

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 フラジール内服錠 250mg: 糖衣錠
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 フラジール内服錠 250mg : 1錠中にメトロニダゾール 250mg 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) フラジール内服錠 250mg 和名: メトロニダゾール (JAN) 洋名: Metronidazole (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 I F は 2018 年 6 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に留意すべきである。

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…………… 1

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…………… 6
3. 有効成分の確認試験法…………… 7
4. 有効成分の定量法…………… 7

IV. 製剤に関する項目

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

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 14
2. 用法及び用量…………… 14
3. 臨床成績…………… 15
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 15
 - (2) 臨床効果…………… 15
 - (3) 臨床薬理試験…………… 15
 - (4) 探索的試験…………… 15
 - (5) 検証的試験…………… 15
 - 1) 無作為化並行用量反応試験…………… 15
 - 2) 比較試験…………… 15
 - 3) 安全性試験…………… 15
 - 4) 患者・病態別試験…………… 15
 - (6) 治療的使用…………… 16
 - 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)…………… 16
 - 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…………… 16

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…………… 17
2. 薬理作用…………… 17
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 17
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 17
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 17

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 18
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 18
 - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 18
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 18
 - (4) 中毒域…………… 20
 - (5) 食事・併用薬の影響…………… 20
 - (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…………… 21
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 21
 - (1) 解析方法…………… 21
 - (2) 吸収速度定数…………… 21
 - (3) バイオアベイラビリティ…………… 21
 - (4) 消失速度定数…………… 21
 - (5) クリアランス…………… 21

(6) 分布容積	21
(7) 血漿蛋白結合率	21
3. 吸収	22
4. 分布	22
(1) 血液－脳関門通過性	22
(2) 血液－胎盤関門通過性	22
(3) 乳汁への移行性	23
(4) 髄液への移行性	24
(5) その他の組織への移行性	24
5. 代謝	26
(1) 代謝部位及び代謝経路	26
(2) 代謝に關与する酵素（CYP450等）の分子種	28
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	28
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	28
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	29
6. 排泄	29
(1) 排泄部位及び経路	29
(2) 排泄率	29
(3) 排泄速度	29
7. トランスポーターに関する情報	31
8. 透析等による除去率	31

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	32
2. 禁忌内容とその理由 （原則禁忌を含む）	32
3. 効能又は効果に關連する使用上の注意とその理由	33
4. 用法及び用量に關連する使用上の注意とその理由	33
5. 慎重投与内容とその理由	33
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	35
7. 相互作用	35
(1) 併用禁忌とその理由	36
(2) 併用注意とその理由	36
8. 副作用	39
(1) 副作用の概要	39
(2) 重大な副作用と初期症状	39
(3) 重大な副作用（類薬）	41
(4) その他の副作用	42
(5) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査 値異常一覧	43
(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	43
(7) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	43

9. 高齢者への投与	44
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	45
11. 小児等への投与	46
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	46
13. 過量投与	46
14. 適用上の注意	46
15. その他の注意	47
16. その他	47

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	48
(1) 薬効薬理試験 （「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）	48
(2) 副次的薬理試験	48
(3) 安全性薬理試験	48
(4) その他の薬理試験	48
2. 毒性試験	48
(1) 単回投与毒性試験	48
(2) 反復投与毒性試験	49
(3) 生殖発生毒性試験	50
(4) その他の特殊毒性	51

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	52
2. 有効期間又は使用期限	52
3. 貯法・保存条件	52
4. 薬剤取扱い上の注意点	52
(1) 薬局での取扱い上の留意点に ついて	52
(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）	52
(3) 調剤時の留意点について	52
5. 承認条件等	52
6. 包装	52
7. 容器の材質	52
8. 同一成分・同効薬	53
9. 国際誕生年月日	53
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	53
11. 薬価基準収載年月日	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	53
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	54
14. 再審査期間	54
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	54
16. 各種コード	54
17. 保険給付上の注意	54

XI. 文献

1. 引用文献…………… 55
2. その他の参考文献…………… 56

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況…………… 60
2. 海外における臨床支援情報…………… 60

XIII. 備考

- その他の関連資料…………… 61
- 〈別表〉…………… 61

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二次除菌パック製剤であるラベファインパックが開発され、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)

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。
- (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。

I. 概要に関する項目

- (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
ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの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、フラジールにおいても、「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

ラベファイン®パック

(2) 洋名

Rabefine® Pack

(3) 名称の由来

Rabeprazole、及び「Flagyl」の頭文字である F にちなんだ「Fine」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)

メトロニダゾール (JAN)

(2) 洋名(命名法)

Rabeprazole Sodium (JAN)

Amoxicillin Hydrate (JAN)

Metronidazole (JAN, INN)

(3) ステム

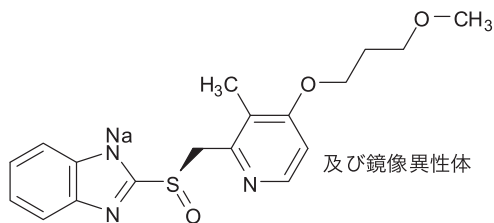
ラベプラゾールナトリウム : -prazole (antiulcer, benzimidazol derivatives)

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

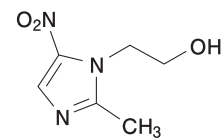
メトロニダゾール : -nidazole (antiprotozoals and radiosensitizers, metronidazole derivatives)

3. 構造式又は示性式

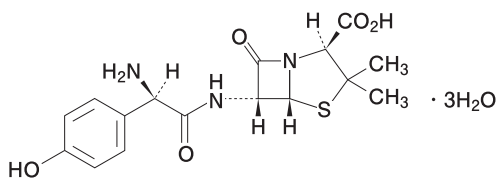
ラベプラゾールナトリウム



メトロニダゾール



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
メトロニダゾール	C ₆ H ₉ N ₃ O ₃	171.15

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)

メトロニダゾール：

2-(2-Methyl-5-nitro-1*H*-imidazol-1-yl) ethanol (IUPAC)

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
メトロニダゾール	8823RP	MTZ, MNZ	

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)

メトロニダゾール：443-48-1

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。

メトロニダゾール：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(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。

メトロニダゾール：

(測定温度 20±5℃)

溶媒	溶質 1g を溶かすに要する溶媒量*		日本薬局方による溶解性の用語
酢酸 (100)	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
エタノール (99.5)	30 mL 以上	100 mL 未満	やや溶けにくい
アセトン	30 mL 以上	100 mL 未満	やや溶けにくい
水	100 mL 以上	1000 mL 未満	溶けにくい

*：日局 16 通則 29 による

(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。

メトロニダゾール：吸湿性なし。

(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)

メトロニダゾール：融点：159～163℃

(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)

メトロニダゾール：pKa=2.6 (イミダゾール環) [紫外可視吸光度測定法]

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

メトロニダゾール： 0.81 (pH 7.4、1-オクタノール/緩衝液) (①)

(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)

メトロニダゾール：該当資料なし

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。	

Ⅲ. 有効成分に関する項目

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。

メトロニダゾール：

保存条件：室内温湿度（温度；20～26℃、湿度；25～50%RH）

白色蛍光灯下 約 1000 lx（オープンシャーレ）

試験項目：外観、含量

試験結果

- (1) 外観：時間の経過と共に徐々に、うすい黄白色からうすい緑色を帯びた黄色へ変化した。
- (2) 含量

(1 ロットの成績)

試験項目	保存期間							
	試験 開始時	3 日	7 日	14 日	21 日	30 日	60 日	90 日
含量*1(%)	99.3	99.8	99.2	100.0	99.7	99.3	99.4	98.6
残存率*2(%)	100	100.5	99.9	100.7	100.4	100.0	100.1	99.2

*1：表示含量に対する含量（%）

*2：初期値に対する残存率（%）で表示

測定法：HPLC（High Performance Liquid Chromatography；液体クロマトグラフィー）

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。

メトロニダゾール：日局「メトロニダゾール」の確認試験による。

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。

メトロニダゾール：日局「メトロニダゾール」の定量法による。

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。

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
	フラジール内服錠 250mg	2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)	重量 (mg)	厚さ (mm)	
		約 10.0	約 380	約 4.7	

フラジール内服錠 250mg :

剤形	性状	外形			識別コード
		表	裏	側面	
糖衣錠	白色				Ⓢ 763
		直径 (mm)	重量 (g)	厚さ (mm)	
		約 10.8	約 0.6	約 6.0	

(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

フラジール内服錠 250mg : 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 錠中に日局 アモキシシリン水和物 250mg (力価) を含有する。

フラジール内服錠 250mg : 1 錠中 メトロニダゾール 250mg を含有する。

(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
フラジール内服錠 250mg

コムギデンプン、グリセリン、メチルセルロース、水アメ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、白糖、デンプングリコール酸ナトリウム、アラビアゴム末、ゼラチン、沈降炭酸カルシウム、安息香酸ナトリウム、カルナウバロウ

(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

ラベファイナップック

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	
				フラジール内服錠 250mg	
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 カ月後に規格値外)。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。
				フラジール内服錠 250mg	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	
				フラジール内服錠 250mg	

※：キセノンランプ（総照度 120 万 lx・hr）照射。

試験項目 パリエット錠 10mg

長期保存：性状、確認試験、類縁物質、製剤均一性、崩壊性、含量

開封後：性状、類縁物質、崩壊試験、乾燥減量、含量

サワシリン錠 250

長期保存：性状、確認試験、水分、製剤均一性、溶出性、力価

開封後：性状、水分、溶出性、力価

フラジール内服錠 250mg

長期保存：性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、力価

開封後：性状、力価、水分、溶出性

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：

〈参考〉

方 法：パドル法

条 件：試験液 トリスヒドロキシメチルアミノメタン緩衝液 pH8.0

測定法 高速液体クロマトグラフィー

判 定：Q=75（30分）

IV. 製剤に関する項目

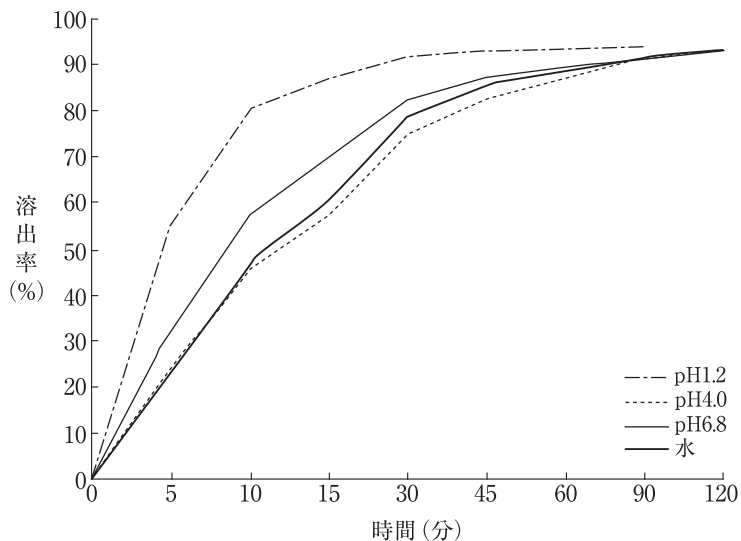
アモキシシリン錠 250mg :

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



フラジール内服錠 250mg :

日局一般試験法「溶出試験法パドル法」により試験を行うとき、これに適合する（本品の 90 分間の溶出率は 70%以上である）。

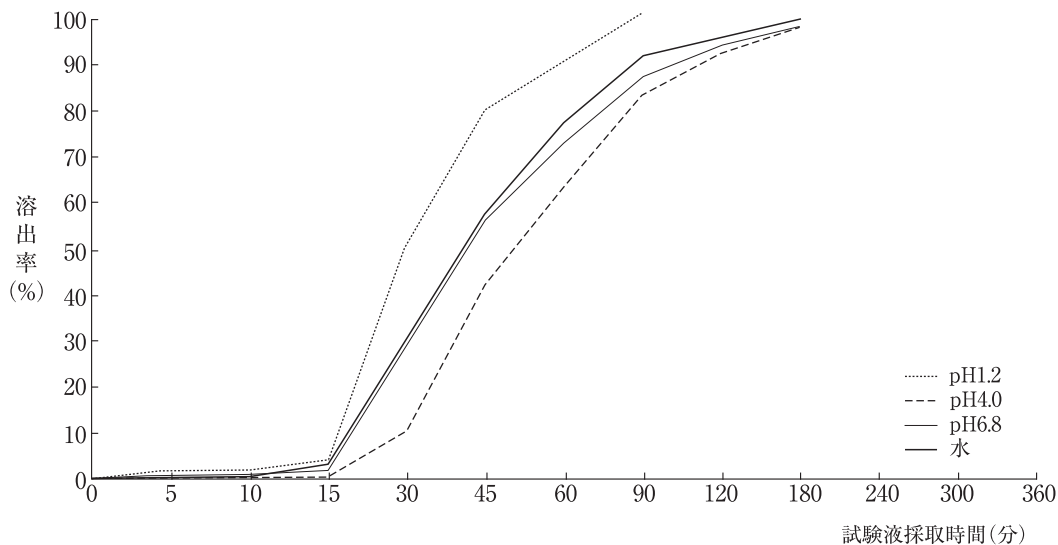
〔参考〕品質再評価時の溶出試験結果

試 験 液 : 水 (基準液)、pH1.2、pH4.0、pH6.8

回 転 数 : 50 rpm

界面活性剤 : 使用せず

分 析 法 : 紫外可視吸光度測定法



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。

フラジール：該当しない

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

フラジール内服錠：

日局「メトロニダゾール錠」の確認試験による。

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

フラジール内服錠：

日局「メトロニダゾール錠」の定量法による。

11. 力価

パリエット：該当しない

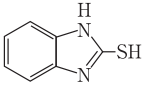
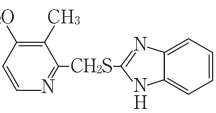
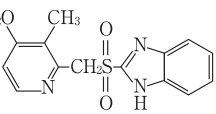
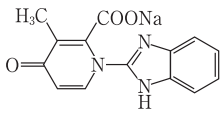
サワシリン：アモキシシリン（ $C_{13}H_{19}N_3O_5S$ ）としての量を重量（力価）で示す。

フラジール：本剤は力価表示に該当しない。

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

フラジール：

2-メチル-5-ニトロイミダゾール

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、メトロニダゾール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. 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

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mg、アモキシシリン水和物として1回750mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

(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・メトロニダゾールの 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

プロトンポンプインヒビター（ラベプラゾールナトリウム）、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの 3 剤併用投与の成績（国内 12 文献、海外 2 文献）による公知申請を行い承認された（「XI.-2. その他の参考文献」の項参照）。

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）

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

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

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）

ラベファイナップック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、メトロニダゾールの併用については以下のとおりである。

ヘリコバクター・ピロリ一次除菌療法不成功の胃・十二指腸潰瘍患者を対象に実施した特定使用成績調査で、二次除菌療法とし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 及びメトロニダゾール 250mg 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。

特定使用成績調査の有効性解析対象 125 例のヘリコバクター・ピロリ除菌率は 92.8%（116 例/125 例）であった。

安全性解析対象症例 136 例の副作用発現症例率は 2.21%（3 例/136 例）であり、感染症発現症例はなかった。

ヘリコバクター・ピロリ除菌および副作用発現に影響を与える患者背景因子を検討するために部分集団解析を実施した結果、ヘリコバクター・ピロリ除菌・副作用発現ともに統計学的に有意差を与える因子は認められなかった (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
メトロニダゾール：チニダゾール

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タイド転移酵素 (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。

メトロニダゾール：

1) 作用部位：*Trichomonas vaginalis* の DNA

2) 作用機序：*Trichomonas vaginalis* に対し、抗原虫作用を示す。 (③)

抗原虫及び抗菌作用；メトロニダゾールは原虫又は菌体内の酸化還元系によって還元を受け、ニトロソ化合物 (R-NO) に変化する。この R-NO が抗原虫作用及び抗菌作用を示す。また、反応の途中で生成したヒドロキシラジカルが DNA を切断し、DNA らせん構造の不安定化を招く。

(④⑤⑥)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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

メトロニダゾール：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 絶食時単回経口投与、Mean±S.E., n=6) (⑦)

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) (⑧)

メトロニダゾール：「VII.-1.-③-③メトロニダゾール」の項参照 (注：健康婦人データ)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

ラベファイン：該当資料なし

〈参考〉

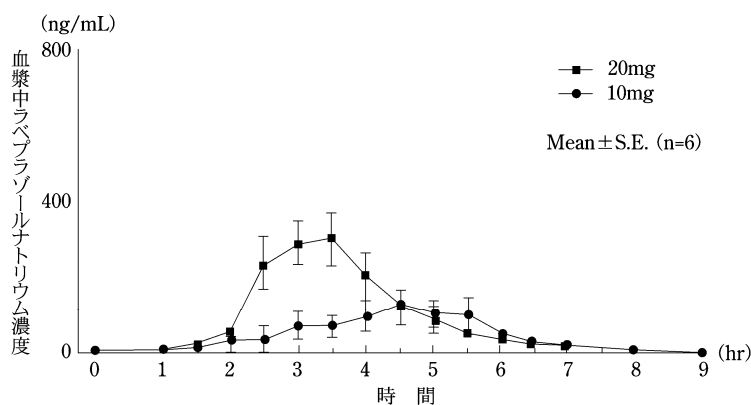
①ラベプラゾールナトリウム

健康成人男子を対象とした単回投与試験及び反復投与試験における血中濃度を以下に示す。

なお、いずれの検討においても吸収に個体差が認められた。

1) 単回投与試験

健康成人男子 6 名にラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg 及び 20mg を絶食下経口投与した場合の血漿中濃度の時間的推移は下図のとおりである。血漿中ラベプラゾールナトリウム濃度は、それぞれ投与後 3.8 時間及び 3.1 時間でピークに達し、C_{max} 及び AUC は投与量に依存して増加した。 (⑦)



単回投与した時の血漿中ラベプラゾールナトリウム濃度

健康成人男子における単回経口投与時の血漿中ラベプラゾールナトリウムの薬物動態パラメータ

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

(Mean±S.E., n=6)

VII. 薬物動態に関する項目

2) 反復投与試験

健康成人男子6名にラベプラゾールナトリウムとして20mgを1日1回7日間反復経口投与(絶食下投与)した試験において、初回投与後と最終回投与後の血漿中ラベプラゾールナトリウム濃度推移を比較したところ、反復投与による蓄積性は認められなかった。(7)

反復経口投与(20mg)時の血漿中ラベプラゾールナトリウムの薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
初回投与後	478±51	4.6±0.5	863±201	1.03±0.23
最終回投与後	407±56	4.0±0.6	897±137	1.34±0.28

(Mean±S.E., n=6)

また、健康成人男子に5mg、10mg、20mgを絶食下で反復投与した時(投与5日目)の薬物動態パラメータは以下のとおりである。(62)

健康成人男子における反復投与時(5mg、10mg、20mg)の血漿中ラベプラゾールナトリウムの薬物動態パラメータ

投与量	表現型	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _(0-t) (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
5mg	EM*	146±56	3.0(2.0-4.5)	236±97	1.8±0.9
	PM*	252±55	2.5(1.5-5.5)	585±137	4.2±0.5
10mg	EM*	383±83	3.3(2.0-5.0)	539±200	1.5±0.4
	PM*	509±64	2.8(2.0-4.5)	1230±200	3.8±0.3
20mg	EM*	654±348	4.0(2.5-8.0)	994±477	2.3±1.4
	PM*	822±232	3.3(3.0-6.0)	2331±663	3.7±0.3

(Mean±S.D., t_{max} は Median(Min-Max), EM n=16, PM n=8)

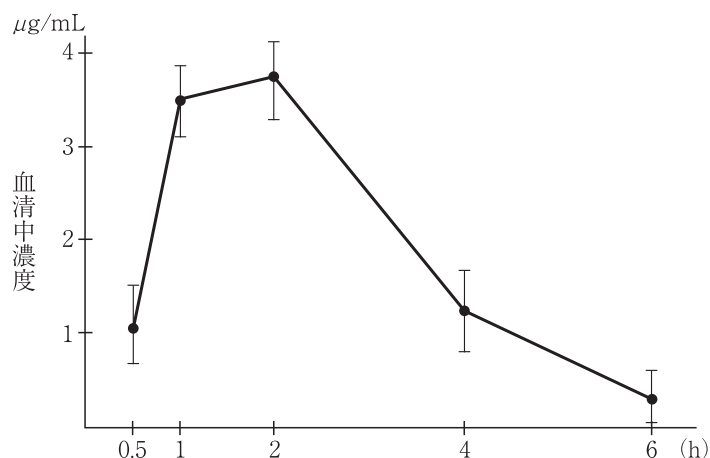
※肝代謝酵素チトクローム P450 2C19(CYP2C19)表現型は、下記遺伝子型より分類される。

EM(extensive metabolizer) : CYP2C19*1/*1、CYP2C19*1/*2 又は CYP2C19*1/*3

PM(poor metabolizer) : CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3 又は CYP2C19*3/*3

②アモキシシリン水和物

1) カプセル^{注)} 250mg(力価)を健康成人へ空腹時単回投与すると、3.68µg/mLの最高血清中濃度が得られた。(8)



250mg(力価)単回経口投与時の血清中濃度(成人)

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

注) ラベファイナックに含まれるのはカプセル剤ではなく錠剤である。

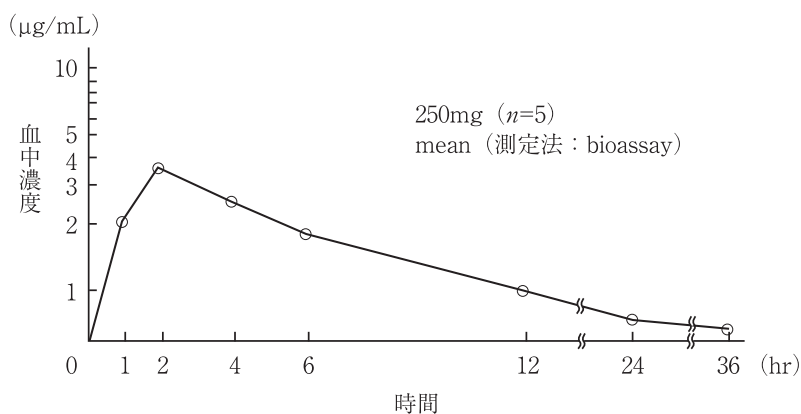
VII. 薬物動態に関する項目

- 2) アモキシシリン水和物 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。 (㉑)

③メトロニダゾール

1) 単回投与

健康婦人 5 例にメトロニダゾール内服錠 250mg を単回経口投与したときの血中濃度は、2 時間後に最高値を示した。 (㉒)



経口投与時の血中濃度 (健康婦人)

薬物動態パラメータ (単回経口投与)

投与量 (mg)	<i>n</i>	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)
250	5	3.7	2

測定法: bioassay

(mean)

2) 反復投与

健康婦人 7 例にメトロニダゾール内服錠 250mg を空腹時投与し、以後 12 時間ごとに 7 日間投与した。化学的定量法により、血中濃度を投与期間中及び投与終了 2 日目の計 9 日間にわたり連続測定した。

血中濃度は 2 時間目に最高値 20.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示し、血中に長時間遷延し、投与後 12 時間目においても 4.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示した。

その後 12 時間間隔の投与期間中、投与第 5 日までは血中に漸増傾向を呈したが、第 6、7 日には飽和濃度に達し、一定となった。 (㉓)

(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

VII. 薬物動態に関する項目

- (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
メトロニダゾール：該当資料なし

(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
メトロニダゾール：該当資料なし

(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） (12)
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） (13)
メトロニダゾール：該当資料なし

(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
メトロニダゾール：該当資料なし

(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
メトロニダゾール：該当資料なし

(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
メトロニダゾール：該当資料なし

(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)
メトロニダゾール：
〈海外データ〉
平衡透析法にて測定された血清蛋白結合率は 1μg/mL の濃度では 8.1%、10μg/mL の濃度では
11.2%であった。 (16)

VII. 薬物動態に関する項目

3. 吸収

吸収部位

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

メトロニダゾール：

経口投与により消化管より吸収される。

〈参考〉

ラット経口投与後、胃・十二指腸から吸収された薬剤は、血中から肝に移行し、抱合体として胆汁中に排泄され、腸管に戻り、脱抱合されて再吸収される。再吸収は小腸で最大に行われる。 (17)

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。 (18)

メトロニダゾール：

〈海外データ〉

通過する。脳、脊髄に器質的疾患のある患者（脳膿瘍の患者を除く）には禁忌である。 (19)

(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 ¹⁴C-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 0.7µg/mL（2 時間）、1.8µg/mL（2.5 時間）で、この時母体血中濃度はそれぞれ 3.1、7.1µg/mL であった。 (20)

VII. 薬物動態に関する項目

メトロニダゾール：

〈海外データ〉

分娩開始初期からメトロニダゾール内服錠 200 mg*を3時間ごと*に投与して、母子各 24 例の血中濃度を測定した。新生児の血中濃度の平均値は 0.9 μ g/mL であり、胎盤関門を通過して胎児に移行することが認められた。(21)

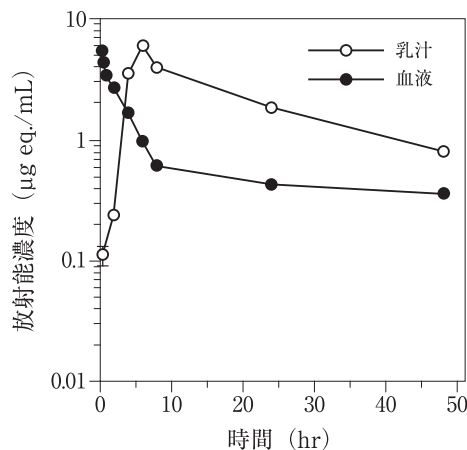
*：承認外用法・用量（「V.-2. 用法及び用量」の項参照）

(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 μ 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。



哺乳ラットに 14 C-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~0.6 μ g/mL であった。(20, 22)

メトロニダゾール：

〈海外データ〉

平均年齢 22.5 歳の母親及び生後 5 日の新生児 10 例を選び、母親にメトロニダゾール内服錠 200 mg*を経口投与し、4 時間ごと*に授乳して母乳中及び新生児の血中への移行を測定した。母乳中の平均濃度は 4 時間 3.4 μ g/mL、8 時間 2.2 μ g/mL、12 時間 1.8 μ g/mL で、母親の血中と同程度に移行したが、新生児の血中濃度は痕跡~0.4 μ g/mL と極めて微量であった。(23)

(測定法：polarography)

*：承認外用法・用量（「V.-2. 用法及び用量」の項参照）

VII. 薬物動態に関する項目

(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 0.1~1.5 μ g/mL であった。(24)

メトロニダゾール：該当資料なし

(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関与し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 \pm 0.21	0.329 \pm 0.070	0.299 \pm 0.017	0.068 \pm 0.035
小脳	1.77 \pm 0.23	0.326 \pm 0.079	0.264 \pm 0.030	n.d.
脳下垂体	5.98 \pm 0.68	0.430 \pm 0.219	n.d.	n.d.
脊髄	1.42 \pm 0.23	0.229 \pm 0.029	0.122 \pm 0.061	0.057 \pm 0.029
脊髄液	0.518 \pm 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 \pm 1.68	3.40 \pm 0.80	4.52 \pm 1.02	2.15 \pm 1.26
毛様体	62.7 \pm 5.3	27.3 \pm 7.0	23.9 \pm 2.1	15.0 \pm 8.0
角膜	0.830 \pm 0.126	0.170 \pm 0.086	n.d.	n.d.
虹彩	29.5 \pm 3.2	23.7 \pm 5.1	12.6 \pm 1.2	7.10 \pm 3.68
レンズ	0.081 \pm 0.020	0.649 \pm 0.491	0.052 \pm 0.026	n.d.
視神経	3.13 \pm 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 \pm 0.64	0.538 \pm 0.159	n.d.	n.d.
リンパ節	4.95 \pm 0.73	0.373 \pm 0.090	0.088 \pm 0.044	n.d.
甲状腺	7.02 \pm 0.51	30.0 \pm 1.9	5.58 \pm 0.44	1.25 \pm 0.12
胸腺	3.88 \pm 0.36	0.314 \pm 0.086	n.d.	n.d.
肺	5.57 \pm 0.55	0.464 \pm 0.096	0.191 \pm 0.012	n.d.
心臓	4.96 \pm 0.48	0.314 \pm 0.056	0.263 \pm 0.014	0.054 \pm 0.027
皮膚(無色部位)	2.85 \pm 0.24	0.330 \pm 0.022	0.445 \pm 0.074	0.178 \pm 0.021
皮膚(有色部位)	2.98 \pm 0.40	0.412 \pm 0.042	0.396 \pm 0.099	0.128 \pm 0.032
骨格筋(大腿部)	4.12 \pm 0.55	0.298 \pm 0.076	0.253 \pm 0.014	0.096 \pm 0.005
坐骨神経	3.40 \pm 0.23	0.211 \pm 0.046	0.090 \pm 0.050	n.d.
膵臓	6.65 \pm 0.70	0.385 \pm 0.085	0.230 \pm 0.042	n.d.
脾臓	3.95 \pm 0.63	0.325 \pm 0.074	0.182 \pm 0.015	n.d.
骨髄	2.51 \pm 0.30	n.d.	n.d.	n.d.

VII. 薬物動態に関する項目

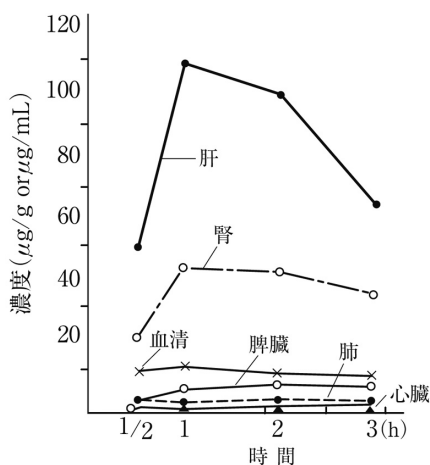
組織	μg ラベプラゾールナトリウム eq./g or mL			
	30分	24時間	7日	28日
肝臓	50.3±2.1	2.26±0.50	1.03±0.05	0.156±0.003
腎臓(皮質)	25.7±3.3	0.978±0.209	0.461±0.035	n.d.
腎臓(髄質)	33.2±2.9	0.612±0.112	0.250±0.021	n.d.
副腎	5.89±0.52	0.519±0.096	0.255±0.031	n.d.
前立腺	6.25±0.83	0.684±0.193	0.363±0.065	n.d.
膀胱	25.1±16.1	0.719±0.075	0.182±0.092	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.
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。 (25)



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

VII. 薬物動態に関する項目

メトロニダゾール：

〈参考〉

1) マウス (albino 系)

^{14}C -標識メトロニダゾールを静注及び経口投与し、その体内分布をみた。 (19)

①Autoradiogram

静脈内投与 20 分後、肝臓、胃、膀胱、腎臓に血中よりも高放射活性がみられた。時間の経過と共に組織の全放射活性の減少が起こり、24 時間では肝臓、唾液腺、消化器、腎臓において血中よりも高濃度にみられたが、72 時間後には肝臓のみにみられた。脳のある部分では、血中よりも高い放射活性を示した。

経口投与では、胃、腸管により高い活性がみられたほかは静脈内投与の場合と有意な差がなかった。

②Radioassay

臓器を摘出して放射活性を測定した。

肝臓、唾液腺、消化管、腎臓における活性が血液中よりも高く、少なくとも注射後 24 時間の間は組織に留まっていることを示す。

2) ラット

胃ゾンテにより 50mg/kg 1 回強制投与し bioassay により測定した。投与後 3 時間値は腎臓>肝臓>血清>唾液腺>脳の順であり、6~12 時間値もこの傾向を認めた。しかし、12 時間後にはいずれの臓器にも低値であった。 (26)

5. 代謝

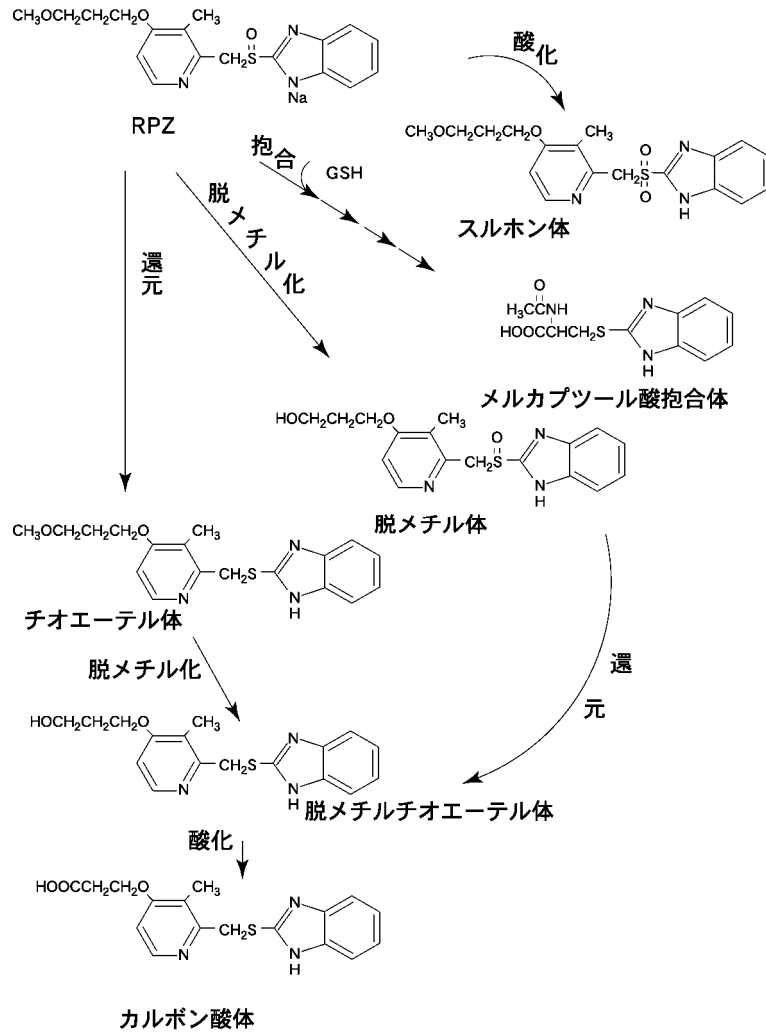
(1) 代謝部位及び代謝経路

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経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。

VII. 薬物動態に関する項目



アモキシシリン水和物：該当資料なし

メトロニダゾール：

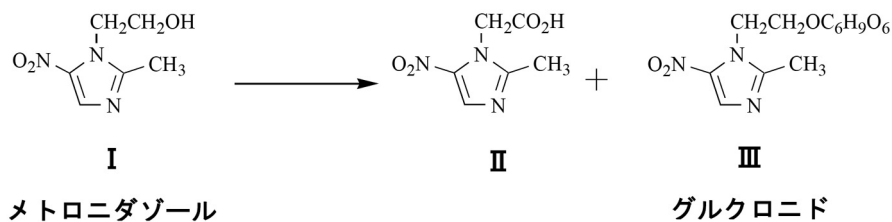
1) 代謝部位：肝臓

(27)

2) 代謝経路（海外データ）

尿中に排泄されたニトロ基を含む代謝物中、未変化のメトロニダゾール及びそのグルクロン酸抱合体が 30~40%を占め、1-(2-ヒドロキシエチル)-2-ヒドロキシメチル-5-ニトロイミダゾール（側鎖の酸化物）及びそのグルクロン酸抱合体が主代謝物で 40~50%を占めた。また、ヒトとイヌを用いたメトロニダゾールの代謝に関する研究では、以下に示すような、同一の代謝パターンを示した。

(27, 28)



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ラベプラゾールナトリウム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ラベプラゾールナトリウムは血中濃度に影響を与えないことが報告されている。（29～32）

②胃酸分泌抑制作用に与える CYP2C19 genotype の影響の検討

ラベプラゾールナトリウム投与時の胃内 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。ラベプラゾールナトリウム 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。（33）

アモキシシリン水和物：該当資料なし

メトロニダゾール：該当資料なし

(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

メトロニダゾール：該当資料なし

(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、メルカプツ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。

VII. 薬物動態に関する項目

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。 (25)

メトロニダゾール：該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

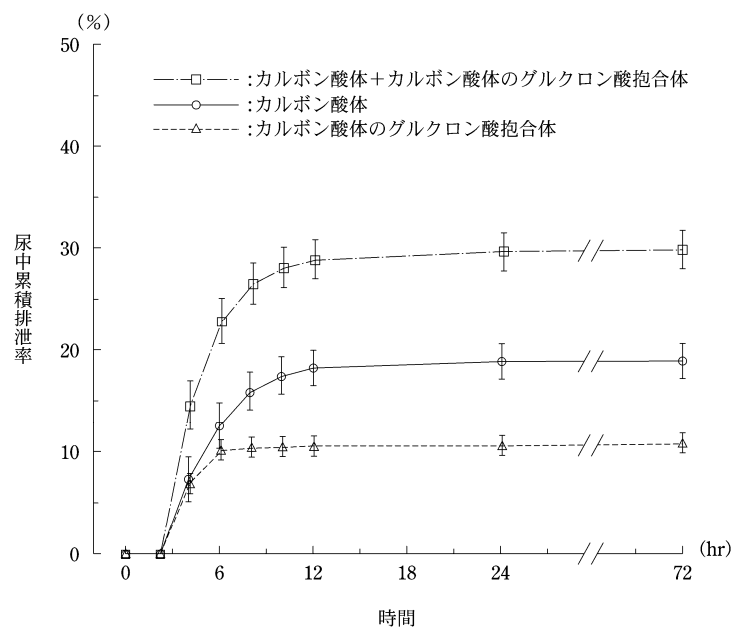
ラベプラゾールナトリウム：

(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^{注)} 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。(⑧, ⑭)

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%

注) ラベファイナップックに含まれるのはカプセル剤ではなく錠剤である。

メトロニダゾール：

- (1) 排泄部位及び経路
主に腎臓

- (2) 排泄率
- (3) 排泄速度

1) 単回投与

健康婦人 3 例にメトロニダゾール内服錠 250 mg を単回経口投与したとき、48 時間までの尿中排泄率は、生物学的測定法では 9.2%、化学的定量法では 30.6%であった。(⑩)

2) 反復投与

健康婦人 7 例にメトロニダゾール内服錠 250 mg を空腹時内服させ、以後 12 時間ごとに 7 日間投与した。化学的定量法により、尿中濃度を投与期間中及び投与終了後 2 日間、計 9 日間にわたり連続測定した。その結果、尿中にはよく移行するが、その排泄は遷延型であった。

第 1 日 (0~ 6 時間) 30.2 mg

第 1 日 (6~12 時間) 27.9 mg

第 6 日 (0~12 時間) 126.7 mg

第 7 日 (12~24 時間) 128.5 mg

すなわち、0~6 時間値と 6~12 時間値が等しく、尿中排泄と血中濃度との推移は平行しないといえる。第 5 日までは血中濃度上昇に応じ尿中排泄量も増加し、第 6、7 日には一定となった。

(⑪)

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。 (29)

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	10			
透析時投与		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（Ccr≥80mL/min）5 例、腎不全患者（Ccr<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。 (35)

〈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（Ccr<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。 (36)

メトロニダゾール：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、サワシリン及びフラジール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を投与中の患者
〔「VIII.-7. 相互作用」の項参照〕
3. 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。〕
4. 高度の腎障害のある患者
〔アモキシシリン水和物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。〕
5. 脳、脊髄に器質的疾患のある患者(脳膿瘍の患者を除く)
〔メトロニダゾールで中枢神経系症状があらわれることがある。〕
6. 妊娠3ヵ月以内の婦人
〔「VIII.-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

(解説)

- (1) 本剤に対し、ショック、湿疹、痒痒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) 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。
(37～40)
- (4) ラベプラゾールナトリウム、フラジールでは、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、フラジールに加え、アモキシシリン水和物を同時服用することから、本項目を設定した。
- (5) 2012年8月のフラジールの効能・効果等の追加承認(脳膿瘍)に伴い、脳、脊髄に器質的疾患のある患者に関しては海外添付文書(米、英、独、仏)では禁忌に設定されていないものの、国内外の副作用報告には脳、脊髄に器質的疾患のある患者での重篤な中枢神経系副作用の集積もあり、死亡例や後遺症の残る症例も認められていることから、脳、脊髄に器質的疾患のある患者のうち脳膿瘍の患者を除き、引き続き禁忌として注意を喚起した。なお、追加承認された脳膿瘍は、死亡や神経学的後遺症を生じるおそれのある重篤な疾患であり、メトロニダゾールによる治療の必要性が高いと考えられることから、中枢神経障害の発現に注意した上でメトロニダゾール投与が可能となるよう、脳膿瘍の患者を「慎重投与」の項に設定した。また、中枢神経障害に関する注意喚起を強化するために、「重要な基本的注意」の項に中枢神経障害に関する注意を追記した。
「VIII.-5. 慎重投与内容とその理由 フラジール (2)」及び「VIII.-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 フラジール (2)」参照
- (6) 胎児への影響は不明だが、胎盤関門を通過し胎児へ移行することが報告されている。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

【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

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。

パリエット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	パリエットの処置	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
掻痒感	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。(㊟)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

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 [「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。

フラジール：

- (1) 血液疾患のある患者 [白血球減少、好中球減少があらわれることがある。]
- (2) 脳膿瘍の患者 [中枢神経系症状があらわれることがある。]
- (3) 肝機能障害のある患者 [血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。]
- (4) コケイン症候群の患者 [コケイン症候群の患者で重度の肝毒性又は急性肝不全が発現し死亡に至ることがある。]

(解説)

- (1) 2012年8月のフラジールの効能・効果等の追加承認に伴い、従来禁忌とされていた患者への投与を必要とする場合があることから、禁忌の項の見直しを行った。血液疾患のある患者に関しては、海外添付文書(米、英、独、仏)では禁忌に設定されておらず、国内外の副作用報告や海外文献等の情報においても、血液疾患のある患者での血液関連副作用の発現症例は認められなかった。以上の確認結果に基づき、血液疾患のある患者については、白血球減少、好中球減少の発現に注意した上でメトロニダゾールの投与が可能となるよう、「慎重投与」に設定した。また、白血球減少、好中球減少に関する注意喚起を強化するために、「重要な基本的注意」の項に白血球減少、好中球減少に関する注意を追記した。
- (2) 「VIII.-2. 禁忌内容とその理由 5.」参照
- (3) メトロニダゾール注射液の添付文書での公表文献^(注)に基づく「慎重投与」の記載状況を踏まえ、同一成分で投与経路が異なるフラジールの「慎重投与」の項にも肝機能障害のある患者を追記した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- (4) 海外において、コケイン症候群の患者へのメトロニダゾール投与に関連した重篤な肝障害の発現症例があり、死亡に至った症例もあることから、欧米のメトロニダゾール含有製剤の添付文書にコケイン症候群の患者への注意喚起について追記された。国内においても、同様に、メトロニダゾール含有製剤に共通の注意喚起として、コケイン症候群の患者を追記した。

注) 〈参考〉

Muscara, M. N. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 40, 477 (1995) (文献請求番号 : PRT-1378)

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、アモキシシリン水和物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。

フラジール :

- (1) 白血球減少、好中球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど、患者の状態を十分に観察すること。
- (2) 中枢神経障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、ふらつき、歩行障害、意識障害、構語障害、四肢のしびれ等の初期症状の発現に注意すること。また、これらの初期症状があらわれ、メトロニダゾールによる脳症が疑われた場合には、メトロニダゾールの投与を中止すること。
- (3) 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を実施するなど、患者の状態を十分に観察すること。

(解説)

(1) : 「VIII.-5. 慎重投与内容とその理由 (1)」 参照

(2) : 「VIII.-2. 禁忌内容とその理由 5.」 参照

(3) : 「VIII.-8. 副作用(2)」 参照

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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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

フラジール：該当しない

(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、一時的にラベプラゾールナトリウム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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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。(41)

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ン(0.25mg)単独投与及びラベプラゾールナトリウム(20mg)とジゴキシンとの併用投与での血清中ジゴキシン濃度を測定した。

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ン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)
ジゴキシン単独	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・ ジゴキシン併用	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)

メチルジゴキシンにおいてもジゴキシン同様、ラベプラゾールナトリウムと併用した場合、メチルジゴキシン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。(42)

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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。
プロベネシド	アモキシシリン水和物の血中濃度を増加させる。	アモキシシリン水和物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。

フラジール：

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
アルコール	腹部の痙痛、嘔吐、潮紅があらわれることがあるので、投与期間中は飲酒を避けること。	メトロニダゾールはアルコールの代謝過程においてアルデヒド脱水素酵素を阻害し、血中アセトアルデヒド濃度を上昇させる。
リトナビル含有製剤（内用液）	ジスルフィラム－アルコール反応を起こすおそれがある。	リトナビル含有製剤（内用液）はエタノールを含有するのでメトロニダゾールにより血中アセトアルデヒド濃度を上昇させる。
ジスルフィラム	精神症状（錯乱等）が出現することがある。	機序は不明
ワルファリン	ワルファリンの抗凝血作用を増強し、出血等があらわれることがある。	メトロニダゾールはワルファリンの代謝を阻害し、その血中濃度を上昇させる。
リチウム	リチウムの血中濃度が上昇し、リチウム中毒があらわれることがある。	不明

(解説)

〈参考〉

Alexander, I. : Br. J. Clin. Pract., 39, 292 (1985) (アルコール、文献請求番号：PRT-1259)

USP DI ; Vol. I, Drug Information for the Health Care Professional, 14th ed., 1904 (1994), The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Maryland

(アルコール、文献請求番号：PRT-1260)

Physician's Desk Reference, 50th ed., 2434, (1996) Medical Economic Company Inc., Montvale, New Jersey

(アルコール、文献請求番号：PRT-1261)

Rothstein, E. et al. : N. Engl. J. Med., 280, 1006 (1969)

(ジスルフィラム、文献請求番号：PRT-1262)

O'Reilly, R. A. et al. : N. Engl. J. Med., 295, 354 (1976) (ワルファリン、文献請求番号：PRT-1263)

Teicher, M. H. et al. : JAMA, 257, 3365 (1987)

(リチウム、文献請求番号：PRT-1252)

Ayd, F. J. et al. : Int. Drug Ther. Newsletter, 17, 13 (1982) (リチウム、文献請求番号：PRT-1253)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

フラジール (つづき)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ブスルファン	ブスルファンの作用が増強されることがある。	メトロニダゾールはブスルファンの血中濃度を上昇させることがある。
5-フルオロウラシル	5-フルオロウラシルの作用が増強される可能性がある。	メトロニダゾールは5-フルオロウラシルの血中濃度を上昇させることがある。
シクロスポリン	シクロスポリンの作用が増強される可能性がある。	メトロニダゾールはシクロスポリンの血中濃度を上昇させることがある。
フェノバルビタール	メトロニダゾールの作用が減弱する可能性がある。	フェノバルビタールはメトロニダゾールの代謝酵素を誘導し、その血中濃度を低下させることがある。

(解説)

メトロニダゾール注射液の添付文書での公表文献に基づく「相互作用」の記載状況を踏まえ、同一成分で投与経路が異なるフラジールの「相互作用－併用注意」の項にも追記した。

(参考)

Nilsson, C. et al. : Bone Marrow Transplant., 31, 429 (2003) (ブスルファン、文献請求番号 : PRT-1379)

Gulbis, A. M. et al. : Ann. Pharmacother., 45, e39 (2011) (ブスルファン、文献請求番号 : PRT-1380)

Bardakji, Z. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 18, 140 (1986)

(5-フルオロウラシル、文献請求番号 : PRT-1381)

Zylber-Katz, E. et al. : Drug Intell. Clin. Pharm., 22, 504 (1988)

(シクロスポリン、文献請求番号 : PRT-1382)

Mead, P. B. et al. : N. Engl. J. Med., 306, 1490 (1982) (フェノバルビタール、文献請求番号 : PRT-1383)

Gupte, S. : N. Engl. J. Med., 308, 529 (1983) (フェノバルビタール、文献請求番号 : PRT-1384)

8. 副作用

(1) 副作用の概要

ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの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、サワシリン及びフラジールでは、それぞれに次の副作用が認められている。

(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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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、パリエット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。

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

フラジール：

1. **末梢神経障害** 末梢神経障害（0.1%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、四肢のしびれ、異常感等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2. **中枢神経障害** 脳症、痙攣、意識障害、構語障害、錯乱、幻覚、小脳失調等の中枢神経障害（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。〔VIII.-5. 慎重投与内容とその理由〕及び「VIII.-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照
3. **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。
4. **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）** 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群（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。
5. **急性膀胱炎** 急性膀胱炎（頻度不明）があらわれることがあるので、腹痛、背部痛、悪心・嘔吐、血清アミラーゼ値の上昇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。
6. **白血球減少、好中球減少** 白血球減少、好中球減少（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。〔VIII.-5. 慎重投与内容とその理由〕及び「VIII.-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照
7. **出血性大腸炎** 出血性大腸炎（頻度不明）があらわれることがあるので、腹痛、血便、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。
8. **肝機能障害** 肝機能障害（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。コケイン症候群の患者で重度の肝毒性又は急性肝不全が発現し死亡に至ったとの報告がある。〔VIII.-5. 慎重投与内容とその理由〕及び「VIII.-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照

(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

フラジール：該当しない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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

フラジール：

- 1) トリコモナス症（腔トリコモナスによる感染症）、嫌気性菌感染症、感染性腸炎、細菌性膣症、アメーバ赤痢、ランブル鞭毛虫感染症

	5%以上又は頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹
消化器	舌苔、食欲不振、悪心、胃不快感、下痢、腹痛、味覚異常
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、総ビリルビン上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇
生殖器	<i>Candida albicans</i> の出現
その他	暗赤色尿、発熱

注) 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

- 2) ヘリコバクター・ピロリ感染症

	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹、痒痒感
血液 ^{注2)}	好塩基球増多
消化器	下痢、胸やけ、悪心、上腹部痛、味覚異常、口腔アフタ、舌炎、鼓腸、黒色便
精神神経系	うつ病、頭痛、浮動性めまい、不安定感
その他	眼精疲労、疲労、しびれ感

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2) 投与中は定期的に血液学的検査を行うことが望ましい。また、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- (5) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

- (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

該当資料なし

- (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、サワシリン及びフラジール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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

- 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

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。

その他の副作用

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

フラジール

過敏症：発疹、痒痒感

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。パリエット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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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	パリエットの処置	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 ラクタミン 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：

- (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。

フラジール：

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 胎児に対する安全性は確立していないので、特に妊娠3ヵ月以内は経口投与をしないこと。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。

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。

フラジール

胎児に対する安全性は確立していないので、有益性が危険性を上回ると判断される疾患の場合を除き、特に妊娠3ヵ月以内は経口投与をしないこと。[経口投与により胎盤関門を通過して胎児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〕]。

(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。 (43, 44)

フラジール：「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 授乳中の婦人に投与する場合は授乳を中止させること。

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、フラジール

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〕。

(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、フラジール：「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

パリエットは腸溶錠であり、服用にあたっては、嚙んだり、砕いたりせずに、のみくudasよう注意すること。

(解説)

1) パリエット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。このためパリエットには胃酸に対する安定性を確保するため、腸溶性の剤皮を施している。パリエットの服用にあたっては、嚙んだり、砕いたりせずに、飲みくudasよう患者に指導して頂く必要がある。

(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)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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及びメトロニダゾール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。

(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) 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の胃ポリープを認めたとの報告がある。
- (4) 海外における複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターによる治療において骨粗鬆症に伴う股関節骨折、手関節骨折、脊椎骨折のリスク増加が報告されている。特に、高用量及び長期間(1年以上)の治療を受けた患者で、骨折のリスクが増加した。
- (5) 海外における主に入院患者を対象とした複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターを投与した患者においてクロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染のリスク増加が報告されている。

(解説)

- (1) SD系ラットにラベプラゾールナトリウム 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、マウスにラベプラゾールナトリウムを2年間経口投与した毒性試験では認められていない。〔Ⅸ. 非臨床試験に関する項目〕の項参照
- (2) ラベプラゾールナトリウムをラットに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、ラベプラゾールナトリウムをイヌに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。〔Ⅸ. 非臨床試験に関する項目〕の項参照
- (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。

フラジール

- (1) マウスに長期経口投与した場合、肺腫瘍が、またラットでは乳房腫瘍の発生が報告されているが、ハムスターの生涯投与試験では腫瘍はみられていないとの報告がある。(45~47)
- (2) メトロニダゾールの注射剤において、メトロニダゾール 500mg の単回点滴静注直後の血液透析により、投与量の約45%が除去されたとの報告がある。(63)

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

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 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、メトロニダゾールの3剤投与試験は実施していない。

(1) 単回投与毒性試験

〈参考〉

ラベプラゾールナトリウム：

(48)

単回投与毒性 LD₅₀ (mg/kg)

動物種 投与経路	マウス		ラット		イヌ
	雄	雌	雄	雌	雄雌
経口	1,206	1,012	1,447	1,332	>2,000
静脈内	220	237	157	152	—

アモキシシリン水和物：

単回投与毒性 LD₅₀ (g/kg)

動物種	性別	腹腔内	皮下	経口
マウス	雄	6.41	>20	>25
	雌	3.59	>20	>25
ラット	雄	3.75	>8	>15
	雌	2.87	>8	>15
ウサギ	雄	—	—	>12.5
	雌	—	—	>12.5

(49)

メトロニダゾール：

急性毒性試験 (LD₅₀, mg/kg)

動物種 投与経路	経口
マウス	4300

(50)

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

(参考)

ラベプラゾールナトリウム：

① 亜急性毒性

ラットに 1、5、25、100mg/kg/日を 13 週間経口投与した結果、25mg/kg 以上で血中コレステロール及びリン脂質の増加、胸腺の萎縮、100mg/kg で血中サイロキシンの増加、甲状腺濾胞上皮の肥大等が認められ、毒性学的無影響量は 5mg/kg であった。(51)

イヌに 0.1、0.3、1、3、10、30mg/kg/日を 13 週間経口投与した結果、0.3mg/kg 以上で血中ガストリンの増加、胃の主細胞萎縮、壁細胞の変性、胃重量の増加等が認められたが、いずれもラベプラゾールナトリウムの主作用である胃酸分泌抑制に基づく変化であった。30mg/kg では胸腺重量の減少、下痢が認められ、毒性学的無影響量は 10mg/kg であった。

上記の変化は、ラットの血中サイロキシンの増加を除き 5 週間あるいは 13 週間の休薬により回復あるいは回復傾向が認められた。(52)

② 慢性毒性

ラットに 1、5、25mg/kg/日を 52 週間経口投与した結果、1mg/kg 以上で胃重量の増加、腺胃部粘膜の過形成が認められたが、いずれもラベプラゾールナトリウムの主作用に基づく変化であった。25mg/kg では、血中サイロキシンの増加、肝細胞の肥大、腎及び甲状腺重量の増加等が認められ、毒性学的無影響量は 5mg/kg であった。(53)

イヌに 0.2、1、5mg/kg を 52 週間経口投与した結果、1mg/kg 以上で血中ガストリンの増加、胃重量の増加、胃の主細胞萎縮、胃粘膜の過形成等が認められたが、いずれもラベプラゾールナトリウムの主作用に基づく変化であった。5mg/kg では、ヘマトクリット及びヘモグロビンの減少が認められ、毒性学的無影響量は 1mg/kg であった。(54)

上記の変化は、26 週間の休薬により回復あるいは回復傾向が認められた。

アモキシシリン水和物：

Wistar 系ラットに、4.0g/kg までの量を 1~6 ヶ月間経口投与した試験では、他の合成ペニシリンと同様、軟便及び盲腸の膨満、盲腸壁の菲薄化が認められたほかは、尿、血液及び病理学組織学的検査等で、特記すべき異常所見は認められていない。(55)

メトロニダゾール：

1) 亜急性毒性試験 (ラット、イヌ)

① ラット (albino 系)

メトロニダゾール 25、50 mg/kg/日を 1 ヶ月間経口投与した。体重曲線、一般状態、血液所見、肝・腎機能、組織学的所見はいずれも対照群に比較し変化は認められなかった。(56)

② イヌ

メトロニダゾール 25、50、100 mg/kg/日を 1 ヶ月間経口投与した。体重曲線、血液、病理組織学的所見はいずれも異常は認められなかった。(56)

2) 慢性毒性試験 (ラット等)

① ラット

雌雄ラットにメトロニダゾール 75、150、300 mg/kg/日を 18 週間経口投与したところ、体重増加は 300 mg/kg/日投与群に抑制がみられたが、血液所見は正常であり、組織所見では 300 mg/kg/日投与群の雄に精子形成減少があったほかはすべて正常であった。

IX. 非臨床試験に関する項目

②イヌ

メトロニダゾール 75、110、150、255 mg/kg/日を4ヵ月間経口投与した。4ヵ月間の生存例はそれぞれ4/4、1/4、0/4、0/5であり、110 mg/kg/日以上投与群の死亡例は中枢神経系症状、すなわち振戦、脱力、筋肉痙攣と著しい運動失調を示した。その他血清電解質、肝・腎機能、臓器重量、組織学的所見には異常はなかった。

③サル（アカゲザル）

雌雄（各3匹）にメトロニダゾール 75、150 mg/kg/日を1週6日間で52週間経口投与した。150 mg/kg/日投与群で2匹死亡し、死亡に先立ち衰弱、うつ状態、食欲欠乏、体重減少を来した。また、150 mg/kg/日投与群でALT（GPT）上昇、肝細胞変化が認められた。

(3) 生殖発生毒性試験

〈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。(56)

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。(43)

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。(44)

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。(57)

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。(58)

メトロニダゾール：

1) 催奇形性

雌ラット（Wistar系）にメトロニダゾール50又は100 mg/kg/日を交尾前10日間を含む40日間連続経口投与して、妊娠期間、出生児数、体重、死産率、生後1週間の死亡数を観察したが、対照群に比較して変化なく、奇形も認められなかった。(59)

雌マウス（ddN系）にメトロニダゾール100又は200 mg/kg/日を妊娠8日目から7日間経口投与して、総着床数、生児数、生児重量、胎盤重量、胎児外形異常を観察した。対照群に比較して顕著な差はなく、奇形も認められなかった。(60)

雌ウサギに交尾後第4日目又は第8日目から第15日目までメトロニダゾール100 mg/日（約33 mg/kg/日）を経口投与したが、有害な作用は認められなかった。生存児の四肢、内臓についても奇形は認められなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2) 精子形成、生殖力への作用

雄ラット（Wistar系）にメトロニダゾール 100 mg/kg/日又は 1000 mg/kg/日を 15、30、60 日間連続経口投与した後、雌ラットと 10 日間交尾させたが、生殖力阻害作用は認められなかった。
(59)

(4) その他の特殊毒性

ラベプラゾールナトリウム：

1) ラベプラゾールナトリウム単剤投与

① 抗原性

モルモットにおける抗原性試験では、感作抗原性が認められたが、惹起抗原性は認められなかった。マウスでは感作抗原性、惹起抗原性ともに認められなかった。

② 変異原性

微生物を用いた復帰突然変異試験では、弱い遺伝子突然変異誘発作用が認められたが、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験は、いずれも陰性であった。

③ がん原性

マウスに 2、20、100、200mg/kg/日、ラットに 5、15、30、60、120mg/kg/日を 2 年間経口投与した試験では、雌ラットの 5mg/kg 以上で、ラベプラゾールナトリウムの主作用に基づく血中ガストリンの持続的な上昇が原因と考えられる胃のカルチノイド腫瘍が認められた以外には、がん原性を示唆する所見は認められなかった。

アモキシシリン水和物：

抗原性

ウサギ、モルモットを用いて 30 日間連続経口投与した場合、抗体の産生は認められなかったが、非経口的に投与すると他のペニシリン系抗生剤と同様、アモキシシリン水和物特異の抗体産生が認められた。
(61)

メトロニダゾール：

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ラベファインパック

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

メトロニダゾール：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

ラベファインパック …… PTP 入り 7シート（1シート×7）

7. 容器の材質

ラベファインパック

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
アモリン	武田薬品工業

フラジール

商品名	会社名
フラジール膈錠	塩野義製薬
アズゾール錠 250mg	富士製薬工業

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 メトロニダゾール	ランピオンパック	武田薬品工業
ボノプラザンフマル酸塩 アモキシシリン水和物 メトロニダゾール	ボノピオンパック	武田薬品工業

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

製造承認年月日：2013年8月15日

承認番号：22500AMX01535000

11. 薬価基準収載年月日

2013年12月13日

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

X. 管理的事項に関する項目

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
ラベファインパック	1228939020101	6199103X1029	622289301

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 |
|--|----------|
| ①Anderson, R. F. et al. : Br. J. Cancer, 39, 705 (1979) | PRT-1241 |
| ②Sugizaki, K. et al. : Intern. Med., 51, 3103 (2012) | PRT-0974 |
| ③Jennison, R. F. et al. : J. Clin. Pathol., 14, 431 (1961) | PRT-1242 |
| ④Osato, M. S. : Curr. Pharm. Des., 6, 1545 (2000) | PRT-1067 |
| ⑤山本達男ら : 日本臨牀, 63(S-11), 376 (2005) | PRT-1068 |
| ⑥Upcroft, P. et al. : Clin. Microbiol. Rev., 14, 150 (2001) | PRT-1069 |
| ⑦大西明弘ら : G. I. Res., 1, 667 (1993) | PRT-0086 |
| ⑧松本文夫 : Chemotherapy, 21, 1336 (1973) | PRT-1256 |
| ⑨楠信男ら : Chemotherapy, 26, 311 (1978) | PRT-1056 |
| ⑩青河寛次ら : 産婦人科の世界, 23, 183 (1971) | PRT-1243 |
| ⑪青河寛次ら : 産婦人科の世界, 26, 209 (1974) | PRT-1244 |
| ⑫Setoyama, T. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 43, 37 (2005) | PRT-0468 |
| ⑬Zarowny, D. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 16, 1045 (1974) | PRT-1201 |
| ⑭Yasuda, S. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 32, 466 (1994) | PRT-0081 |
| ⑮佐藤清ら : Chemotherapy, 21, 1383 (1973) | PRT-1154 |
| ⑯Schwartz, D. E. et al. : Chemotherapy, 22, 19 (1976) | PRT-1245 |
| ⑰Populaire, P. et al. : Therapie, 26, 581 (1971) | PRT-1250 |
| ⑱真下啓明ら : Chemotherapy, 21, 1441 (1973) | PRT-1156 |
| ⑲Placidi, G. F. : Arch. Int. Pharmacodyn., 188, 168 (1970) | PRT-1176 |
| ⑳青河寛次ら : Chemotherapy, 21, 1780 (1973) | PRT-1060 |
| ㉑Gray, M. S. : J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw., 68, 723 (1961) | PRT-1065 |
| ㉒古谷博ら : Chemotherapy, 21, 1752 (1973) | PRT-1059 |
| ㉓Gray, M. S. et al. : Br. J. Vener. Dis., 37, 278 (1961) | PRT-1066 |
| ㉔Strausbaugh, L. J. : Antimicrob. Agents Chemother., 14, 899 (1978) | PRT-1159 |
| ㉕村川武雄 : Chemotherapy, 21, 1399 (1973) | PRT-1161 |
| ㉖青河寛次ら : 産婦人科の世界, 24, 1409 (1972) | PRT-1251 |
| ㉗Stambugh, J. E. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 161, 373 (1968) | PRT-1246 |
| ㉘Ings, R. M. J. et al. : Biochem. Pharmacol., 15, 515 (1966) | PRT-1247 |
| ㉙安田早苗ら : Bio Clinica, 15, 482 (2000) | PRT-0217 |
| ㉚Yasuda, S. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 58, 143 (1995) | PRT-0154 |
| ㉛Ishizaki, T. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 13(S-3), 27 (1999) | PRT-0212 |
| ㉜Humphries, T. J. et al. : Am. J. Gastroenterol., 91, 1914 (1996) | PRT-0173 |
| ㉝Horai, Y. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 15, 793 (2001) | PRT-0308 |
| ㉞古沢悌二ら : Chemotherapy, 21, 1624 (1973) | PRT-1226 |
| ㉟加地正伸 : 腎と透析, 19, 211 (1985) | PRT-1173 |
| ㊱Francke, E. L. : Clin. Pharmacol. Ther., 26, 31 (1979) | PRT-1174 |
| ㊲Patel, B. M. : Pediatrics, 40, 910 (1967) | PRT-1227 |
| ㊳Pullen, H. et al. : Lancet, 2, 1176 (1967) | PRT-1228 |
| ㊴Nazareth, I. J. : Br. Med. J., 3, 48 (1971) | PRT-1229 |
| ㊵山田政春ら : 皮膚, 23, 121 (1981) | PRT-1230 |
| ㊶Humphries, T. J. et al. : Am. J. Gastroenterol., 91, 1914 (1996) | PRT-0171 |
| ㊷Yasuda, S. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 37, 249 (1999) | PRT-0214 |
| ㊸大角勇ら : G. I. Res., 1, 615 (1993) | PRT-0014 |
| ㊹岡田文弘ら : G. I. Res., 1, 647 (1993) | PRT-0015 |

XI. 文献

- ④⑤ Rustia, M. et al. : J. Natl. Cancer Inst., 48, 721 (1972) PRT-1062
④⑥ Roe, F. J. C. et al. : Surgery, 93, 158 (1983) PRT-1063
④⑦ Rustia, M. et al. : J. Natl. Cancer Inst., 63, 863 (1979) PRT-1064
④⑧ 本岡覚ら : G. I. Res., 1, 501 (1993) PRT-0007
④⑨ 宮崎英治ら : 基礎と臨床, 7, 3040 (1973) PRT-1238
⑤⑩ Cosar, C. et al. : Ann. Inst. Pasteur., 96, 238 (1959) PRT-1254
⑤⑪ 渡辺武仁ら : G. I. Res., 1, 514 (1993) PRT-0008
⑤⑫ 野口正義ら : G. I. Res., 1, 527 (1993) PRT-0009
⑤⑬ Danks A. et al. : G. I. Res., 1, 557 (1993) PRT-0011
⑤⑭ Danks A. et al. : G. I. Res., 1, 574 (1993) PRT-0012
⑤⑮ 宮崎英治ら : 基礎と臨床, 7, 3074 (1973) PRT-1239
⑤⑯ 清水雅良ら : G. I. Res., 1, 601 (1993) PRT-0013
⑤⑰ 清水雅良ら : G. I. Res., 1, 633 (1993) PRT-0016
⑤⑱ 宮崎 英治ら : 基礎と臨床, 7, 3113 (1973) PRT-1240
⑤⑲ Ganter, P. : Gynecol. Obstet., 59, 609 (1960) PRT-1248
⑥⑰ 野原俊一 : J. Antibiot. Ser. B., 19, 163 (1966) PRT-1249
⑥⑱ 峯靖弘ら : Chemotherapy, 21, 1409 (1973) PRT-1236
⑥㉑ 社内資料 : 日本人健康成人男性を対象とした E3810 の臨床薬理試験 PRT-1342
⑥㉒ Somogyi, A. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 25, 683 (1983) PRT-1376

2. その他の参考文献

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌を目的とした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剤併用投与が不成功の場合に用いるラベプラゾールナトリウム・アモキシシリン水和物・メトロニダゾールの3剤併用に関する効能・効果等が医学薬学的に公知であることを示す資料

1) 国内のエビデンス (用法・用量内)

- Isomoto, H. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 18, 101 (2003) PRT-0340
Kawai, T. et al. : Gastroenterology, 128(4, S-2) : A-428 (2005) PRT-0545
Shirai, N. et al. : Gastroenterology, 128(4, S-2) : A-430 (2005) PRT-0546

2) 国内のエビデンス (用法・用量外)

- Murakami, K. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 17, 119 (2003) PRT-0314
宮城 剛ら : 沖縄医学会雑誌, 41, 46 (2003) PRT-0345
Kamada, T. et al. : Helicobacter, 8, 476 (2003) PRT-1134
村上和成ら : 第7回日本ヘリコバクター学会抄録集, 71 (2001) PRT-1135
信谷健太郎ら : 日本消化器病学会雑誌, 101(S), A313 (2004) PRT-1136
堀 和敏ら : 日本消化器内視鏡学会雑誌, 46(S-2), 1915 (2004) PRT-1137
植木信江ら : 日本消化器病学会雑誌, 101(S), A313 (2004) PRT-1138
白井直人ら : 臨床薬理, 35(S), S183 (2004) PRT-1139
村上和成ら : 第6回日本ヘリコバクター学会抄録集, 73 (2000) PRT-1140

3) 海外のエビデンス (一次除菌)

- Stack, W.A. et al. : Am. J. Gastroenterol., 93, 1909 (1998) PRT-0179
Wong, W.M. et al. : J. Gastroenterol. Hepatol., 20, 935 (2005) PRT-1141

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

2) 国内のエビデンス (用法・用量外)

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

3) 海外のエビデンス

- | | |
|---|----------|
| Yeh, H. Z. et al. : <i>J. Gastroenterol. Hepatol.</i> , 18 , 162 (2003) | PRT-1088 |
| Nobre-Leitão, C. et al. : <i>Am. J. Gastroenterol.</i> , 93 , 732 (1998) | PRT-1089 |
| Kim, Y. S. et al. : <i>J. Gastroenterol.</i> , 37 , 17 (2002) | PRT-1090 |
| Lévy, M. et al. : <i>J. Clin. Oncol.</i> , 23 , 5061 (2005) | PRT-1091 |
| Yi, Z. H. et al. : <i>Clin. J. Dig. Dis.</i> , 7 , 12 (2006) | PRT-1092 |
| Lee, S. K. et al. : <i>World J. Gastroenterol.</i> , 10 , 223 (2004) | PRT-1093 |
| Diz-Lois Palomares, M. T. et al. : <i>Rev. Esp. Enferm. Dig.</i> , 94 , 674 (2002) | PRT-1094 |
| Montalban, C. et al. : <i>Haematologica</i> , 86 , 609 (2001) | PRT-1095 |
| Chen, L. T. et al. : <i>J. Natl. Cancer Inst.</i> , 97 , 1345 (2005) | PRT-1096 |
| Levy, M. et al. : <i>Am. J. Gastroenterol.</i> , 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. : <i>Am. J. Gastroenterol.</i> , 100 , 1265 (2005) | PRT-1098 |
| Sato, R. et al. : <i>Arch. Intern. Med.</i> , 164 , 1904 (2004) | PRT-1099 |
| Inaba, T. et al. : <i>Eur. J. Clin. Invest.</i> , 35 , 214 (2005) | PRT-1100 |
| Asahi, A. et al. : <i>Haematologica</i> , 91 , 1436 (2006) | PRT-1101 |
| Kodama, M. et al. : <i>Helicobacter</i> , 12 , 36 (2007) | PRT-1102 |
| Ando, K. et al. : <i>Int. J. Hematol.</i> , 77 , 239 (2003) | PRT-1103 |
| Fujimura, K. et al. : <i>Int. J. Hematol.</i> , 81 , 162 (2005) | PRT-1104 |
| Hashino, S. et al. : <i>Int. J. Hematol.</i> , 77 , 188 (2003) | PRT-1105 |

XI. 文献

- 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), 214 (2006) PRT-1120
- Tashiro, J. et al. : *Dig. Endosc.*, **19**, 167 (2007) PRT-1121
- 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), 1731 (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 ed., New York, McGraw-Hill (2011) PRT-1128
- Goldman, L. et al : *Goldman's Cecil Medicine*, 24th ed., 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

XI. 文献

- 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

