこと。
- 2) ドナーへの本剤の使用に際しては、ドナー又はドナーに十分な能力がない場合は代諾者に、本剤の使用による長期の安全性については確立していないことから、科学的データを収集中であることを十分に説明し、同意を得てから使用すること。
- 3) ドナーに対する本剤の使用経験は少ない。本剤の投与はドナーの全身状態を考慮し、観察を十分に行い、慎重に投与すること。
- 4) ドナーに対する本剤の投与に際しては、レシピエントへの感染を避けるため、事前に HBs 抗原、HBe 抗体、HCV 抗体、HIV-1、-2、HTLV-I 抗体及び梅毒血清学的検査を行い、何れも陰性であることを確認すること。また、CMV、ヘルペス血清学的検査を行うことが望ましい。
- 5) 本剤の使用に際しては、過剰な作用に伴い脾破裂が発現する可能性がある（「(1) 重大な副作用」5) 脾破裂の項参照）。
- 6) 自家末梢血幹細胞採取時の、がん化学療法剤投与終了後の本剤投与により造血幹細胞を採取する場合、白血球数が最低値を経過後 5,000 ~ 10,000/mm³ 以上への回復期

に末梢血幹細胞採取を開始することが望ましい。

- 7) 本剤投与後及び末梢血幹細胞採取終了後に血小板減少が現れることがあるので十分注意すること。また、高度な血小板減少がみられた際には、末梢血幹細胞採取時に得られる自己血による血小板輸血等の適切な処置を行うこと。
 - 8) 末梢血幹細胞採取終了 1~2 週後に、白血球（好中球）減少が現れることがあるので十分に注意すること。
- (3) 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進、がん化学療法後の好中球減少症に対する注意
- 1) がん化学療法による好中球減少症患者に対しては、がん化学療法剤の投与前 24 時間以内及び投与終了後 24 時間以内の本剤の投与は避けること。
 - 2) 急性骨髄性白血病患者（がん化学療法及び造血幹細胞移植の場合）では、本剤の使用に先立ち、採取細胞について *in vitro* 試験により本剤刺激による白血病細胞の増加の有無を確認することが望ましい。また、定期的に血液検査及び骨髄検査を行い、芽球の増加が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。
- (4) HIV 感染症の治療に支障を来す好中球減少症に対する注意
- ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に支障を来す好中球減少症患者に対しては、投与期間は 2 週間を目安とし、さらに継続投与が必要な場合でも 6 週間を限度とする（本剤を 6 週間を超えて投与した場合の安全性は確立していない）。投与期間中は、観察を十分に行い、必要以上に好中球数が増加しないよう、慎重に投与すること（顆粒球系前駆細胞が減少し、本剤に対する反応性が減弱する可能性がある）。また、本剤を 1 週間以上投与しても好中球数の増加がみられない場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、本剤投与により HIV が増殖する可能性は否定できないので、原疾患に対する観察を十分に行うこと。
- (5) 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症に対する注意
- 骨髄異形成症候群のうち、芽球増加を伴う病型例は、骨髄性白血病への移行の危険性が知られていることから、本剤の使用に際しては、採取細胞について *in vitro* で芽球コロニーの増加が認められないことを確認することが望ましい。
- (6) 先天性好中球減少症に対する注意
- 本剤を自己投与させる場合、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。
- 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。
 - 2) 使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射針及び注射器を廃棄する容器を提供することが望ましい。

3. 副作用

本剤と同じ原薬を用いたフィルグラスチム（遺伝子組換え）製剤（TevaGrastim®等）の化学療法施行がん患者を対象とした海外臨床試験^{1),2),3)}において、フィルグラスチム（遺伝子組換え）製剤による副作用は 24.8%（541 例中）に認められた。その主なものは、骨痛 32 例（5.9%）、無力症 17 例（3.1%）、筋肉痛 16 例（3.0%）、下痢 11 例（2.0%）、筋骨格痛 10 例（1.8%）、背部痛 10 例（1.8%）、頭痛 10 例（1.8%）、関節痛 8 例（1.5%）、疲労 8 例（1.5%）、発熱 7 例（1.3%）、貧血 7 例（1.3%）及び悪心 6 例（1.1%）であった。フィルグラスチム（遺伝子組換え）製剤に関連する重篤な副作用はアレルギー反応（気管支痙攣）1 例、失神 1 例、心筋梗塞 1 例、血小板減少症 2 例及び高尿酸血症 1 例であった。（承認時）

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) ショック：ショックを起こすことがあるので、観察を十分にを行い、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) 間質性肺炎：間質性肺炎が発現又は増悪することがあるので、観察を十分にを行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部 X 線検査異常等が認められた場合には、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。
- 3) 急性呼吸窮迫症候群：急性呼吸窮迫症候群が発現することがあるので、観察を十分にを行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素血症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部 X 線異常等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。
- 4) 芽球の増加：急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群患者において、芽球の増加を促進させることがあるので、観察を十分にを行い、芽球の増加が認められた場合には投与を中止すること。
- 5) 脾破裂：造血幹細胞の末梢血中への動員を目的として、ドナー及び患者に本剤を使用する場合には、過剰な作用に伴い脾破裂が発現する可能性があるため、血液学的検査値の推移に留意するとともに、腹部超音波検査等により観察を十分にを行い、脾臓の急激な腫大が認められた場合には、本剤の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
皮膚	好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害 (Sweet 症候群等)、発疹、発赤、粘膜炎*、脱毛*
筋・骨格	骨痛、腰痛、胸痛、関節痛、筋骨格痛*、筋肉痛*、背部痛*
消化器	悪心・嘔吐、便秘*、下痢*
肝臓	ALT(GPT)上昇、肝機能異常、AST(GOT)上昇
血液	血小板減少、白血球増加症*、貧血*
その他	LDH 上昇、脾腫、浮腫、発熱、Al-P 上昇、頭痛、倦怠感、動悸、尿酸上昇、血清クレアチニン上昇、CRP 上昇、鼻出血*、注射部位反応 (疼痛等)*、疼痛*、過敏症*、無力症*、疲労*、失神*、心筋梗塞*

*) 本剤と同じ原薬を用いたフィルグラステム (遺伝子組換え) 製剤 (TevaGrastim®等) において、海外で報告されている副作用

4. 高齢者への投与

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 [高齢者では一般に生理機能 (造血機能、肝機能、腎機能等) が低下している]。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠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 [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

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していないので、投与しないことが望ましい (使用経験が少ない)。
- (2) 小児に投与する場合には、観察を十分にを行い、慎重に投与すること。特に小児の末梢血幹細胞の動員ドナーに対する使用経験は少ない。本剤の投与は、ドナーの全身状態を考慮し、観察を十分にを行い、慎重に投与すること。

7. 適用上の注意

- (1) 本剤を使用する際は、チップキャップを外し、必要に応じて適当な注射針等を取り付け投与すること。
- (2) 調製時：点滴静注に際しては、5%ブドウ糖注射液、生理食塩液等の輸液に混和する。また、本剤を投与する場合は、

他剤との混注を行わないこと。

- (3) 投与時：静脈内投与の場合は、できるだけ投与速度を遅くすること。
- (4) 使用後の残液は確実に廃棄すること。

8. その他の注意

- (1) 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した再生不良性貧血及び先天性好中球減少症患者において、骨髄異形成症候群又は急性骨髄性白血病へ移行したとの報告がある。
- (2) 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した再生不良性貧血、骨髄異形成症候群及び先天性好中球減少症患者において、染色体異常が見られたとの報告がある。
- (3) 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した末梢血幹細胞動員ドナーにおいて、骨髄増殖性疾患及び急性骨髄性白血病が発症したとの報告がある。
- (4) 副作用の項に記載した有害事象のほか、因果関係は明確ではないものの顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した末梢血幹細胞動員ドナーにおいて、末梢血幹細胞採取時に一時的な心停止が報告されている。海外のドナーにおいては、心不全、血管炎、脳血管障害、片頭痛、下痢、難聴、地中海型サラセミア、鎌状赤血球クライシス、痛風、高血糖、軟骨障害、虚血性心疾患、心筋炎、無月経、肺出血及び腎臓が有害事象として報告されている。
- (5) 乳癌、悪性リンパ腫及び骨髄腫患者の採取した自家末梢血幹細胞中に腫瘍細胞が混入していたとの報告がある。
- (6) 顆粒球コロニー形成刺激因子が、数種のヒト膀胱癌及び骨肉腫細胞株に対し *in vitro* あるいは *in vivo* で増殖促進傾向を示したとの報告がある。

【薬物動態】

血清中濃度：

本剤及び標準製剤 (グラン®シリンジ 150 又はグラン®シリンジ M300) を、クロスオーバー法により健康成人男性に 30 分点滴静注 (300µg/body) 又は皮下投与 (150、300µg/body) し、フィルグラステム (遺伝子組換え) としての血清中濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) の 90%信頼区間は log (0.8) ~ log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

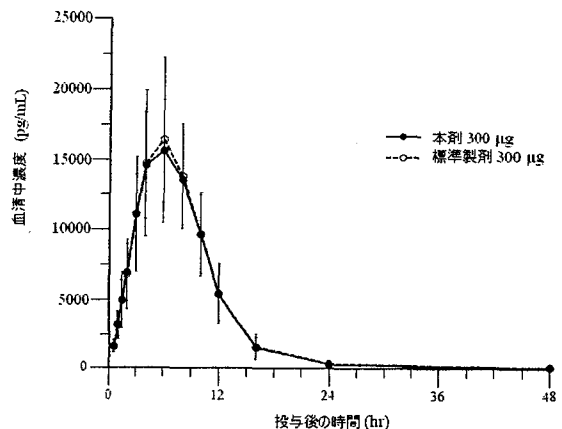


図 本剤又は標準製剤 300µg/body の単回皮下投与時の血清中濃度推移 (平均値±標準偏差)

*) 標準製剤：グラン®シリンジ M300

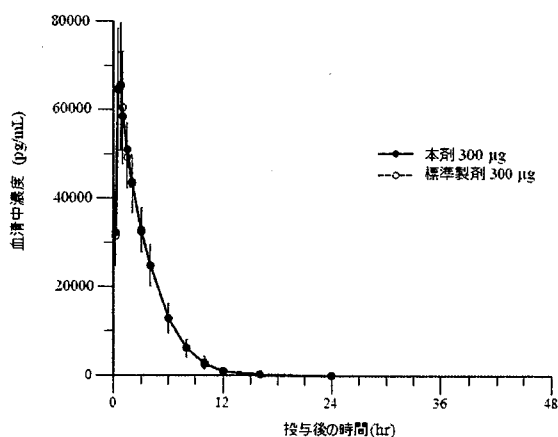


図 本剤又は標準製剤 300µg/body の単回静脈内投与時の血中濃度推移 (平均値±標準偏差)

*) 標準製剤: グラン®シリンジ M300

表 本剤又は標準製剤 150 又は 300µg/body の単回投与時の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

投与経路	例数	薬剤	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
静脈内投与	19	本剤 300 µg	238±34	66.8±8.1	239±34	0.7±0.1	2.47±0.52
		標準製剤*) 300µg	239±40	66.3±13.9	240±40	0.7±0.1	2.83±0.99
皮下投与	29	本剤 300 µg	151±34	16.0±3.7	151±34	5.7±1.3	5.35±2.24
		標準製剤*) 300µg	154±40	16.9±5.9	154±40	5.9±1.5	5.23±2.49
	28	本剤 150 µg	53.2±23.8	5.74±2.54	53.7±23.6	5.8±1.1	5.41±2.78
		標準製剤*) 150µg	52.7±21.1	6.06±2.38	53.2±21.2	5.4±1.1	4.29±2.14

*) 標準製剤: グラン®シリンジ 150、グラン®シリンジ M300

薬剤	ANC AUEC (Cells·10 ³ ·hr/µL)	ANCmax (Cells·10 ³ /µL)	ANC tmax (hr)
本剤 300µg	1090±170	21.5±3.7	17.43±4.33
標準製剤*) 300µg	1110±170	21.7±3.7	17.37±4.19

*) 標準製剤: グラン®シリンジ M300

(2) 造血幹細胞の末梢血中への動員作用⁹⁾

健康成人男性 60 例に本剤又は標準製剤 (グラン®シリンジ M300) について 300µg/body を 5 日間連日皮下投与し、血中 CD34⁺細胞数を測定した。得られた薬力学パラメータ (CD34⁺AUEC, CD34⁺max) について両剤の同等性が確認された。

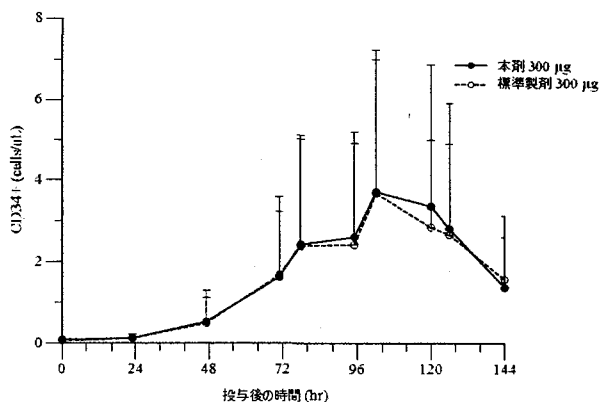


図 本剤又は標準製剤 300µg/body の 5 日間連日皮下投与時の血中 CD34⁺細胞数推移 (平均値±標準偏差)

*) 標準製剤: グラン®シリンジ M300

表 本剤又は標準製剤 300µg/body の 5 日間連日皮下投与時の CD34⁺パラメータ (平均値±標準偏差)

薬剤	CD34 ⁺ AUEC (Cells·hr/mL)	CD34 ⁺ max (Cells/mL)	CD34 ⁺ tmax (hr)
本剤 300µg	236±208	4.58±3.92	105.79±15.26
標準製剤*) 300µg	226±198	4.18±3.43	106.26±16.45

*) 標準製剤: グラン®シリンジ M300

【臨床成績】

(1) 好中球数増加作用⁵⁾

本剤及び標準製剤 (グラン®シリンジ M300) を、クロスオーバー法により健康成人男性 36 例に皮下投与 (300µg/body) し、血中 ANC (好中球絶対数) を測定した。得られた薬力学パラメータ (ANC AUEC、ANCmax) について両剤の同等性が確認された。

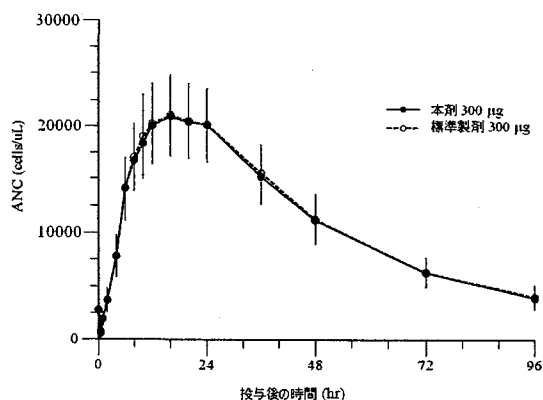


図 本剤又は標準製剤 300µg/body の単回皮下投与時の血中 ANC 推移 (平均値±標準偏差)

*) 標準製剤: グラン®シリンジ M300

表 本剤又は標準製剤 300µg/body の単回皮下投与時の ANC パラメータ (平均値±標準偏差)

【薬効薬理】

(1) 好中球数増加作用⁷⁾

シクロフォスファミド誘導好中球減少症マウスに本剤及び標準製剤⁷⁾を 1 日 0.75×10⁷、1.50×10⁷又は 3.00×10⁷IU/kg で 4 日間反復皮下投与した。同投与量の本剤投与群と標準製剤投与群は、同程度の末梢血好中球数を示した。

*) 標準製剤: グラン®シリンジ 150

(2) M-NFS-60 細胞に対する増殖活性 (比活性)⁸⁾

M-NFS-60 細胞は、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 依存的に細胞増殖を示すことが知られている。M-NFS-60 細胞に対する増殖活性を指標に、本剤及び標準製剤⁸⁾の比活性を測定した。本剤と標準製剤の比活性は、同程度の値を示した。

*) 標準製剤: グラン®シリンジ 150

フィルグラスチム BS 注 75 μ g・150 μ g・300 μ g シリンジ「テバ」

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フィルグラスチム（遺伝子組換え）

filgrastim (genetical recombination)

本質：ヒト膀胱癌細胞由来の顆粒球コロニー形成刺激因子に対応する遺伝子の発現により、組換え体で産生される 175 個のアミノ酸残基 (C₈₄₅H₁₃₃₉N₂₂₃O₂₄₃S₉; 分子量 18,798.61) からなる蛋白質

【取扱い上の注意】

- (1) プランジャーロッドの無理な操作はしないこと。
- (2) できるだけ使用直前までピロー包装からシリンジを取り出さないこと。
- (3) シリンジ先端部のフィルム・チップキャップが外れている、またはシリンジの破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

【包装】

フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「テバ」：1 シリンジ、10 シリンジ
フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ「テバ」：1 シリンジ、10 シリンジ
フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ「テバ」：1 シリンジ、10 シリンジ

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Del Giglio, A. et al. : BMC Cancer, 8, 332 (2008)
- 2) Gatzemeier, U. et al. : J. Thorac. Oncol., 4(6) 736 (2009)
- 3) Engert, A. et al. : Leuk. Lymphoma, 50(3) 374 (2009)
- 4) テバ製薬㈱ 社内資料：PK 同等性試験
- 5) テバ製薬㈱ 社内資料：PD (ANC) 同等性試験
- 6) テバ製薬㈱ 社内資料：PD (CD34) 同等性試験
- 7) テバ製薬㈱ 社内資料：in vivo 薬効薬理試験
- 8) テバ製薬㈱ 社内資料：in vitro 薬効薬理試験

〈文献請求先〉

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。

テバ製薬株式会社 DI センター

〒453-0801 名古屋市中村区太閤一丁目 24 番 11 号

TEL 0120-923-093 FAX 052-459-2853

受付時間 9:00～17:00 (土・日・祝日を除く)

® 登録商標

製造販売元

テバ製薬株式会社
名古屋市中村区太閤一丁目24番11号

(報道発表用)

1	販売名	①タケプロンカプセル 15、同カプセル 30 ②タケプロン OD 錠 15、同 OD 錠 30 ③オメプラール錠 10、同錠 20 ④オメプラゾン錠 10mg、同錠 20mg ⑤オメプラゾール錠 10mg 「マイラン」、同錠 20mg 「マイラン」 ⑥バリエット錠 10mg ⑦ラベプラゾール Na 塩錠 10mg 「オーハラ」 ⑧ネキシウムカプセル 10mg、同カプセル 20mg ⑨パセトシンカプセル 125、同カプセル 250 ⑩パセトシン錠 250 ⑪サワシリンカプセル 125、同カプセル 250 ⑫サワシリン錠 250 ⑬アモリンカプセル 125、同カプセル 250 ⑭アモリン細粒 10% ⑮クラリス錠 200 ⑯クラリシッド錠 200mg ⑰クラリスロマイシン錠 200mg 「マイラン」 ⑱クラリスロマイシン錠 200mg 「タカタ」 ⑲フラジール内服錠 250mg ⑳ランサップ 400、同 800 ㉑ランピオンパック
2	一般名	①②ランソプラゾール ③④⑤オメプラゾール ⑥⑦ラベプラゾールナトリウム ⑧エソメプラゾールマグネシウム水和物 ⑨⑩⑪⑫⑬⑭アモキシシリン水和物 ⑮⑯⑰⑱クラリスロマイシン ⑲メトロニダゾール ⑳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 ㉑ランソプラゾール、アモキシシリン水和物、メトロニダゾール
3	申請者名	①②⑬⑭⑲⑳武田薬品工業株式会社 ③⑧アストラゼネカ株式会社 ④田辺三菱製薬株式会社 ⑤⑰マイラン製薬株式会社 ⑥エーザイ株式会社 ⑦大原薬品工業株式会社 ⑨⑩協和発酵キリン株式会社 ⑪⑫アステラス製薬株式会社 ⑮大正製薬株式会社 ⑯アボット ジャパン株式会社 ⑱高田製薬株式会社 ⑲塩野義製薬株式会社
4	成分・含量	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 ③④⑤1 錠中にオメプラゾール 10 mg または 20 mg を含有 ⑥⑦1 錠中にラベプラゾールナトリウム 10 mg を含有 ⑧1 カプセル中にエソメプラゾール 10 mg または 20 mg を含有 ⑨⑩⑬1 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 ⑪⑫1 錠中にアモキシシリン水和物 250 mg (力価) を含有 ⑭1 g 中にアモキシシリン水和物 100 mg (力価) を含有 ⑮⑯⑰⑱1 錠中にクラリスロマイシン 200 mg (力価) を含有 ⑲1 錠中にメトロニダゾール 250 mg を含有 ⑳ランサップ 400 : 1シート (1日分) 中にタケプロンカプセル 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

4	成分・含量 (続 き)	<p>ランサップ 800 : 1 シート (1 日分) 中にタケプロンカプセル 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> <p>②1 シート (1 日分) 中にタケプロンカプセル 30 を 2 カプセル、アモリンカプセル 250 を 6 カプセル、フラジール内服錠 250mg を 2 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>○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合 (カプセル 15、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。</p> <p>○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合 (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。</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>③④⑤</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 (オメプラール[®]錠 10、オメプラゾン[®]錠 10mg 及びオメプラゾール錠 10mg 「マイラン」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</p>

5	<p>用法・用量 (続 き)</p>	<p>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。</p> <p>⑥⑦ 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>逆流性食道炎 逆流性食道炎の治療においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mgを1日1回経口投与するが、病状により1回20mgを1日1回経口投与することができる。なお、通常、8週間までの投与とする。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合、1回10mg又は1回20mgを1日2回、さらに8週間経口投与することができる。ただし、1回20mg1日2回投与は重度の粘膜傷害を有する場合に限る。 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。</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1回10mgを1日1回経口投与する。なお、通常、4週間までの投与とする。</p> <p>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。</p> <p>⑧ ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。</p> <p>○逆流性食道炎 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。 さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回10~20mgを1日1回経口投与する。</p> <p>○非びらん性胃食道逆流症 (カプセル10mgのみ) 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回10mgを1日1回経口投与する。なお、通常、4週間までの投与とする。</p> <p>○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。</p> <p>○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。</p> <p>○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mg、アモキシシリン水和物とし</p>
---	--------------------------	--

5	用法・用量 (続 き)	<p>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。</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ロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg、アモキシシリン水和物として1回750 mg (力価) 及びメトロニダゾールとして1回250 mg の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。</p> <p>⑨⑩⑪⑫⑬⑭</p> <p>[ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症]</p> <p>成人：アモキシシリン水和物として、通常1回250 mg (力価) を1日3～4回経口投与する。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>小児：アモキシシリン水和物として、通常1日20～40 mg (力価) /kg を3～4回に分割経口投与する。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量として最大90 mg (力価) /kg を超えないこと。</p> <p>[ヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎]</p> <p>・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</p> <p>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。</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>・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</p> <p>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> <p>⑮⑯⑰⑱</p> <p>1. 一般感染症</p> <p>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。</p> <p>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</p> <p>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> <p>なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>3. ヘリコバクター・ピロリ感染症</p> <p>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。</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>⑲</p> <p>1. トリコモナス症 (腔トリコモナスによる感染症)</p> <p>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250 mg を1日2回、10日間経口投与する。</p> <p>2. 嫌気性菌感染症</p> <p>通常、成人にはメトロニダゾールとして1回500 mg を1日3回又は4回経口投与する。</p> <p>3. 感染性腸炎</p>
---	------------------	--

5	用法・用量 (続き)	<p>通常、成人にはメトロニダゾールとして1回250mgを1日4回又は1回500mgを1日3回、10～14日間経口投与する。</p> <p>4. 細菌性膣症 通常、成人にはメトロニダゾールとして、1回250mgを1日3回又は1回500mgを1日2回7日間経口投与する。</p> <p>5. 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750mg(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>6. アメーバ赤痢 通常、成人にはメトロニダゾールとして1回500mgを1日3回10日間経口投与する。 なお、症状に応じて1回750mgを1日3回経口投与する。</p> <p>7. ランブル鞭毛虫感染症 通常、成人にはメトロニダゾールとして1回250mgを1日3回5～7日間経口投与する。</p> <p>㊸ 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。</p> <p>㊹ 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 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(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。 (下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<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*、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制*、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制* *タケプロンカプセル15、同OD錠15のみ</p> <p>○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、<u>ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎</u></p> <p>③④⑤ ○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及びオメプラゾール錠10mg「マイラン」のみ</p> <p>○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、<u>ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎</u></p> <p>⑥⑦ 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、<u>ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎</u></p>

<p>6</p> <p>効能・効果 (続 き)</p>	<p>⑧</p> <p>○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症*、Zollinger-Ellison 症候群、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制</p> <p>*：ネキシウム®カプセル 10mg のみ</p> <p>○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎</p> <p>⑨⑩⑪⑫⑬⑭</p> <p>〈適応菌種〉 本剤に感性的のブドウ球菌属、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> <p>〈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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎</p> <p>⑮⑯⑰⑱</p> <p>1. 一般感染症</p> <p>〈適応菌種〉 本剤に感性的のブドウ球菌属、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</p> <p>〈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</p> <p>〈適応菌種〉 本剤に感性的のマイコバクテリウム属</p> <p>〈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</p> <p>〈適応菌種〉 本剤に感性的のヘリコバクター・ピロリ</p> <p>〈適応症〉 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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎</p> <p>⑲</p> <p>1. トリコモナス症（腔トリコモナスによる感染症）</p> <p>2. 嫌気性菌感染症</p> <p>〈適応菌種〉 本剤に感性的のペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、クロストリジウム属、ユーバクテリウム属</p>
-----------------------------------	--

6	<p>効能・効果 (続 き)</p>	<p>〈適応症〉 深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髄炎、肺炎、肺膿瘍、骨盤内炎症性疾患、腹膜炎、腹腔内膿瘍、肝膿瘍、脳膿瘍</p> <p>3. 感染性腸炎 〈適応菌種〉 本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル</p> <p>〈適応症〉 感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）</p> <p>4. 細菌性膣症 〈適応菌種〉 本剤に感性のペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス・フラジリス、プレボテラ・ビビア、モビルンカス属、ガードネラ・バジナリス</p> <p>〈適応症〉 細菌性膣症</p> <p>5. ヘリコバクター・ピロリ感染症 〈適応菌種〉 <u>本剤に感性のヘリコバクター・ピロリ</u></p> <p>〈適応症〉 <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におけるヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎</u></p> <p>6. アメーバ赤痢</p> <p>7. ランブル鞭毛虫感染症</p> <p>⑳ 〈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</p> <p>〈適応症〉 <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におけるヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎</u></p> <p>㉑ 〈適応菌種〉 アモキシシリン、メトロニダゾールに感性のヘリコバクター・ピロリ</p> <p>〈適応症〉 <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におけるヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎</u> (下線部は今回追加)</p>
7	<p>備 考</p>	<p>取扱区分：(4) 新効能医薬品</p> <ul style="list-style-type: none"> ・「添付文書（案）」を別紙として添付 ・本申請は、平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号、医薬審第 104 号 厚生省健康政策局 研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づく、効能又は効果におけるヘリコバクター・ピロリの除菌あるいはその補助にヘリコバクター・ピロリ感染胃炎を追加するための一部変更承認申請である。（公知申請） <p>承認条件：なし</p>

プロトンポンプインヒビター

処方せん医薬品^(※1)

日本標準商品分類番号 872329

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

	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	
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、リルピリン塩酸塩を投与中の患者
 (「相互作用」の項参照)

【組成・性状】

	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、黄色三酸化鉄、三酸化鉄、無水クエン酸、クロスボビドン、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、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制
- 下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

<OD錠30>

- 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群
- 下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

<効能・効果に関連する使用上の注意>

低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合

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

非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合

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

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

- (1)進行期胃MALTリンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ

除菌治療の有効性は確立していない。

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

【用法・用量】

- 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群の場合
 通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mgを1日1回経口投与する。
 なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。
- 逆流性食道炎の場合
 通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mgを1日1回経口投与する。なお、通常8週間までの投与とする。
 さらに、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回15mgを1日1回経口投与するが、効果不十分の場合は、1日1回30mgを経口投与することができる。
- 非びらん性胃食道逆流症の場合 (OD錠15のみ)
 通常、成人にはランソプラゾールとして1回15mgを1日1回経口投与する。なお、通常4週間までの投与とする。
- 低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合 (OD錠15のみ)
 通常、成人にはランソプラゾールとして1回15mgを1日1回経口投与する。
- 非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合 (OD錠15のみ)
 通常、成人にはランソプラゾールとして1回15mgを1日1回経口投与する。
- 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】

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薬 （オメプラゾール）で報告されている。
------------------	---

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2)肝障害のある患者〔本剤の代謝、排泄が遅延することがある。〕
- (3)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1)治療にあたっては経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめること。
- (2)胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍に使用する場合は、長期の使用経験は十分でないので、維持療法には用いないことが望ましい。
- (3)逆流性食道炎の維持療法については、再発・再燃を繰り返す患者に対し投与することとし、本来維持療法の必要のない患者に投与することのないよう留意すること。また、1日1回30mg又は15mgの投与により寛解状態が長期にわたり継続する症例で、減量又は投与中止により再発するおそれがないと判断される場合は1日1回15mgに減量又は中止すること。なお、維持療法中は定期的に内視鏡検査を実施するなど観察を十分に行うことが望ましい。
- (4)非びらん性胃食道逆流症の治療については、投与開始2週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、本剤の投与が胃痛、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。
リルピピリン塩酸塩 (エジュラント)	リルピピリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりリルピピリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピピリンの血中濃度が低下することがある。

(2)併用注意（併用に注意すること）

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

4. 副作用

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群、非びらん性胃食道逆流症：承認時までの試験で2,295例中349例(15.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用はALT上昇(2.4%)、AST上昇(1.7%)であった(承認時)。製造販売後調査(非びらん性胃食道逆流症を除く)で6,543例中141例(2.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用はALT上昇(0.6%)、AST上昇(0.4%)であった(再審査終了時点)。

低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制：承認時までの試験で339例中55例(16.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は便秘(4.1%)、下痢(3.2%)であった(承認時)。

非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制：承認時までの試験で223例中36例(16.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢(4.5%)、便秘(1.3%)であった(承認時)。

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助：ランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与については、国内で行われた承認時までの試験で430例中217例(50.5%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は軟便(13.7%)、下痢(9.1%)であった(承認時)。製造販売後調査で3,491例中318例(9.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢(3.6%)、軟便(2.1%)であった(再審査終了時点)。

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

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

胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助：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、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
1) 過敏症 ^(注2)	発疹、痒痒		多形紅斑
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(collagenous colitis等 ^(注4) を含む)
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	女性性乳房 ^(注2) 、浮腫、倦怠感、舌・口唇のしびれ感、四肢のしびれ感、筋肉痛、脱毛	かすみ目、脱力感、関節痛、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症

発現頻度は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果に基づく。

注2) このような場合には投与を中止すること。

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

注4) 下痢が継続する場合、collagenous colitis等が発現している可能性があるため、速やかに本剤の投与を中止すること。腸管粘膜に縦走潰瘍、びらん、易出血等の異常を認めることがあるので、下血、血便が認められる場合には、適切な処置を行うこと。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

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

(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) 低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍

瘍の再発リスクは、ヘリコバクター・ピロリ感染陽性及び加齢により高まる可能性のあることが臨床試験により示唆されている。

- (8)海外における複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターによる治療において骨粗鬆症に伴う股関節骨折、手関節骨折、脊椎骨折のリスク増加が報告されている。特に、高用量及び長期間(1年以上)の治療を受けた患者で、骨折のリスクが増加した。
- (9)海外における主に入院患者を対象とした複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターを投与した患者においてクロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染のリスク増加が報告されている。
- (10)ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意：ランソプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼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。

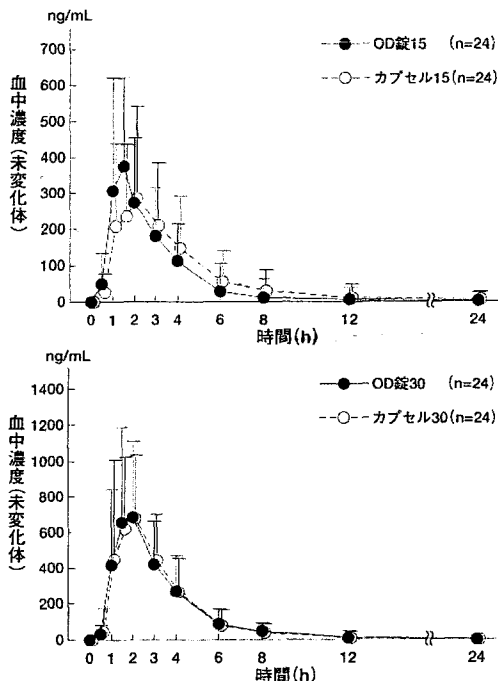
【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人24例にタケプロンOD錠15あるいはタケプロンカプセル15を、また、別の健康成人24例にタケプロンOD錠30あるいはタケプロンカプセル30をそれぞれクロスオーバー法にて、朝絶食下に単回経口投与した場合、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回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)低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制^{*}

低用量アスピリン(1日81~324mg)の長期投与を必要とし、かつ胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する患者を対象とした本剤群(1日1回15mg経口投与)と対照群との二重盲検比較対照試験の結果、中間解析時におけるKaplan-Meier法により推定した治療開始361日時点の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率は、本剤群9.5%(95%信頼区間:0.00~23.96)、対照群57.7%(95%信頼区間:29.33~85.98)であり、

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

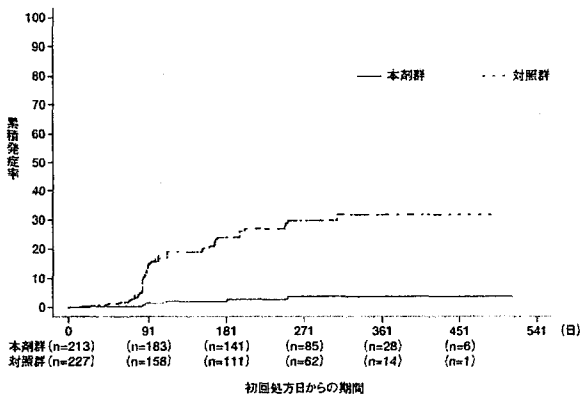


図 最終解析時におけるKaplan-Meier法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率

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

※非ステロイド性抗炎症薬長期投与時の試験成績は含まれていない。

(4)非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

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

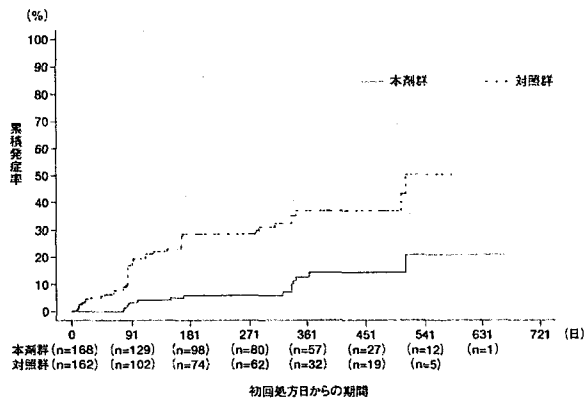


図 Kaplan-Meier法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率

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

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

(5)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)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着期の患者への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。

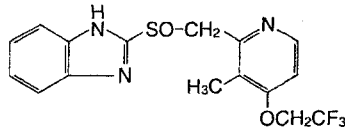
3.ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用

(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°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】

OD錠15：100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、200錠(バラ)、500錠(10錠×50)、700錠(14錠×50)

OD錠30：100錠(10錠×10)、200錠(バラ)、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.：薬理と治療，18 (Suppl.10)：2773, 1990.
- 3) Atkinson, J. E. et al.：薬理と治療，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：臨床成人病，21：975, 1991.
- 8) 竹本忠良 他：臨床成人病，21：995, 1991.
- 9) 竹本忠良 他：Modern Physician，11：117, 1991.
- 10) 竹本忠良 他：Modern Physician，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：薬理と治療，18：4891, 1990.
- 15) 森瀬公友 他：薬理と治療，19：327, 1991.
- 16) 湯川永洋 他：薬理と治療 x，18：4919, 1990.
- 17) 興梶憲男 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：薬理と治療，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：臨床成人病，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：臨床成人病，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.：J. Pharmacol. Exp. Ther., 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

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」

Takepron[®]capsules 15 & 30

ランソプラゾールカプセル

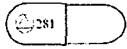
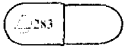
	承認番号	薬価収載	販売開始
15	(4AM)1104	1992年11月	1992年12月
30	(4AM)1105	1992年11月	1992年12月

効能追加	
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、リルピピリン塩酸塩を投与中の患者
(「相互作用」の項参照)

【組成・性状】

	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、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制
- 下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

<カプセル30>

- 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群
- 下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

<効能・効果に関連する使用上の注意>

低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合

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

非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合

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

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

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

【用法・用量】

○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。

○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合(カプセル15のみ)

通常、成人にはランソプラゾールとして1回15mgを1日1回経口投与する。

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合(カプセル15のみ)

通常、成人にはランソプラゾールとして1回15mgを1日1回経口投与する。

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

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。
リルピピリン塩酸塩(エジュラント)	リルピピリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりリルピピリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピピリンの血中濃度が低下することがある。

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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ある。

		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。
メトトレキサート	メトトレキサートの血中濃度が上昇することがある。高用量のメトトレキサートを投与する場合は、一時的に本剤の投与を中止することを考慮すること。	機序は不明である。
フェニトイン、ジアゼパム	左記薬剤の代謝、排泄が遅延することが類薬(オメプラゾール)で報告されている。	

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%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用はALT上昇(2.4%)、AST上昇(1.7%)であった(承認時)。製造販売後調査(非びらん性胃食道逆流症を除く)で6,543例中141例(2.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用はALT上昇(0.6%)、AST上昇(0.4%)であった(再審査終了時点)。

低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制：承認時までの試験で339例中55例(16.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は便秘(4.1%)、下痢(3.2%)であった(承認時)。

非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制：承認時までの試験で223例中36例(16.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢(4.5%)、便秘(1.3%)であった(承認時)。

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助：ランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与については、国内で行われた承認時までの試験で430例中217例(50.5%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は軟便(13.7%)、下痢(9.1%)であった(承認時)。製造販売後調査で3,491例中318例(9.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢(3.6%)、軟便(2.1%)であった(再審査終了時点)。

また、プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びメトロナゾールの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ナゾールの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

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

以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。

(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、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
1)過敏症 ^{注2)}	発疹、痒疹		多形紅斑
2)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(collagenous colitis等 ^{注4)} を含む)
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、	かすみ目、脱力感、関節痛、低ナトリウム血症、低マグネシウム

	筋肉痛、脱毛	血症
--	--------	----

発現頻度は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果に基づく。

注2)このような場合には投与を中止すること。

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

注4)下痢が継続する場合、collagenous colitis等が発現している可能性があるため、速やかに本剤の投与を中止すること。腸管粘膜に縦走潰瘍、びらん、易出血等の異常を認めることがあるので、下血、血便が認められる場合には、適切な処置を行うこと。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

	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) 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、ラットに特異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) 低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発リスクは、ヘリコバクター・ピロリ感染陽性及び加齢により高まる可能性のあることが臨床試験により示唆されている。
- (8) 海外における複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターによる治療において骨粗鬆症に伴う股関節骨折、手関節骨折、脊椎骨折のリスク増加が報告されている。特に、高用量及び長期間(1年以上)の治療を受けた患者で、骨折のリスクが増加した。
- (9) 海外における主に入院患者を対象とした複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターを投与した患者においてクロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染のリスク増加が報告されている。
- (10) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意：ランソプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼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】

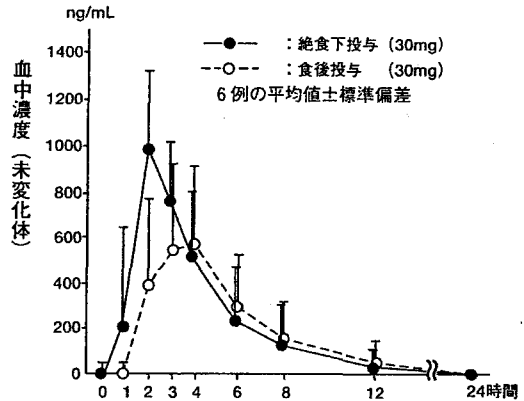
1. 血中濃度

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
投与条件	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)	
投与製剤	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) 低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制*

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

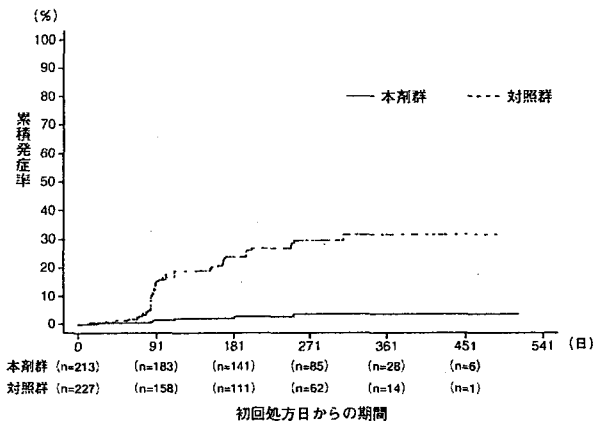


図 最終解析時におけるKaplan-Meier法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率

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

*非ステロイド性抗炎症薬長期投与時の試験成績は含まれていない。

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

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

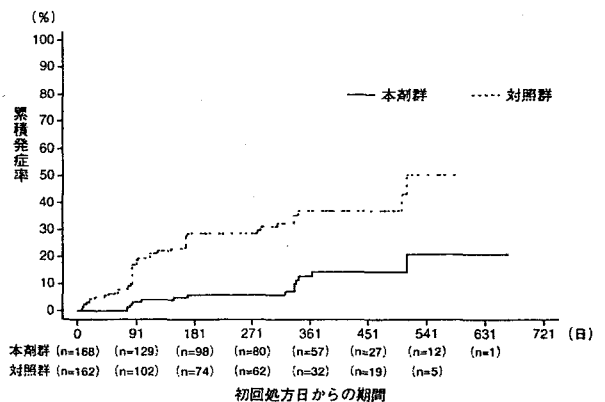


図 Kaplan-Meier法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率

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

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

(5) 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)}

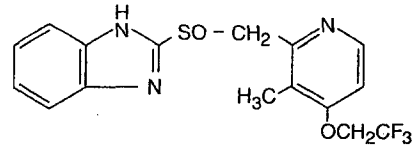
- 1) ペンタガストリン刺激分泌：健康成人への1日1回30mg単回並びに7日間経口投与により著明な胃酸分泌抑制作用が認められ、この作用は投与24時間後も持続する。
- 2) インスリン刺激分泌：健康成人への1日1回30mg 7日間経口投与により著明な胃酸分泌抑制作用が認められる。
- 3) 夜間分泌：健康成人への1日1回30mg 7日間経口投与により胃酸分泌の明らかな抑制が認められる。
- 4) 24時間分泌：健康成人における24時間胃液採取試験で、1日1回30mg 7日間経口投与により1日を通して胃酸分泌の著明な抑制が認められる。
- 5) 24時間胃内pHモニタリング：健康成人及び十二指腸潰瘍癒痕期の患者への1日1回30mg 7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30mg 7~9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}sulfonyl) 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)、
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.：薬理と治療，18(Suppl.10)：2773, 1990.
- 3) Atkinson, J. E. et al.：薬理と治療，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. Pharmacokin., 3：315, 1991.
- 6) 竹本忠良 他：臨床成人病，21：769, 1991.
- 7) 竹本忠良 他：臨床成人病，21：975, 1991.
- 8) 竹本忠良 他：臨床成人病，21：995, 1991.
- 9) 竹本忠良 他：Modern Physician，11：117, 1991.
- 10) 竹本忠良 他：Modern Physician，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：薬理と治療，18：4891, 1990.
- 15) 森瀬公友 他：薬理と治療，19：327, 1991.
- 16) 湯川永洋 他：薬理と治療，18：4919, 1990.
- 17) 興梧憲男 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：薬理と治療，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：臨床成人病，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：臨床成人病，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.：J. Pharmacol. Exp. Ther., 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

**添付文書(案)2013年1月
*2012年10月改訂

日本標準商品分類番号
872329

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

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	2013年●月	

貯法：室温保存
使用期限：ケース等に表示

オメプラゾール錠

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

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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

- ** 4. ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる際には、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認すること。

【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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

<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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- ** **ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合**
1. 進行期胃MALTリンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。
2. 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
3. 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。

【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

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
* 下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎	○	○	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薬又は減量を考慮すること。
 - 3) 1日10mgの維持療法で再発が認められた場合は1日20mgで再治療を行うこと。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。

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)

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。

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

(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジアゼパム フェニトイン シロスタグロール	これらの薬剤の作用を増強することがある。	本剤は主に肝臓のチトクロームP450系薬物代謝酵素CYP2C19で代謝されるため、本剤と同じ代謝酵素で代謝される薬物の代謝、排泄を遅延させるおそれがある。(「薬物動態」の項参照)
ワルファリン	抗凝血作用を増強し、出血に至るおそれがある。プロトロンビン時間国際標準比(INR)値等の血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	
タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。	相互作用の機序は不明である。
ジゴキシン メチルジゴキシン	これらの薬剤の作用を増強することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。
イトラコナゾール	イトラコナゾールの作用を減弱することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりイトラコナゾールの溶解性が低下し、イトラコナゾールの血中濃度が低下することがある。
チロシンキナーゼ阻害剤 ゲフィチニブ エルロチニブ	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりこれらの薬剤の溶解性が低下し、吸収が低下することがある。
ポリコナゾール	本剤のCmax及びAUCが増加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。
ネルフィナビルメシル酸塩 サキナビルメシル酸塩	ネルフィナビルの血中濃度が低下するおそれがある。 サキナビルの血中濃度が上昇するおそれがある。	相互作用の機序は不明である。
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。	本剤が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。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがある。	セイヨウオトギリソウが本剤の代謝酵素(CYP2C19及びCYP3A4)を誘導することが考えられる。
メトトレキサート	メトトレキサートの血中濃度が上昇することがある。高用量のメトトレキサートを投与する場合は、一時的に本剤の投与を中止することを考慮すること。	相互作用の機序は不明である。

4. 副作用

- 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(オメプラゾン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ロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。(承認時)

**○胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はメロニダゾールの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 (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、気管支痙攣等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 汎血球減少症、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少(いずれも頻度不明): 汎血球減少症、無顆粒球症、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) 劇症肝炎(頻度不明)、肝機能障害(0.1%未満)、黄疸(0.1%未満)、肝不全(頻度不明): 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(いずれも頻度不明): 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 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

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}		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、顕微鏡的大腸炎(collagenous colitis, lymphocytic colitis)
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

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
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、血清クリアウム、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、低マグネシウム血症

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 ^{注1)}		発疹	
消化器	下痢・軟便(19.9%)、味覚異常(7.8%)	口内炎、腹痛、食道炎、腹部膨満感	便秘、舌炎、悪心、口渇、十二指腸炎
肝臓 ^{注2)}			肝機能異常、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇
血液 ^{注2)}			好酸球数增多、血小板数減少、貧血、白血球数增多、白血球分画異常
精神神経系			頭痛、しびれ感、めまい、睡眠障害
その他			尿蛋白陽性、尿酸上昇、総コレステロール上昇、QT延長、発熱、倦怠感、カンジダ症、糖尿病陽性、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(死亡吸収胚率の増加)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、砕いたりせずに、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) 海外における複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターによる治療において骨粗鬆症に伴う股関節骨折、手関節骨折、脊椎骨折のリスク増加が報告されている。特に、高用量及び長期間(1年以上)の治療を受けた患者で、骨折のリスクが増加した。
- * (6) 海外における主に入院患者を対象とした複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターを投与した患者においてクロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染のリスク増加が報告されている。
- (7) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意: 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ロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼吸試験の判定が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼吸試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。
- (8) ラットに類薬であるランソプラゾール(50mg/kg/日)、アモキシシリン水和物(500mg/kg/日)及びクラリスロマイシン(160mg/kg/日)を併用投与した試験で、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。

【薬物動態】

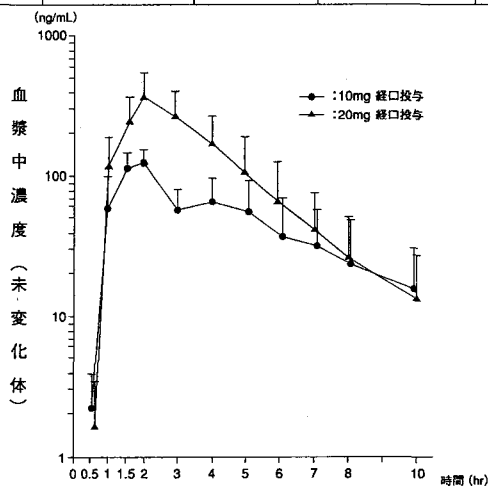
1. 血漿中濃度

(1) オメプラゾール単回投与時のデータ

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12.8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	Cmax(ng/mL)	Tmax(hr)	AUC _{0-10hr} (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Cmax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日目と比べて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Cmax、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Cmaxを示し、約2時間の半減期で消失した。オメプラゾールのCmax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)〉

Cmax(ng/mL)	Tmax(hr)	AUC _{0-∞} (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⁶⁾。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⁾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、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⁾、¹⁶⁾、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⁾、²⁶⁾。

また、二重盲検比較試験(胃潰瘍、十二指腸潰瘍)において本剤の有効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オメプラゾール10mg及び20mgを6か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か月から12か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^(注1)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³⁵⁾

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³⁸⁾

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^{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^{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)}

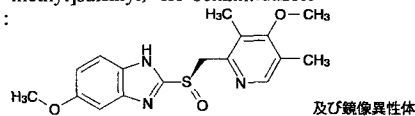
胃腺の壁細胞の細胞膜上に存在する受容体へ、各種胃酸分泌刺激物質が結合することにより、壁細胞内において一連の胃酸分泌反応がおきる。この反応の最終過程では、壁細胞内からH⁺を放出し、代わりにK⁺を取り込むプロトンポンプと呼ばれる酵素H⁺,K⁺-ATPaseが働いている。オメプラゾールは、このプロトンポンプの働きを阻害することによって、胃酸分泌を抑制する。

【有効成分に関する理化学的見解】

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。
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】

オメプラゾール錠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

オメプラゾール錠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) 蜂巢 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 真 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・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
 〒531-0076 大阪市北区大淀中1丁目1番88号
 ☎ 0120-189-115
 FAX 06-6453-7376

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



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

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

処方せん医薬品^(注)

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	2013年 月	2013年 月

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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

バクテリア・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査により
ヘリコバクテリア・ピロリ感染胃炎であることを確認するこ
と。

【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、デンブングリコール酸ナトリウム、ヒドロキシ シプロビルセルロース、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テリア・ピロリの除菌の補助
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクテリア・ピロリ感染胃炎

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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

ヘリコバクテリア・ピロリの除菌の補助の場合

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

【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。
- ヘリコバクテリア・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テリア・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。
- ヘリコバクテリア・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テリア・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。

上昇又は低下させることがある。

【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 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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎	○	○	20mg	1日2回

○：効能あり，—：効能なし

**

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

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

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジアゼパム フェントイン シロスタゾール	これらの薬剤の作用を増強することがある。	本剤は主に肝臓のチトクロームP450系薬物代謝酵素CYP2C19で代謝されるため、本剤と同じ代謝酵素で代謝される薬物の代謝、排泄を遅延させるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）
ワルファリン	抗凝血作用を増強し、出血に至るおそれがある。プロトロンビン時間国際標準比（INR）値等の血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	
タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。	相互作用の機序は不明である。
ジゴキシン メチルジゴキシン	これらの薬剤の作用を増強することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。
イトラコナゾール	イトラコナゾールの作用を減弱することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりイトラコナゾールの溶解性が低下し、イトラコナゾールの血中濃度が低下することがある。
チロシinkinナーゼ阻害剤 ゲフィチニブ エルロチニブ	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりこれらの薬剤の溶解性が低下し、吸収が低下することがある。
ポリコナゾール	本剤のCmax及びAUCが増加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。
ネルフィナビルメシル酸塩	ネルフィナビルの血中濃度が低下するおそれがある。	相互作用の機序は不明である。
サキナビルメシル酸塩	サキナビルの血中濃度が上昇するおそれがある。	相互作用の機序は不明である。
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。	本剤が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。
セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort,セント・ジョンズ・ワート）含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがある。	セイヨウオトギリソウが本剤の代謝酵素（CYP2C19及びCYP3A4）を誘導することが考えられる。
メトトレキサート	メトトレキサートの血中濃度が上昇することがある。高用量のメトトレキサートを投与する場合は、一時的に本	相互作用の機序は不明である。

【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薬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。治癒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てみられること（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。
- 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

	剤の投与を中止することを考慮すること。	
--	---------------------	--

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,ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
プロトンポンプインヒビター,アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はメトロニダゾールの3剤投与については,国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) ショック,アナフィラキシー様症状(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,気管支痙攣等)があらわれることがあるので,観察を十分に行い,異常が認められた場合には投与を中止し,適切な処置を行うこと。
- 2) 汎血球減少症,無顆粒球症,溶血性貧血,血小板減少(いずれも頻度不明): 汎血球減少症,無顆粒球症,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) 劇症肝炎(頻度不明),肝機能障害(0.1%未満),黄疸(0.1%未満),肝不全(頻度不明): 劇症肝炎,肝機能障害,黄疸,肝不全があらわれることがあるので,観察を十分に行い,異常が認められた場合には投与を中止し,適切な処置を行うこと。
- 4) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN),皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(いずれも頻度不明): 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN),皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)があらわれることがあるので,観察を十分に行い,異常が認められた場合には投与を中止し,適切な処置を行うこと。
- 5) 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

種類	頻度	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}			発疹,蕁麻疹,痒疹感	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,顕微鏡的大腸炎(collagenous colitis, lymphocytic colitis)
肝臓	AST(GOT),ALT(GPT),Al-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,低マグネシウム血症

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

種類	頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満
過敏症 ^{注1)}			発疹	
消化器	下痢・軟便(19.9%),味覚異常(7.8%)		口内炎,腹痛,食道炎,腹部膨満感	便秘,舌炎,悪心,口渇,十二指腸炎
肝臓 ^{注2)}				肝機能異常,AST(GOT)上昇,ALT(GPT)上昇,Al-P上昇,ビリルビン上昇,LDH上昇
血液 ^{注3)}				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) 観察を十分にを行い、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（死亡吸収胚率の増加）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、砕いたりせずに、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齢者、裂孔ヘルニアを合併する患者のいずれにも該当しない場合には本剤の治療効果が得られにくい可能性がある。

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

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

(7) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意：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。

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

【薬物動態】

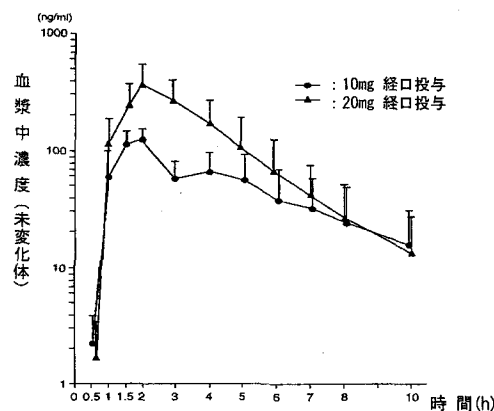
1. 血漿中濃度

(1) 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日目ではほぼ同様に、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 _{0-10h} (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か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か月から12か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)	80.0% (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 (4 µg/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ト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ト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、プレドニゾロ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。

<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】

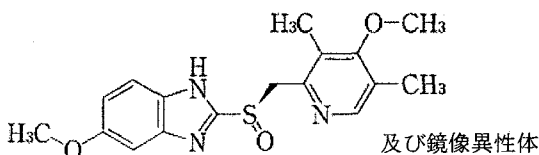
一般名: オメプラゾール, Omeprazole (JAN)

化学名: (RS)-5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl]sulfanyl-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) 森瀬友友 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) : オメプラゾン錠のマウスにおけるヘ
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

※201X年X月改訂(第X版 効能・効果の追加)

※2012年10月改訂

日本標準商品分類番号

872329

プロトンポンプ・インヒビター

オメプラゾール錠10mg「マイラン」**オメプラゾール錠20mg「マイラン」**

Omeprazole Tablets

(オメプラゾール錠)

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

貯法：室温保存

使用期限：3年

(容器に表示の使用期限内
に使用すること)

	10mg	20mg
承認番号	22200AMX00186	21600AMZ00323
薬価収載	2010年5月	2008年2月
販売開始	2010年5月	2004年7月
※※効能追加	201X年X月	201X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、リルピピリン塩酸塩を投与中の患者(「3. 相互作用」の項参照)

【組成・性状】

組成

販売名	オメプラゾール錠 10mg「マイラン」	オメプラゾール錠 20mg「マイラン」
	日局 オメプラゾール	
成分・含量 (1錠中)	10mg	20mg
添加物	乳糖水和物、クロスホビ ドン、炭酸マグネシウム、 ヒドロキシプロピルセル ロース、低置換度ヒドロ キシプロピルセルロース、 ステアリン酸マグネシウム、 ヒプロメロース、酸化チ タン、ヒプロメロースフ タル酸エステル、グリセ リン脂肪酸エステル、カ ルナウバロウ	乳糖水和物、結晶セルロ ース、トウモロコシデンプ ン、カルボキシメチルスター チナトリウム、ラウリル 硫酸ナトリウム、ヒドロ キシプロピルセルロース、 水酸化ナトリウム、L-グ ルタミン酸L-アルギニン、 クロスホビドン、ステア リン酸マグネシウム、タ ルク、メタクリル酸コポ リマーLD、フロビレンガ リコール、ポリソルベ ート80、ヒドロキシプロピ ルメチルセルロースフタ レート、酸化チタン、カ ルナウバロウ

製剤の性状

オメプラゾール錠10mg「マイラン」：白色～微褐色のフィルムコーティング錠である。

オメプラゾール錠20mg「マイラン」：白色のフィルムコーティング錠である。

	外形			直径 (mm)	厚さ (mm)	質量 (mg)	識別 コード
	表	裏	側面				
10mg				6.3	3.6	98	MH491
20mg				7.2	3.4	143.3	MH490

※※【効能・効果】

<オメプラゾール錠10mg「マイラン」>

- 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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

<オメプラゾール錠20mg「マイラン」>

- 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群
- 下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

※※ <効能・効果に関連する使用上の注意>

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

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

※※【用法・用量】

<オメプラゾール錠10mg「マイラン」>

- 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。

<オメプラゾール錠20mg「マイラン」>

- 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	10mg	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 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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎	○	○	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〔5. 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。
リルピピリン塩酸塩 エジュラント®	リルピピリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりリルピピリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピピリンの血中濃度が低下することがある。

※(2) 併用注意(併用に注意すること)

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

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

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

- 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(血管浮腫、気管支痙攣等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 汎血球減少症、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少: 汎血球減少症、無顆粒球症、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) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全: 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群): 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: 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: 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: 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: 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: 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: 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

- 1) 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

種類	頻度	頻度不明
過敏症 ^{注1)}		多形紅斑、光線過敏症、発疹、蕁麻疹、そう痒感
消化器		舌炎、顕微鏡的大腸炎(collagenous colitis, lymphocytic colitis)、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
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、γ-GTP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		めまい、振戦、傾眠、不眠(症)、異常感覚、うつ状態、頭痛、眠気、しびれ感
その他		頻尿、味覚異常、動悸、月経異常、筋肉痛、発汗、筋力低下、低マグネシウム血症、霧視、発熱、浮腫、女性化乳房、脱毛、倦怠感、関節痛、BUN上昇、クレアチニン上昇、尿酸上昇、トリグリセライド上昇、血清カリウム上昇、総コレステロール上昇

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。

2) ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

種類	頻度	頻度不明
過敏症 ^{注2)}		発疹
消化器		下痢・軟便、味覚異常、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3)}		肝機能異常、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇
血液 ^{注3)}		好酸球数增多、血小板数減少、貧血、白血球数增多、白血球分画異常
精神神経系		頭痛、しびれ感、めまい、睡眠障害
その他		尿蛋白陽性、尿酸上昇、総コレステロール上昇、QT延長、発熱、倦怠感、カンジダ症、尿糖陽性、動悸、霧視

注2)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。

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(死亡吸収胚率の増加)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、砕いたりせずに、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的胃ポリープを認めたとの報告がある。
- (3) 本剤の投与が、胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認して投与すること。
- (4) 非びらん性胃食道逆流症の治療において、食道内酸逆流の高リスクであると考えられる中高齢者、裂孔ヘルニアを合併する患者のいずれにも該当しない場合には本剤の治療効果が得られにくい可能性がある。
- (5) 海外における複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターによる治療において骨粗鬆症に伴う股関節骨折、手関節骨折、脊椎骨折のリスク増加が報告されている。特に、高用量及び長期間(1年以上)の治療を受けた患者で、骨折のリスクが増加した。
- ※(6) 海外における主に入院患者を対象とした複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターを投与した患者においてクロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染のリスク増加が報告されている。

(7)ヘリコバクター・ピロリ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-尿素呼気試験の判定が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼気試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。

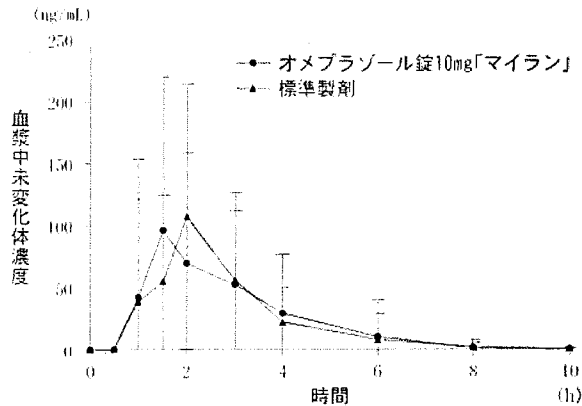
(8)ラットに類薬であるランソプラゾール(50mg/kg/日)、アモキシシリン水和物(500mg/kg/日)及びクラリスロマイシン(160mg/kg/日)を併用投与した試験で、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。

【薬物動態】

生物学的同等性試験

<オメプラゾール錠10mg「マイラン」>

オメプラゾール錠10mg「マイラン」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(オメプラゾールとして10mg)健康成人男子22名に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

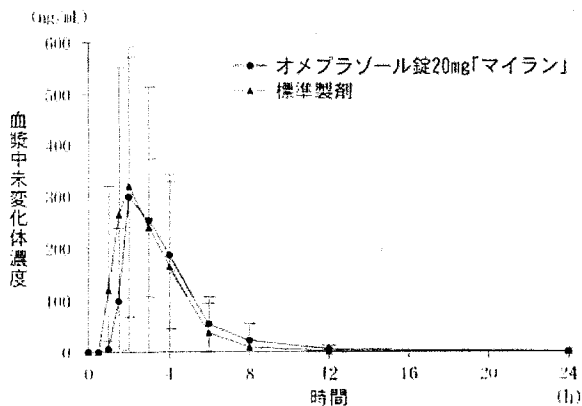


(mean ± sd, n=22)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

<オメプラゾール錠20mg「マイラン」>

オメプラゾール錠20mg「マイラン」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(オメプラゾールとして20mg)健康成人男子20名に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



(mean ± sd, n=20)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

【薬効薬理】

プロトンポンプ阻害薬である。胃酸分泌細胞(壁細胞)において、H⁺、K⁺-ATPaseを阻害することによって胃酸分泌を抑制する。弱塩基性薬物なので、壁細胞の外側の酸性領域に集積し、酸によって活性型となりH⁺、K⁺-ATPaseのαサブユニットのSH基と結合してその活性を阻害する。酵素との結合は共有結合であり、非可逆的なので酵素阻害は薬物の血中濃度が低下した後も持続し、活性の回復は新たな酵素の生合成速度に依存する。これらの機序により、本薬は酸分泌が生じている部位に集積し、そこで特異的に活性化され、ポンプ活性を非可逆的に抑制するという特徴を示す。

【有効成分に関する理化学的知見】

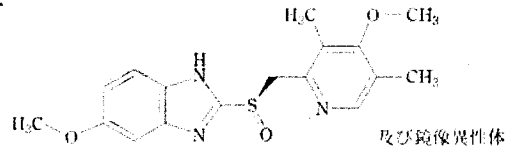
一般名：【日局】オメプラゾール(Omeprazole)

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

分子式：C₁₇H₁₆N₂O₃S

分子量：345.42

構造式：



性状：本品は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。本品は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。本品の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。本品は光によって徐々に黄白色となる。

融点：約150℃(分解)

【取扱い上の注意】

安定性試験：加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、オメプラゾール錠10mg「マイラン」及びオメプラゾール錠20mg「マイラン」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

【包装】

オメプラゾール錠10mg「マイラン」	PTP	100錠(10錠×10)
	バラ	500錠
オメプラゾール錠20mg「マイラン」	PTP	100錠(10錠×10)
		500錠(10錠×50)
	バラ	500錠

【主要文献】

- 社内資料 (10mg：生物学的同等性試験資料)
- 社内資料 (20mg：生物学的同等性試験資料)
- 社内資料 (10mg：安定性試験資料)
- 社内資料 (20mg：安定性試験資料)

【製品に関するお問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求下さい。

マイラン製薬株式会社 カスタマーサポートセンター
〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号
フリーダイヤル：0120-194-701
Fax：0120-933-850

製造販売元
マイラン製薬株式会社
大阪市中央区本町2丁目6番8号

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-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、リルビピリン塩酸塩を投与中の患者
〔「相互作用」の項参照〕

【組成・性状】

1. 組成

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 (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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1. 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。
5. ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる際には、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認すること。

【用法・用量】

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

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

逆流性食道炎

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

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〉

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

(裏面につづく)

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

【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、病状に応じて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。
リルピピリン塩酸塩 (エジュラント)	リルピピリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内pHが上昇し、リルピピリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピピリンの血中濃度が低下することがある。

(2)併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシシンメチルジゴキシシン	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、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 の上昇18件(0.9%)であった。
製造販売後の調査・試験では、総症例7,020例中、299例(4.3%)の副作用(臨床検査値異常を含む)が報告されている。その主なものは下痢19件(0.3%)、AI-Pの上昇19件(0.3%)、便秘16件(0.2%)であった(再審査終了時)。

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、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

(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) 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	

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
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	かすみ目、目のちらつき、関節痛、筋肉痛、高アンモニウム血症、低マグネシウム血症、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。

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。

【薬物動態】

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、嚥んだり、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の胃ポリープを認めたとの報告がある。

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

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

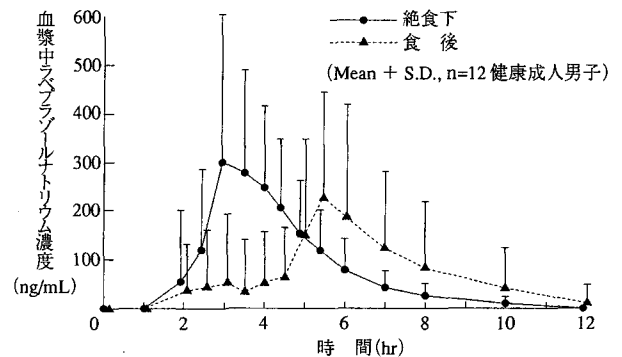
(6)ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意：ラベプラゾールナトリウム等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼気試験の判定が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼気試験による除菌判定を行う場合は、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。

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

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。



ラベプラゾールナトリウム20mgの摂食下及び絶食下投与時の血漿中濃度

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。

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

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

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
EM ^a (n=15)	578±293	3.0±0.7	934±438	0.72±0.19
PM ^b (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)

(裏面につづく)

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

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

また、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。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^(注)の逆流性食道炎患者を対象とした投与8週後の内視鏡検査による治療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 ^注	65.1% (56例/86例)	87.1% (74例/85例)	79.5% (66例/83例)
grade C 及び grade D ^注	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療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^(注)においても、同程度の成績が得られている。

注) 各薬剤の投与量、及び投与期間は下記のとおりであり、国内の承認用法・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。(23)(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】

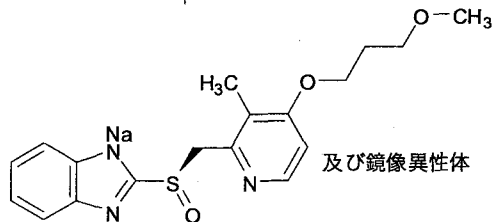
一般名：ラベプラゾールナトリウム (Rabeprazole Sodium)

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

分子式：C₁₈H₂₀N₃NaO₃S

分子量：381.42

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～微黄白色の粉末である。

本品は水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けやすい。

本品は0.01mol/L水酸化ナトリウム試液に溶ける。

本品は吸湿性である。

本品の水溶液(1→20)は旋光性を示さない。

融点：225℃(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・製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
フリーダイヤル 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

**2013年X月改訂 (第8版)
*2012年11月改訂 (第7版、日本薬局方改正に伴う改訂)

* 日本標準商品分類番号	
872329	
承認番号	22200AMX00804000
薬価収載	2010年11月
販売開始	2010年11月
** 効能追加	2013年X月

貯 法：室温保存、気密容器
(開封後は湿気を避けて保存すること。)
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。)

プロトンポンプ阻害剤
処方せん医薬品[※]
ラベプラゾールNa塩錠10mg オールラ
RABEPRAZOLE Na TABLETS 10mg OHARA.
(ラベプラゾールナトリウム錠)

【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、リルピリン塩酸塩を投与中の患者 (「3. 相互作用」の項参照)

【組成・性状】

販売名	ラベプラゾールNa塩錠10mg「オールラ」		
成分・含量	1錠中日局ラベプラゾールナトリウム10mgを含有		
添加物	D-マンニトール、ケイ酸カルシウム、水酸化ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、クエン酸トリエチル、酸化チタン、黄色三酸化鉄、カルナウバロウ		
色調・剤形	淡黄色・フィルムコーティング錠 (腸溶錠)		
外形	表面	裏面	側面
	直径：6.9mm 厚さ：3.6mm		
重量	130.0mg		
識別コード	OH-238 (包装)		

**【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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

* <効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) 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。

- ** (5) ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる際には、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認すること。

*【用法・用量】

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群

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

逆流性食道炎

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

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

【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（「5.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、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。

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减弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内pHが上昇し、アタザナビルの溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下するおそれがある。
リルピピリン塩酸塩 (エジュラント)	リルピピリン塩酸塩の作用を减弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内pHが上昇し、リルピピリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピピリンの血中濃度が低下することがある。

(2)併用注意（併用に注意すること）

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

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1)重大な副作用（頻度不明）

- 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、無顆粒球症、血小板減少、溶血性貧血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 3)劇症肝炎、肝機能障害、黄疸：劇症肝炎、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し適切な処置を行うこと。
- 4)間質性肺炎：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（捻唼音）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）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑等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、間質性腎炎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があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

(2)重大な副作用（類薬）

類薬（オメプラゾール）で以下の副作用が報告されている。

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

*** (3)その他の副作用**

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。

	副作用の頻度	
	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) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ALP 上昇、γ-GTP 上昇、LDH 上昇、総ビリルビン上昇	
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、口のむつれ、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 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) 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、低マグネシウム血症、女性化乳房	

*** 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。

	副作用の頻度	
	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、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) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇、A/P 上昇、LDH 上昇	
循環器	動悸、血圧上昇	
消化器	下痢、軟便、味覚異常、腹痛、腹部膨満感、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、尿酸上昇、尿糖異常、勃起増強	

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（「4.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

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

8. 適用上の注意

- (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、のみくださいよう注意すること。
- (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へ刺入し、更には穿孔を起して縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

*** 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)ラベプラゾールナトリウム製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)海外における複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターによる治療において骨粗鬆症に伴う股関節骨折、手関節骨折、脊椎骨折のリスク増加が報告されている。特に、高用量及び長期間（一年以上）の治療を受けた患者で、骨折のリスクが増加した。
- (5)海外における主に入院患者を対象とした複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターを投与した患者においてクロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染のリスク増加が報告されている。

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

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

【薬物動態】

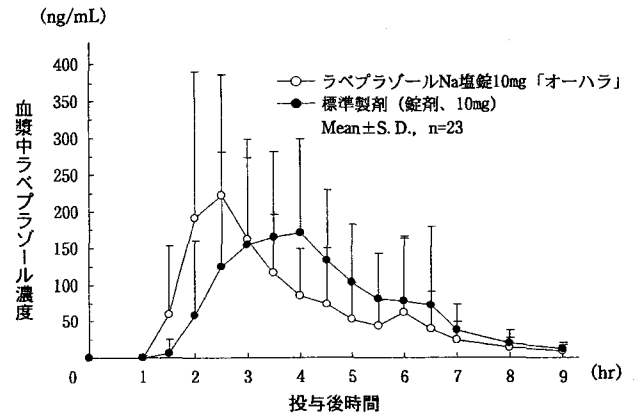
生物学的同等性試験

ラベプラゾールNa塩錠10mg「オーハラ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（ラベプラゾールナトリウムとして、それぞれ10mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）の対数値の平均値の差がlog（0.90）～log（1.11）であり、且つ溶出試験で溶出挙動が類似していることから、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁾。

薬物動態パラメータ

	n	AUC ₀₋₉ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ラベプラゾールNa塩錠10mg「オーハラ」	23	585.57±288.24	352.48±130.93	2.7±1.2	1.5±0.7
標準製剤（錠剤、10mg）	23	624.43±268.39	323.45±110.63	3.7±1.2	1.2±0.5

(Mean±S.D.)



血漿中ラベプラゾール濃度の推移

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

【薬効薬理】

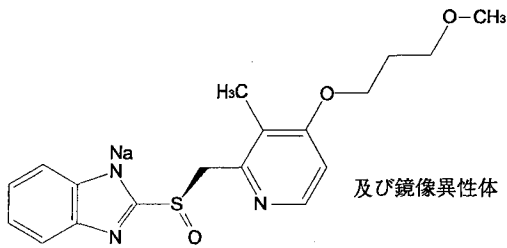
本剤は酸分泌細胞の酸性領域で活性体（スルフェンアミド体）になり、プロトンポンプ（H⁺、K⁺-ATPase）のSH基を修飾して酵素活性を阻害し、酸分泌を抑制する。さらに阻害された酵素活性の回復には、主に作用部位からの薬物の消失あるいはグルタチオンによる活性体の消失が関与しているものと考えられる。その他、グルタチオンによって酵素活性が回復する可能性も推測される。

＊【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ラベプラゾールナトリウム (Rabeprazole Sodium)

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

構造式：



分子式：C₁₈H₂₀N₃NaO₃S

分子量：381.42

性状：本品は白色～微黄白色の粉末である。

本品は水に極めて溶けやすく、エタノール (99.5) に溶けやすい。

本品は0.01mol/L水酸化ナトリウム試液に溶ける。

本品は吸湿性である。

本品の水溶液 (1→20) は旋光性を示さない。

本品は結晶多形が認められる。

融点：約220℃ (分解)

【取扱い上の注意】

安定性試験

最終包装製品を用いた加速試験 (40℃、相対湿度75%、6ヵ月) の結果、ラベプラゾールNa塩錠10mg「オーハラ」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された²⁾。

【包装】

ラベプラゾールNa塩錠10mg「オーハラ」：(PTP) 100錠 (10錠×10)
140錠 (14錠×10)
500錠 (10錠×50)
700錠 (14錠×50)
(バラ) 100錠

【主要文献】

- 1) 水山和之ほか：新薬と臨床 59, 1722-1733 (2010)
- 2) 大原薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験 (2010年)

【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下さい。

大原薬品工業株式会社 安全管理部 お客様相談室

〒104-6591 東京都中央区明石町8-1聖路加タワー36階

☎0120-419-363 FAX 03-6740-7702

URL <http://www.ohara-ch.co.jp>



製造販売元 大原薬品工業株式会社
滋賀県甲賀市甲賀町鳥居野121-15

**添付文書(案)2013年1月
*2012年10月改訂

日本標準商品分類番号
872329

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

プロトンポンプ・インヒビター
ネキシウム®カプセル10mg

ネキシウム®カプセル20mg **

エソメプラゾールマグネシウム水和物カプセル
Nexium®capsules

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

貯法:室温保存
使用期限:ケース等に表示

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)



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

【組成・性状】

1. 組成

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

2. 性状

販売名	ネキシウムカプセル10mg	ネキシウムカプセル20mg
剤形	白色～ごく薄い黄色の腸溶性顆粒を充てんしたカプセル剤	
色調	灰紫色(キャップ) うすい黄色(ボディ)	濃い青色(キャップ) ごく薄い黄赤(ボディ)
外形	 5号カプセル (カプセル周囲に「AZネキシウム10」の記載あり)	 5号カプセル (カプセル周囲に「AZネキシウム20」の記載あり)
長径(mm)	11.40	
短径(mm)	4.90	
識別コード	AZネキシウム10	AZネキシウム20

【効能・効果】

<ネキシウムカプセル10mg>

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

** ○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

<ネキシウムカプセル20mg>

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

** ○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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

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

確認すること。

2. 低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合

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

3. ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

(1) 進行期胃MALTリンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。

(2) 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。

(3) 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。

(4) ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる際には、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認すること。

【用法・用量】

<ネキシウムカプセル10mg>

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

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

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

○非びらん性胃食道逆流症
通常、成人にはエソメプラゾールとして1回10mgを1日1回経口投与する。なお、通常、4週間までの投与とする。

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

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

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

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

<ネキシウムカプセル20mg>

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

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

さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回10

～20mgを1日1回経口投与する。

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。

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

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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

2. 重要な基本的注意

- (1) 治療にあたっては、経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめること。また、血液像、肝機能、腎機能等に注意すること。
- (2) 逆流性食道炎の維持療法については、再発・再燃を繰り返す患者に対し投与することとし、本来維持療法の必要のない患者に投与することのないよう留意すること。また、維持療法中は定期的に内視鏡検査を実施するなど観察を十分に行うことが望ましい。なお、次の事項に十分注意すること。

- 1) 再発の既往歴、症状の程度等を考慮して維持療法の用量を選択すること。
- 2) 寛解状態が良好に保たれていると判断された場合は休業又は減量を考慮すること。
- 3) 1日10mgの維持療法で再発が認められた場合は1日20mgで再治療を行うこと。ただし、1日20mgの維持療法で再発が認められた場合、あるいは予期せぬ体重減少、吐血、嚥下障害等の症状が認められた場合は、改めて内視鏡検査等を行い、その結果に基づいて他の適切な治療法に切り替えることを考慮すること。
- 4) 定期的に血液像、肝機能、腎機能等の検査を行うことが望ましい。

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

- 1) 投与に際しては問診により胸やけ、胃液逆流感等の酸逆流症状が繰り返し見られること(1週間あたり2日以上)を確認の上投与すること。なお、本剤の投与が胃癌、食道癌等の悪性腫瘍及び他の消化器疾患による症状を隠蔽することがあるので、内視鏡検査等によりこれらの疾患でないことを確認すること。
- 2) 非びらん性胃食道逆流症の治療については、投与開始2週後を目安として効果を確認し、症状の改善傾向が認められない場合には、酸逆流以外の原因が考えられるため他の適切な治療への変更を考慮すること。

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

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP2C19及び一部CYP3A4で代謝される。

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

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

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

(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジアゼパム フェニトイン シロスタゾール	これらの薬剤の作用を増強することがある。	本剤は主に肝臓のチトクロームP450系薬物代謝酵素CYP2C19で代謝されるため、本剤と同じ代謝酵素で代謝される薬物の代謝、排泄を遅延させるおそれがある。(「薬物動態」の項参照)
ワルファリン	抗凝血作用を増強し、出血に至るおそれがある。プロトロンビン時間国際標準比(INR)値等の血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	
タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。	相互作用の機序は不明である。
ジゴキシン メチルジゴキシン	これらの薬剤の作用を増強することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。
イトラコナゾール	イトラコナゾールの作用を減弱することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりイトラコナゾールの溶解性が低下し、イトラコナゾールの血中濃度が低下することがある。
チロシinkinナーゼ阻害剤 ゲフィチニブ ニロチニブ エルロチニブ	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりこれらの薬剤の溶解性が低下し、吸収が低下することがある。
ポリコナゾール	本剤のCmax及びAUCが増加するおそれがある。	ポリコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP2C19及びCYP3A4)を阻害することが考えられる。
ネルフィナビルメシル酸塩	ネルフィナビルの血中濃度が低下するおそれがある。	相互作用の機序は不明である。
サキナビルメシル酸塩	サキナビルの血中濃度が上昇するおそれがある。	相互作用の機序は不明である。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがある。	セイヨウオトギリソウが本剤の代謝酵素(CYP2C19及びCYP3A4)を誘導することが考えられる。
メトトレキサート	メトトレキサートの血中濃度が上昇することがある。高用量のメトトレキサートを投与する場合は、一時的に本剤の投与を中止することを考慮すること。	相互作用の機序は不明である。

4. 副作用

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

総症例数756例中87例(11.5%)の副作用が報告されている。

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

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

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

○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

アジア共同III相比較試験(日本人患者を含む)で総症例数214例中31例(14.5%)の副作用が報告されている。主な副作用は、下痢2例(0.9%)、びらん性胃炎2例(0.9%)、腹部膨満2例

(0.9%)、胃ポリープ2例(0.9%)、貧血2例(0.9%)等であった。(効能・効果追加承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(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、気管支痙攣等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 汎血球減少症、無顆粒球症(いずれも頻度不明)、血小板減少(1%未満): 汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全(いずれも頻度不明): 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(いずれも頻度不明): 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 間質性腎炎(頻度不明): 間質性腎炎があらわれることがあるので、腎機能検査値(BUN、クレアチニン等)に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 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。
- 7) 錯乱状態(頻度不明): 錯乱、激越、攻撃性、幻覚等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用(類薬)

類薬(オメプラゾール)で以下の副作用が報告されている。

- 1) 溶血性貧血: 溶血性貧血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 視力障害: 視力障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 急性腎不全: 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。
- 4) 間質性肺炎: 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。
- 5) 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。

(3) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

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

	1~5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、皮膚炎、そう痒症、蕁麻疹	光線過敏、多形紅斑
消化器		腹痛、下痢、嘔吐、便秘、口内炎、カンジダ症、口渇	鼓腸、悪心、顕微鏡的大腸炎(collagenous colitis, lymphocytic colitis)
肝臓	肝酵素上昇		
血液		白血球数減少	
精神神経系		頭痛、錯感覚、傾眠、浮動性めまい	不眠症、うつ病

	1~5%未満	1%未満	頻度不明
その他		CK(CPK)上昇、回転性めまい、女性化乳房、味覚障害	脱毛症、関節痛、筋痛、霧視、倦怠感、多汗症、筋力低下、低マグネシウム血症、末梢性浮腫

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

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

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

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

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

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(国内での使用経験がない)。

8. 過量投与

徴候、症状: エソメプラゾールの過量投与(280mg)により、脱力、軟便、悪心等が報告されている。
処置: 症状に応じて適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時:

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

10. その他の注意

- (1) ラットに本剤のラセミ体であるオメプラゾール1.7mg/kg以上を2年間経口投与した毒性試験で、胃にカルチノイドの発生がみられたとの報告がある。このカルチノイドの発生にはラットに種特異性が認められている。
- (2) 本剤の長期投与中に良性的胃ポリープを認めたとの報告がある。
- (3) 本剤の投与が、胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認して投与すること。
- (4) 非びらん性胃食道逆流症の治療において、食道内酸逆流の高リスクであると考えられる中高齢者、裂孔ヘルニアを合併する患者のいずれにも該当しない場合には本剤の治療効果が得られにくい可能性がある。
- (5) 海外における複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターによる治療において骨粗鬆症に伴う股関節骨折、手関節骨折、脊椎骨折のリスク増加が報告されている。特に、高用量及び長期間(1年以上)の治療を受けた患者で、骨折のリスクが増加した。

* (6) 海外における主に入院患者を対象とした複数の観察研究で、プロ

トンポンプリンヒビターを投与した患者においてクロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染のリスク増加が報告されている。

- (7) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意: エソメプラゾール等のプロトンポンプリ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-尿素呼吸気試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。
- (8) ラットに類薬であるランソプラゾール(50mg/kg/日)、アモキシシリン水和物(500mg/kg/日)及びクラリスロマイシン(160mg/kg/日)を併用投与した試験で、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

健康成人男性被験者(n=24, CYP2C19のhomo EM, hetero EM及びPMが同数)にエソメプラゾール10mg及び20mgを空腹時に単回経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータは以下のとおりである¹⁾。

投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC(ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
10mg	245.2 (186.5-328.1)	2.50 (1.00-5.00)	552.6 ^{a)} (369.6-822.1)	1.05 ^{a)} (0.85-1.31)
20mg	490.5 (369.6-645.9)	2.75 (0.75-6.00)	1115.6 (801.3-1557.8)	1.08 (0.91-1.26)

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

a) n=23

(2) 反復投与

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

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

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

a) n=23

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

2. 代謝

*in vitro*肝代謝試験の結果から、ヒドロキシ体、5-O-脱メチル体の生成にはCYP2C19、スルホン体の生成にはCYP3A4が関与し、これら3種の代謝物への代謝クリアランスは同程度であると報告されている²⁾。エソメプラゾールの*in vitro*肝代謝において、ヒドロキシ体及び5-O-脱メチル体の生成に關与するCYP2C19の寄与率(代謝固有クリアランス: CL_{int})は73%であった²⁾。外国人のデータでは、健康成人に¹⁴C標識エソメプラゾールを単回経口投与したとき、血漿中の主代謝物はスルホン体及びヒドロキシ体であった³⁾。

3. 排泄

外国人のデータでは、¹⁴C標識エソメプラゾールを単回経口投与したとき、投与放射能の約95%が48時間までに尿中及び糞中に排泄され、尿中排泄量と糞中排泄量の比は約4対1であった³⁾。

4. 高齢者

外国人のデータでは、エソメプラゾールを健康高齢被験者に1日1回5日間反復経口投与したとき、投与5日目のAUC及びC_{max}は非高齢の症候性胃食道逆流症患者よりも高い傾向を示し、幾何平均の比(健康高齢/非高齢患者)は各々1.25(95%信頼区間: 0.94-1.67)、1.18(同: 0.91-1.52)であった⁴⁾。

5. 肝機能障害患者

外国人のデータでは、エソメプラゾールを肝機能障害患者に1日1回5日間反復経口投与したとき、AUC₀₋₂₄は、肝機能低下のない症候性胃食道逆流症患者に比べ、重度の肝機能障害患者では約2.3倍高く、軽度~中程度の肝機能障害患者でもその比は1.4~1.8であった⁵⁾。

6. 相互作用

発現系CYP2C19及びヒト肝ミクロソームを用いる*in vitro*試験において

本薬はCYP2C19の活性を阻害した(Ki値: 7.9及び8.6μM)が、CYP2A6, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9及びCYP3A4の活性については阻害しないかわずかな阻害作用を示した⁶⁾。

外国人のデータでは、ジアゼパム、フェニトイン又はワルファリン(R-ワルファリン)(以上、CYP2C19の基質)と本剤の併用により、ジアゼパム、フェニトインのAUCはそれぞれ81%、13%増大し、R-ワルファリンの血漿中トラフ濃度は13%上昇した⁸⁾。エソメプラゾールとクラリスロマイシン及びアモキシシリン水和物の併用により、クラリスロマイシン及びアモキシシリン水和物の血漿中濃度に影響しなかったが、クラリスロマイシンの14位水酸化代謝物のAUC₀₋₂₄は増大した。また、エソメプラゾールのAUC₀₋₂₄は非併用時の約2倍に増大した⁸⁾。キニジン⁸⁾、ナプロキセン⁹⁾、ロキソプロフェンナトリウム¹⁰⁾、アスピリン¹¹⁾と本剤の併用では相互作用は認められなかった。

7. 血漿蛋白結合

エソメプラゾール(添加濃度: 2又は20μmol/L)のヒト血漿蛋白結合率(*in vitro*)は97%であった³⁾。

【臨床成績】

1. 逆流性食道炎

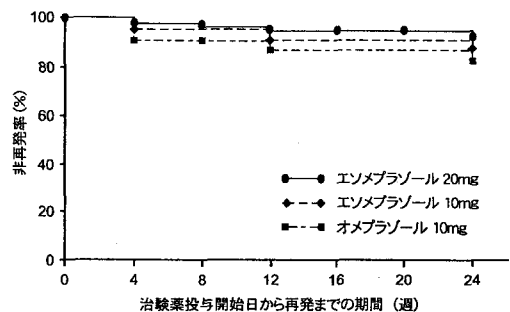
逆流性食道炎を対象とした二重盲検比較試験では、オメプラゾール20mg、エソメプラゾール20mg又は40mgが1日1回最大8週間投与され、投与8週時のそれぞれの治癒率[95%信頼区間]は87.4%(166/190例)[81.9%、91.4%]、87.3%(165/189例)[81.8%、91.3%]及び90.0%(171/190例)[84.9%、93.5%]であり、オメプラゾール20mgに対する本剤20mg及び40mgの非劣性が認められている¹²⁾。

また、逆流性食道炎の治癒患者を対象とした二重盲検比較試験において、オメプラゾール10mgと比較したエソメプラゾール10mg及び20mgの1日1回24週間投与時における逆流性食道炎の再発抑制効果が認められている¹³⁾。

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

a) Kaplan-Meier法による推定

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



Kaplan-Meier法による逆流性食道炎の非再発率

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

消化性潰瘍の既往を有するNSAID継続服用患者を対象とした二重盲検比較試験においてエソメプラゾール20mgの1日1回24週間投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制効果が認められている¹⁴⁾。

【薬効薬理】

1. ヒトでの作用

胃内pHに及ぼす影響

健康成人において、エソメプラゾール10mg、20mg及び40mg投与により24時間中に胃内pHが4以上を示す時間の割合は、それぞれ48±23%、62±14%及び68±8%であった¹⁷⁾。

2. 非臨床試験

(1) プロトンポンプ阻害作用

ウサギ胃粘膜由来のプロトンポンプ(H⁺, K⁺-ATPase)に対して阻害作用を示した¹⁸⁾。

(2) 胃酸分泌抑制作用

単離ウサギ胃底腺における胃酸産生に対して抑制作用を示した¹⁹⁾。

胃瘻ラット及びHeidenhain Pouchイヌにおいて、刺激薬に惹起された胃酸分泌に対して抑制作用を示した^{20,21)}。

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

3. 作用機序

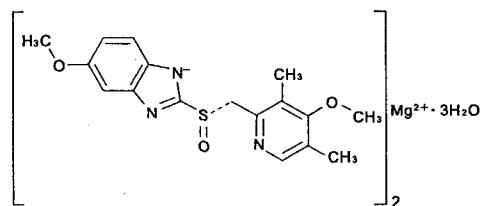
胃壁細胞の細胞膜上に存在する受容体へ各種酸分泌刺激物質が結合することにより、胃壁細胞内において一連の胃酸分泌反応がおきる。この反応の最終過程では、胃壁細胞内からH⁺を放出し、代わりにK⁺を取り込むプロトンポンプと呼ばれる酵素が働いている。エソメプラゾールは、このプロトンポンプの働きを阻害することによって、胃酸分泌を抑制する。

【有効成分に関する理化学的知見】

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

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

構造式：



分子式：C₃₄H₃₆N₆O₆S₂Mg·3H₂O

分子量：767.17

融点：約170℃

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

【包装】

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

[バラ] 500カプセル

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

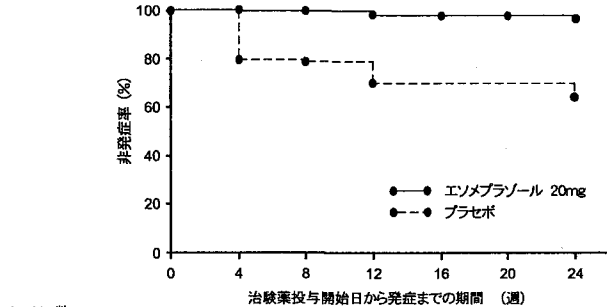
[バラ] 500カプセル

【主要文献】

- 社内資料(日本人健康成人被験者における反復投与試験, 2004)
- Åbelö A., et al.:Drug Metab. Dispos., 28(8), 966, 2000
- Andersson T., et al.:Clin. Pharmacokinet., 40(6), 411, 2001
- Hasselgren G., et al.:Clin. Pharmacokinet., 40(2), 145, 2001
- Sjövall H., et al.:Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 14(5), 491, 2002
- Li XQ., et al.:Drug Metab. Dispos., 32(8), 821, 2004
- 社内資料(*in vitro*代謝酵素阻害, 1998)
- Andersson T., et al.:Clin. Pharmacokinet., 40(7), 523, 2001
- Hassan-Alin M., et al.:Clin. Drug Investig., 25(11), 731, 2005
- 八木道夫:臨床医薬, 27(10), 747, 2011
- Niazi M., et al.:Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 47(9), 564, 2009

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

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



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

Kaplan-Meier法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率

また、消化性潰瘍の既往を有するNSAID継続服用患者を対象としたエソメプラゾール20mgの1日1回52週間投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率は以下のとおりである¹⁵⁾。

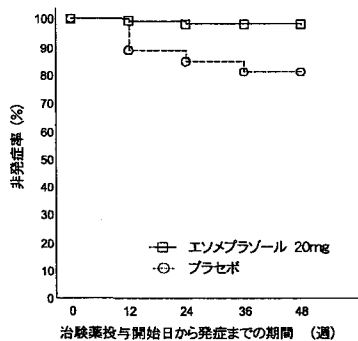
投与群	52週後非発症率(Kaplan-Meier法)
エソメプラゾール20mg群(130例)	95.9%

3. 低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

消化性潰瘍の既往を有する低用量アスピリン(81~324mg)継続服用患者を対象としたアジア共同第III相比較試験(日本人患者含む)の中間解析における結果において、エソメプラゾール20mgの1日1回48週間投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制効果が認められている。さらに、中間解析以降、本薬群の被験者のみ投与が継続され、エソメプラゾール20mgを1日1回最長72週間投与時において、投与72週後の非発症率は96.4%であった。なお、本試験においては本薬群、プラセボ群ともに全例ゲファルナートを併用していた¹⁶⁾。

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

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



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

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

- 12) 社内資料(日本人逆流性食道炎患者における第III相比較試験, 2009)
- 13) 社内資料(日本人逆流性食道炎治癒患者における第III相比較試験, 2009)
- 14) 社内資料(日本人NSAID継続投与患者における第III相比較試験, 2009)
- 15) 社内資料(日本人NSAID継続投与患者における長期投与試験, 2009)
- 16) 社内資料(LDA継続投与患者におけるアジア共同第III相比較試験, 2011)
- 17) 長嶋浩貴:臨床医薬, 27(10), 735, 2011
- 18) 社内資料(ウサギH⁺, K⁺-ATPaseに対する作用, 1988)
- 19) 社内資料(単離ウサギ胃底腺における作用, 1997)
- 20) 社内資料(胃瘻ラットにおける作用, 2002)
- 21) 社内資料(Heidenhain Pouchイヌにおける作用, 2002)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
 〒531-0076 大阪市北区大淀中1丁目1番88号
 ☎ 0120-189-115
 FAX 06-6453-7376

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

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



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

販売元

第一三共株式会社
 東京都中央区日本橋本町3-5-1



Daiichi-Sankyo

※2013年 ●月改訂(効能・効果追加、下線部分)(第18版)

※2012年2月改訂(用法・用量追加)

貯法: 室温保存(湿気を避けること。)

使用期限: 包装に表示の期限内に使用すること

(案)

日本標準商品分類番号
876131

合成ペニシリン製剤
処方せん医薬品*

日本薬局方 アモキシシリンカプセル
パセトシン®カプセル125
パセトシン®カプセル250

	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	

PASETOCIN® Capsules

*注意-医師等の処方せんにより使用すること

【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 日局アモキシシリン水和物 125mg(力価)	1カプセル中 日局アモキシシリン水和物 250mg(力価)
添加物	日局ステアリン酸マグネシウム、カプセル本体に青色1号、日局ラウリル硫酸ナトリウム、日局酸化チタン、日局ゼラチン含有	

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、咽頭炎・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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 1) 進行期胃MALTリンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。
- 2) 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例

にのみ除菌治療を行うこと。

- 3) 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。
- ※4) ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる際には、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認すること。

※※【用法・用量】

【ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症】

成人: アモキシシリン水和物として、通常1回250mg(力価)を1日3~4回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
小児: アモキシシリン水和物として、通常1日20~40mg(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が、1日量として最大90mg(力価)/kgを超えないこと。

【ヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎】

- 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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる場合、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、ラベプラゾールナトリウムとして1回10mg又はエソメプラゾールとして1回20mg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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる際には、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
フルファリンカリウム	フルファリンカリウムの作用が増強されるおそれがある。	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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎]

○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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎
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) 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)、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		好酸球增多	
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(低プロトロンビン血症、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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎]

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%)、軟便(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、好酸球增多	貧血、白血球增多、血小板減少
肝臓*		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇	Al-P上昇、ビリルビン上昇
その他		尿蛋白陽性、トリグリセリド上昇、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（ランソプラゾール、オメプラゾール又はラベプラゾールナトリウム）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。

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現れやすい。
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にのみ投与すること。
〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、臍帯血、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

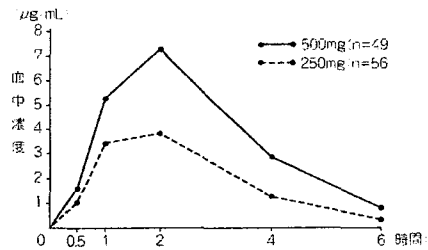
1) ラットにアモキシシリン水和物（2000mg/kg/日）、ランソプラゾール（15mg/kg/日以上）を4週間併用経口投与した試験、及びイヌにアモキシシリン水和物（500mg/kg/日）、ランソプラゾール（100mg/kg/日）、クラリスロマイシン（25mg/kg/日）を4週間併用経口投与した試験で、アモキシシリン水和物を単独あるいは併用投与した動物に結晶尿が認められているが、結晶はアモキシシリン水和物が排尿後に析出したものであり、体内で析出したものではないことが確認されている。
2) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意
ランソプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、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 trace～0.6 μg/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、臍帯血、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）⁸⁾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、瘰癧、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、痤瘡、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〔腎盂炎、腎臓炎〕	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²²⁾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、活動期又は癒癒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²³⁾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²⁴⁾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、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、抗トレボネー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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎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】

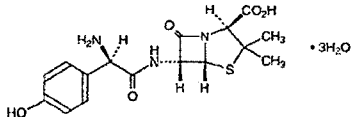
一般名：アモキシシリン水和物 Amoxicillin Hydrate

化学名：(2*S*, 5*R*, 6*R*)-6-[(2*R*)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl) acetyl amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3. 2. 0] heptane-2-carboxylic acid trihydrate

略名：AMPC

分子式： $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O = 419.45$

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】

パセトシンプセル125：[PTP] 100カプセル(10カプセル×10)、

パセトシンプセル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〉

- 1) Miki F. : an International Symposium on Amoxicillin (London 1973)
- 2) 村川武雄, 他 : Chemotherapy, 21, (8), 1399, (1973)
- 3) 青河寛次, 他 : Chemotherapy, 21, (8), 1780, (1973)
- 4) 古谷 博, 他 : Chemotherapy, 21, (8), 1752, (1973)
- 5) 金沢 裕, 他 : Chemotherapy, 21, (8), 1482, (1973)
- 6) 近藤 茂, 他 : Chemotherapy, 21, (8), 1638, (1973)
- 7) 佐藤 清, 他 : Chemotherapy, 21, (8), 1383, (1973)
- 8) Chemotherapy, 21, (8), (1973)を中心に集計
- 9) 中沢昭三, 他 : Chemotherapy, 21, (8), 1375, (1973)
- 10) 小野田洋一, 他 : Jpn. J. Antibiotics, 30, (9), 744, (1977)
- 11) 渡辺邦友, 他 : Chemotherapy, 21, (8), 1369, (1973)

〈文献請求No.〉

001-996
000-222
013-106
013-075
000-192
000-190
000-224
000-225
000-151
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 ファクシ 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

※※2013年 ●月改訂(効能・効果追加、下線部分)(第17版)

※2012年 2月改訂(用法・用量追加)

貯法: 室温保存(湿気を避けること。)

使用期限: 包装に表示の期限内に使用すること

(案)

日本標準商品分類番号
876131

合成ペニシリン製剤

処方せん医薬品*

パセトシン®錠250

承認番号	15400EMZ00952
薬価収載	1981年 8月
販売開始	1981年 9月
再審査結果	2009年 3月
再評価結果	2004年 9月
効能追加	ヘリコバクター・ピロリ 感染症: 2000年9月

PASETOCIN® Tablets 250

アモキシシリン水和物錠

*注意-医師等の処方せんにより使用すること

【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

有効成分	1錠中日局アモキシシリン水和物250mg(力価)
添加物	黄色5号アルミニウムレーキ、エチルセルロース、日局カルナウバロウ、日局カルメロースカルシウム、グリセリン脂肪酸エステル、日局軽質無水ケイ酸、日局結晶セルロース、日局酸化チタン、日局ステアリン酸マグネシウム、日局トウモロコシデンプン、日局ヒプロメロース(置換度タイプ: 2910)

2. 製剤の性状

直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)	表面	裏面	側面	色調 剤皮	識別 記号
10.1	5.2	0.35	91 816	○	○	淡橙色 フィルム コー ティン グ錠	KH816 (錠剤本体、 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、咽頭炎・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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

(効能・効果に関連する使用上の注意)

- 1) 進行期胃MALTリンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。
- 2) 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。

3) 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。

※※4) ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる際には、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認すること。

※※【用法・用量】

【ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症】

成人: アモキシシリン水和物として、通常1回250mg(力価)を1日3~4回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

小児: アモキシシリン水和物として、通常1日20~40mg(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が、1日量として最大90mg(力価)/kgを超えないこと。

【ヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎】

●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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる場合、プロトンポンプインヒビターはランゾプラゾールとして1回30mg、オメプラゾールとして1回20mg、ラベプラゾールナトリウムとして1回10mg又はエソメプラゾールとして1回20mg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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる際には、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。	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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎]

○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・ピロリ感染胃炎、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

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) 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)、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	痒痒、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(低プロトロンビン血症、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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎]

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	痒痒
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%)、軟便(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、トリグリセリド上昇、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(ランソプラゾール、オメプラゾール又はラベプラゾール

ナトリウム) 併用除菌治療の承認時までの成績に基づいている。

*観察を十分にを行い、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

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か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、臍帯血、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

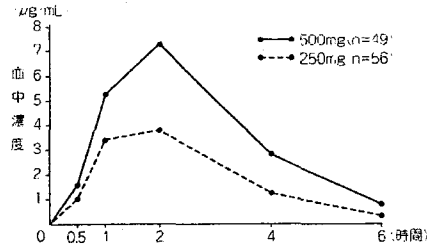
ランソプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼吸試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼吸試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週間以降の時点で実施することが望ましい。

【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、臍帯血、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)⁸⁾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独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、瘰癧、耳癬、鼻癬〕	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、瘡癤、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〔腎盂炎、腎炎〕	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】

●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²²⁾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、活動期又は癒着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²³⁾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²⁴⁾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、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、抗トレポネー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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎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】

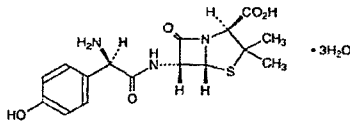
一般名：アモキシシリン水和物 Amoxicillin Hydrate

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]heptane-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】

パセトシン錠250：[PTP] 100錠(10錠×10)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Miki F. : an International Symposium on Amoxycillin (London 1973)
- 2) 村川武雄, 他 : Chemotherapy, 21, (8), 1399, (1973)
- 3) 青河寛次, 他 : Chemotherapy, 21, (8), 1780, (1973)
- 4) 古谷 博, 他 : Chemotherapy, 21, (8), 1752, (1973)
- 5) 金沢 裕, 他 : Chemotherapy, 21, (8), 1482, (1973)
- 6) 近藤 茂, 他 : Chemotherapy, 21, (8), 1638, (1973)
- 7) 佐藤 清, 他 : Chemotherapy, 21, (8), 1383, (1973)
- 8) Chemotherapy, 21, (8), (1973) を中心に集計
- 9) 中沢昭三, 他 : Chemotherapy, 21, (8), 1375, (1973)
- 10) 小野田洋一, 他 : Jpn. J. Antibiotics, 30, (9), 744, (1977)
- 11) 渡辺邦友, 他 : Chemotherapy, 21, (8), 1369, (1973)

〈文献請求No.〉

001-996
000-222
013-106
013-075
000-192
000-190
000-224
000-225
000-151
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 ファクシマ 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

下線部：本申請での変更箇所を下線で示した。

※2012年2月改訂(第20版)

※2011年11月改訂

日本標準商品分類番号
876131

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

合成ペニシリン製剤
日本薬局方
アモキシシリンカプセル
サワシリン[®]カプセル125
サワシリン[®]カプセル250

	カプセル125	カプセル250
承認番号	22200AMX00974	22000AMX01586
薬価収載	2011年3月	2008年6月
販売開始	2011年5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	—	2010年6月

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

サワシリン[®]細粒10%
サワシリン[®]錠250

	細粒10%	錠250
承認番号	22000AMX01585	15400EMZ00930
薬価収載	2008年6月	1981年9月
販売開始	1975年1月	1981年11月
再審査結果	—	2009年3月
再評価結果	2004年9月	
効能追加	1983年3月	2010年6月

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

アモキシシリン水和物製剤

Sawacillin[®] Capsules125・250, Fine Granules10%, Tablets250

貯法：湿気を避けて室温保存

使用期限：ケース等に表示

(カプセル・錠：製造後3年、細粒：製造後2年)

注意：【取扱い上の注意】の項参照

【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

	剤形	色	外形・号数・重量	
サワシリンカプセル250	硬カプセル剤	褐色/白色	サワシリン [®] 250錠	
			号数	重量
			2号	約370mg

	剤形	色	におい	味
サワシリン細粒10%	細粒	うすい だいだい色	芳香がある	甘い

	剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
			表	裏	側面	
			サワシリン錠250	素錠	うすい だいだい色	
			直径	厚さ	重量	
			約10.0mm	約4.7mm	約380mg	

【組成・性状】

1. 組成

	有効成分	添加物
サワシリンカプセル125	1カプセル中 日局 アモキシシリン水 和物 125mg (力価)	ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、赤色102号、黄色5号、青色1号
サワシリンカプセル250	1カプセル中 日局 アモキシシリン水 和物 250mg (力価)	ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、赤色102号、黄色5号、青色1号
サワシリン細粒10%	1g中 日局 アモキシシリン水 和物 100mg (力価)	クエン酸ナトリウム水和物 0.5mg、安息香酸ナトリウム5mg、白糖、香料、バニリン、プロピレングリコール、デキストリン、黄色5号アルミニウムレーキ
サワシリン錠250	1錠中 日局 アモキシシリン水 和物 250mg (力価)	白糖、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、サッカリンナトリウム水和物、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、香料、デキストリン、黄色5号アルミニウムレーキ

2. 製剤の性状

	剤形	色	外形・号数・重量	
サワシリンカプセル125	硬カプセル剤	褐色/白色	サワシリン [®] 125錠	
			号数	重量
			3号	約200mg

【効能・効果】

1. サワシリンカプセル125、サワシリンカプセル250、サワシリン錠250

〈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、骨髓炎、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・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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

2. サワシリン細粒 10%

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

【用法・用量】

1. サワシリンカプセル 125、サワシリンカプセル 250、サワシリン錠 250

**〈ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症〉

成人：アモキシシリン水和物として、通常1回250mg（力価）を1日3～4回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

小児：アモキシシリン水和物として、通常1日20～40mg（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が、1日量として最大90mg（力価）/kgを超えないこと。

〈ヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎〉

・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。

2. サワシリン細粒 10%

**〈ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症〉

成人：アモキシシリン水和物として、通常1回250mg（力価）を1日3～4回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

小児：アモキシシリン水和物として、通常1日20～40mg（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が、1日量として最大90mg（力価）/kgを超えないこと。

〈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

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）及びランソプラゾールとして1回30mg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ラベプラゾールナトリウム併用の場合

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）及びラベプラゾールナトリウムとして1回10mg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。

〈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では、血中濃度が持続するので、腎障害の程度に応じて投与量を減量し、投与の間隔をあけて使用すること。（「薬物動態」の項参照）

* (3) サワシリンカプセル125、サワシリンカプセル250あるいはサワシリン錠250をヘリコバクター・ピロリ

感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる場合、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、ラベプラゾールナトリウムとして1回10mg又はエソメプラゾールとして1回20mg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（用法・用量に関連する使用上の注意）及び「薬物動態」の項参照
- (4)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ので、観察を十分に行うこと。〕
- (5)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1)ショックがあらわれるおそれがあるので、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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる際には、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

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
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。	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ている。

4. 副作用

〈ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症〉

総症例29,373例（カプセル、細粒）中1,888例（6.4％）に、臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主なものは、下痢・軟便595例（2.0％）、食欲不振513例（1.7％）、発疹472例（1.6％）、悪心・嘔吐367例（1.2％）等の自他覚的副作用とトランスアミナーゼ上昇14例（0.05％）等の臨床検査値の異常変動であった¹⁾。（年次報告終了時：1977年12月）

〈ヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎〉

○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変動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変動を含む副作用が認められている。

（再審査結果通知：2008年3月）

・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変動を含む副作用が認められている。

（再審査結果通知：2009年3月）

・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変動を含む副作用が認められている。

（用法・用量追加時：2007年1月）

・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。

（用法・用量追加時：2007年8月）

○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。

（効能・効果追加時：2010年6月）

○ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

承認時まで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。

（効能・効果追加時：201●年●月）

(1) 重大な副作用

- 1) ショック：ショック（0.1％未満）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、眩暈、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) アナフィラキシー様症状：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）（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。
- 3) 皮膚障害：中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN、0.1％未満）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群、0.1％未満）、急性汎発性発疹性膿疱症（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、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) 血液障害：顆粒球減少(0.1%未満)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) 肝障害：黄疸(0.1%未満)、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇(各0.1%未満)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。
- 6) 腎障害：急性腎不全等の重篤な腎障害(0.1%未満)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。
- 7) 大腸炎：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(0.1%未満)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の場合〉

	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注)}	発疹	発熱
血液	好酸球増多	
消化器	下痢、悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛	
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(低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミンB群欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)
その他	梅毒患者において、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、病変部の増悪)が起こることがある。(頻度不明)	

注)発現した場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

* 〈ヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の場合〉

	5%以上	1~5%未満	1%未満
消化器	下痢(15.5%)、軟便(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
肝臓 ^{注1)}		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇	Al-P上昇、ビリルビン上昇
血液 ^{注1)}		好中球減少、好酸球増多	貧血、白血球増多、血小板減少
過敏症 ^{注2)}		発疹	そう痒
精神神経系			頭痛、しびれ感、めまい、眠気、不眠、うつ状態
その他		尿蛋白陽性、トリグリセリド上昇、総コレステロールの上昇・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(ランソプラゾール、オメプラゾール又はラベプラゾールナトリウム)併用除菌治療の承認までの成績に基づいている。

注1) 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2) 発現した場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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。〔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

〈ヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎を除く感染症の場合〉

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

9. その他の注意

(1) ラットにアモキシシリン水和物(2,000mg/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。

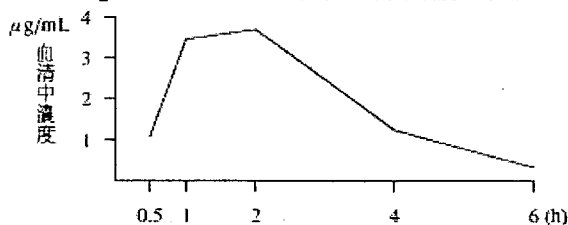
【薬物動態】

1. 血中濃度

- (1)アモキシシリン水和物単回投与の場合

1)カプセル250mg(力価)を空腹時単回投与すると、3.68 μg/mLの最高血清中濃度が得られた²⁾。

250mg(力価)単回経口投与時の血清中濃度(成人)



測定時間	30分	1時間	2時間	4時間	6時間
血清中濃度 (μg/mL)	1.06	3.44	3.68	1.23	0.32
測定症例数	46	56	56	54	54

- 2)本剤250mg(力価)を空腹時単回投与したときの最高血中濃度は腎機能正常例(2例)の3.5 μg/mLに対し、慢性腎不全例(5例)では7.7 μg/mLとなり、半減期はそれぞれ0.97時間、12.6時間であった³⁾。

- (2)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

健康成人6例にアモキシシリン水和物として1回1,000mg(力価)、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したとき、アモキシシリン水和物の薬物動態学的パラメータ(絶食下)は下表のとおりである。

3剤併用時のアモキシシリン水和物の薬物動態学的パラメータ

Tmax (hr)	Cmax (μg/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC (μg·hr/mL)
1.67±0.52	10.05±1.62	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回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とき、薬物動態に変化は認められていない。

- (注)「ヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」においては、アモキシシリン水和物としての承認用量は1回750mg(力価)である。(「用法・用量」の項参照)

- (3)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

健康成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血中濃度パラメータは下表のとおりである。

3剤併用時のアモキシシリン水和物の薬物動態学的パラメータ

Tmax (hr)	Cmax (μg/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)
4.2±1.1	5.6878±1.7574	1.15±0.14*	27.069±10.002*

n=11(※:n=3)

Mean±S.D.

- (4)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

健康成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血中濃度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)。

3剤併用時のアモキシシリン水和物の薬物動態学的パラメータ

Tmax (hr)	Cmax (μg/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₁₂ (μg·hr/mL)
1.63±0.37	9.86±2.79	1.09±0.19*	25.82±5.41*

n=19(※:n=16)

Mean±S.D.

2. 乳汁中移行：授乳婦6名に500mg(力価)単回経口投与後の乳汁中移行は投与後2~6時間後でtrace~0.6 μg/mLであった^{4) 5)}。
3. 代謝：ヒトの血中及び尿中には抗菌活性代謝物質を認めなかった⁶⁾。
4. 排泄：カプセル250mg(力価)、500mg(力価)経口投与時の尿中排泄率はそれぞれ52.7%、46.2%であった²⁾。また、一部は胆汁中に排泄され、血清中濃度と胆汁中濃度を同時に測定した3例では胆汁中濃度のpeakは血清中濃度に比べて明らかに高かった⁷⁾。

【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効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 (%)	
皮膚感染症	表在性皮膚感染症 (毛嚢炎、膿疱疹)	23/35 (65.7)	34/35 (97.1)
	深在性皮膚感染症 (せつ、ひょう疽、蜂窩織炎等)	52/68 (76.5)	59/68 (86.8)
	リンパ管・リンパ節炎	8/9 (88.9)	8/9 (88.9)
	慢性膿皮症(感染粉瘤、膿瘍、膿皮症、ざ瘡)	19/29 (65.5)	25/29 (86.2)
外科・整形外	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	11/20 (55.0)	15/20 (75.0)

科領域	疾患名	有効率	
		有効以上 (%)	やや有効以上 (%)
科領域 感染症	びらん・潰瘍の二次感染	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)
呼吸器 感染症	咽頭炎	9/10 (90.0)	9/10 (90.0)
	扁桃炎	80/95 (84.2)	82/95 (86.3)
	気管支炎	34/44 (77.3)	38/44 (86.4)
	肺炎	58/68 (85.3)	61/68 (89.7)
尿路 感染症	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	16/19 (84.2)	16/19 (84.2)
	精巣上体炎 (副睾丸炎)	2/2 (-)	2/2 (-)
婦人科 感染症	淋菌感染症	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 (-)
眼科 感染症	涙囊炎	2/4 (-)	4/4 (-)
	麦粒腫	20/32 (62.5)	26/32 (81.3)
耳鼻科 感染症	中耳炎	44/54 (81.5)	45/54 (83.3)
	歯周組織炎 (歯槽骨炎、歯根膿瘍)	11/14 (78.6)	11/14 (78.6)
歯科・ 口腔外 科領域 感染症	歯冠周囲炎 (智歯周囲炎)	9/14 (64.3)	12/14 (85.7)
	顎炎 (顎骨周囲炎、急性 顎炎)	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又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした除菌の臨床試験(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の3剤療法)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
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例)
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例)

除菌率は基本解析対象集団を対象とした

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
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	91.1% (82/90例)
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	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)においても、同程度の成績が認められている。

注) 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1,000mg(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1,000mg(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	計
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)	78.8% (89/113)

()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^(注)においても、同程度の成績が得られている。

注) 各薬剤の投与量、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1,000mg(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

・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	計
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)	85.7% (102/119)
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)	89.0% (97/109)

()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^(注)においても、同程度の成績が得られている。

注) 各薬剤の投与量、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1,000mg(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

(1) ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属等のグラム陽性菌、及び淋菌、大腸菌、プロテウス・ミラリス、インフルエンザ菌等のグラム陰性菌に対し抗菌作用を示す。作用形式は殺菌的であり、殺菌作用はアンピ

シリンより強い^{9)~12)}。

(2)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. ヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎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。

[SAW-00180]

5) 青河寛次 他：日本化学療法学会雑誌 21 (8) :1780, 1973 [SAW-00184]

6) 村川武雄 他：日本化学療法学会雑誌 21 (8) :1399, 1973 [SAW-00115]

7) 古沢悌二 他：日本化学療法学会雑誌 21 (8) :1624, 1973 [SAW-00161]

8) 日本化学療法学会雑誌 21 (8), 1973を中心に集計

9) 三橋 進 他：日本化学療法学会雑誌 21 (8) :1355, 1973 [SAW-00113]

10) 小酒井望 他：日本化学療法学会雑誌 21 (8) :1359, 1973 [SAW-00133]

11) 中沢昭三 他：日本化学療法学会雑誌 21 (8) :1375, 1973 [SAW-00135]

12) 山口恵三 他：日本化学療法学会雑誌 37 (S-2) :97, 1989 [SAW-02506]

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

アステラス製薬株式会社 営業本部D Iセンター

〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

☎ 0120-189-371

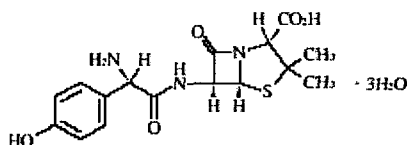
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アモキシシリン水和物

(Amoxicillin Hydrate) 略号：AMPC

化学名：(2S, 5R, 6R)-6-[(2R)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetylamino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid trihydrate

構造式：



分子式：C₁₆H₁₉N₃O₅S·3H₂O

分子量：419.45

融点：約195°C (分解)

性状：アモキシシリン水和物は白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。

【取扱い上の注意】

注意：錠剤は吸湿性のため防湿包装をしている。服用直前に錠剤を取り出すよう注意のこと。

(注：加湿虐待条件下で錠剤の外観変化がみられる。)

【包装】

カプセル125 : 100カプセル (10カプセル×10)

カプセル250 : 100カプセル (10カプセル×10)、
500カプセル (10カプセル×50)

細粒10% : 100g、1g×100包

錠250 : 100錠 (10錠×10)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

1) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報No. 32, 1978 [R-05135]

2) 松本文夫：第21回日本化学療法学会総会シンポジウム Amoxicillin, 1973 [SAW-05134]

3) 楠 信男 他：日本化学療法学会雑誌 26 (3) :311, 1978 [SAW-00744]

4) 古谷 博 他：日本化学療法学会雑誌 21 (8) :1752, 1973

製造販売
アステラス製薬株式会社
東京都板橋区蓮根3丁目17番1号

8

Esy001SgY
SAW31120Z01