

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成



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。

剤 形	パリエット錠 10mg: フィルムコーティング錠 (腸溶錠) サワシリン錠 250: 素錠 クラリス錠 200: フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	パリエット錠 10mg: 1錠中にラベプラゾールナトリウム 10mg 含有 サワシリン錠 250: 1錠中にアモキシシリン水和物 250mg (力価) 含有 クラリス錠 200: 1錠中にクラリスロマイシン 200mg (力価) 含有
一般名	パリエット錠 10mg 和名: ラベプラゾールナトリウム (JAN) 洋名: Rabeprazole Sodium (JAN) サワシリン錠 250 和名: アモキシシリン水和物 (JAN) 洋名: Amoxicillin Hydrate (JAN) クラリス錠 200 和名: クラリスロマイシン (JAN) 洋名: Clarithromycin (JAN, INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日: 2013年8月15日 薬価基準収載年月日: 2013年12月13日 発売年月日: 2014年2月14日
開発・製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	製造販売元: エーザイ株式会社 販売元: EA ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	EA ファーマ株式会社 くすり相談 TEL: 0120-917-719 医療関係者向けホームページ http://www.eapharma.co.jp

本 IF は 2017 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行なわれた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自ら評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の作成の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するのと IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 3
 - (1) 和名…………… 3
 - (2) 洋名…………… 3
 - (3) 名称の由来…………… 3
2. 一般名…………… 3
 - (1) 和名(命名法)…………… 3
 - (2) 洋名(命名法)…………… 3
 - (3) ステム…………… 3
3. 構造式又は示性式…………… 3
4. 分子式及び分子量…………… 4
5. 化学名(命名法)…………… 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 4
7. CAS登録番号…………… 4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 5
 - (1) 外観・性状…………… 5
 - (2) 溶解性…………… 5
 - (3) 吸湿性…………… 5
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 5
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 5
 - (6) 分配係数…………… 6
 - (7) その他の主な示性値…………… 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 7
3. 有効成分の確認試験法…………… 9
4. 有効成分の定量法…………… 9

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 10
 - (1) 剤形の区別、外観及び性状…………… 10
 - (2) 製剤の物性…………… 10
 - (3) 識別コード…………… 11
2. 製剤の組成…………… 11
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量…………… 11
 - (2) 添加物…………… 11
 - (3) その他…………… 11
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 11
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 12
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 13
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)…………… 13
7. 溶出性…………… 13
8. 生物学的試験法…………… 14
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 14
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 14

11. 力価…………… 14
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 15
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 15
14. その他…………… 15

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 16
2. 用法及び用量…………… 16
3. 臨床成績…………… 17
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 17
 - (2) 臨床効果…………… 18
 - (3) 臨床薬理試験…………… 18
 - (4) 探索的試験…………… 18
 - (5) 検証的試験…………… 19
 - 1) 無作為化並行用量反応試験…………… 19
 - 2) 比較試験…………… 19
 - 3) 安全性試験…………… 19
 - 4) 患者・病態別試験…………… 19
 - (6) 治療的使用…………… 20
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)…………… 20
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要…………… 20

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 21
2. 薬理作用…………… 21
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 21
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 22
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 22

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 23
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 23
 - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 23
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 23
 - (4) 中毒域…………… 28
 - (5) 食事・併用薬の影響…………… 28
 - (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因…………… 28
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 28
 - (1) 解析方法…………… 28
 - (2) 吸収速度定数…………… 28
 - (3) バイオアベイラビリティ…………… 28
 - (4) 消失速度定数…………… 28
 - (5) クリアランス…………… 29

(6) 分布容積	29	9. 高齢者への投与	59
(7) 血漿蛋白結合率	29	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	60
3. 吸収	29	11. 小児等への投与	61
4. 分布	29	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	61
(1) 血液－脳関門通過性	29	13. 過量投与	61
(2) 血液－胎盤関門通過性	30	14. 適用上の注意	61
(3) 乳汁への移行性	30	15. その他の注意	62
(4) 髄液への移行性	31	16. その他	63
(5) その他の組織への移行性	32		
5. 代謝	34	IX. 非臨床試験に関する項目	
(1) 代謝部位及び代謝経路	34	1. 薬理試験	64
(2) 代謝に關与する酵素（CYP450等）の分子種	36	(1) 薬効薬理試験	64
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	36	（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）	
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	36	(2) 副次的薬理試験	64
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	37	(3) 安全性薬理試験	64
6. 排泄	38	(4) その他の薬理試験	64
(1) 排泄部位及び経路	38	2. 毒性試験	64
(2) 排泄率	38	(1) 単回投与毒性試験	64
(3) 排泄速度	38	(2) 反復投与毒性試験	64
7. トランスポーターに関する情報	40	(3) 生殖発生毒性試験	65
8. 透析等による除去率	40	(4) その他の特殊毒性	66
		X. 管理的事項に関する項目	
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		1. 規制区分	67
1. 警告内容とその理由	41	2. 有効期間又は使用期限	67
2. 禁忌内容とその理由 （原則禁忌を含む）	41	3. 貯法・保存条件	67
3. 効能又は効果に關連する使用上の注意とその理由	41	4. 薬剤取扱い上の注意点	67
4. 用法及び用量に關連する使用上の注意とその理由	42	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	67
5. 慎重投与内容とその理由	42	(2) 薬剤交付時の取扱いについて （患者等に留意すべき必須事項等）	67
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	43	(3) 調剤時の留意点について	67
7. 相互作用	44	5. 承認条件等	67
(1) 併用禁忌とその理由	44	6. 包装	67
(2) 併用注意とその理由	45	7. 容器の材質	67
8. 副作用	49	8. 同一成分・同効薬	68
(1) 副作用の概要	49	9. 国際誕生年月日	68
(2) 重大な副作用と初期症状	50	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	68
(3) 重大な副作用（類薬）	53	11. 薬価基準収載年月日	68
(4) その他の副作用	53	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	69
(5) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査 値異常一覧	55	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	69
(6) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の 有無等背景別の副作用発現頻度	57	14. 再審査期間	69
(7) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	57	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	69
		16. 各種コード	69
		17. 保険給付上の注意	69

XI. 文献

1. 引用文献…………… 70
2. その他の参考文献…………… 71

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況…………… 74
2. 海外における臨床支援情報…………… 74

XIII. 備考

- その他の関連資料…………… 75
- 〈別表〉…………… 75

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

プロトンポンプインヒビターであるラベプラゾールナトリウムを有効成分とするパリエットは、「胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群」を効能・効果として、1997年10月に本邦にて製造承認を取得した。ヘリコバクター・ピロリの除菌治療に関しては、2007年1月に、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剤投与による「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」が承認された（一次除菌療法）。また、2007年8月には、一次除菌が不成功の場合の除菌治療（二次除菌療法）として「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に用いるアモキシシリン水和物及びメトロニダゾールとの併用による除菌療法」が承認された。更に、2010年6月には、除菌治療の対象疾患が拡大され、「胃 MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue) 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」が追加承認され、2013年2月には「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」が追加承認された。

一次除菌療法ではパリエット1錠（ラベプラゾールナトリウムとして10mg）、アモキシシリン水和物製剤3錠又はカプセル（アモキシシリン水和物として750mg（力価）、細粒の場合は左記に相当する量）、クラリスロマイシン製剤1又は2錠（クラリスロマイシンとして200mg（力価）又は400mg（力価））を同時に1日2回、7日間服用し、また、二次除菌療法ではパリエット1錠（ラベプラゾールナトリウムとして10mg）、アモキシシリン水和物製剤3錠又はカプセル（アモキシシリン水和物として750mg（力価）、細粒の場合は左記に相当する量）、メトロニダゾール製剤1錠（メトロニダゾールとして250mg）を同時に1日2回、7日間服用する。

このように、除菌療法では、一次除菌療法、二次除菌療法ごとに3種類の異なる薬剤についてそれぞれ規定された用量を1日2回、7日間服用することから、患者による飲み忘れ及び飲み違いといった服薬コンプライアンスの低下が懸念される。また、除菌治療薬は3種類の薬剤であることに加え、処方頻度が少ないことから、処方・調剤時に除菌治療薬の処方ミスが懸念される。実際、ヘリコバクター・ピロリの一次除菌の不成功の一因として、服薬コンプライアンスの低下が報告されており^[1,2]、安定した除菌効果を得るためには服薬コンプライアンスの確保が重要な課題である。

以上のことから、3剤を1つのパック製剤にすることにより、患者の服薬コンプライアンスの向上、及び医療現場における3剤の処方、調剤及び服薬指導の煩雑さの軽減を目的とした一次除菌パック製剤であるラベキュアパック400及びラベキュアパック800が開発され、2013年8月に胃潰瘍、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に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の承認に至った。また、2013年11月には、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎が承認となった。

<参考文献>

- [1] 柴田壮一ら. *H.pylori* の除菌療法の現状. 日病薬誌, 43 : 6, 781, 2007 (文献請求番号 : PRT-1258)
- [2] Isomoto H. et al. 5-day vs. 7-day triple therapy with rabeprazole, clarithromycin and amoxicillin for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol. Ther.* 14 (12): 1619, 2000 (文献請求番号 : PRT-0265)

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) ヘリコバクター・ピロリ除菌治療用の薬剤セット 1 日分を、コンパクトサイズの 1 つの PTP (Press Through Package) シートにまとめた。

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通りである。

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、同等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、国内の承認用法・用量とは異なります。

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

(2) すべての薬剤を錠剤で統一し、患者様の服用しやすさを追求した。

(3) 1 日分のシートは「朝」と「夕」を分割することができるため、それぞれを別々に携行でき、また患者様の誤った服用を避けることが可能である。

(4) 「朝」と「夕」のそれぞれの裏面に服薬方法等の注意事項が記されているので、「朝」を服用した後も、「夕」の注意事項を確認することができる。

(5) 処方にあたって、3 種類の薬剤名や用量をそれぞれ記載する必要がないため、処方箋への記載が簡便である。

(6) 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)。

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

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、クラリスにおいても、「重大な副作用」を含む副作用が認められている (「VIII.-8. 副作用」の項参照)。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ラベキュア®パック 400

ラベキュア®パック 800

(2) 洋名

Rabecure® Pack 400

Rabecure® Pack 800

(3) 名称の由来

Rabeprazole、及び「Clarith」の頭文字である C にちなんだ「Cure」から命名した。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ラベプラゾールナトリウム(JAN)

アモキシシリン水和物(JAN)

クラリスロマイシン(JAN)

(2) 洋名(命名法)

Rabeprazole Sodium(JAN)

Amoxicillin Hydrate(JAN)

Clarithromycin(JAN, INN)

(3) ステム

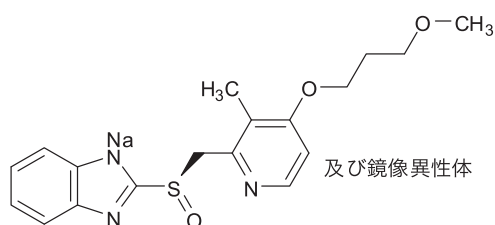
ラベプラゾールナトリウム : -prazole (antiulcer, benzimidazol derivatives)

アモキシシリン水和物 : -cillin (x) (antibiotics, 6-aminopenicillanic acid derivatives)

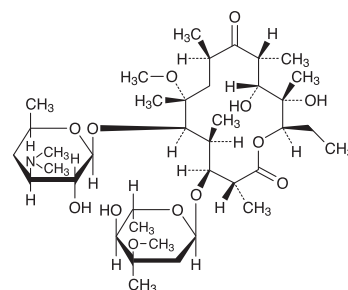
クラリスロマイシン : -mycin (x) (antibiotics, produced by *Streptomyces* strains)

3. 構造式又は示性式

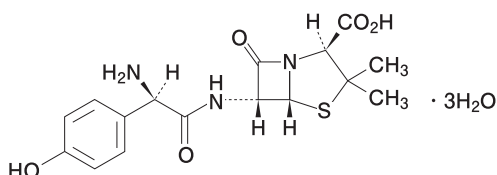
ラベプラゾールナトリウム



クラリスロマイシン



アモキシシリン水和物



II. 名称に関する項目

4. 分子式及び分子量

	分子式	分子量
ラベプラゾールナトリウム	C ₁₈ H ₂₀ N ₃ NaO ₃ S	381.42
アモキシシリン水和物	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₅ S · 3H ₂ O	419.45
クラリスロマイシン	C ₃₈ H ₆₉ NO ₁₃	747.95

5. 化学名(命名法)

ラベプラゾールナトリウム：

Monosodium (*RS*)-2-([4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl] methyl) sulfinyl)-1*H*-benzimidazole (IUPAC)

アモキシシリン水和物：

(*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 (JAN, IUPAC)

クラリスロマイシン：

(*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 (日局に準拠)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

	治験番号	略号	記号番号
ラベプラゾールナトリウム	E3810		
アモキシシリン水和物		AMPC (日本化学療法学会制定)	BRL 2333
クラリスロマイシン	TE-031	CAM	

7. CAS登録番号

ラベプラゾールナトリウム：117976-90-6

アモキシシリン水和物：61336-70-7 (Amoxicillin hydrate)
26787-78-0 (Amoxicillin)

クラリスロマイシン：81103-11-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ラベプラゾールナトリウム：白色～微黄白色の粉末である。

アモキシシリン水和物：白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

クラリスロマイシン：白色の結晶性の粉末で、味は苦い。

(2) 溶解性

ラベプラゾールナトリウム：

水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けやすい。

溶 媒	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量(mL)
水	0.95
エタノール (99.5)	2.6

0.01mol/L 水酸化ナトリウム試液に溶ける。

アモキシシリン水和物：

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。

クラリスロマイシン：

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。

	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量(mL)
クロロホルム	10
アセトン	24
アセトニトリル	140 ~ 180
メタノール	160 ~ 200
エタノール	140 ~ 160
エーテル	140 ~ 200
水	10000 以上

(3) 吸湿性

ラベプラゾールナトリウム：吸湿性である。

アモキシシリン水和物：37℃で相対湿度 91%以下、48 時間では水分約 13%でほとんど吸湿しないが、37℃で相対湿度 96%、48 時間では水分約 15%となり吸湿する。

クラリスロマイシン：室温における各種相対湿度 (20, 46, 66, 81, 84, 90, 100%) で 1, 2, 3 ヶ月保存した結果、重量増加はほとんどなく、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

ラベプラゾールナトリウム：融点：225℃ (分解)

アモキシシリン水和物：融点：約 195℃ (分解)

クラリスロマイシン：融点：220～227℃

(5) 酸塩基解離定数

ラベプラゾールナトリウム：pKa=約 8.8

アモキシシリン水和物：pKa'1=約 2.6 (-COOH)、pKa'2=約 7.3 (-NH2)、pKa'3=約 9.7 (-OH)

クラリスロマイシン：pka=8.48

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(6) 分配係数

ラベプラゾールナトリウム：約 214 (pH 7.0、水-1-オクタノール系)

アモキシシリン水和物： 該当資料なし

クラリスロマイシン： オクタノール-水系での分配係数

リン酸緩衝液の pH	分配係数
2	5.63
4	4.91
6	7.18
8	46.4

(7) その他の主な示性値

ラベプラゾールナトリウム：

1. 旋光度

本品の水溶液(1→20)は旋光性を示さない。

2. 吸光度

1) 吸収スペクトル

本品の 0.01mol/L 水酸化ナトリウム試液溶液(1→100000)につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 292nm に吸収の極大を示す。

2) モル吸光係数

$\epsilon_{292\text{nm}}$: 16800

3. 本品は結晶多形が認められる。

アモキシシリン水和物：

pH : 3.5~5.5 [水溶液 (1→500)]

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +290~+315° (脱水物に換算したもの 0.1g、水、100mL、100mm)

クラリスロマイシン：

旋光度 : $[\alpha]_D^{20}$: -87~-97°

紫外吸収スペクトル：

溶媒	極大吸収波長(nm)	比吸光度($E_{1\text{cm}}^{1\%}$)
エタノール(99.5)	288	0.457
メタノール	288	0.481
アセトニトリル	288	0.463

pH : 8.0~10.0(125 μ g/mL)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

ラベプラゾールナトリウム

湿度に対し不安定であるが、気密容器に保存することにより安定性が保たれる。

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	測定項目	結果	
長期保存試験	25℃	ポリエチレン袋 +アルミ袋	36 カ月	性 状 確認試験 溶状 純度試験 乾燥減量 含 量	含量及び類縁物質等に変化を認めず、安定であった。	
加速試験	40℃・ 75%RH	ポリエチレン袋 +アルミ袋	6 カ月		含量及び類縁物質等に変化を認めず、安定であった。	
苛 酷 試 験	温度	60℃	ガラス瓶密栓		3 カ月	わずかに類縁物質の増加(0.1%)が認められたが、含量等その他の測定項目に変化は認められなかった。
	湿度	25℃・ 53%RH	ガラス瓶開放		6 週間	分解が認められ、外観も黒色に固化した。
	光	1000 lx	石英管密栓		3 カ月	わずかに類縁物質の増加(0.1%)が認められたが、含量等その他の測定項目に変化は認められなかった。

アモキシシリン水和物：

試験項目：性状、水分、力価

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室内散光 (約 900 ルクス)	3 カ月	無色透明ガラス瓶 密栓	各項目ともほとんど変化を認めず安定である。
40℃	6 カ月	無色透明ガラス瓶 密栓	各項目ともほとんど変化を認めず安定である。
30℃ 82%RH	3 カ月	無色透明ガラス瓶 開栓	各項目ともほとんど変化を認めず安定である。
室温	24 カ月	無色透明ガラス瓶 密栓	各項目ともほとんど変化を認めず安定である。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

クラリスロマイシン：

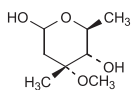
各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
B法(25℃・75%RH)	24カ月	無色透明 ガラス瓶 (開栓)	変化なし
40℃	6カ月		
50℃	3カ月		
40℃・75%RH	6カ月		
40℃・90%RH	6カ月		
蛍光灯 1,000ルクス	3カ月	無色透明 ガラスシャーレ (開放)	
太陽光	30日	褐色ガラス瓶 (開栓)	
80℃	30日		
65℃・75%RH	30日	無色透明 ガラスシャーレ (開放)	
キセノン光 25℃	3日		
0.1N 塩酸溶液・ジオキサン 混液(1:1) 50℃	4時間	無色透明 ガラス製 三角フラスコ (密栓)	①・②・③ が生成
水・ジオキサン混液(1:1) 50℃	8時間		変化なし
0.1N 水酸化ナトリウム溶液・ ジオキサン混液(1:1) 50℃	8時間		④・⑤及び 2種の未知 分解物が生成
水・ジオキサン混液(1:1) キセノン光照射 25℃	24時間	無色透明 ガラスアンプル (密封)	⑥が生成

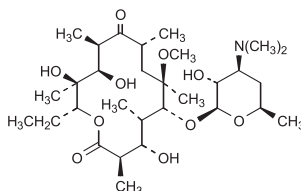
生成物①～⑥は次項参照

強制分解による生成物

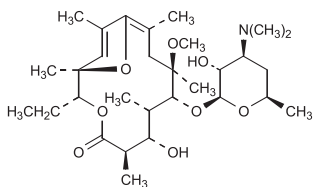
①cladinose



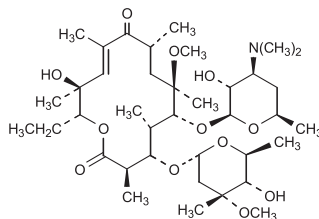
②decladinosyl clarithromycin



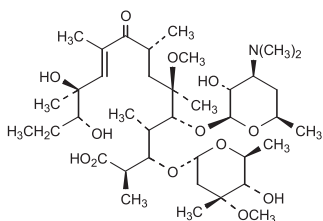
③酸分解物



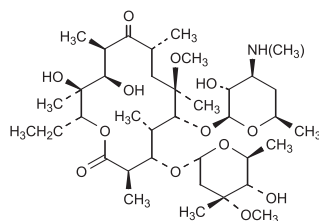
④10, 11-anhydro clarithromycin



⑤セコ酸



⑥N-demethyl clarithromycin



Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法

ラベプラゾールナトリウム：日局「ラベプラゾールナトリウム確認試験」による。

アモキシシリン水和物：日局「アモキシシリン水和物」の確認試験法による。

クラリスロマイシン：日局「クラリスロマイシン」の確認試験法による。

- (1) 呈色反応
- (2) 赤外吸収スペクトル法
- (3) 薄層クロマトグラフィー法

4. 有効成分の定量法

ラベプラゾールナトリウム：日局「ラベプラゾールナトリウム定量法」による。

アモキシシリン水和物：日局「アモキシシリン水和物」の定量法による。

クラリスロマイシン：日局「クラリスロマイシン」の定量法による。

液体クロマトグラフィー法

IV. 製剤に関する項目




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 2錠 サワシリン錠 250 6錠 クラリス錠 200 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 2錠 サワシリン錠 250 6錠 クラリス錠 200 4錠


1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状




パリエット錠 10mg :

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 :

剤形	性状	外形			識別コード
		表	裏	側面	
素錠	うすい だいだい 色				250 SAW
		直径 (mm)	質量 (mg)	厚さ (mm)	
		約 10.0	約 380	約 4.7	

クラリス錠 200 :

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)	質量 (mg)	厚さ (mm)
		約 8.6	約 250	約 5.4

(2) 製剤の物性

パリエット錠 10mg :

崩壊性

日局一般試験法〈6.09〉崩壊試験法腸溶性製剤の項により試験を行う。

第一液での試験：120分間崩壊、腸溶性の皮膜の開口、はく離又は破損などによる内容医薬品の放出を認めない。

第二液での試験：60分以内に崩壊する。

IV. 製剤に関する項目

サワシリン錠 250 :

硬度 (kgw)	摩損度 (%)
20 以上	1 以下

クラリス錠 200 : 該当資料なし

(3) 識別コード

「IV.-1.-(1) 剤形の区別、外観及び性状」の項参照

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

パリエット錠 10mg : 1 錠中にラベプラゾールナトリウム 10mg を含有する。

サワシリン錠 250 : 1 錠中にアモキシシリン水和物 250mg (力価) を含有する。

クラリス錠 200 : 1 錠中クラリスロマイシン 200mg (力価)

(2) 添加物

パリエット錠 10mg :

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

サワシリン錠 250 :

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

クラリス錠 200 :

デンブングリコール酸ナトリウム、トウモロコシデンプン、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、カルナウバロウ、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

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

ラベキュアパック 400

試験	保存条件	保存形態	保存期間	製剤	結果
長期保存	25°C/60%RH	PTP+乾燥剤+ アルミ袋	36 カ月	パリエット錠 10mg	いずれの試験項目にも変化なし。
				サワシリン錠 250	
				クラリス錠 200	
開封後	湿度 25°C/75%RH	PTP 包装	6 カ月	パリエット錠 10mg	類縁物質増加 (6 カ月後規格値外)。その他の試験項目には変化なし。
				サワシリン錠 250	いずれの試験項目にも変化なし。
				クラリス錠 200	いずれの試験項目にも変化なし。
	光 2 万 lx	PTP 包装	60 時間*	パリエット錠 10mg	いずれの試験項目にも変化なし。
				サワシリン錠 250	
				クラリス錠 200	

※：キセノンランプ照射(総照度 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー200W・h/m²以上)

試験項目 パリエット錠 10mg

長期保存：性状、類縁物質、崩壊試験、含量

開封後：性状、類縁物質、崩壊試験、含量

サワシリン錠 250

長期保存：性状、水分、溶出性、力価

開封後：性状、水分、溶出性、力価

クラリス錠 200

長期保存：性状、溶出性、力価

開封後：性状、溶出性、力価

ラベキュアパック 800

試験	保存条件	保存形態	保存期間	製剤	結果
長期保存	25°C/60%RH	PTP+乾燥剤+ アルミ袋	36 カ月	パリエット錠 10mg	いずれの試験項目にも変化なし。
				サワシリン錠 250	
				クラリス錠 200	
開封後	湿度 25°C/75%RH	PTP 包装	6 カ月	パリエット錠 10mg	類縁物質増加 (6 カ月後規格値外)。その他の試験項目には変化なし。
				サワシリン錠 250	いずれの試験項目にも変化なし。
				クラリス錠 200	いずれの試験項目にも変化なし。
	光 2 万 lx	PTP 包装	60 時間*	パリエット錠 10mg	いずれの試験項目にも変化なし。
				サワシリン錠 250	
				クラリス錠 200	

※：キセノンランプ照射(総照度 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー200W・h/m²以上)

試験項目 パリエット錠 10mg

長期保存：性状、類縁物質、崩壊試験、含量

開封後：性状、類縁物質、崩壊試験、含量

サワシリン錠 250

長期保存：性状、水分、溶出性、力価

開封後：性状、水分、溶出性、力価

クラリス錠 200

長期保存：性状、溶出性、力価

開封後：性状、溶出性、力価

IV. 製剤に関する項目

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

パリエット錠 10mg :

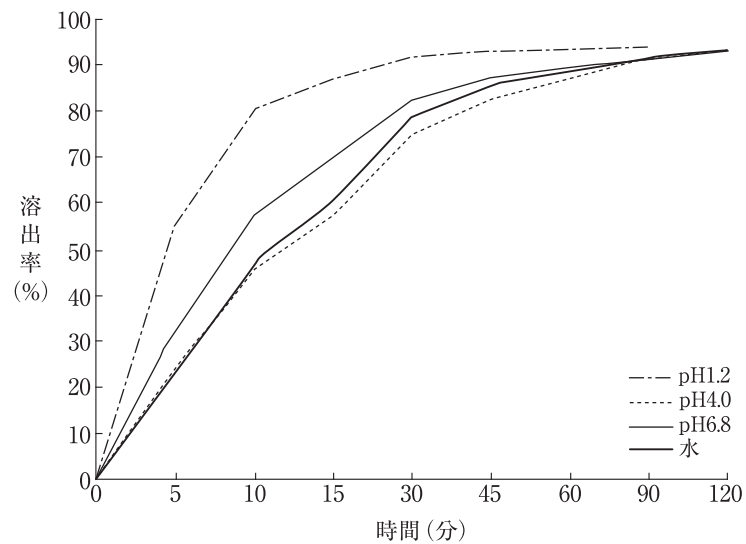
アモキシシリン錠 250mg :

方 法：日局 溶出試験法第 2 法

条 件：回転数 50rpm

試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水

溶出率：45 分間で 75%以上



クラリス錠 200 :

販売名	溶出試験法	条 件	結 果
クラリス錠 200	日局 「クラリスロマイシン錠」	回転数：50r.p.m 試験液：リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 (pH6.0)	30 分で 75% 以上の溶出

IV. 製剤に関する項目

8. 生物学的試験法

パリエット：該当しない

サワシリン：日本薬局方外医薬品規格第四部（抗生物質医薬品）による

本剤の力価は力価試験法 I の 2 の (1) の②の i の培地（pH6.4～6.6）を用い、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を試験菌として円筒平板法にて測定する。

クラリス：本剤の力価は円筒平板法にて試験菌として *Staphylococcus aureus* ATCC6538P を用い力価を測定する。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

パリエット錠：

(1) 呈色反応

(2) 紫外可視吸光度測定法

サワシリン錠：

(1) ヒドロキサム酸反応

(2) 紫外可視吸光度測定法

(3) 薄層クロマトグラフィー

クラリス錠：

日局「クラリスロマイシン錠」の確認試験法による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

パリエット錠：

液体クロマトグラフィー

サワシリン錠：

日本薬局方外医薬品規格第四部（抗生物質医薬品）による

液体クロマトグラフィー

クラリス錠：

日局「クラリスロマイシン錠」の定量法による。

11. 力価

パリエット：該当しない

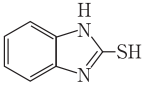
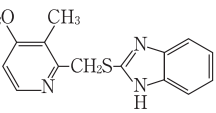
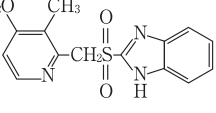
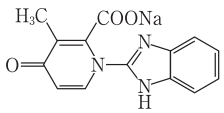
サワシリン：アモキシシリン ($C_{13}H_{19}N_3O_5S$) としての量を重量（力価）で示す。

クラリス：クラリスロマイシン ($C_{38}H_{69}NO_{13}$) としての量を重量（力価）で示す。

IV. 製剤に関する項目

12. 混入する可能性のある夾雑物

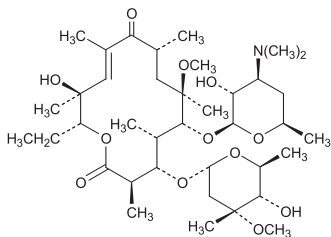
パリエット：

化学名（一般名）	構造式
benzimidazol-2-thiol	
2-[4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]methylthiobenzimidazole	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 
2-[4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]methylsulfonylbenzimidazole	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 
Sodium 1-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-3-methyl-4-oxo-1,4-dihydropyridine-2-carboxylate	

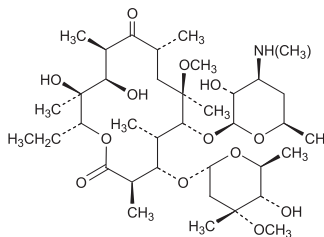
サワシリン：該当資料なし

クラリス：

10,11-anhydro clarithromycin



N-demethyl clarithromycin



13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

(1) 承認を受けた効能又は効果

〈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

(2) 効能又は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。

（解説）

1. 本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃癌による症状が一時的に消失する可能性がある。
2. ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の適応となる胃 MALT リンパ腫は、限局期（Lugano 国際会議分類の stage I もしくは II₁）の症例である。進行期症例におけるヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立されていない。
3. 特発性血小板減少性紫斑病に関しては、ガイドライン等を参照したうえで除菌治療を行うこと。
4. ヘリコバクター・ピロリ除菌療法が行われた症例は限定されている。
5. ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の確認に際しては、患者ごとに（1）及び（2）の両方を実施する必要がある。

（1）ヘリコバクター・ピロリの感染を以下のいずれかの方法で確認する。

迅速ウレアーゼ試験、鏡検法、培養法、抗体測定、尿素呼気試験、糞便中抗原測定

（2）胃内視鏡検査により、慢性胃炎の所見があることを確認する。

なお、感染診断及び除菌判定の詳細については、各種ガイドライン等を参照する。

2. 用法及び用量

(1) 承認を受けた用法及び用量

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。

(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意

該当しない

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

本剤は、既に承認されている「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・ピロリ感染胃炎に対するラベプラゾールナトリウム・アモキシシリン水和物・クラリスロマイシンの3剤を用いたヘリコバクター・ピロリの除菌」を実施するにあたり、3剤を1つのパックとすることによって、患者の服薬コンプライアンスの向上、及び医療現場における3剤の処方、調剤及び服薬指導の煩雑さの軽減を目的として開発された。

なお、各対象疾患別の承認申請の概要は以下のとおりである。

① 胃潰瘍、十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌

承認申請資料として、国内で実施した2つの臨床試験を評価資料とし、海外での4つの臨床試験を参考資料として提出した。

試験の種類	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬 投与方法 投与量 (mg/回), 投与経路	投与期間	健康被験者又は患者の診断名
国内第Ⅲ相試験 (評価資料)	有効性, 安全性	多施設共同無作為化二重盲検試験	R10+A750+C200, 1日2回 R10+A750+C400, 1日2回 R20+A750+C200, 1日2回 R20+A750+C400, 1日2回 経口	7日間 7日間 7日間 7日間	<i>H. pylori</i> 陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍(瘢痕を含む)
国内3剤併用体内動態試験 (評価資料)	3剤併用時の安全性, 体内動態及び薬物相互作用	単一施設無作為化非盲検クロスオーバー試験	R20, 1日2回 A750, 1日2回 C400, 1日2回 R20+A750+C400, 1日2回 経口	7日間 7日間 7日間 7日間	健康成人男子 (日本人)
欧州3剤併用体内動態試験 (参考資料)	3剤併用時の安全性, 体内動態及び薬物相互作用	単一施設無作為化非盲検クロスオーバー試験	R20, 1日2回 A1000, 1日2回 C500, 1日2回 R20+A1000+C500, 1日2回 経口	7日間 7日間 7日間 7日間	健康成人男子 (外国人)
欧州処方比較試験 (参考資料)	有効性, 安全性	単一施設無作為化並行群間二重盲検比較試験	R20+A1000+C500, 1日2回 R20+A1000+M400, 1日2回 R20+C500+M400, 1日2回 R20+C500, 1日2回 経口	7日間 7日間 7日間 7日間	消化性潰瘍を合併又は合併していない <i>H. pylori</i> 陽性の慢性前庭部胃炎
欧州第Ⅲ相試験 (参考資料)	有効性, 安全性	多施設共同無作為化並行群間二重盲検比較試験	R20+C500+A1000, 1日2回 R20+C500+M400, 1日2回 O20+C500+A1000, 1日2回 O20+C500+M400, 1日2回 経口	7日間 7日間 7日間 7日間	<i>H. pylori</i> 陽性の消化性潰瘍(既往を含む)
米国第Ⅲ相試験 (参考資料)	有効性, 安全性	多施設共同無作為化並行群間二重盲検比較試験	R20+A1000+C500, 1日2回 R20+A1000+C500, 1日2回 R20+A1000+C500, 1日2回 O20+A1000+C500, 1日2回 経口	3日間 7日間 10日間 10日間	<i>H. pylori</i> 陽性の消化性潰瘍(PUD)又は非消化性潰瘍(NPUD)

R: ラベプラゾールナトリウム、A: アモキシシリン水和物、C: クラリスロマイシン、M: メトロニダゾール
O: オメプラゾール

② 胃 MALT リンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリの除菌

公知申請にて承認を取得している。(「XI.-2. その他の参考文献」の項参照)

V. 治療に関する項目

③ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

公知申請にて承認を取得している。「XI.-2. その他の参考文献」の項参照

(2) 臨床効果

1) 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。 (①)

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)

(3) 臨床薬理試験

1) 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

健康成人男子 20 例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 剤併用投与時の安全性の検討を目的とし、単一施設無作為化非盲検クロスオーバー試験を実施した。健康成人男子 20 例を CYP2C19 遺伝子型の EM(Extensive Metabolizer) 4 例及び PM(Poor Metabolizer) 1 例からなる計 5 例ずつの 4 グループに分け、4 期のクロスオーバー方を用いて、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 及びクラリスロマイシン 400mg の 3 剤を 1 日 2 回 7 日間反復併用投与した結果、3 剤併用投与期の有害事象発現は 19 例中 4 例(21.1%)認められ、全て軽度であった。また、重篤な有害事象は認められず、その他、生命徴候、心電図で臨床的に問題となる所見は認められなかった。さらに、CYP2C19 遺伝子型で見ると、EM では 15 例中 3 例(20.0%)、PM では 4 例中 1 例(25.0%)で認められたが、安全性の観点からは 3 剤併用投与時に臨床的に問題となる有害事象の発現は認められず、CYP2C19 遺伝子型によらず忍容性が確認された。

注) 本剤の承認用法・用量と異なる(「V.-2. 用法及び用量」の項参照)。

(4) 探索的試験

1) 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

国内第Ⅲ相試験を以下の 4 種類の除菌療法で検討した結果、ラベプラゾールナトリウム 10mg/回＋アモキシシリン水和物 750mg/回＋クラリスロマイシン 200mg/回投与群の除菌率が他の投与群と統計学的に有意な差は認められなかった。また、薬剤感受性別による検討の結果、クラリスロマイシンの耐性菌に対しては、クラリスロマイシンの増量(400mg/日→800mg/日)によって、除菌率が向上する可能性が示唆された。したがって、ラベプラゾールナトリウム 10mg/回＋アモキシシリン水和物 750mg/回＋クラリスロマイシン 200mg/回の 1 日 2 回、7 日間投与を基本に、クラリスロマイシンを 400mg/回に適宜増量する用法・用量とすることが妥当と考えた。

V. 治療に関する項目

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

① 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・十二指腸潰瘍患者を対象に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剤併用によるヘリコバクター・ピロリ除菌率と安全性を検討する多施設共同無作為二重盲検試験を実施した。下記の4種類の除菌療法のうち、いずれかを1日2回、7日間経口投与した。いずれの投与量においても80%を超える除菌率を示した。

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)
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) クラリスロマイシン 200mg(力価)	2回/日	93.2% (55例/59例)	89.5% (51例/57例)	91.4% (106例/116例)
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) クラリスロマイシン 400mg(力価)	2回/日	93.3% (70例/75例)	85.0% (34例/40例)	90.4% (104例/115例)

また、ラベプラゾールナトリウムの代謝に関与している CYP2C19 遺伝子型 (homo EM、hetero EM、PM) の検査を行い、遺伝子型別除菌率は、homo EM 85.9% (128例/149例)、hetero EM 88.7% (204例/230例)、PM 96.3% (77例/80例) といずれの群も80%を超える除菌率であり、遺伝子多型は除菌率に大きな影響を与えなかった。さらに、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンに対する感受性が除菌率へ及ぼす影響を検討した結果、クラリスロマイシンに対して感受性以外の症例において除菌率が低い傾向が認められたが、大きな影響は与えなかった。(①)

注) 本剤の承認用法・用量と異なる(「V.-2. 用法及び用量」の項参照)。

2) 比較試験

〈参考〉海外のデータ

① 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、国内臨床試験と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。

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。

なお、本剤の承認用法・用量は「V.-2. 用法及び用量」の項参照。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

ラベキュアパック 400、800 としては実施していない。

なお、ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシンの併用については以下のとおりである。

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍・十二指腸潰瘍患者を対象に行った使用成績調査において、ラベプラゾールナトリウム 10mg、アモキシシリン水和物 750mg 及びクラリスロマイシン 200mg～400mg を、1 日 2 回 7 日間経口投与し、使用実態下におけるヘリコバクター・ピロリ除菌率、副作用の発現状況、安全性又は有効性に与える要因等について検討した。

使用成績調査の有効性解析対象症例 3,162 例のヘリコバクター・ピロリ除菌率は 80.68% (2,551 例/3,162 例) であった。クラリスロマイシン 1 日量別での除菌率は、400mg 服用群では 80.95%、800mg 服用群では 80.02% であり有意な差は認められなかった。

安全性解析対象症例 3,789 例の副作用発現症例率は 4.38% (166 例/3,789 例) であり、感染症発現症例はなかった。

副作用発現症例率に影響を及ぼす患者背景因子について、多変量解析を実施したところ、「性別（女性）」、「CAM 1 日量（800mg 服用群）」及び「アレルギー歴あり」が認められた。

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）では、特別な背景を有しない患者と比べて発現症例率が高くなる特筆すべき副作用は認められなかった。なお、本調査では妊産婦への投与例はなかった。 (2)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ラベプラゾールナトリウム：プロトンポンプインヒビター

アモキシシリン水和物：広範囲スペクトル合成ペニシリン系抗生物質

クラリスロマイシン：アジスロマイシン、スピラマイシン、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン、
ジョサマイシン、ロキタマイシン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ラベプラゾールナトリウム：

壁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。

アモキシシリン水和物：

細菌の細胞壁を合成するペプチドグリカン生合成の最終過程であるペプチド転移酵素 (trans-peptidase) と D-アラニン-カルボキシペプチダーゼ (D-Ala-carboxypeptidase) 反応とを阻害すると考えられている。

クラリスロマイシン：

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。

抗菌作用型式は静菌的であり、菌株によっては殺菌的作用を示す。

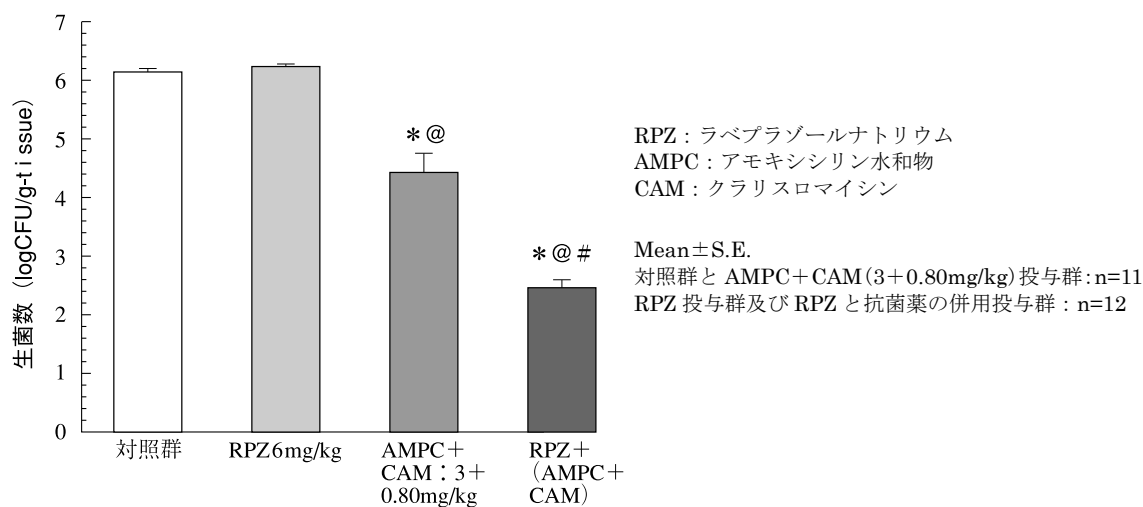
(③④)

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用

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、ラベプラゾールナトリウムと抗菌薬 2 剤（アモキシシリン水和物＋クラリスロマイシン）の計 3 剤を併用投与した時の除菌効果を、胃内生菌数を指標として、ラベプラゾールナトリウム単剤並びに抗菌薬 2 剤投与時の効果を比較検討したところ、ラベプラゾールナトリウム（6mg/kg）と抗菌薬 2 剤（アモキシシリン水和物＋クラリスロマイシン）の 3 剤併用投与群の胃内生菌数は、対照群並びに抗菌薬 2 剤（アモキシシリン水和物＋クラリスロマイシン）投与群と比較して有意（ $p<0.05$ ）に低値を示した。また、ラベプラゾールナトリウムと抗菌薬 2 剤（アモキシシリン水和物＋クラリスロマイシン）の併用投与による相乗効果が認められ（ $p<0.05$ ）、ラベプラゾールナトリウムは抗菌薬 2 剤（アモキシシリン水和物＋クラリスロマイシン）による胃内生菌数減少作用を有意に増強させた。



*: $p<0.05$ vs 対照群 (Tukey 型多重比較法)

@: $p<0.05$ vs RPZ 単剤投与群 (Tukey 型多重比較法)

#: $p<0.05$ vs AMPC+CAM 投与群 (Tukey 型多重比較法)

スナネズミにおけるラベプラゾールナトリウムと抗菌薬 2 剤（アモキシシリン水和物＋クラリスロマイシン）を単剤投与及び併用投与した 5 日後の胃内生菌数

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

ラベプラゾールナトリウム：胃酸分泌抑制作用は血中濃度には相関しない。

アモキシシリン水和物：起炎菌の MIC 以上の濃度

クラリスロマイシン：該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

ラベプラゾールナトリウム：3.8±0.5 時間 (10mg 絶食時経口投与、Mean±S.E., n=6) (⑤)

アモキシシリン水和物：2 時間 (健康成人、カプセル 250mg (力価) 空腹時単回投与) (⑥)

クラリスロマイシン：1.93±0.39 時間 (200mg 絶食経口単回投与、Mean±S.E., n=8)
2.74±0.65 時間 (400mg 絶食経口単回投与、Mean±S.E., n=8) (⑦)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン 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) 反復経口投与した結果、ラベプラゾールナトリウム、クラリスロマイシン及び M-5 (クラリスロマイシンの活性代謝物) の C_{max} 及び AUC₀₋₁₂ の上昇が認められた。肝代謝酵素チトクローム P450 2C19 遺伝子型 (EM : extensive metabolizer、PM : poor metabolizer) 別の薬物動態パラメータは次のとおりである。

注) 本剤の承認用法・用量と異なる (「V.-2. 用法及び用量」の項参照)。

①ラベプラゾールナトリウム

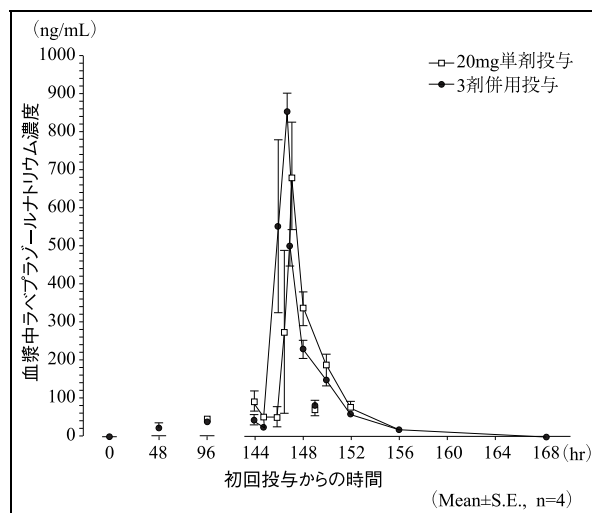
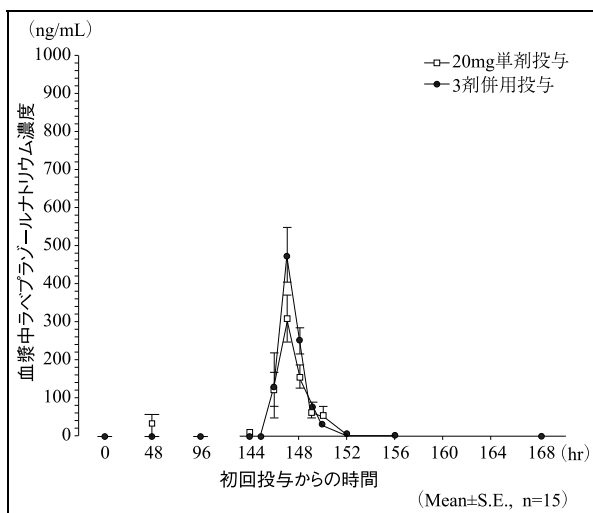
健康成人男子における 3 剤併用反復投与時の血漿中ラベプラゾールナトリウムの薬物動態パラメータ

CYP2C19 genotype	投与方法	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
EM (n=15)	単剤	401.027 ±165.980	3.0 (2.0-6.0)	727.346 ±369.145	0.835 ±0.274
	3 剤併用	578.020 ±292.684	3.0 (2.0-4.0)	933.743 ±437.985	0.720 ±0.187
PM (n=4)	単剤	814.125 ±272.602	4.0 (3.0-4.0)	1913.795 ±272.107	1.682 ±0.510
	3 剤併用	948.050 ±138.071	3.0 (2.0-3.0)	2600.398 ±474.118	1.799 ±0.324

Mean±S.D.

t_{max} は中央値 (最小値-最大値)

VII. 薬物動態に関する項目



健康成人男子にラベプラゾールナトリウムを単剤投与又は3剤併用投与した時のラベプラゾールナトリウムの平均血漿中濃度推移 (左: EM、右: PM)

②アモキシシリン水和物

健康成人男子における3剤併用反復投与時の血漿中アモキシシリン水和物の薬物動態パラメータ

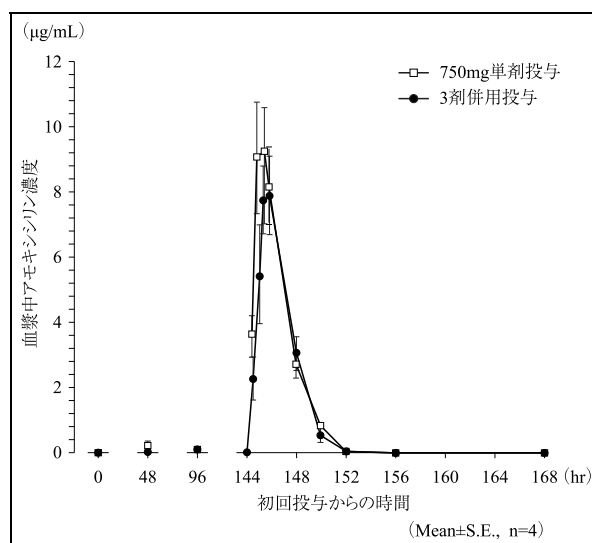
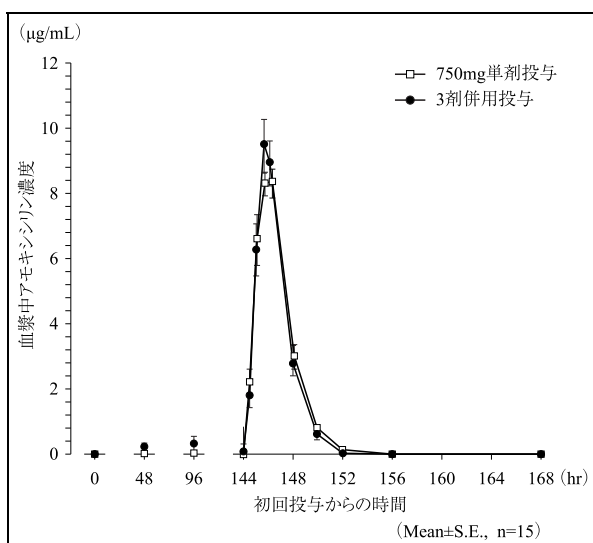
CYP2C19 genotype	投与方法	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₁₂ (µg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
EM (n=15)	単剤	9.489 ± 3.138	1.5 (1.0-2.0)	26.409 ± 5.065*	1.192 ± 0.389*
	3剤併用	10.355 ± 2.786	1.5 (1.0-2.0)	26.055 ± 5.514*	1.087 ± 0.207*
PM (n=4)	単剤	9.700 ± 2.760	1.0 (1.0-1.5)	27.716 ± 3.353**	1.227 ± 0.309**
	3剤併用	8.005 ± 2.145	2.0 (1.5-2.0)	24.805 ± 5.962**	1.114 ± 0.145**

Mean ± S.D.

t_{max} は中央値 (最小値-最大値)

* : n=13 (t_{1/2} の算出ができなかった2例を除いた)

** : n=3 (t_{1/2} の算出ができなかった1例を除いた)



健康成人男子にアモキシシリン水和物を単剤投与又は3剤併用投与した時のアモキシシリン水和物の平均血漿中濃度推移 (左: EM、右: PM)

VII. 薬物動態に関する項目

(参考)

アモキシシリン水和物単剤投与時の場合

本剤 250mg(力価)を空腹時単回経口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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に対し、慢性腎不全例(5例)では 7.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となり、半減期はそれぞれ 0.97 時間、12.6 時間であった。(8)

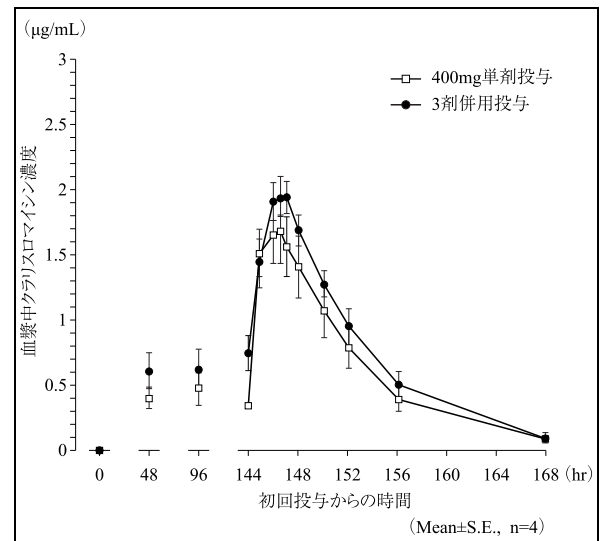
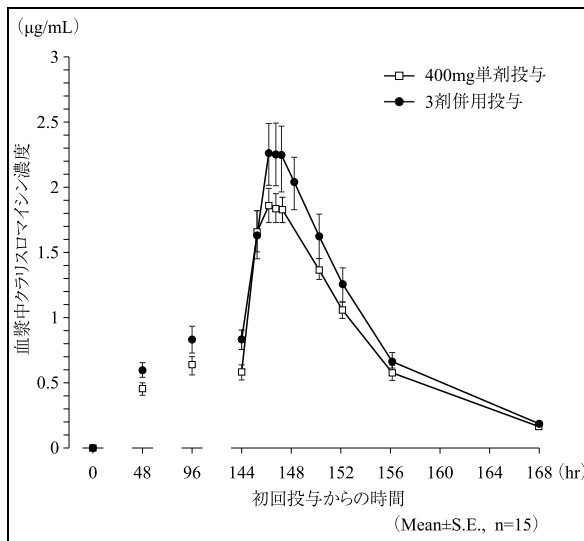
③クラリスロマイシン

健康成人男子における 3 剤併用反復投与時の血漿中クラリスロマイシンの薬物動態パラメータ

CYP2C19 genotype	投与方法	C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{\max} (hr)	AUC_{0-12} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)
EM (n=15)	単剤	1.960 ± 0.440	2.5 (1.0-6.0)	14.771 ± 3.001	5.546 ± 1.748
	3 剤併用	2.327 ± 0.939	2.0 (2.0-3.0)	17.502 ± 6.994	6.431 ± 4.091
PM (n=4)	単剤	1.645 ± 0.473	2.3 (2.0-2.5)	11.669 ± 4.128	4.428 ± 0.867
	3 剤併用	1.990 ± 0.267	2.5 (2.0-3.0)	14.025 ± 2.683	4.490 ± 1.501

Mean \pm S.D.

t_{\max} は中央値 (最小値-最大値)



健康成人男子にクラリスロマイシンを単剤投与又は 3 剤併用投与した時のクラリスロマイシンの平均血漿中濃度推移 (左: EM、右: PM)

VII. 薬物動態に関する項目

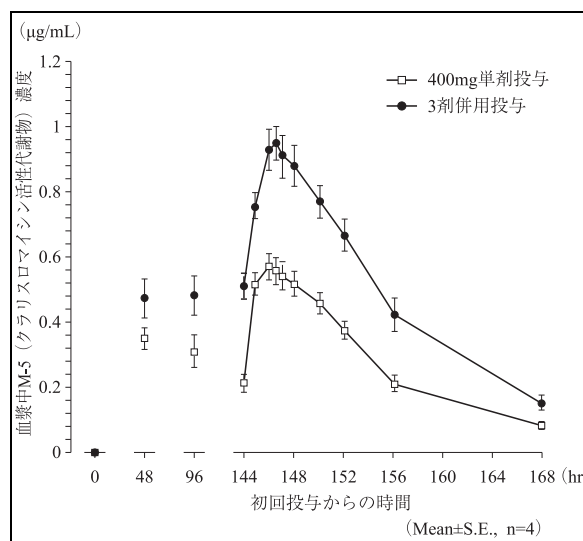
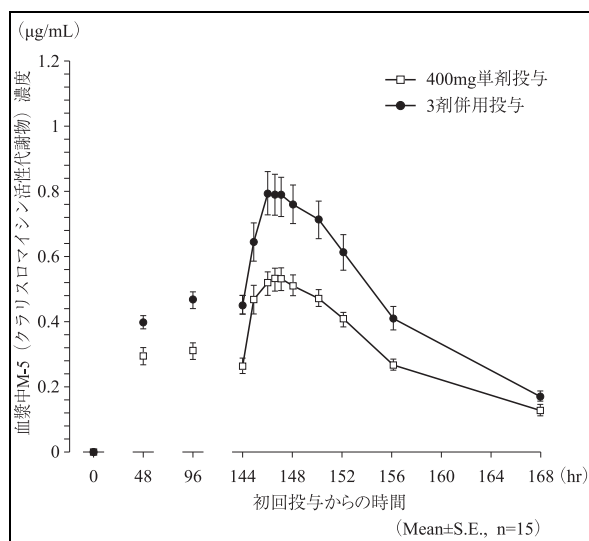
M-5 (クラリスロマイシンの活性代謝物)

健康成人男子における3剤併用反復投与時の血漿中M-5 (クラリスロマイシンの活性代謝物)の薬物動態パラメータ

CYP2C19 genotype	投与方法	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₁₂ (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
EM (n=15)	単剤	0.547 ±0.124	2.0 (1.0-6.0)	5.100 ±1.155	9.881 ±3.668
	3剤併用	0.815 ±0.255	2.5 (2.0-4.0)	7.652 ±2.429	9.708 ±3.322
PM (n=4)	単剤	0.570 ±0.084	2.3 (2.0-2.5)	4.884 ±0.649	7.339 ±0.677
	3剤併用	0.948 ±0.115	2.5 (2.0-2.5)	8.460 ±1.148	7.510 ±1.451

Mean ± S.D.

t_{max} は中央値 (最小値-最大値)



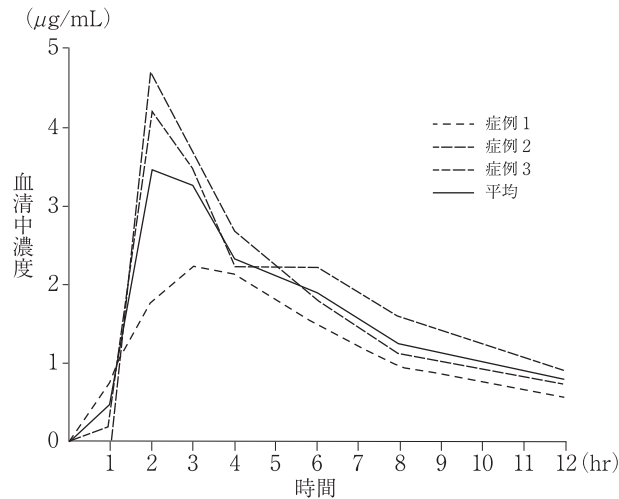
健康成人男子にクラリスロマイシンを単剤投与又は3剤併用投与した時のクラリスロマイシン活性代謝物M-5の平均血漿中濃度推移 (左: EM、右: PM)

VII. 薬物動態に関する項目

(参考)

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名にクラリスロマイシン200mgを空腹時に単回経口投与したところ、健常成人と比較して、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ はほぼ同様であったが、 C_{max} 及びAUCは明らかに高かった（バイオアッセイ法）。 (9)

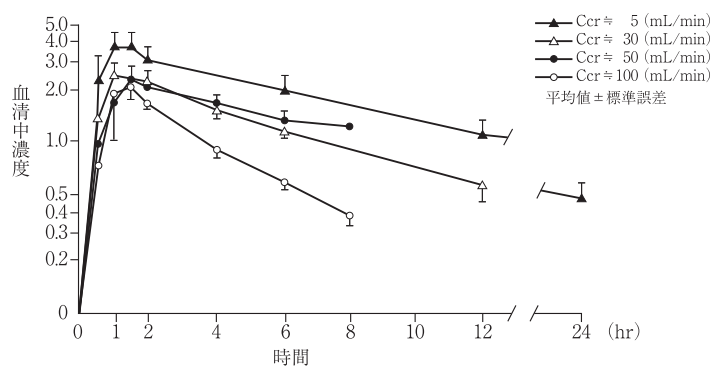


	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
クラリスロマイシン 200mg	3.72	2.3	4.2	19.20

(n=3)

腎機能障害者

腎機能正常者と腎機能障害者にクラリスロマイシン200mgを空腹時単回経口投与したときのクレアチニンクリアランス (Ccr) の程度毎の血中濃度推移及び各パラメータ値は以下のものであった（バイオアッセイ法）。 (10)



クレアチニンクリアランス (mL/min)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
Ccr \approx 100 (n=5)	2.02	1.24	2.38	8.89
Ccr \approx 50 (n=5)	2.15	1.89	5.74	21.69
Ccr \approx 30 (n=5)	2.55	0.96	4.69	18.73
Ccr \approx 5 (n=5)	3.54	1.48	6.13	36.89

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

食事効果試験

該当資料なし

併用薬の影響

「VIII.-7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ラベプラゾールナトリウム：該当資料なし

アモキシシリン水和物：該当資料なし

クラリスロマイシン：1-コンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

ラベプラゾールナトリウム：該当資料なし

アモキシシリン水和物：該当資料なし

クラリスロマイシン：2.29hr⁻¹（健常成人男子 8 例、空腹時クラリスロマイシン 200mg 単回経口投与）

(7)

(3) バイオアベイラビリティ

ラベプラゾールナトリウム：51.8%（参考：外国人データ） (11)

アモキシシリン水和物：88.7±4.5%（平均±標準誤差、70.9-105.5%）（外国人データ） (12)

クラリスロマイシン：

（参考：海外データ）

クラリスロマイシン錠剤（250mg）を経口投与した場合（2回測定）とクラリスロマイシンラクツビオン酸塩を静脈内投与した場合の薬物速度論的パラメータを比較検討した。その結果、未変化体のバイオアベイラビリティは 52、55%であったが、初回通過効果によって生成される活性代謝物（14位水酸化体）を含めたパラメータ解析結果から、クラリスロマイシンは経口投与後ほぼ完全に吸収されていることが示唆された。 (13)

(4) 消失速度定数

ラベプラゾールナトリウム：0.814hr⁻¹（10mg 単回経口投与時）

アモキシシリン水和物：該当資料なし

クラリスロマイシン：0.174hr⁻¹（健常成人男子 8 例、空腹時クラリスロマイシン 200mg 単回経口投与）

(7)

VII. 薬物動態に関する項目

(5) クリアランス

ラベプラゾールナトリウム：6.46mL/min/kg (10mg 単回経口投与時) (14)

アモキシシリン水和物：該当資料なし

クラリスロマイシン：

見かけ上の全身クリアランス (Cl/F)：23.6L/hr

(健常成人男子 8 例、空腹時クラリスロマイシン 200mg 単回経口投与、F：生物学的利用率) (7)

(6) 分布容積

ラベプラゾールナトリウム：該当資料なし

アモキシシリン水和物：該当資料なし

クラリスロマイシン：

見かけ上の分布容積 (Vd/F)：136L/body

(健常成人男子 8 例、空腹時クラリスロマイシン 200mg 単回経口投与、F：生物学的利用率) (7)

(7) 血漿蛋白結合率

ラベプラゾールナトリウム：94.8%～97.5% (平均値 96.3%) (14)

アモキシシリン水和物：

ヒト血清蛋白との結合率は寒天平板拡散法で 25.0%、平衡透析法で 16.6%、ゲル濾過法で 22.4% であった。 (15)

クラリスロマイシン：

42～50% (in vitro、クラリスロマイシン 0.25～5.0μg/mL でのヒト血清蛋白結合率、遠心分離法) (16)

3. 吸収

吸収部圏

ラベプラゾールナトリウム：十二指腸を含む腸管部 (ラット)

アモキシシリン水和物：腸管

クラリスロマイシン：

〈参考〉

ラットの in situ 消化管吸収実験から、¹⁴C-クラリスロマイシンは胃から殆ど吸収されずに、主に十二指腸から回腸に至る小腸全域から速やかに吸収されることが示された。 (16)

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

ラベプラゾールナトリウム：

「VII.-4.- (5) その他の組織への移行性」の項参照

アモキシシリン水和物：

〈参考〉

マウスに 300mg (力価) /kg 経口投与 2 時間後の脳内濃度は 5μg/mL であった。 (17)

VII. 薬物動態に関する項目

クラリスロマイシン：

〈参考〉

ラットに ^{14}C -クラリスロマイシン 5mg/kg を経口投与後 1 時間の脳内濃度は血漿中濃度の 17% であった。(16)

(2) 血液-胎盤関門通過性

ラベプラゾールナトリウム：

〈参考〉

妊娠 12 日目及び 19 日目のラットに ^{14}C -ラベプラゾールナトリウムを絶食下経口投与 (20mg/kg) したときの放射能の胎児移行について検討した。妊娠 12 日目及び 19 日目における母動物組織中濃度は、投与後 15 分及び 2 時間で消化管を除いて肝、腎で高く、投与後 24 時間では甲状腺の濃度が高かった。

妊娠 12 日目の胎児中に認められた放射能は、投与後 15 分で投与量の 0.01% であり、2 時間、24 時間では 0.01% 以下であった。妊娠 19 日目の胎児では投与後 15 分、2 時間、24 時間ではそれぞれ 1.16%、0.44%、0.13% であった。以上のことから、胎児中への放射能の移行性は低いものと考えられた。

アモキシシリン水和物：

妊婦 17 例に 250mg (力価)、 500mg (力価) 経口投与後の臍帯血濃度ピーク値はそれぞれ $0.7\mu\text{g/mL}$ (2 時間)、 $1.8\mu\text{g/mL}$ (2.5 時間) で、この時母体血中濃度はそれぞれ 3.1 、 $7.1\mu\text{g/mL}$ であった。(18)

クラリスロマイシン：

〈参考〉

妊娠中期及び後期のラットに 5mg/kg の ^{14}C -クラリスロマイシンを経口投与したところ、妊娠中期の全胎仔中濃度と羊水中濃度は、母動物血漿中濃度の約 $1/4$ 、 $1/10$ で、妊娠後期の胎仔中濃度もほぼ同レベルであり、クラリスロマイシン及び代謝物の胎児移行は、血液-胎盤関門により強く阻止されていると考えられた。(19)

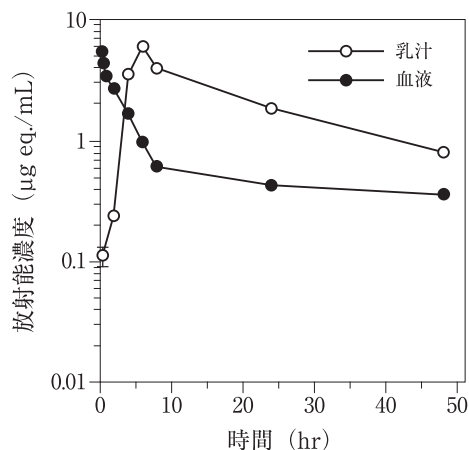
(3) 乳汁への移行性

ラベプラゾールナトリウム：

〈参考〉

哺乳ラットに ^{14}C -ラベプラゾールナトリウム (20mg/kg) を絶食下経口投与したときの乳汁中放射能濃度は、血液中放射能濃度のピーク (投与後 15 分) より遅れて投与後 6 時間に最高値 ($6.059\mu\text{g eq./mL}$) に達し、以後緩徐に減少した。また、乳汁中放射能濃度は、投与後 4 時間以降、母動物ラットの血液中放射能濃度の 2~7 倍高い濃度で推移した。

VII. 薬物動態に関する項目



哺乳中ラットに¹⁴C-ラベプラゾールナトリウムを単回経口投与(20mg/kg)したときの乳汁中及び血液中放射能濃度推移
図中のポイントは3例の平均値±標準誤差を示す。

アモキシシリン水和物：

授乳婦6例に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。(18)(20)

クラリスロマイシン：

〈海外データ〉

産褥期感染症の女性にクラリスロマイシン250mgを1日2回、6日間投与したときの母乳中のクラリスロマイシン及び14位水酸化体(代謝物)の濃度は、それぞれ血中濃度の約25%、約75%であった。(21)

(4) 髄液への移行性

ラベプラゾールナトリウム：

「VII.-4.-(5) その他の組織への移行性」の項参照

アモキシシリン水和物：

〈海外データ〉

結核性髄膜炎9例に1g(力価)経口投与2時間後の髄液中濃度は0.1~1.5μg/mLであった。(22)

クラリスロマイシン：

〈参考〉

サルに5mg/kgの¹⁴C-クラリスロマイシンを経口投与したところ、脳脊髄液への移行は極めて低く、24時間後は検出限界以下であった。(23)

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

ラベプラゾールナトリウム：

〈参考〉

ラットに ^{14}C -ラベプラゾールナトリウムを単回十二指腸内投与したとき及びイヌに単回経口投与したときの組織中放射能濃度は腎、膀胱、肝、胃組織で高かった。また、胆汁中濃度が高く、胆汁排泄の多いことを示唆した。ラットに ^{14}C -ラベプラゾールナトリウム静脈内投与後の体内分布において奏効器官である胃組織に放射能が高濃度に移行していた。組織からの放射能の消失は、ラットでは血球及び甲状腺を除き、イヌでは血球、甲状腺及び眼組織(毛様体、虹彩)を除いて速やかであった。また、ラットにおいて ^{14}C -ラベプラゾールナトリウムの反復経口投与により、血球及び甲状腺中に蓄積が認められた(ラベル位置を変えた化合物($[\alpha\text{-methylene-}^{14}\text{C}]$ ラベプラゾールナトリウム)を用いた検討により、放射能の残留にはベンズイミダゾール環部分が発見されているものと推察された)。

イヌに ^{14}C -ラベプラゾールナトリウムを単回経口投与(10mg/kg)したときの組織中放射能濃度

組織	μg ラベプラゾールナトリウム eq./g or mL			
	30分	24時間	7日	28日
大脳	1.63±0.21	0.329±0.070	0.299±0.017	0.068±0.035
小脳	1.77±0.23	0.326±0.079	0.264±0.030	n.d.
脳下垂体	5.98±0.68	0.430±0.219	n.d.	n.d.
脊髄	1.42±0.23	0.229±0.029	0.122±0.061	0.057±0.029
脊髄液	0.518±0.062	n.d.	n.d.	n.d.
眼				
前眼房水	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
脈絡膜/強膜	9.27±1.68	3.40±0.80	4.52±1.02	2.15±1.26
毛様体	62.7±5.3	27.3±7.0	23.9±2.1	15.0±8.0
角膜	0.830±0.126	0.170±0.086	n.d.	n.d.
虹彩	29.5±3.2	23.7±5.1	12.6±1.2	7.10±3.68
レンズ	0.081±0.020	0.649±0.491	0.052±0.026	n.d.
視神経	3.13±0.40	n.d.	n.d.	n.d.
ガラス体液	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
顎下腺	6.52±0.64	0.538±0.159	n.d.	n.d.
リンパ節	4.95±0.73	0.373±0.090	0.088±0.044	n.d.
甲状腺	7.02±0.51	30.0±1.9	5.58±0.44	1.25±0.12
胸腺	3.88±0.36	0.314±0.086	n.d.	n.d.
肺	5.57±0.55	0.464±0.096	0.191±0.012	n.d.
心臓	4.96±0.48	0.314±0.056	0.263±0.014	0.054±0.027
皮膚(無色部位)	2.85±0.24	0.330±0.022	0.445±0.074	0.178±0.021
皮膚(有色部位)	2.98±0.40	0.412±0.042	0.396±0.099	0.128±0.032
骨格筋(大腿部)	4.12±0.55	0.298±0.076	0.253±0.014	0.096±0.005
坐骨神経	3.40±0.23	0.211±0.046	0.090±0.050	n.d.
膵臓	6.65±0.70	0.385±0.085	0.230±0.042	n.d.
脾臓	3.95±0.63	0.325±0.074	0.182±0.015	n.d.
骨髄	2.51±0.30	n.d.	n.d.	n.d.
肝臓	50.3±2.1	2.26±0.50	1.03±0.05	0.156±0.003
腎臓(皮質)	25.7±3.3	0.978±0.209	0.461±0.035	n.d.
腎臓(髄質)	33.2±2.9	0.612±0.112	0.250±0.021	n.d.
副腎	5.89±0.52	0.519±0.096	0.255±0.031	n.d.
前立腺	6.25±0.83	0.684±0.193	0.363±0.065	n.d.
膀胱	25.1±16.1	0.719±0.075	0.182±0.092	n.d.
胆嚢	330±96	8.42±5.13	0.538±0.271	0.094±0.052
胆嚢胆汁	2420±421	38.1±8.6	1.15±0.27	n.d.
胃				
胃体粘膜	7.41±2.53	1.56±0.85	n.d.	n.d.
幽門粘膜	11.7±5.3	1.91±0.92	n.d.	n.d.
胃体部筋肉	9.33±4.35	0.542±0.145	0.178±0.004	n.d.
幽門部筋肉	10.8±4.7	0.565±0.162	0.225±0.021	n.d.
胃体部組織	27.2±7.7	4.28±0.57	0.181±0.029	n.d.

VII. 薬物動態に関する項目

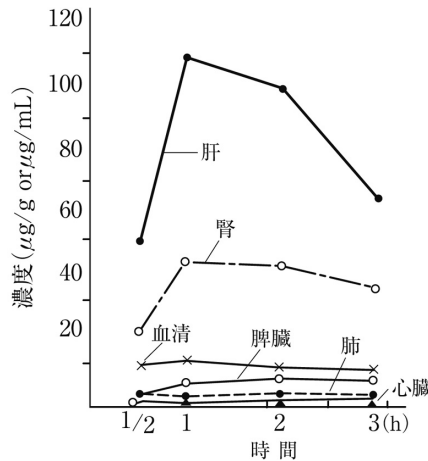
組織	μg ラベプラゾールナトリウム eq./g or mL			
	30分	24時間	7日	28日
小腸	15.4±1.0	1.05±0.29	0.187±0.009	n.d.
精巣	4.11±0.39	0.388±0.071	0.171±0.016	n.d.
脂肪(腎側)	2.58±0.20	0.097±0.012	n.d.	n.d.
動脈	5.17±0.25	0.318±0.062	0.145±0.016	n.d.
血液	6.09±0.54	0.190±0.038	n.d.	n.d.
血漿	8.86±1.03	0.162±0.034	n.d.	n.d.

値は3例の Mean±S.E.を示唆し、n.d.は検出限界以下を示す。

アモキシシリン水和物：

〈参考〉 組織移行性

ラットにアモキシシリン水和物 100mg (力価) /kg を経口投与した結果、投与後 1~2 時間で最高組織濃度を示し、肝で 99~108μg/g、腎で 42~44μg/g となった。また、肝及び腎では血清中濃度よりむしろ高い組織内濃度を示した。(24)



ラット：SD系 160-200g

5匹/群 (n=20)

投与量：100mg (力価) /kg、経口投与

分析法：ディスク法

組織	測定時間 (時間)			
	1/2	1	2	3
血清	10.9	12.9	10.7	9.5
肝	51.0	108	99.0	64.5
腎	22.0	44.0	42.0	35.0
脾	1.2	6.0	6.9	6.2
肺	1.4	2.0	2.6	2.4
心	0.5	0.9	0.8	0.9

クラリスロマイシン：

それぞれの組織への移行性は良好で血清中濃度と同等もしくはそれ以上の濃度を示した。

体液・組織	対象患者	投与量×投回数 (mg) [条件]	検体数	体液・組織内濃度 (μg/g or μg/mL)	採取時間 (hr)
喀痰	びまん性 汎細気管支炎	150mg×単回 [食後]	1	2.81	2~3
気管支分泌物	気管支拡張症	150mg×単回	3	1.18	3
唾液	健常成人	150mg×単回 [空腹時]	10	1.61	1.49
扁桃組織	手術施行患者	150mg×単回 [術前]	10	7.89	1.75~2.72
上顎洞粘膜	手術施行患者	150mg×単回 [術前]	1	7.90	2
上顎洞貯留液	手術施行患者	150mg×単回 [術前]	1	4.50	2
乳突洞肉芽	手術施行患者	150mg×単回 [術前]	1	6.30	2
皮膚組織	手術施行患者	200mg×単回 [術前]	6	5.16	4~5.67

ピーク値あるいは平均値

(25~30)

VII. 薬物動態に関する項目

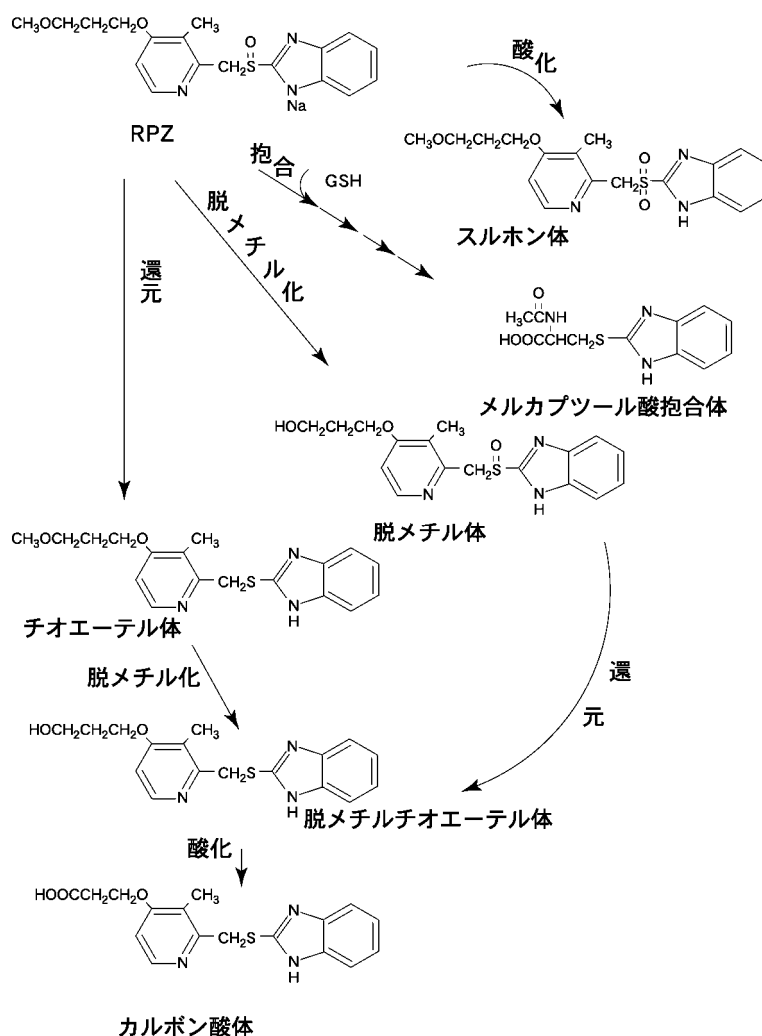
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ラベプラゾールナトリウム：

(参考)

ラットに ^{14}C -ラベプラゾールナトリウムを単回十二指腸内投与したとき及びイヌに単回経口投与したときの投与後 24 時間までの尿中及び糞中には未変化体は極めて少なく、メルカプツール酸抱合体及びカルボン酸体の極性代謝物が多かった。また、投与後 15 分のラット血漿には未変化体の他にメルカプツール酸抱合体、カルボン酸体及びチオエーテル体が認められた。肝、腎にメルカプツール酸抱合体及びカルボン酸体が多いのに比べ、胃組織においてはチオエーテル体が多かった。また、ラットにラベプラゾールナトリウム静脈内投与後、胃液中でチオエーテル体の存在を確認した。ラベプラゾールナトリウムの代謝は S-oxide の還元及び酸化あるいは側鎖末端の酸化、グルタチオン抱合体を經由したメルカプツール酸抱合が主代謝経路であることが推定された。



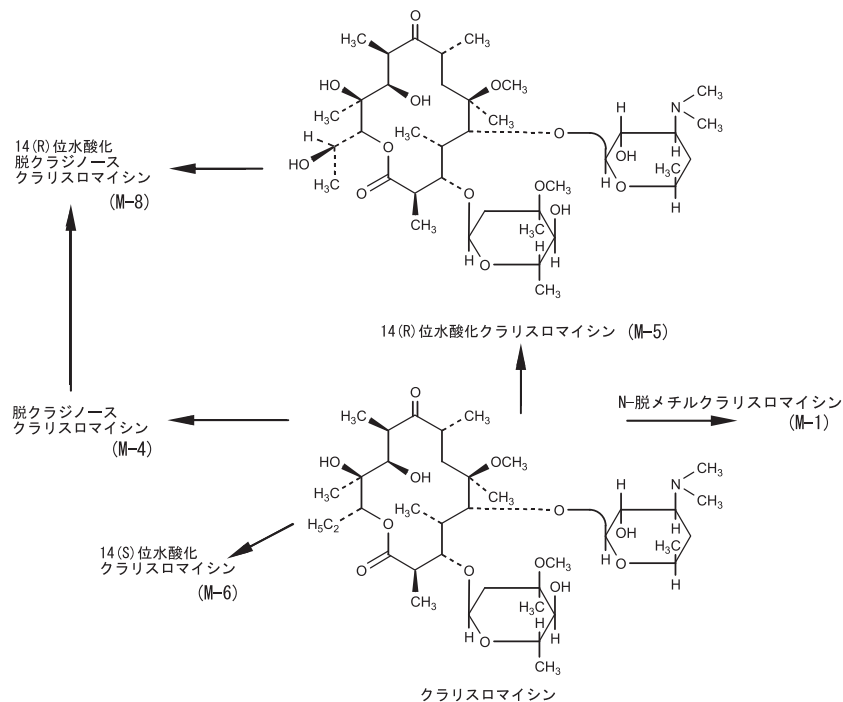
アモキシシリン水和物：該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

クラリスロマイシン：

ヒトにクラリスロマイシンを経口投与した際の尿中代謝物から、本剤の代謝経路は以下のように推定される。また、最も比率が高かった代謝物（M-5）はクラリスロマイシンと同等ないし、やや弱い抗菌活性を有する 14 位水酸化体であった。（①②）

〔クラリスロマイシン経口投与後の代謝経路〕



VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

ラベプラゾールナトリウム：

①相互作用

非酵素的還元反応によるチオエーテル体の生成が主代謝経路であり、脱メチル化に関与する CYP2C19 及びスルホン化に関与する CYP3A4 の寄与は小さい。したがって、類薬（オメプラゾール）で 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）、フェニトイ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。さらに、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。（③③～③⑥）

②胃酸分泌抑制作用に与える CYP2C19 genotype の影響の検討

本剤投与時の胃内 pH と血清ガストリン値を測定し、CYP2C19 遺伝子多型の薬物動態学的影響を調べた。対象は事前に CYP2C19 遺伝子多型を調べた 18 人の健康成人。18 人を 6 人ずつ homo-EM、hetero-EM、PM の 3 群に分けた。*H.Pylori* の状態は血清学的検査により調べた。本剤 10mg、20mg の単回投与または水のみを投与し、24 時間の胃内 pH を測定した。血中ラベプラゾール値と血清ガストリン値は投与後 24 時間測定した。5 人の homo-EM、6 人の hetero-EM、4 人の PM が *H.Pylori* 陰性であった。ラベプラゾール投与後の胃内 pH、血清ガストリン値および AUC、血中ラベプラゾール濃度は CYP2C19 の遺伝子多型の影響を受けることが示された。（③⑦）

アモキシシリン水和物：該当資料なし

クラリスロマイシン：

クラリスロマイシンは主に肝代謝酵素 CYP450 3A4 により代謝される。また、CYP450 3A4 に対する阻害作用を有する。（③⑧～④①）

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

ラベプラゾールナトリウム：該当資料なし

アモキシシリン水和物：該当資料なし

クラリスロマイシン：

〈参考：海外データ〉

クラリスロマイシン錠剤（250mg）を経口投与した場合（2回測定）とクラリスロマイシンラクトビオン酸塩を静脈内投与した場合の薬物速度論的パラメータを比較検討した。その結果、初回通過効果によって生成される活性代謝物（14 位水酸化体）を含めたパラメータ解析結果から、クラリスロマイシンは経口投与後ほぼ完全に吸収されていることが示唆された。この時の未変化体のバイオアベイラビリティは 52、55%であったことから、40 数%が初回通過効果を受けるものと考えられた。（④③）

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

ラベプラゾールナトリウム：

1) *in vitro* における H⁺、K⁺-ATPase 阻害作用

代謝物であるチオエーテル体、脱メチルチオエーテル体、カルボン酸体、メルカプトール酸抱合体及びスルホン体は 30μmol/L 以下の濃度で全く阻害作用を示さなかったが、100μmol/L ではスルホン体を除く代謝物で 17～53%の阻害作用を示した。一方、脱メチル体は濃度依存的に阻害作用を示した（IC₅₀ 値は 0.29μmol/L）。

2) *in vivo* における胃酸分泌抑制作用

慢性胃瘻管装着犬におけるヒスタミン刺激酸分泌に対して、チオエーテル体 2mg/kg の十二指腸内投与 1 時間後では、投与前値の 41%の酸分泌が認められ、脱メチル体の 0.5mg/kg 静注 1 時

VII. 薬物動態に関する項目

間後では、投与前値の47%の胃酸分泌が認められた。いずれの作用ともラベプラゾールナトリウムに比べ弱かった。

アモキシシリン水和物：

アモキシシリン水和物 500mg（力価）を経口投与した際の24時間尿中排泄率は未変化体が平均72.2%、 β -lactam環の開裂したPenicilloic acidが平均20.7%であった。

一方、500mg（力価）経口投与時の血清、尿、胆汁中の代謝活性物質を検索した結果、いずれにおいても抗菌活性代謝物質は認められなかった。 (24)

クラリスロマイシン：

ヒトの主代謝物である14位水酸化体（M-5）の抗菌力は、ブドウ球菌属等に対してはクラリスロマイシンとほぼ同等であるが、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）及びヘリコバクター・ピロリに対してはクラリスロマイシンより弱い。また、14位水酸化体（M-5）のMACに対するin vitro抗菌活性はクラリスロマイシンの2～32分の1である。 (32)(42)

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

6. 排泄

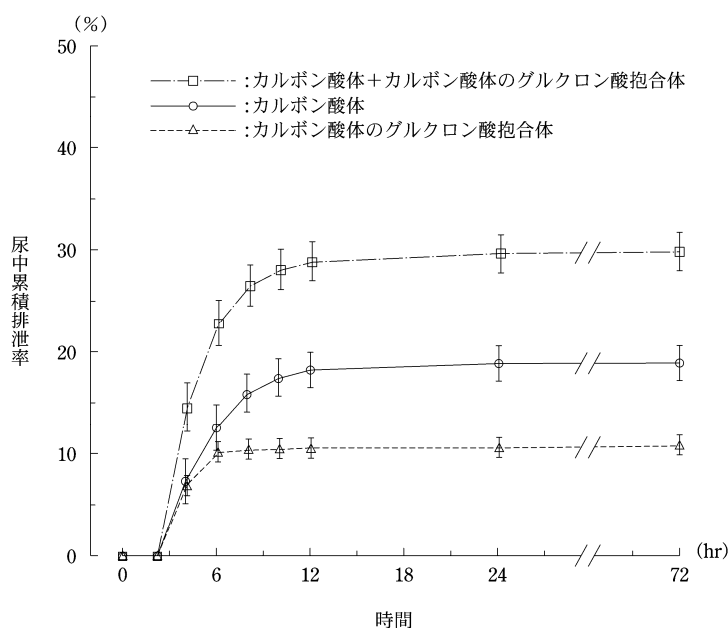
ラベプラゾールナトリウム：

(1) 排泄部位及び経路

主排泄経路は尿排泄及び胆汁排泄である。

(2) 排泄率

健康成人に単回経口投与した場合、投与後 72 時間までに尿中には未変化体は検出されず、代謝物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 30%排泄された。(14)



健康成人男子にラベプラゾールナトリウムを単回経口投与したときの投与後 72 時間までのカルボン酸体及びそのグルクロン酸抱合体の尿中累積排泄率 (Mean±S.E., n=6)

〈参考〉

ラットに ^{14}C -ラベプラゾールナトリウムを単回十二指腸内投与したとき、投与後 24 時間までに投与放射能の 36.4%が尿中に、43.2%が糞中に排泄された。また胆汁中排泄率は 60.9%であった。投与後 8 日までに尿中に 39.8%、糞中に 56.3%が排泄された。主排泄経路は尿排泄と胆汁排泄であることが示された。ラベル位置を変えた化合物([α methylene- ^{14}C]ラベプラゾールナトリウム)の単回十二指腸内投与後、呼気中への排泄は認められなかった。イヌに ^{14}C -ラベプラゾールナトリウム単回経口投与したとき、投与後 7 日までに尿及び糞中にそれぞれ 33.5%及び 64.5%が排泄された。ラットにおいて ^{14}C -ラベプラゾールナトリウムの反復投与による排泄への影響は少なかった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

アモキシシリン水和物：

- (1) 排泄部位及び経路
- (2) 排泄率
- (3) 排泄速度

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。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ピークは血清中濃度に比べて明らかに高かった。(6)(43)

成人 250mg(カプセル)経口投与時の尿中排泄 (31 例の平均値)

測定項目 \ 時間	0～2hr	2～4hr	4～6hr	0～6hr
排泄量	57.2mg	56.1mg	18.6mg	131.9mg
回収率	22.9%	22.4%	7.4%	52.7%

成人 500mg(カプセル)経口投与時の尿中排泄 (25 例の平均値)

測定項目 \ 時間	0～2hr	2～4hr	4～6hr	0～6hr
排泄量	76.5mg	119.0mg	35.3mg	230.8mg
回収率	15.3%	23.8%	7.1%	46.2%

クラリスロマイシン：

- (1) 排泄部位及び経路

尿及び糞中

(7)

- (2) 排泄率

- 1) 成人 (一般感染症)

- ① 健常成人にクラリスロマイシン 200、400mg を空腹時単回経口投与したところ、投与後 24 時間までにそれぞれ投与量の 38.3%、46.3%が尿中に排泄された (バイオアッセイ法)。
- ② 健常成人に ¹⁴C-クラリスロマイシン 250mg を単回経口投与したところ、投与後 5 日までに投与総放射能の 37.9%が尿中に、40.2%が糞中に排泄された。
- ③ 健常成人にクラリスロマイシン 1 回 200mg、1 日 2 回を 14 日間、計 27 回空腹時反復経口投与したところ、各回投与後 12 時間までの尿中排泄率は、3 回 (2 日目) 以降はほぼ一定した排泄率を示した (バイオアッセイ法)。(7)

- (3) 排泄速度

- 1) 成人

健常成人にクラリスロマイシン 200mg、400mg を空腹時に単回経口投与したときの尿中排泄の推移は以下のものであった。尿中排泄率は用量に関係なくほぼ一定で、投与後 24 時間までに投与量の 38.3～46.3%に達した (バイオアッセイ法)。(7)

- 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 名にクラリスロマイシン 200mg を空腹時に単回経口投与したところ、投与後 12 時間までの累積尿中排泄率は平均 29.5±4.0%であり、健康成人と比べると若干低かった (バイオアッセイ法)。(9)

VII. 薬物動態に関する項目

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

ラベプラゾールナトリウム：

腹膜透析：該当資料なし

血液透析：腎障害患者における薬物動態（外国人データ）

血液透析を必要とする高度の腎障害患者（クレアチニンクリアランス 5mL/min 以下）を対象とし、ラベプラゾールナトリウム 20mg を透析翌日に単回投与した際、並びに、2 週間の休薬の後、透析中に再度同用量を単回投与した際の血漿中濃度推移を健康成人（クレアチニンクリアランス 90mL/min 以上）と比較した。その結果、腎障害患者の薬物動態パラメータには非常に大きな個体変動が認められたものの、透析時、及び非透析時共に、健康成人の薬物動態パラメータとの間に有意な差は認められなかった。 (33)

腎障害患者における薬物動態パラメータ

対象	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
腎障害患者 透析時投与	10	236±204	422±293	0.95±0.88
非透析時投与		224±191	370±287	3.6±8.0
健康成人	10	347±238	613±483	0.82±0.52

直接血液灌流：該当資料なし

アモキシシリン水和物：

腎機能正常者（C_{cr}≥80mL/min）5 例、腎不全患者（C_{cr}<10mL/min）9 例（非透析群（non PD 群）4 例、間歇的腹膜透析群（PD 群）2 例、持続的腹膜透析群（CAPD 群）3 例）にアモキシシリン水和物 1,000mg（力価）を 1 回経口投与（腎機能正常群および non PD 群では空腹時に、また透析群では PD または CAPD 開始時）した場合、血中濃度は腎機能正常群では投与後 2 時間で最高値 11.72μg/mL に達し、平均 1.2hr の半減期、6 時間後には 1μg/mL となった。腎不全患者群では最高血中濃度は投与後 4 時間にずれ、non PD 群 30.23μg/mL、PD 群 18.68μg/mL、CAPD 群 23.95μg/mL で、半減期はそれぞれ 9.70、4.83、6.32hr であった。24 時間後でも 1.89～7.72μg/mL の高値を示した。

透析液中への回収率は、PD 群では 5.30～12.4%、CAPD 群では 2.97～7.24% であった。 (44)

〈参考〉 静脈内投与（外国人データ）

長期にわたり透析をうけている患者 8 例（C_{cr}<7mL/min）に透析前にアモキシシリン水和物 1,000mg（力価）を静脈内投与した場合、透析中のアモキシシリン水和物の半減期は 2.84±0.45 時間であった。また透析終了後にアモキシシリン水和物 2,000mg（力価）を静脈内投与した場合、非透析時のアモキシシリン水和物の半減期は 7.5～21 時間であった。

また、4 時間血液透析で投与量の 30% が透析液中に回収され、血中濃度は 1 時間あたり 25% 低下した。 (45)

クラリスロマイシン：該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【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、リルピピリン塩酸塩、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、バニプレビルを投与中の患者
〔「Ⅷ.-7. 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
〔「Ⅷ.-7. 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。〕

(解説)

- (1) 本剤に対し、ショック、湿疹、痒疹等の過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、より重篤な過敏症の発現につながるおそれがある。
- (2) 「Ⅷ.-7. 相互作用」の項参照
- (3) 「Ⅷ.-7. 相互作用 (2) 併用注意とその理由：クラリス」の項参照
- (4) 伝染性単核症を有する患者にアンピシリン水和物を投与すると高頻度で発疹を発現することが報告されている。また、アモキシシリン水和物を伝染性単核症のある患者に投与して発疹を発現した例が報告されており、本剤の投与により発疹が誘発されるおそれがあるため、投与すべきでない。
(46～49)
- (5) ラベプラゾールナトリウムでは、健康成人と腎障害患者との間で薬物動態の差は認められていないが、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシンでは腎機能障害のある患者での血中濃度上昇に関する注意喚起がなされている。本パック製剤ではラベプラゾールナトリウムに加え、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシンを同時服用することから、本項目を設定した。

【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

(解説)

アモキシシリン水和物はペニシリン系抗生物質であることから、これらの薬剤に対して過敏症の既往歴のある患者も原則禁忌の対象として設定した。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

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〔「VIII.-9. 高齢者への投与」の項参照〕 |

(解説)

- (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者にラベプラゾールナトリウムを投与した場合、より重篤な過敏症の発現につながるおそれがある。

ラベプラゾールナトリウムの承認時の臨床試験において報告された症例は以下のとおりである。

副作用の種類	年齢性	診断名	合併症	投与量 投与日数	併用薬	発現時間	本剤の 処置	転帰
湿疹(全身)	47歳 女	胃潰瘍	感冒	10mg 45日	なし	20日目	なし	消失
湿疹(手足) 頭痛、めまい	36歳 男	十二指腸潰瘍	なし	20mg 12日	なし	2日目 7日目	なし	消失
薬疹 下肢浮腫	41歳 女	十二指腸潰瘍	なし	10mg 23日	なし	13日目	なし	軽減
蕁麻疹	58歳 男	吻合部潰瘍	C型慢性肝炎	20mg 8日	なし	8日目	中止	消失
膨疹	14歳 男	十二指腸潰瘍	胆嚢壁肥厚	40mg 85日	アスピリン・ ダイアルミネート	31日目	なし	消失
痒痒感	42歳 男	胃潰瘍	なし	20mg 56日	なし	2日目	なし	消失
腹部発疹	66歳 男	胃潰瘍	なし	20mg 62日	なし	48日目	なし	消失

- (2) 肝障害のある患者では、高い血中濃度を維持して副作用が発現する可能性があり、肝硬変患者において肝性脳症が報告されている。

外国において実施した肝障害(肝硬変)患者における薬物動態的な検討の結果、健康成人男子に比較して C_{max} が約 1.5 倍、AUC が約 2 倍に増加し、 $t_{1/2}$ が 2~3 倍に延長することが報告されている。

(33)

健康成人男子と肝硬変患者の薬物動態パラメータの比較

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC (ng·hr/mL)	Cl (mL/min)	
健康成人男子	401±246	3.7±1.0	1.7±1.7	809±544	550±260	(Mean±S.D., n=13)
肝硬変患者	635±199	4.6±2.8	3.7±2.2	1776±496	201±57	(Mean±S.D., n=10)

- (3) 「VIII.-9. 高齢者への投与」の項参照

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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 [「VIII.-9. 高齢者への投与」の項参照]

(解説)

- (1) (2) β -ラクタム系抗生物質一般の注意事項であり、セフェム系抗生物質に対する過敏症の発現頻度がペニシリンアレルギーの既往のある患者で高いとする報告があり、また本人又はその家族に薬剤アレルギー歴、アレルギー疾患などがある患者では、それらの素因を持たない患者に比べ β -ラクタム剤に対する過敏症状の発現頻度が高いことから、アレルギー歴、アレルギー素因のある患者には慎重に投与すべきである。
- (3) 抗生物質一般の注意事項であり、抗生物質の投与により腸内細菌叢が変動しビタミン K の合成が阻害されるため、経口的なビタミン K の摂取が不良な患者では出血傾向などへの注意が必要である。
- (4) 「VIII.-9. 高齢者への投与」の項を参照すること。

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 (「VIII.-8. 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 (「VII.-1. 血中濃度の推移・測定法」, 「VIII.-7. 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 (「VIII.-8. 副作用」の項参照)]
- (5) 高齢者 [「VIII.-9. 高齢者への投与」, 「VII.-1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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おそれがあるので、十分な問診を行うこと。

(解説)

β -ラクタム系抗生物質一般の注意事項であり、同系統によるショックなどの過敏症状が多数報告されており、本剤においても過敏症状の発現に留意する必要がある。アナフィラキシーショックをはじめとする過敏症状を的確に予防する方法は現在のところ確立されておらず、最も重要なことは問診による予防である。なお、過敏症状が発現した場合には、投与を中止し、必要に応じ対症療法を行うこと。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

7. 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。(40)(41)

(1) 併用禁忌とその理由

パリエット：

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。	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。
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。	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。

(解説)

①アタザナビル硫酸塩との相互作用について

アタザナビル硫酸塩の溶解性は胃内 pH に依存するとされており、持続的な胃酸分泌抑制による胃内 pH 上昇によりアタザナビル硫酸塩の吸収が抑制される結果、アタザナビル硫酸塩の血中濃度が低下し、アタザナビルの作用が減弱するおそれがある。

②リルピピリン塩酸塩との相互作用について

ラベプラゾールナトリウムとリルピピリン塩酸塩を併用した場合、ラベプラゾールナトリウムの胃酸分泌抑制作用により、リルピピリン塩酸塩の血中濃度が低下し、リルピピリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。

サワシリン：該当しない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

クラリス：

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
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 (イムブルビカ)	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 (スンベプラ) (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) 併用注意とその理由

パリエット：

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。	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。	
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。

(解説)

①ジゴキシン、メチルジゴキシンとの相互作用について

〈参考〉(外国人のデータ)

健康成人男子 16 名にジゴキシンを初日 0.375mg、以降 0.25mg/日を 24 日間投与し、11 日目から無作為にラベプラゾールナトリウム 20mg/日またはプラセボを併用した時のジゴキシン単独投与時 (第 10 日)、ラベプラゾールナトリウムまたはプラセボ併用時 (第 24 日) のジゴキシンの体内動態パラメータを比較した。その結果、ラベプラゾールナトリウム併用時はプラセボ併用時に比し、ジゴキシンの AUC、最高血中濃度が有意に高く、半減期は有意に長かった。 (50)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

健康成人男子 9 名を対象にクロスオーバー法にてジゴキシシ(0.25mg)単独投与及びラベプラゾールナトリウム(20mg)とジゴキシシとの併用投与での血清中ジゴキシシ濃度を測定した。

ラベプラゾールナトリウムとの相互作用試験における血清中ジゴキシシ濃度の薬物動態パラメータ

	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ジゴキシシ単独	15.6 \pm 4.8	1.46 \pm 0.34	1.11 \pm 0.74	35.7 \pm 19.4
ラベプラゾール ナトリウム・ ジゴキシシ併用	18.6 \pm 4.5	1.88 \pm 0.53	0.89 \pm 0.22	35.5 \pm 12.9

(Mean \pm S.E., n=9)

メチルジゴキシシにおいてもジゴキシシ同様、ラベプラゾールナトリウムと併用した場合、メチルジゴキシシの血中濃度が上昇する可能性がある。

②イトラコナゾール、ゲフィチニブとの相互作用について

これらの薬剤をラベプラゾールナトリウムと併用した場合、ラベプラゾールナトリウムの胃酸分泌抑制作用により、これらの薬剤の吸収が抑制され、血中濃度が低下するおそれがある。

③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

健康成人男子 12 名を対象にクロスオーバー法にてラベプラゾールナトリウム(20mg)単独投与、制酸剤同時服用及び制酸剤投与 1 時間後服用における血漿中濃度を測定した。(5)

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との相互作用試験における血漿中ラベプラゾールナトリウム濃度の薬物動態パラメータ

	AUC ($\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ラベプラゾール ナトリウム単独	1020.8 \pm 205.8	516.8 \pm 77.8	3.58 \pm 0.31	1.174 \pm 0.189
制酸剤同時服用	942.9 \pm 174.6	630.5 \pm 92.9	3.38 \pm 0.31	1.140 \pm 0.181
制酸剤投与 1 時間後服用	960.1 \pm 180.2	601.3 \pm 91.1	3.96 \pm 0.38	1.120 \pm 0.165

(Mean \pm S.E., n=12)

④メトトレキサートとの相互作用について

プロトンポンプインヒビターと併用した場合、メトトレキサート及びその代謝物の血中濃度が上昇することがある。

サワシリン：

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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

クラリス：

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	嘔気、嘔吐、不整脈等が報告されているので、ジゴキ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、ジゴキシンの不活化が抑制されるか、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ので、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。	
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。	
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) 〔クエチアピソフマル酸塩 等〕 ジソピラミド エプレレノン エレ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 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	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。	

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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
抗凝固剤 (CYP3A4 で代謝され、P-糖蛋白質で排出される薬剤) [アピキサパン リバーロキサパン] (P-糖蛋白質で排出される薬剤) [ダビガトランエテキシラート エドキサバントシル酸塩水和物]	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。	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。
リファブチン エトラビリン	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 エファビレンツ ネビラピン	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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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	掻痒感
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

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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 重大な副作用と初期症状

パリエット:

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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

サワシリン：

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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

クラリス：

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〔「慎重投与とその理由」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。 (52)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) 重大な副作用(類薬)

パリエット：

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。

サワシリン：該当しない

クラリス：該当しない

(4) その他の副作用

パリエット：

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：

	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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

クラリス：

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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(5) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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承認時の臨床試験総症例 508 例中、副作用が 205 例 (40.35%) であった。

承認時及び製造販売後における副作用・感染症の発現状況一覧

	承認時	製造販売後	合計
調査症例数	508	3,789	4297
副作用の発現症例数	205	166	371
副作用の発現件数	302	195	497
副作用の発現症例率 (%)	40.35	4.38	8.63

副作用の種類 (MedDRA/J version 13.1)	副作用の種類別発現症例(件数)率 (%)		
	承認時	製造販売後	総計
感染症および寄生虫症	—	1 (0.03)	1 (0.02)
膀胱炎	—	1 (0.03)	1 (0.02)
血液およびリンパ系障害	2 (0.39)	2 (0.05)	4 (0.09)
貧血	—	2 (0.05)	2 (0.05)
白血球減少症	1 (0.20)	—	1 (0.02)
血小板減少症	1 (0.20)	—	1 (0.02)
代謝および栄養障害	2 (0.39)	1 (0.03)	3 (0.07)
高カリウム血症	—	1 (0.03)	1 (0.02)
高尿酸血症	1 (0.20)	—	1 (0.02)
食欲減退	1 (0.20)	—	1 (0.02)
神経系障害	29 (5.71)	24 (0.63)	53 (1.23)
浮動性めまい	1 (0.20)	2 (0.05)	3 (0.07)
味覚異常	25 (4.92)	20 (0.53)	45 (1.05)
頭痛	3 (0.59)	3 (0.08)	6 (0.14)
感覚鈍麻	2 (0.39)	—	2 (0.05)
眼障害	—	1 (0.03)	1 (0.02)
眼瞼浮腫	—	1 (0.03)	1 (0.02)
心臓障害	1 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
動悸	1 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
血管障害	1 (0.20)	2 (0.05)	3 (0.07)
低血圧	—	2 (0.05)	2 (0.05)
ほてり	1 (0.20)	—	1 (0.02)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	—	1 (0.03)	1 (0.02)
口腔咽頭痛	—	1 (0.03)	1 (0.02)
胃腸障害	165 (32.48)	105 (2.77)	270 (6.28)
腹部不快感	1 (0.20)	4 (0.11)	5 (0.12)
腹部膨満	9 (1.77)	2 (0.05)	11 (0.26)
腹痛	11 (2.17)	2 (0.05)	13 (0.30)
下腹部痛	1 (0.20)	—	1 (0.02)
上腹部痛	—	2 (0.05)	2 (0.05)
口唇炎	1 (0.20)	—	1 (0.02)
便秘	6 (1.18)	2 (0.05)	8 (0.19)
下痢	145 (28.54)	80 (2.11)	225 (5.24)
口内乾燥	1 (0.20)	—	1 (0.02)
消化不良	2 (0.39)	—	2 (0.05)
腸炎	1 (0.20)	—	1 (0.02)
鼓腸	5 (0.98)	—	5 (0.12)
胃食道逆流性疾患	—	1 (0.03)	1 (0.02)
舌炎	1 (0.20)	3 (0.08)	4 (0.09)
舌痛	1 (0.20)	—	1 (0.02)
痔核	1 (0.20)	—	1 (0.02)
口唇腫脹	—	2 (0.05)	2 (0.05)
悪心	5 (0.98)	4 (0.11)	9 (0.21)
口腔内不快感	—	1 (0.03)	1 (0.02)
逆流性食道炎	1 (0.20)	—	1 (0.02)
口内炎	3 (0.59)	1 (0.03)	4 (0.09)
舌障害	1 (0.20)	—	1 (0.02)
嘔吐	—	3 (0.08)	3 (0.07)
口唇のひび割れ	1 (0.20)	—	1 (0.02)
直腸しぶり	1 (0.20)	—	1 (0.02)
口の感覚鈍麻	2 (0.39)	—	2 (0.05)
口の錯感覚	1 (0.20)	2 (0.05)	3 (0.07)
胃腸音異常	—	1 (0.03)	1 (0.02)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用の種類 (MedDRA/J version 13.1)	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時	製造販売後	総計
肝胆道系障害	2 (0.39)	6 (0.16)	8 (0.19)
肝機能異常	2 (0.39)	6 (0.16)	8 (0.19)
皮膚および皮下組織障害	14 (2.76)	30 (0.79)	44 (1.02)
アレルギー性皮膚炎	—	1 (0.03)	1 (0.02)
薬疹	1 (0.20)	3 (0.08)	4 (0.09)
湿疹	2 (0.39)	—	2 (0.05)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.20)	—	1 (0.02)
紅斑	—	1 (0.03)	1 (0.02)
そう痒症	2 (0.39)	1 (0.03)	3 (0.07)
発疹	3 (0.59)	16 (0.42)	19 (0.44)
全身性皮疹	—	1 (0.03)	1 (0.02)
蕁麻疹	1 (0.20)	7 (0.18)	8 (0.19)
全身性そう痒症	1 (0.20)	—	1 (0.02)
中毒性皮疹	3 (0.59)	—	3 (0.07)
腎および尿路障害	2 (0.39)	—	2 (0.05)
蛋白尿	1 (0.20)	—	1 (0.02)
尿異常	1 (0.20)	—	1 (0.02)
生殖系および乳房障害	1 (0.20)	—	1 (0.02)
勃起増強	1 (0.20)	—	1 (0.02)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (1.38)	5 (0.13)	12 (0.28)
悪寒	—	1 (0.03)	1 (0.02)
顔面浮腫	1 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
熱感	2 (0.39)	—	2 (0.05)
倦怠感	3 (0.59)	1 (0.03)	4 (0.09)
浮腫	—	1 (0.03)	1 (0.02)
疼痛	—	1 (0.03)	1 (0.02)
発熱	—	1 (0.03)	1 (0.02)
口渇	3 (0.59)	—	3 (0.07)
臨床検査	29 (5.71)	8 (0.21)	37 (0.86)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.59)	—	3 (0.07)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.59)	—	3 (0.07)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.39)	—	2 (0.05)
血圧低下	—	1 (0.03)	1 (0.02)
血圧上昇	1 (0.20)	—	1 (0.02)
血中トリグリセリド増加	5 (0.98)	—	5 (0.12)
好酸球数増加	3 (0.59)	—	3 (0.07)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	—	2 (0.05)	2 (0.05)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.20)	—	1 (0.02)
INR 増加	—	1 (0.03)	1 (0.02)
眼圧上昇	1 (0.20)	—	1 (0.02)
リンパ球数減少	2 (0.39)	—	2 (0.05)
リンパ球数増加	2 (0.39)	—	2 (0.05)
単球数増加	—	1 (0.03)	1 (0.02)
好中球数減少	3 (0.59)	—	3 (0.07)
赤血球数減少	—	1 (0.03)	1 (0.02)
白血球数減少	4 (0.79)	2 (0.05)	6 (0.14)
白血球数増加	1 (0.20)	—	1 (0.02)
尿中蛋白陽性	1 (0.20)	—	1 (0.02)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.59)	1 (0.03)	4 (0.09)
肝酵素上昇	1 (0.20)	—	1 (0.02)

(2011年4月エーザイ集計)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(6) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリによる除菌の補助

背景因子		副作用発現頻度(%)
性別	男	149/367 (40.6)
	女	56/141 (39.7)
年齢別	65歳未満	182/440 (41.4)
	65歳以上	23/68 (33.8)
体重別	50kg未満	40/86 (46.5)
	50kg以上	165/422 (39.1)
使用理由	胃潰瘍	132/300 (44.0)
	十二指腸潰瘍	73/208 (35.1)
	胃潰瘍/open ulcer	44/109 (40.4)
	胃潰瘍/癒痕潰瘍	88/191 (46.1)
	十二指腸潰瘍/open ulcer	21/76 (27.6)
CYP2C19 遺伝子型別	homo EM	65/168 (38.7)
	hetero EM PM	101/253 (39.9) 39/87 (44.8)
合併症	なし	61/161 (37.9)
	あり	144/347 (41.5)
併用薬剤	なし	63/154 (40.9)
	あり	142/354 (40.1)
喫煙習慣	なし	79/200 (39.5)
	あり	126/308 (40.9)
飲酒習慣	飲まない	77/181 (42.5)
	時々飲む	54/124 (43.5)
	毎日飲む	74/203 (36.5)

(2005年3月エーザイ集計)

(7) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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

【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

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

パリエット

薬物過敏症の既往歴のある患者

サワシリン

- セフェム系抗生物質に対し、過敏症の既往歴のある患者
- 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

クラリス

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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

重要な基本的注意

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。

重大な副作用

パリエット

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。

サワシリン

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。

クラリス

- 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) **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。
- 3) **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。

その他の副作用

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

過敏症：発疹、蕁麻疹（0.1～5%未満）、痒痒感（0.1%未満）

パリエット

過敏症：発疹、痒痒感、蕁麻疹

サワシリン

過敏症：発疹、発熱、痒痒

クラリス

過敏症：発疹、痒痒感

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 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(「VIII.-8. 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。

(解説)

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い。本剤の承認時の臨床試験において、65歳以上の患者で副作用が194例中5例(2.58%)に認められ、その内訳は下痢1例、便秘1例、頭痛と下痢の併発1例、腹部発疹1例、胃もたれと腹部膨満感の併発1例であった。これらの副作用があらわれた場合には休薬するなど慎重に投与する。

副作用の種類	年齢性	診断名	合併症	投与量 投与日数	併用薬	発現時間	本剤の処置	転帰
下痢	66歳 男	十二指腸潰瘍	なし	20mg 43日	ブチルスコボラミン臭化物 ラクトミン タンニン酸アルブミン パンクレアチン・コール酸	15日目	なし	消失
便秘	70歳 男	胃潰瘍	なし	20mg 60日	ビフィズス菌 パンテチン 酸化マグネシウム	4日目	なし	消失
頭痛 下痢	73歳 女	逆流性食道炎	なし	20mg 57日	なし	14日目 不明	なし	軽減 不変
胃もたれ 腹部膨満感	76歳 男	胃潰瘍	なし	40mg 176日	総合消化酵素製剤	29日目 29日目	なし	消失
腹部発疹	66歳 男	胃潰瘍	なし	20mg 62日	なし	48日目	なし	消失

サワシリン：

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。

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〔VII.-1. 血中濃度の推移・測定法〕の項参照〕。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

10. 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最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。

(解説)

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。(53)(54)

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〔「IX. 非臨床試験に関する項目」の項参照〕。

クラリス:

臨床試験の対象から除外したため、妊婦に対する安全性は確立されていない。

一般感染症における使用成績調査及び特別調査において、本剤投与時の安全性検討対象となった妊婦は401例、出生児は372例であった。

妊娠中における本剤による副作用発現例は4例認められたが、軽度な嘔気2例、軽度な下痢1例、中等度の発疹1例であり、妊婦に特有なものではなく、本剤投与中止及び継続のまま処置薬投与にて軽快した。また、出生児における異常所見として、「形態学的異常所見あり」が3例(胎児仮死、不全口唇裂、心房中隔欠損症が各1例)認められたが、いずれも本剤との関連はないと報告されている。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- (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〔「VII. 薬物動態に関する項目」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。

(解説)

パリエット：

哺乳ラットに¹⁴C-ラベプラゾールナトリウム(20mg/kg)を絶食下経口投与したときの乳汁中放射能濃度は投与後6時間に最高値(6.059μg eq./mL)を示したことが報告されている〔「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照〕。

サワシリン、クラリス：「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照

11. 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)。

(解説)

これまでに実施された国内の臨床試験では、小児、幼児、乳児、新生児、低出生体重児を対象とした試験は実施されていない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 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。

(解説)

- 1) 本剤の有効成分であるラベプラゾールナトリウムは、酸性溶液中では不安定であり、胃酸への曝露により、急速に分解される。このため本剤には胃酸に対する安定性を確保するため、腸溶

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

性の剤皮を施している。本剤の服用にあたっては、嚙んだり、砕いたりせずに、飲みくたすよう患者に指導して頂く必要がある。

- 2) 国内において、天然ケイ酸アルミニウムとクラリスロマイシン錠 200mg 又は顆粒の配合変化試験にて、クラリスロマイシン残存力価の低下、また、健常成人男子で天然ケイ酸アルミニウム併用によりクラリスロマイシンの C_{max} 、AUC の著しい減少が報告されている。これは、クラリスロマイシンが天然ケイ酸アルミニウム中に吸着されたためと考えられている。(55)(56)

(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)

15. 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、 ^{13}C -尿素呼気試験の判定が偽陰性になる可能性があるため、 ^{13}C -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 $5\text{mg}/\text{kg}$ 以上を 2 年間経口投与した毒性試験において、雌で胃にカルチノイドの発生がみられたとの報告がある。
- (2) 動物実験(ラット経口投与 $25\text{mg}/\text{kg}$ 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 ($50\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$)、アモキシシリン水和物 ($500\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$) 及びクラリスロマイシン ($160\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$) 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。

(解説)

ヘリコバクター・ピロリの除菌治療を実施する場合、本剤の服用中や投与終了直後では、 ^{13}C -尿素呼気試験による除菌判定が偽陰性になる可能性がある。また、日本ヘリコバクター学会の治療ガイドラインにおいても「除菌判定は除菌治療薬中止後 4 週以降に行う。」と定められている。

パリエット：

- (1) SD 系ラットに本薬 5、15、30、60、 $120\text{mg}/\text{kg}$ を 2 年間経口投与した毒性試験において、雌の $5\text{mg}/\text{kg}$ 以上で胃にカルチノイドの発生が認められている。なお、マウスに本薬を 2 年間経口投与した毒性試験では認められていない。
- (2) 本薬をラットに 13 及び 52 週間経口投与した毒性試験において、それぞれ $100\text{mg}/\text{kg}$ 、 $25\text{mg}/\text{kg}$ で甲状腺重量の増加、血中サイロキシンの増加が認められている。なお、本薬をイヌに 13 及び 52 週間経口投与した毒性試験では認められていない。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- (3) 再発、再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法について実施した国内の臨床試験において過形成胃ポリープが認められている。
- (4) プロトンポンプインヒビター治療による骨折リスクの増加が複数の研究結果で示唆されている。
- (5) プロトンポンプインヒビターの投与と、クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染との関連性を示唆する観察研究が報告されている。
- (6) 類薬であるランソプラゾールにおいて、ラットにアモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンと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。

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

- 1) ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン併用時の一般薬理作用
安全性薬理に関する追加試験は実施していない。だが、ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシンの3剤併用に関する毒性試験結果、臨床試験における副作用報告及び各単剤の一般薬理試験の結果を基に、3剤併用時の薬理的相互作用について考察した結果、中枢神経系、心血管系及び呼吸系等に対する危惧すべき作用を発現する可能性は低いと考えられる。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

- 1) ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン3剤併用投与
ラットにラベプラゾールナトリウム/アモキシシリン水和物/クラリスロマイシンの0/2000/1000mg/kg、250/2000/1000mg/kg及び500/2000/1000mg/kgを単回経口投与した結果、いずれの群においても死亡例は認められず、概略の致死量は500/2000/1000mg/kgより大であり、3剤併用による致死量の低下は認められなかった。遅発性の散瞳が3剤併用投与群の雌で認められたが、一過性かつ回復性の変化であった。
また、ラットを用いた別の試験の結果では、ラベプラゾールナトリウム250mg/kg+アモキシシリン水和物2000mg/kgを投与した際に散瞳が発現し、ラベプラゾールナトリウム250mg/kg+クラリスロマイシン1000mg/kgでは発現しなかったことから、ラベプラゾールナトリウムとアモキシシリン水和物の併用によるものであることが示唆された。

(2) 反復投与毒性試験

- 1) ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン3剤併用投与
ラットにラベプラゾールナトリウム/アモキシシリン水和物/クラリスロマイシンの0/1000/50mg/kg、1/1000/50mg/kg、5/1000/50mg/kg及び25/1000/50mg/kgを4週間反復経口投与した結果、25/1000/50mg/kg投与群の雌において、体重及び摂取量の減少などの栄養状態の悪化、更にそれに伴う活動性の低下、歩行失調、下肢の不全麻痺といった一般状態の変化が認められた。そこで、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシンの投与量を変えることによって、これらの所見が変わるかどうかを検討するために、更にラットにラベプラゾールナトリウム5、25mg/kg、ラベプラゾールナトリウム/アモキシシリン水和物/クラリスロマイシンの0/400/125mg/kg、5/400/125mg/kg及び25/400/125mg/kgを4週間反復経口投与した結果、25/400/125mg/kg投与群の雌において、栄養状態の悪化がやや強く、大腿筋筋線維の軽度の萎縮が少数例認められた。なお、いずれの群においても死亡動物は認められなかった。
イヌに、ラベプラゾールナトリウムの5、20mg/kg、ラベプラゾールナトリウム/アモキシシリン水和物/クラリスロマイシンの0/500/25mg/kg（アモキシシリン水和物+クラリスロマイシン群）、5/500/25mg/kg（ラベプラゾールナトリウム(L)+アモキシシリン水和物+クラリスロマイ

IX. 非臨床試験に関する項目

シン群) 及び 20/500/25mg/kg (ラベプラゾールナトリウム(H)+アモキシシリン水和物+クラリスロマイシン群) を 4 週間反復経口投与した。その結果、ラベプラゾールナトリウムを投与した群では、抗菌薬の有無にかかわらず、ラベプラゾールナトリウム 5mg/kg 以上で便の変化(軟便、粘液便、水様便)が、ラベプラゾールナトリウム 20mg/kg では更に薬理作用に基づく胃粘膜の肥厚及び壁細胞の変性が認められ、ラベプラゾールナトリウム(H)+アモキシシリン水和物+クラリスロマイシン群においては嘔吐の頻度の増加も観察された。本試験で認められた変化は、ラベプラゾールナトリウムのイヌにおける毒性試験で既に報告されている変化と同様であり、嘔吐の頻度の増加を除き、抗菌薬の併用により増強されることはなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

ラベプラゾールナトリウム・アモキシシリン水和物・クラリスロマイシン 3 剤併用投与：該当資料なし
(参考)

ラベプラゾールナトリウム：

1) 妊娠前、妊娠初期投与試験

雌雄ラットに 1、6、30mg/kg/日 を静脈内投与した結果、30mg/kg で親動物の投与部位に壊死、痂皮形成が認められたが、親動物の生殖能、胎児及び出生児に対する影響は認められなかった。(57)

2) 器官形成期投与試験

ラットに 25、100、400mg/kg/日 を経口投与した結果、400mg/kg では母動物の自発運動低下、胎児の化骨遅延、出生児の体重増加抑制が認められたが、母動物の生殖能への影響、胚致死作用、催奇形性は認められなかった。(58)

ウサギに 1、6、30mg/kg/日 を静脈内投与した結果、30mg/kg では母動物の投与部位の痂皮、体重減少、胎児体重の低下及び化骨遅延が認められた。しかし、母動物の生殖能への影響、胚致死作用、催奇形性は認められなかった。(59)

3) 周産期、授乳期投与試験

ラットに 1、6、30mg/kg/日 を静脈内投与した結果、30mg/kg では投与部位の壊死、痂皮形成、出生児の体重増加抑制が認められた。しかし、母動物の分娩、哺育への影響、出生児の生殖能への影響は認められなかった。(58)

アモキシシリン水和物：

ICR 系マウス及び Wistar 今道系ラットに 4.0g/kg までの量を妊娠感受期に経口投与した試験では、妊娠母体、胎児、新生児のいずれにも薬物によると考えられる異常を認めず、催奇形性は認められていない。(59)

クラリスロマイシン：

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

Wistar 系ラット (10~125mg/kg/日、経口) では、親動物の生殖能及び胎児の生存・形態等に影響は認められず、無影響量は親動物で 35mg/kg、胎児で 125mg/kg と考えられた。(60)

2) 器官形成期投与試験

Wistar 系ラット (10~160mg/kg/日、経口) 及びウサギ (10~125mg/kg/日、経口) では、催奇形性は認められなかった。(61)(62)

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、経口) 及び CD-1 系マウス (15~1,000mg/kg/日、経口) において、それぞれ母動物に毒性があらわれる最高用量で、ラット胎児に心血管系異常及びマウス胎児に口蓋裂が認められた。また、サル (35~70mg/kg/日、経口) において、母動物に毒性があらわれる 70mg/kg/日 で、9

IX. 非臨床試験に関する項目

例中 1 例に低体重の胎児がみられたが、外表、内臓、骨格に異常は認められなかった。無影響量はラットで 40mg/kg、ウサギで母動物 35mg/kg、胎児 125mg/kg と考えられた。

3) 周産期及び授乳期投与試験

Wistar 系ラット (10~160mg/kg/日) では、産児の行動・発達等に影響は認められなかった。無影響量は母動物、産児とも 40mg/kg と考えられた。 (63)

(4) その他の特殊毒性

1) ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン 3 剤併用投与

CHO 細胞を用いた HGPRT 前進遺伝子突然変異試験で、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンによるラベプラゾールナトリウムの遺伝子突然変異誘発作用の増強を検討した。その結果、S9mix 存在下及び非存在下において、ラベプラゾールナトリウム単剤、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 2 剤併用、及び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 剤併用による遺伝子突然変異誘発作用は認められず、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンによるラベプラゾールナトリウムの遺伝子突然変異誘発作用の増強は認められなかった。

また、雄マウスにラベプラゾールナトリウム/アモキシシリン水和物/クラリスロマイシンの 125/500/500mg/kg、250/1000/1000mg/kg、500/2000/2000mg/kg、750/2000/2000mg/kg を 2 日間反復経口投与し、骨髄における染色体異常誘発作用の有無を小核試験により検討した。その結果、3 剤併用の最高用量でも骨髄における染色体異常誘発作用はみられなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ラベキュアパック 400・ラベキュアパック 800

処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ラベプラゾールナトリウム：該当しない

アモキシシリン水和物：該当しない

クラリスロマイシン：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること。

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

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。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ.-14. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 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）

7. 容器の材質

ラベキュアパック 400・ラベキュアパック 800

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミフィルム

袋：アルミラミネート

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬

パリエット

商品名	会社名
ラベプラゾール Na 錠 10mg 「サワイ」	沢井製薬
ラベプラゾールナトリウム錠 10mg 「サンド」	サンド 等

サワシリン

商品名	会社名
パセトシン	協和発酵キリン株式会社
アモリン	武田薬品工業株式会社

クラリス

商品名	会社名
クラリシッド	マイラン EPD 合同会社—大正製薬株式会社

同 効 薬 (3 剤パック)

一般名	商品名	会社名
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	ランサップ	武田薬品工業株式会社
ボノプラザンフマル酸塩 アモキシシリン水和物 クラリスロマイシン	ボノサップパック	武田薬品工業株式会社

9. 国際誕生年月日

該当資料なし

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

ラベキュアパック 400

製造承認年月日：2013 年 8 月 15 日

承認番号：22500AMX01533000

ラベキュアパック 800

製造承認年月日：2013 年 8 月 15 日

承認番号：22500AMX01534000

11. 薬価基準収載年月日

ラベキュアパック 400：2013 年 12 月 13 日

ラベキュアパック 800：2013 年 12 月 13 日

X. 管理的事項に関する項目

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

(1) ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

効能・効果の一部変更承認：2013年11月21日

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT(13桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ラベキュアパック 400	1228915020101	6199102X1024	622289101
ラベキュアパック 800	1228922020101	6199102X2020	622289201

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- | | 文献請求番号 |
|--|----------|
| ① Kuwayama, H. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 25, 1105 (2007) | PRT-0531 |
| ② Fujioka, T. et al. : J. Gastroenterol., 47, 276 (2012) | PRT-0919 |
| ③ 懸川友人ら : Chemotherapy, 36 (S-3), 123 (1988) | PRT-1061 |
| ④ 小野武夫ら : Chemotherapy, 36 (S-3), 1 (1988) | PRT-1151 |
| ⑤ 大西明弘ら : G. I. Res., 1, 667 (1993) | PRT-0086 |
| ⑥ 松本文夫 : Chemotherapy, 21, 16 (1973) | PRT-1256 |
| ⑦ 諏訪俊男ら : Chemotherapy, 36, 921 (1988) | PRT-1152 |
| ⑧ 楠信男ら : Chemotherapy, 26, 311 (1978) | PRT-1056 |
| ⑨ 足立暁ら : Chemotherapy, 36 (S-3), 660 (1988) | PRT-1058 |
| ⑩ 瀧井昌英ら : Chemotherapy, 37, 15 (1989) | PRT-1057 |
| ⑪ Setoyama, T. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 43, 37 (2005) | PRT-0468 |
| ⑫ Zarowny, D. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 16, 1045 (1974) | PRT-1201 |
| ⑬ Chu, S.Y. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 36, 1147 (1992) | PRT-1153 |
| ⑭ Yasuda, S. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 32, 466 (1994) | PRT-0081 |
| ⑮ 佐藤清ら : Chemotherapy, 21, 1383 (1973) | PRT-1154 |
| ⑯ 諏訪俊男ら : Chemotherapy, 36 (S-3), 213 (1988) | PRT-1155 |
| ⑰ 真下啓明ら : Chemotherapy, 21, 1441 (1973) | PRT-1156 |
| ⑱ 青河寛次ら : Chemotherapy, 21, 1780 (1973) | PRT-1060 |
| ⑲ 諏訪俊男ら : Chemotherapy, 36 (S-3), 238 (1988) | PRT-1157 |
| ⑳ 古谷博ら : Chemotherapy, 21, 1752 (1973) | PRT-1059 |
| ㉑ Sedlmayr, Th. et al. : Geburtsh. u. Frauenheilk., 53, 488 (1993) | PRT-1158 |
| ㉒ Strausbaugh, L. J. : Antimicrob. Agents Chemother., 14, 899 (1978) | PRT-1159 |
| ㉓ 諏訪俊男ら : Chemotherapy, 36 (S-3), 248 (1988) | PRT-1160 |
| ㉔ 村川武雄 : Chemotherapy, 21, 1399 (1973) | PRT-1161 |
| ㉕ 古賀宏延ら : Chemotherapy, 36 (S-3), 698 (1988) | PRT-1162 |
| ㉖ 力富直人ら : Chemotherapy, 36 (S-3), 715 (1988) | PRT-1163 |
| ㉗ 佐々木次郎ら : Chemotherapy, 36 (S-3), 1058 (1988) | PRT-1164 |
| ㉘ 宮崎康博ら : Chemotherapy, 36 (S-3), 926 (1988) | PRT-1165 |
| ㉙ 新川敦ら : Chemotherapy, 36 (S-3), 900 (1988) | PRT-1166 |
| ㉚ 塙伸太郎ら : Chemotherapy, 36 (S-3), 950 (1988) | PRT-1167 |
| ㉛ 安達孝ら : Chemotherapy, 36 (S-3), 264 (1988) | PRT-1168 |
| ㉜ 長手尊俊ら : Chemotherapy, 36 (S-3), 156 (1988) | PRT-1169 |
| ㉝ 安田早苗ら : Bio Clinica, 15, 482 (2000) | PRT-0217 |
| ㉞ Yasuda, S. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 58, 143 (1995) | PRT-0154 |
| ㉟ Ishizaki, T. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 13 (S-3), 27 (1999) | PRT-0212 |
| ㊱ Humphries, T. J. et al. : Am. J. Gastroenterol., 91, 1914 (1996) | PRT-0173 |
| ㊲ Horai, Y. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 15, 793 (2001) | PRT-0308 |
| ㊳ Rodrigues, A. D. et al. : Drug Metab. Dispos., 25, 623 (1997) | PRT-1171 |
| ㊴ Westphal, J. F. : Br. J. Clin. Pharmacol., 50, 285 (2000) | PRT-1172 |
| ㊵ Suzuki, A. et al. : Drug Metab. Pharmacokinet., 18, 104 (2003) | PRT-1054 |
| ㊶ Mayhew, B. S. et al. : Drug Metab. Dispos., 28, 1031 (2000) | PRT-1053 |
| ㊷ Cederbrant, G. et al. : J. Antimicrob. Chemother., 34, 1025 (1994) | PRT-0985 |
| ㊸ 古沢悌二ら : Chemotherapy, 21, 1624 (1973) | PRT-1226 |
| ㊹ 加地正伸 : 腎と透析, 19, 211 (1985) | PRT-1173 |

XI. 文献

- ④⑤ Francke, E. L. : Clin. Pharmacol. Ther., 26, 31 (1979) PRT-1174
④⑥ Patel, B. M. : Pediatrics, 40, 910 (1967) PRT-1227
④⑦ Pullen, H. et al. : Lancet, 2, 1176 (1967) PRT-1228
④⑧ Nazareth, I. J. : Br. Med. J., 3, 48 (1971) PRT-1229
④⑨ 山田政春ら : 皮膚, 23, 121, 1981 PRT-1230
⑤⑩ Humphries, T. J. et al. : Am. J. Gastroenterol., 91, 1914 (1996) PRT-0171
⑤⑪ Yasuda, S. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 37, 249 (1999) PRT-0214
⑤⑫ 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群 PRT-1055
⑤⑬ 大角勇ら : G. I. Res., 1, 615 (1993) PRT-0014
⑤⑭ 岡田文弘ら : G. I. Res., 1, 647 (1993) PRT-0015
⑤⑮ 高橋賢成ら : 日本病院薬剤師会雑誌, 30, 87 (1994) PRT-1237
⑤⑯ 高橋賢成ら : 臨床薬理, 26, 149 (1995) PRT-1231
⑤⑰ 清水雅良ら : G. I. Res., 1, 601 (1993) PRT-0013
⑤⑱ 清水雅良ら : G. I. Res., 1, 633 (1993) PRT-0016
⑤⑲ 宮崎英治ら : 基礎と臨床, 7, 3113 (1973) PRT-1240
⑥⑰ 山田隆ら : Chemotherapy, 36 (S-3), 334 (1988) PRT-1232
⑥⑱ 山田隆ら : Chemotherapy, 36 (S-3), 345 (1988) PRT-1233
⑥㉑ 山田隆ら : Chemotherapy, 36 (S-3), 362 (1988) PRT-1234
⑥㉒ 山田隆ら : Chemotherapy, 36 (S-3), 370 (1988) PRT-1235

2. その他の参考文献

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・ピロリ感染症に対する効能・効果等が医学薬学的に公知であることを示す資料

(1) 胃 MALT リンパ腫に係るエビデンス

1) 国内のエビデンス (用法・用量内)

- Ono, S. et al. : Gastrointest. Endosc., 68, 624 (2008) PRT-1070
Shiozawa, E. et al. : J. Gastroenterol. Hepatol., 24, 307 (2009) PRT-1071
大薬尚弘ら : 胃と腸, 39, 277 (2004) PRT-1072

2) 国内のエビデンス (用法・用量外)

- Urakami, Y. et al. : J. Gastroenterol. Hepatol., 15, 1113 (2000) PRT-1073
Nakamura, T. et al. : J. Gastroenterol., 38, 921 (2003) PRT-1074
加藤俊幸ら : 胃と腸, 42, 1217 (2007) PRT-1075
小野裕之ら : 胃と腸, 37, 521 (2002) PRT-1076
目良清美 : 癌の臨床, 50, 565 (2004) PRT-1077
西崎朗ら : 癌の臨床, 50, 539 (2004) PRT-1078
Hiyama, T. et al. : Oncol. Rep., 8, 289 (2001) PRT-1079
Takenaka, R. et al. : Helicobacter, 9, 194 (2004) PRT-1080
Nakamura, S. et al. : Cancer, 104, 532 (2005) PRT-1081
Ohashi, S. et al. : Scand. J. Gastroenterol., 37, 279 (2002) PRT-1082
加藤俊幸ら : 胃と腸, 34, 1345 (1999) PRT-1083
Terai, S. et al. : Tohoku J. Exp. Med., 214, 79 (2008) PRT-1084
北台靖彦ら : 消化器科, 38, 46 (2004) PRT-1085
炭田知宜ら : 消化器科, 48, 33 (2009) PRT-1086
郷田憲一ら : Gastroenterol. Endosc., 45, 1881 (2003) PRT-1087

- 3) 海外のエビデンス
- Yeh, H. Z. et al. : J. Gastroenterol. Hepatol., 18, 162 (2003) PRT-1088
- Nobre-Leitão, C. et al. : Am. J. Gastroenterol., 93, 732 (1998) PRT-1089
- Kim, Y. S. et al. : J. Gastroenterol., 37, 17 (2002) PRT-1090
- Lévy, M. et al. : J. Clin. Oncol., 23, 5061 (2005) PRT-1091
- Yi, Z. H. et al. : Clin. J. Dig. Dis., 7, 12 (2006) PRT-1092
- Lee, S. K. et al. : World J. Gastroenterol., 10, 223 (2004) PRT-1093
- Diz-Lois Palomares, M. T. et al. : Rev. Esp. Enferm. Dig., 94, 674 (2002) PRT-1094
- Montalban, C. et al. : Haematologica, 86, 609 (2001) PRT-1095
- Chen, L. T. et al. : J. Natl. Cancer Inst., 97, 1345 (2005) PRT-1096
- Levy, M. et al. : Am. J. Gastroenterol., 97, 292 (2002) PRT-1097
- (2) 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に係るエビデンス
- 1) 国内のエビデンス (用法・用量内)
- Suzuki, T. et al. : Am. J. Gastroenterol., 100, 1265 (2005) PRT-1098
- Sato, R. et al. : Arch. Intern. Med., 164, 1904 (2004) PRT-1099
- Inaba, T. et al. : Eur. J. Clin. Invest., 35, 214 (2005) PRT-1100
- Asahi, A. et al. : Haematologica, 91, 1436 (2006) PRT-1101
- Kodama, M. et al. : Helicobacter, 12, 36 (2007) PRT-1102
- Ando, K. et al. : Int. J. Hematol., 77, 239 (2003) PRT-1103
- Fujimura, K. et al. : Int. J. Hematol., 81, 162 (2005) PRT-1104
- Hashino, S. et al. : Int. J. Hematol., 77, 188 (2003) PRT-1105
- Ishiyama, M. et al. : Int. J. Hematol., 83, 147 (2006) PRT-1106
- Satake, M. et al. : J. Gastroenterol. Hepatol., 22, 2233 (2007) PRT-1107
- 野村昌作ら : MHC, 14, 201 (2007) PRT-1108
- 稲垣直子ら : 臨床血液, 48, 1145 (2007) PRT-1109
- 末盛晋一郎ら : 川崎医学会誌, 31, 243 (2005) PRT-1110
- 2) 国内のエビデンス (用法・用量外)
- Hino, M. et al. : Ann. Hematol., 82, 30 (2003) PRT-1111
- Kohda, K. et al. : Br. J. Haematol., 118, 584 (2002) PRT-1112
- 加藤功大ら : 日本消化器病学会雑誌, 101, 1209 (2004) PRT-1113
- Ando, T. et al. : Helicobacter, 9, 443 (2004) PRT-1114
- Nomura, S. et al. : Eur. J. Haematol., 72, 304 (2004) PRT-1115
- 福山隆之ら : 消化器科, 40, 47 (2005) PRT-0462
- 3) 海外のエビデンス
- Rostami, N. et al. : Am. J. Hematol., 83, 376 (2008) PRT-1116
- Stasi, R. et al. : Am. J. Med., 118, 414 (2005) PRT-1117
- Jarque, I. et al. : Br. J. Haematol., 115, 1002 (2001) PRT-1118
- Scandellari, R. et al. : Blood Coagul. Fibrinolysis., 20, 108 (2009) PRT-1119
- (3) 早期胃癌の内視鏡的治療後胃に係るエビデンス
- 1) 国内のエビデンス (用法・用量内)
- Fukase, K. et al. : Lancet, 372, 392 (2008) PRT-0608
- Nakagawa, S. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 24 (S-4), S214 (2006) PRT-1120
- Tashiro, J. et al. : Dig. Endosc., 19, 167 (2007) PRT-1121

XI. 文献

- Shiotani, A. et al. : *Digestion*, **78**, 113 (2008) PRT-1122
- Kamada, T. et al. : *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **21**, 1121 (2005) PRT-1123
- 2) 国内のエビデンス (用法・用量外)
- 早川誠ら : *日本消化器内視鏡学会雑誌*, **43** (S-2), S1731
(2001, 第 62 回 日本消化器内視鏡学会総会 抄録) PRT-1124
- Uemura, N. et al. : *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **6**, 639 (1997) PRT-0995
- 3) 海外のエビデンス
該当しない
- ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に対する効能・効果等が医学薬学的に公知であることを示す資料
日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会 : *日本ヘリコバクター学会誌*,
10(S), **1** (2009) PRT-0645
- Dinis-Ribeiro, M. et al. : *Endoscopy*, **44**, 74 (2012) PRT-1126
- Mandell, G. L. et al. eds : *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone Elsevier (2009) PRT-1127
- Longo, D. L. et al. eds : *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th edition. New York, McGraw-Hill (2011) PRT-1128
- Goldman, L. et al : *Goldman's Cecil Medicine*, 24th edition. Philadelphia, Saunders Elsevier (2011) PRT-1129
- 杉本恒明ら 総編集 : *内科学 第九版*. 朝倉書店 (2007) PRT-1130
- 金澤一郎ら 総編集 : *内科学 第 1 版*. 医学書院 (2006) PRT-1131
- Watanabe, H. et al. : *J. Int. Med. Res.*, **31**, 362 (2003) PRT-1132
- Kodama, M. et al. : *J. Gastroenterol.*, **47**, 394 (2012) PRT-0998
- Sung, J. J.Y. et al. : *Gastroenterology*, **119**, 7 (2000) PRT-0999
- Mazzoleni, L. E. et al. : *Dig. Dis. Sci.*, **51**, 89 (2006) PRT-1000
- Vakil, N. et al. : *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **24**, 55 (2006) PRT-1001
- Koskenpato, J. et al. : *Scand. J. Gastroenterol.*, **37**, 778 (2002) PRT-1002
- Ercin, C. N. et al. : *Anatol. J. Clin. Investig.*, **2**, 118 (2008) PRT-1003
- Milutinovic, A. S. et al. : *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, **15**, 755 (2003) PRT-1004
- van der Schaar, P. J. et al. : *Dig. Dis. Sci.*, **46**, 1833 (2001) PRT-1005

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等に関する海外情報

該当資料なし

(2) 小児等に関する海外情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

〈別表〉

該当資料なし

