

ヘリコバクター・ピロリ除菌治療剤

ラベキュア[®]パック400
ラベキュア[®]パック800 *Rabecure[®]*
PACK

〈ラベプラゾールナトリウム錠、アモキシシリン水和物錠、日本薬局方クラリスロマイシン錠〉

〔貯 法〕 室温保存

アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること。

〔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 意〕 「取扱い上の注意」の項参照

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

本製品に包装されている個々の製剤を単独、もしくは本製品の効能・効果以外の目的に使用しないこと。また、用法・用量のとおり、同時に服用すること。

	パック400	パック800
承認番号	22500AMX01533000	22500AMX01534000
薬価収載	2013年12月	2013年12月
販売開始	2014年2月	2014年2月

****【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)**

1. パリエット、サワシリン及びクラリス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、リルピビルン塩酸塩、ピモジド、エルゴタミン含有製剤、スボレキサント、ロミタピドメシル酸塩、タダラフィル〔アドシルカ〕、チカグレロル、イブルチニブ、アスナプレビル、パニプレビルを投与中の患者
〔相互作用〕の項参照
3. 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者
〔相互作用〕の項参照
4. 伝染性単核症の患者
〔アモキシシリン水和物で発疹の発現頻度を高めるおそれがある。〕
5. 高度の腎障害のある患者
〔アモキシシリン水和物、クラリスロマイシンの血中濃度が上昇することがあり、本製品では各製剤の投与量を調節できないため、本製品の使用を避けること。〕

【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)

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】

本製品は以下の3製剤を組み合わせたものである。

ラベキュアパック400 1シート(1日分)中	パリエット錠10mg サワシリン錠250 クラリス錠200	2錠 6錠 2錠
ラベキュアパック800 1シート(1日分)中	パリエット錠10mg サワシリン錠250 クラリス錠200	2錠 6錠 4錠

3製剤各々の組成・性状は次のとおりである。

パリエット錠10mg

成分・含量	1錠中	ラベプラゾールナトリウム	10mg
添加物	エチルセルロース、黄色三酸化鉄、カルナバロウ、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		

剤形	性状	外形			識別コード
		表	裏	側面	
フィルムコーティング錠 (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	

サワシリン錠250

成分・含量	1錠中	アモキシシリン水和物	250mg (力価)
添加物	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		

剤形	性状	外形			識別コード
		表	裏	側面	
素錠	うすい だいたい い色				250 SAW
		直径 (mm)	重量 (mg)	厚さ (mm)	
		約10.0	約380	約4.7	

クラリス錠200

成分・含量	1錠中	クラリスロマイシン	200mg (力価)
添加物	デンブングリコール酸ナトリウム、トウモロコシデンブン、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、カルナバロウ、パラフィン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート80、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、ヒプロメロース、酸化チタン、軽質無水ケイ酸		

剤形	性状	外形		
		表	裏	側面
フィルムコーティング錠	白色			
		直径 (mm)	重量 (mg)	厚さ (mm)
		約8.6	約250	約5.4

【効能・効果】

〈適応菌種〉

アモキシシリン、クラリスロマイシンに感性のヘリコバクター・ピロリ

〈適応症〉

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. ラベプラゾールナトリウム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】

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。

***【使用上の注意】

本製品は3製剤を組み合わせたものであり、本「使用上の注意」は3製剤各々の「使用上の注意」より記載している。

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

パリエット

- (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〕

サワシリン

- (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)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。〕
- (4)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

クラリス

- (1)他のマクロライド系薬剤に対して過敏症の既往歴のある患者
- (2)肝機能障害のある患者
〔肝機能障害を悪化させることがある。〔副作用〕の項参照〕
- (3)腎機能障害のある患者
〔クラリスロマイシンの血中濃度が上昇するおそれがある〔薬物動態〕、「相互作用」の項参照〕
- (4)心疾患のある患者、低カリウム血症のある患者
〔QT延長、心室頻拍（Torsades de pointesを含む）、心室細動を起こすことがある〔副作用〕の項参照〕
- (5)高齢者〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

パリエット

- (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)ラベプラゾールナトリウムの投与中には、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。

サワシリン

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。

3. 相互作用

ラベプラゾールナトリウム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、ラベプラゾールナトリウム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。クラリスロマイシンは、CYP3A4阻害作用を有することから、CYP3A4で代謝される薬剤と併用したとき、併用薬剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。また、クラリスロマイシンは、P-糖蛋白質に対する阻害作用を有することから、P-糖蛋白質を介して排出される薬剤と併用したとき、併用薬剤の排出が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。一方、クラリスロマイシンはCYP3A4によって代謝されることから、CYP3A4を阻害する薬剤と併用したとき、クラリスロマイシンの代謝が阻害され未変化体の血中濃度が上昇する可能性があり、また、CYP3A4を誘導する薬剤と併用したとき、クラリスロマイシンの代謝が促進され未変化体の血中濃度が低下する可能性がある。(①②)

(1)併用禁忌（併用しないこと）

パリエット

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。	ラベプラゾールナトリウム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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リルピビリン塩酸塩（エジュラント）	リルピビリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。	ラベプラゾールナトリウムの胃酸分泌抑制作用により、胃内pHが上昇し、リルピビリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピビリンの血中濃度が低下するおそれがある。

クラリス

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド（オーラップ）	QT延長、心室性不整脈（Torsades de pointesを含む）等の心血管系副作用が報告されている。	クラリスロマイシンのCYP3A4に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害され、それらの血中濃度が上昇する可能性がある。
エルゴタミン（エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩）含有製剤（クリアミン）（ジヒデルゴット）	血管攣縮等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	
** スボレキサント（ベルソムラ）	スボレキサントの血漿中濃度が顕著に上昇し、その作用が著しく増強するおそれがある。	
** ロミタピドメシル酸塩（ジャクスタピッド）	ロミタピドメシル酸塩の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	
タダラフィル（アドシルカ）	左記薬剤のクリアランスが高度に減少し、その作用が増強するおそれがある。	
** チカグレロル（ブリリント）	チカグレロルの血漿中濃度が著しく上昇するおそれがある。	
** イブルチニブ（イムブルピカ）	イブルチニブの血中濃度が上昇し、その作用が増強するおそれがある。	
** アスナプレビル（スンベブラ）（ジメンシー）	アスナプレビルの血中濃度が上昇し、肝臓に関連した副作用が発現、重症化するおそれがある。	
バニプレビル（バニヘップ）	バニプレビルの血中濃度が上昇し、悪心、嘔吐、下痢の発現が増加するおそれがある。	

(2)併用注意（併用に注意すること）

パリエット

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。	ラベプラゾールナトリウム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。	ラベプラゾールナトリウム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	ラベプラゾールナトリウム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。	

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。	機序は不明である。

サワシリン

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。
プロベネシド	本剤の血中濃度を増加させる。	本剤の尿管管分泌を阻害し、尿中排泄を低下させると考えられている。

クラリス

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシシン	嘔気、嘔吐、不整脈等が報告されているので、ジゴキシシンの血中濃度の推移、自覚症状、心電図等に注意し、異常が認められた場合には、投与量を調節する等の適切な処置を行うこと。	クラリスロマイシンの腸内細菌叢に対する影響により、ジゴキシシンの不活性化が抑制されるか、もしくはP-糖蛋白質を介したジゴキシシンの輸送が阻害されることにより、その血中濃度が上昇する。
スルホニル尿素系血糖降下剤 グリベンクラミド等	低血糖（意識障害に至ることがある）が報告されているので、異常が認められた場合には、投与を中止し、ブドウ糖の投与等の適切な処置を行うこと。	機序は明確ではないが、クラリスロマイシンとの併用により、左記薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
カルバマゼピン テオフィリン アミノフィリン水和物 シクロスポリン タクロリムス水和物 エベロリムス	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性があるため、左記薬剤の血中濃度の推移等に注意し、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	クラリスロマイシンのCYP3A4に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害される。
アトルバスタチン カルシウム水和物 シンバスタチン ロバスタチン (国内未承認)	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う横紋筋融解症が報告されているので、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。腎機能障害のある患者には特に注意すること。	

**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
コルヒチン	コルヒチンの血中濃度上昇に伴う中毒症状（汎血球減少、肝機能障害、筋肉痛、腹痛、嘔吐、下痢、発熱等）が報告されているので、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者には、クラリスロマイシンを併用しないこと。	クラリスロマイシンのCYP3A4に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害される。
ベンゾジアゼピン系薬剤 (CYP3A4で代謝される薬剤) {トリアゾラム} {ミダゾラム等} 非定型抗精神病薬 (CYP3A4で代謝される薬剤) {クエチアピンフマール酸塩等} ジソピラミド エブレレノン エレクトリプタン臭化水素酸塩 カルシウム拮抗剤 (CYP3A4で代謝される薬剤) {ニフェジピン} {ベラパミル塩酸塩等} ジェノゲスト ホスホジエステラーゼ5阻害剤 {シルデナフィル} {クエン酸塩} {タダラフィル} {シアリス、ザルティア等} クマリン系抗凝血剤 ワルファリンカリウム等	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性があるため、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	
ドセタキセル水和物 オキシコドン塩酸塩水和物 フェンタニル/ フェンタニルクエン酸塩		
抗凝固剤 (CYP3A4で代謝され、P-糖蛋白質で排出される薬剤) {アピキサバン} {リパロキサバン}		クラリスロマイシンのCYP3A4及びP-糖蛋白質に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝及び排出が阻害される。
		クラリスロマイシンのP-糖蛋白質に対する阻害作用により、左記薬剤の排出が阻害される。
イトラコナゾール HIVプロテアーゼ阻害剤 {サキナビルメシル酸塩} {リトナビル等}	クラリスロマイシンの未変化体の血中濃度上昇による作用の増強等の可能性がある。また、イトラコナゾール、サキナビルメシル酸塩の併用においては、これら薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性がある。異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	クラリスロマイシンと左記薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、相互に代謝が阻害される。

**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファブチン エトラピリン	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性がある。また、クラリスロマイシンの未変化体の血中濃度が低下し、活性代謝物の血中濃度が上昇し、クラリスロマイシンの作用が減弱する可能性がある。異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	クラリスロマイシンのCYP3A4に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害される。また、左記薬剤のCYP3A4に対する誘導作用により、クラリスロマイシンの代謝が促進される。
リファンピシン エファピレンツ ネピラピリン	クラリスロマイシンの未変化体の血中濃度が低下し、活性代謝物の血中濃度が上昇する可能性がある。クラリスロマイシンの作用が減弱する可能性がある。そのため、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	左記薬剤のCYP3A4に対する誘導作用により、クラリスロマイシンの代謝が促進される。

4. 副作用

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

承認時までの試験（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、総症例508例中、205例（40.35%）の副作用が報告されている。その主なものは下痢93件（18.3%）、軟便52件（10.2%）、味覚異常25件（4.9%）であった。

製造販売後の調査（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、総症例3,789例中、166例（4.38%）の副作用が報告されている。その主なものは、下痢66件（1.7%）、発疹22件（0.6%）、味覚異常20件（0.5%）であった（再審査終了時）。

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

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。

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

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、パリエット、サワシリン及びクラリスでは、他にもそれぞれに次の副作用が認められている。

パリエット

(1)重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（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%未満）、溶血性貧血（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 劇症肝炎（頻度不明）、肝機能障害（0.1～5%未満）、黄疸（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 4) 間質性肺炎 間質性肺炎（0.1%未満）があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻唸音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 5) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）、多形紅斑等（頻度不明）の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- *6) 急性腎障害、間質性腎炎 急性腎障害（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

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

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

サワシリン

(1)重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等）（各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) **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、急性汎発性発疹性膿疱症、紅皮症 (剥脱性皮膚炎)** 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群 (各0.1%未満)、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、紅皮症 (剥脱性皮膚炎) (いずれも頻度不明) 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) 顆粒球減少、血小板減少** 顆粒球減少 (0.1%未満)、血小板減少 (頻度不明) 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) **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。

***5) 腎障害** 急性腎障害等の重篤な腎障害 (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。

- 6) **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。

- 7) **間質性肺炎、好酸球性肺炎** 間質性肺炎、好酸球性肺炎 (いずれも頻度不明) があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎、好酸球性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

- 8) **無菌性髄膜炎** 項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等を伴う無菌性髄膜炎 (頻度不明) 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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症^{注)}	発疹	発熱	痒痒
血液	好酸球増多		
消化器	下痢、悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛		黒毛舌
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。

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。

クラリス

(1)重大な副作用

- 1) **ショック、アナフィラキシー** ショック、アナフィラキシー (呼吸困難、痙攣、発赤等) (頻度不明) 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) **QT延長、心室頻拍 (Torsades de pointesを含む)、心室細動** QT延長、心室頻拍 (Torsades de pointesを含む)、心室細動 (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。なお、QT延長等の心疾患のある患者、低カリウム血症のある患者においては特に注意すること [「慎重投与」の項参照]。

- 3) **劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全** 劇症肝炎、AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、LDH、Al-Pの上昇等を

伴う肝機能障害、黄疸、肝不全 (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) **血小板減少、汎血球減少、溶血性貧血、白血球減少、無顆粒球症** 血小板減少、汎血球減少、溶血性貧血、白血球減少、無顆粒球症 (頻度不明) 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) **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、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑 (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、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) **PIE症候群・間質性肺炎** 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴うPIE症候群・間質性肺炎 (頻度不明) 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、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) **偽膜性大腸炎、出血性大腸炎** 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の重篤な大腸炎 (頻度不明) 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、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、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、適切な処置を行うとともに、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

- 9) **痙攣** 痙攣 (強直間代性、ミオクロヌス、意識消失発作等) (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。

***10) 急性腎障害、尿細管間質性腎炎** 急性腎障害、尿細管間質性腎炎 (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、乏尿等の症状や血中クレアチニン値上昇等の腎機能低下所見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。

- 11) **アレルギー性紫斑病** アレルギー性紫斑病 (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。

- 12) **薬剤性過敏症症候群** 初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状 (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、このような症状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。投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。 (3)

(2)その他の副作用

下記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 ^{注)}		痒痒感
精神神経系		めまい、頭痛、不眠	幻覚 ^{注)} 、失見当識 ^{注)} 、意識障害 ^{注)} 、せん妄 ^{注)} 、躁病 ^{注)} 、眠気、振戦 ^{注)} 、しびれ (感) ^{注)} 、錯感覚
感覚器		味覚異常 (にがみ等)	耳鳴 ^{注)} 、聴力低下 ^{注)} 、嗅覚異常 ^{注)}
消化器	悪心、嘔吐、胃部不快感、腹部膨満感、腹痛、下痢	食欲不振、軟便、口内炎、舌炎、舌変色	口腔内びらん ^{注)} 、胸やけ、口渇、歯牙変色 ^{注)}
血液	好酸球増多		
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇	γ -GTP 上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇	
筋・骨格			筋肉痛 ^{注)}
その他		倦怠感	浮腫、カンジダ症 ^{注)} 、動悸 ^{注)} 、発熱、CK (CPK) 上昇 ^{注)} 、脱毛、頻尿、低血糖 ^{注)}

注) あらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

パリエット

ラベプラゾールナトリウム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。

サワシリン

- (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。

クラリス

一般に高齢者では、生理機能が低下しており、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、慎重に投与すること〔「薬物動態」の項参照〕。

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。

パリエット

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。

サワシリン

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

クラリス

動物実験で、母動物に毒性があらわれる高用量において、胎児毒性（心血管系の異常、口蓋裂、発育遅延等）が報告されている。

なお、国外における試験で次のような報告がある。SD系ラット（15～150mg/kg/日）及びCD-1系マウス（15～1,000mg/kg/日）において、それぞれ母動物に毒性があらわれる高用量でラット胎児に心血管系異常並びにマウス胎児に口蓋裂が認められた。また、サル（35～70mg/kg/日）において、母動物に毒性があらわれる70mg/kg/日で9例中1例に低体重の胎児がみられたが、外表、内臓、骨格には異常は認められなかった。

- (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。

パリエット

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。

サワシリン

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〕。

クラリス

ヒト母乳中へ移行することが報告されているので、授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。

なお、動物実験（ラット）の乳汁中濃度は、血中濃度の約2.5倍で推移した。

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

- 1)パリエットは腸溶錠であり、服用にあたっては、噛んだり、砕いたりせずに、のみくたすよう注意すること。
- 2)健常人での薬物動態試験で天然ケイ酸アルミニウムと併用した場合、クラリスロマイシンの吸収が低下するとの報告がある。

(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

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。

パリエット

- (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(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)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。

サワシリン、クラリス

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)、クラリスロマイシン(25mg/kg/日)、ランソプラゾール(100mg/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。

【薬物動態】

1. 血中濃度

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、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの薬物動態パラメータは以下のとおりである。

ラベプラゾールナトリウム (Mean ± S.D.)

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₁₂ (ng · hr/mL)	t _{1/2} (hr)
EM*(n=15)	578 ± 293	3.0 ± 0.7	934 ± 438	0.72 ± 0.19
PM*(n=4)	948 ± 138	2.8 ± 0.5	2600 ± 474	1.80 ± 0.32

※肝代謝酵素チトクロームP450 2C19遺伝子型

EM: extensive metabolizer PM: poor metabolizer

注) ラベキユアの承認用法・用量と異なる(「用法・用量」の項参照)。

アモキシシリン水和物 (Mean ± S.D.)

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

n=19 (※: n=16)

クラリスロマイシン

	測定法	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₁₂ (µg · hr/mL)	t _{1/2} (hr)
成人(EM*, n=15) 400mg	HPLC 未変化体	2.33	2.4	17.50	6.43
	HPLC 代謝物	0.82	2.6	7.65	9.71
成人(PM*, n=4) 400mg	HPLC 未変化体	1.99	2.5	14.03	4.49
	HPLC 代謝物	0.95	2.4	8.46	7.51

※肝代謝酵素チトクロームP450 2C19遺伝子型

EM: extensive metabolizer PM: poor metabolizer

(参考) アモキシシリン単独投与時の腎機能障害者の血中濃度

アモキシシリン水和物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3.5µg/mLに対し、慢性腎不全例(5例)では7.7µg/mLとなり、半減期はそれぞれ0.97時間、12.6時間であった。(4)

(参考) クラリスロマイシン単独投与時の腎機能障害者及び高齢者における血中濃度

(1)腎機能障害者

腎機能正常者と種々な程度の腎機能障害者に200mg(力価)を空腹時単回経口投与し、クレアチニンクリアランス(Ccr)とその体内動態との関係を検討した結果、腎機能の低下に伴ってC_{max}、AUCは増加、t_{1/2}は延長した(測定法:Bioassay)。(5)

クレアチニンクリアランス(mL/min)	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC(μg·hr/mL)
Ccr ≧ 100 (n = 5)	2.02	1.24	2.38	8.89
Ccr ≧ 50 (n = 5)	2.15	1.89	5.74	21.69
Ccr ≧ 30 (n = 5)	2.55	0.96	4.69	18.73
Ccr ≧ 5 (n = 5)	3.54	1.48	6.13	36.89

(2)高齢者

重篤な基礎疾患のない66~82歳(平均72.2歳)の女性3名に200mg(力価)を空腹時単回経口投与し、その体内動態を検討した結果、健康成人と比べるとt_{max}、t_{1/2}はほぼ同様であったが、C_{max}、AUCは明らかに高かった(測定法:Bioassay)。(6)

	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC(μg·hr/mL)
高齢者(n = 3)	3.72	2.3	4.2	19.20

2. 乳汁中移行

サワシリン

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~0.6μg/mLであった。(7)(8)

【臨床成績】

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。(9)

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

【薬効薬理】

1. 抗菌作用

- (1)アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンはヘリコバクター・ピロリに対し抗菌作用を示す。
- (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。

3. 作用機序

アモキシシリン水和物は細菌の細胞壁合成を阻害することにより効果を発揮する。クラリスロマイシンは細菌の70Sリボソームの50Sサブユニットと結合し、蛋白合成を阻害することにより効果を発揮する。(10)

ラベプラゾールナトリウム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することにより、酸分泌を抑制し胃内pHを上昇させる。アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの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】

ラベプラゾールナトリウム

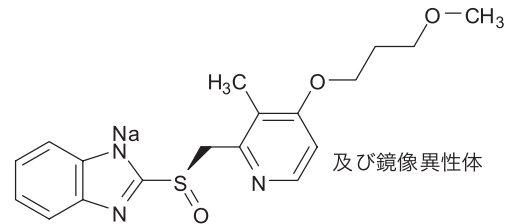
一般名: ラベプラゾールナトリウム (Rabeprazole Sodium)

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

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。本品は結晶多形が認められる。

融点: 225°C(分解)

分配係数: 約214(pH7.0、水-1-オクタノール系)

アモキシシリン水和物

一般名: アモキシシリン水和物

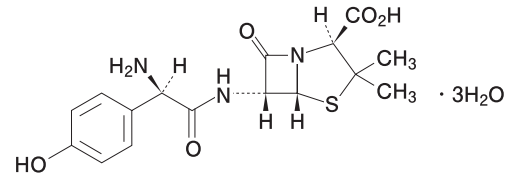
(Amoxicillin Hydrate) 略号: AMPC

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

分子式: C₁₆H₁₉N₃O₅S · 3H₂O

分子量: 419.45

構造式:



物理化学的性状:

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。

融点: 約195°C(分解)

クラリスロマイシン

一般名: クラリスロマイシン

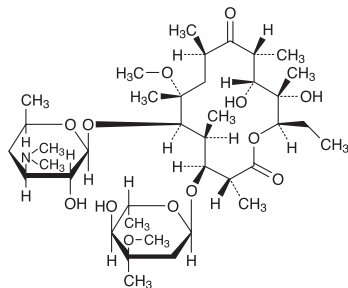
(Clarithromycin) 略号: CAM

化学名: (2R, 3S, 4S, 5R, 6R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13R)-5-(3, 4, 6-Trideoxy-3-dimethylamino-β-D-xylo-hexopyranosyloxy)-3-(2, 6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-α-L-ribo-hexopyranosyloxy)-11, 12-dihydroxy-6-methoxy-2, 4, 6, 8, 10, 12-hexamethyl-9-oxopentadecan-13-olide

分子式: C₃₈H₆₉NO₁₃

分子量: 747.95

構造式：



物理化学的性状：

クラリスロマイシンは、白色の結晶性の粉末で、味は苦い。アセトン又はクロロホルムにやや溶けやすく、メタノール、エタノール（95）又はジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融 点：220～227℃

【取扱い上の注意】

本品はアルミ袋及び乾燥剤により品質保持をはかっている。調剤直前にアルミ袋を開封しPTPシートを取り出すこと。

【包 装】

ラベキュアパック400……………PTP入り7シート（1シート×7）
ラベキュアパック800……………PTP入り7シート（1シート×7）

【主要文献】

文献請求番号

- ① Mayhew, B. S. et al. : Drug Metab. Dispos.,
28, 1031 (2000) PRT-1053
- ② Suzuki, A. et al. : Drug Metab. Pharmacokinet.,
18, 104 (2003) PRT-1054
- ③ 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症候群
PRT-1055
- ④ 楠 信男ら：Chemotherapy, 26, 311 (1978) PRT-1056
- ⑤ 瀧井昌英ら：Chemotherapy, 37, 15 (1989) PRT-1057
- ⑥ 足立 暁ら：Chemotherapy,
36, (S-3) 660 (1988) PRT-1058
- ⑦ 古谷 博ら：Chemotherapy, 21, 1752 (1973) PRT-1059
- ⑧ 青河寛次ら：Chemotherapy, 21, 1780 (1973) PRT-1060
- ⑨ Kuwayama, H. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther.,
25, 1105 (2007) PRT-0531
- ⑩ 懸川友人ら：Chemotherapy,
36, (S-3) 123 (1988) PRT-1061

【文献請求先】

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

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

販 売 元



EAファーマ株式会社
東京都中央区入船二丁目1番1号

