

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 2018 に準拠して作成

プロトンポンプ・インヒビター エソメプラゾールマグネシウム水和物懸濁用顆粒

ネキシウム[®] 懸濁用顆粒分包 10mg 20mg
Nexium[®] Granules for Suspension処方箋医薬品^{注)}

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

剤 形	顆粒剤（腸溶性顆粒）
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	ネキシウム懸濁用顆粒分包 10mg : 1 包中エソメプラゾール 10mg を含有 ネキシウム懸濁用顆粒分包 20mg : 1 包中エソメプラゾール 20mg を含有
一般名	和名 : エソメプラゾールマグネシウム水和物 (JAN) 洋名 : Esomeprazole Magnesium Hydrate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日 : 2018 年 1 月 19 日 薬価基準収載年月日 : 2018 年 4 月 18 日 販売開始年月日 : 2018 年 4 月 18 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 : アストラゼネカ株式会社
医療情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL : 0120-189-115 医療関係者向けホームページ (MediChannel) https://med.astrazeneca.co.jp/

本 IF は 2022 年 7 月改訂（第 3 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）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医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988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IFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

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。

IF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。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・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の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等によ

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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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、その取り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いただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の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。

(2018年10月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	53
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	54
2. 製品の治療学的特性	2	10. 特定の背景を有する患者	54
3. 製品の製剤学的特性	2	11. その他	55
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	56
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	1. 警告内容とその理由	56
6. RMP の概要	3	2. 禁忌内容とその理由	56
II. 名称に関する項目	4	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	56
1. 販売名	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	56
2. 一般名	4	5. 重要な基本的注意とその理由	56
3. 構造式又は示性式	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	57
4. 分子式及び分子量	4	7. 相互作用	59
5. 化学名（命名法）又は本質	5	8. 副作用	64
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	71
III. 有効成分に関する項目	6	10. 過量投与	71
1. 物理化学的性質	6	11. 適用上の注意	72
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	12. その他の注意	72
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	IX. 非臨床試験に関する項目	75
IV. 製剤に関する項目	8	1. 薬理試験	75
1. 剤形	8	2. 毒性試験	76
2. 製剤の組成	8	X. 管理的事項に関する項目	82
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	1. 規制区分	82
4. 力価	9	2. 有効期間	82
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	3. 包装状態での貯法	82
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	4. 取扱い上の注意	82
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	5. 患者向け資材	82
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	6. 同一成分・同効薬	82
9. 溶出性	10	7. 国際誕生年月日	82
10. 容器・包装	10	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	82
11. 別途提供される資材類	10	9. 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	83
12. その他	10	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	83
V. 治療に関する項目	11	11. 再審査期間	83
1. 効能又は効果	11	12. 投薬期間制限に関する情報	83
2. 効能又は効果に関連する注意	11	13. 各種コード	83
3. 用法及び用量	14	14. 保険給付上の注意	83
4. 用法及び用量に関連する注意	17	X I. 文献	84
5. 臨床成績	18	1. 引用文献	84
VI. 薬効薬理に関する項目	39	2. その他の参考文献	87
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	39	X II. 参考資料	88
2. 薬理作用	39	1. 主な外国での発売状況	88
VII. 薬物動態に関する項目	44	2. 海外における臨床支援情報	93
1. 血中濃度の推移	44	X III. 備考	95
2. 薬物速度論的パラメータ	49	その他の関連資料	95
3. 母集団（ポピュレーション）解析	50		
4. 吸収	50		
5. 分布	50		
6. 代謝	52		
7. 排泄	53		

略語表

略語	用語の説明
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度時間曲線下面積
AUC _τ	投与間隔 (τ) における血漿中濃度時間曲線下面積
AUC _t	時間 0 から最終測定可能時点までの血漿中濃度時間曲線下面積
BUN	尿素窒素
CDAD	クロストリジウム・ディフィシル感染症関連下痢症
CK	クレアチニンキナーゼ
CL/F	見かけの全身クリアランス
CL _{int tot}	総代謝固有クリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度
C _{min}	最低血漿中濃度
C _{ss,max}	定常状態における最高血漿中濃度
CYP	シトクロム P450
ECL 細胞	腸クロム親和性細胞様細胞
ED ₅₀	50%効果濃度
EGD	上部消化管内視鏡検査
EM	extensive metaboliser
EMA	欧州医薬品庁
F ₂	第二世代 (次世代動物)
FAS	full analysis set
FDA	米国食品医薬品局
HDPE	高密度ポリエチレン
IC ₅₀	50%阻害濃度
INR	プロトロンビン時間国際標準比
ITP	特発性血小板減少性紫斑病
K _i	阻害定数
LA 分類	ロサンゼルス分類
LDA	低用量アスピリン
lx	照度 (ルクス)
MALT	mucosa associated lymphoid tissue
NSAID	非ステロイド性抗炎症薬
pKa	酸解離定数
PM	poor metabolizer
PPI	プロトンポンプインヒビター
QOLRAD	Quality Of Life in Reflux and Dyspepsia
RH	相対湿度
RMP	医薬品リスク管理計画
t _{1/2} 、T _{1/2}	消失半減期
TEN	Toxic Epidermal Necrolysis
t _{max} 、T _{max}	最高血漿中濃度到達時間
V _z /F	終末相に基づく見かけの分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エソメプラゾールは、AstraZeneca が開発した、ラセミ体であるオメプラゾールの一方の光学異性体 (*S* 体) を含有するプロトンポンプインヒビター (PPI) である。エソメプラゾールは、既存のオメプラゾールと比べて薬物動態及び薬力学作用の個体間変動が小さく、オメプラゾール以上の臨床効果を発揮する薬剤を目指して開発された。2000 年 3 月 10 日にスウェーデンで胃食道逆流症を初めとする胃酸関連疾患の効能・効果で承認されて以降、2017 年 3 月現在、世界 125 カ国以上で承認、販売されている。また、2006 年 10 月 20 日に米国でエソメプラゾールの懸濁用顆粒剤が承認されて以降、2017 年 3 月現在、世界 75 カ国以上で小児への効能・効果を取得している。

エソメプラゾール及びオメプラゾールの臨床効果は胃酸分泌抑制に起因することが確認されているため、エソメプラゾールの胃酸分泌抑制効果がオメプラゾールと同程度であれば、両剤の臨床効果も同程度であると推測される。そこで、本邦ではオメプラゾールを対照とした薬力学試験及び胃酸関連疾患の代表的疾患である逆流性食道炎治療におけるオメプラゾールとの非劣性試験を実施し、エソメプラゾールの臨床効果について同用量のオメプラゾールに対する非劣性を確認するとともに、安全性においてオメプラゾールと同程度であることを確認した。その結果、既承認のオメプラゾールが有する逆流性食道炎以外の効能・効果については新たな国内臨床試験を実施せず、オメプラゾールと同じ用法・用量で、2011 年 7 月、カプセル剤について「逆流性食道炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群及びヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 (胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃)」の承認を得るに至った。また、同時に「非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」が胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する非ステロイド性抗炎症薬継続投与患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験の結果に基づき、効能・効果として承認された。

2012 年 6 月、アジア共同第Ⅲ相比較試験成績に基づき、「低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」の効能・効果が追加承認された。

2013 年 2 月、「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」の効能・効果が追加承認された。

また、2018 年 1 月、日本人小児患者を対象とした第 I/Ⅲ相臨床試験の成績に基づき、「胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群」における 1 歳以上の幼児及び小児の用法・用量が追加承認された。

懸濁用顆粒剤については、カプセル剤や錠剤の服用が難しい低年齢児や嚥下困難な患者等に対して服用し易い剤形として開発され、2018 年 1 月、日本人健康被験者を対象とした国内第 I 相臨床薬理試験 (生物学的同等性試験) の成績に基づき、カプセル剤と同じ効能・効果で製造販売承認を追加取得した。

2. 製品の治療学的特性

- 強酸性領域である胃壁細胞の分泌細管腔に集積し、酸により活性体となりプロトンポンプと不可逆的に結合することで胃酸分泌を抑制する。（「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」参照）
- 逆流性食道炎（成人）の内視鏡的治癒において、オメプラゾールに対する非劣性が検証された。また症状持続消失効果が示された。（「V. 5. (4)検証的試験」参照）
- 逆流性食道炎（成人）の維持療法において優れた内視鏡的再発抑制効果が示された。（「V. 5. (4)検証的試験」参照）
- 低用量アスピリン又は非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制（成人）に対する優れた潰瘍再発抑制効果が示された。（「V. 5. (4)検証的試験」参照）
- 1歳以上の幼児及び小児に対する上部消化器症状持続消失効果が示された。（「V. 5. (4)検証的試験」参照）
- 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、汎血球減少症、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全、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）、間質性肺炎、間質性腎炎、急性腎障害、横紋筋融解症、低ナトリウム血症、錯乱状態、視力障害があらわれることがある。（「VIII. 8. 副作用」参照）

3. 製品の製剤学的特性

- ラセミ体であるオメプラゾールの一方の光学異性体（S体）を含有し、オメプラゾールと比べて薬物動態及び薬力学作用の個体間変動が小さくなるよう開発された単一光学異性体の PPI である。（「I. 1. 開発の経緯」参照）
- 日本初のプロトンポンプインヒビターの懸濁用顆粒剤である。カプセル剤や錠剤の服用が難しい低年齢児や嚥下困難な患者等に対して服用し易い剤形として開発された。（「I. 1. 開発の経緯」参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
医薬品リスク管理計画（RMP）	（「I. 6. RMP の概要」参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2022年7月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I. 6. RMP の概要」参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少 ・ショック、アナフィラキシー ・肝障害（劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全） ・中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）及び多形紅斑を含む重症皮膚障害 ・間質性腎炎 ・間質性肺炎 ・横紋筋融解症 ・低ナトリウム血症 ・錯乱状態 	<ul style="list-style-type: none"> ・溶血性貧血 ・視力障害 ・急性腎障害 ・骨折 ・クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染 ・肺炎 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・使用実態下における小児での有効性 		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・小児に対する特定使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要 <ul style="list-style-type: none"> ・小児に対する特定使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起
追加のリスク最小化活動 <p>該当なし</p>

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ネキシウム®懸濁用顆粒分包 10mg

ネキシウム®懸濁用顆粒分包 20mg

(2) 洋名

Nexium® Granules for Suspension 10mg (single-dose package)

Nexium® Granules for Suspension 20mg (single-dose package)

(3) 名称の由来

Next Millennium に由来する

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

エソメプラゾールマグネシウム水和物 (JAN)

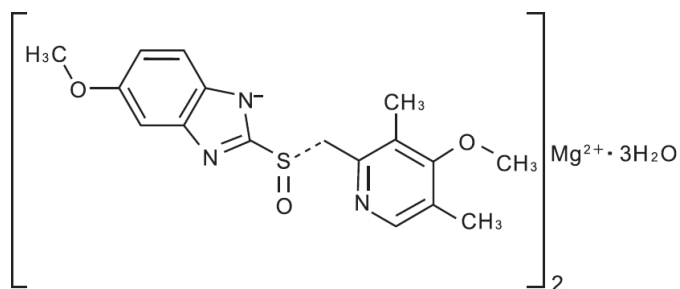
(2) 洋名 (命名法)

Esomeprazole Magnesium Hydrate (JAN)、esomeprazole (INN)

(3) ステム (stem)

ベンズイミダゾール誘導体の抗潰瘍剤: -prazole

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{34}H_{36}N_6O_6S_2Mg \cdot 3H_2O$

分子量: 767.17

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

H199/18 マグネシウム三水和物

H199/18 マグネシウム

D961H

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

性状：エソメプラゾールマグネシウム水和物は白色又は僅かに着色した粉末である。

(2) 溶解性

溶媒	エソメプラゾールマグネシウム水和物 1g を溶解するのに要する溶媒量 (mL)	日本薬局方の溶解性の表現
メタノール	70mL	やや溶けにくい
エタノール	170mL	溶けにくい
水	700mL	溶けにくい

(3) 吸湿性

90%RH で水蒸気吸着を測定した結果、ロット間で 0.3～3%の変動はあるが、本薬に吸湿性は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 170℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=8.8（ベンズイミダゾール）、pKa=約 4（ピリジニウムイオン）

(6) 分配係数

オメプラゾールの n-オクタノールと水の分配係数は 2.24 であった。

(7) その他の主な示性値

1) 比旋光度

$[\alpha]_D^{20} = -140.9^\circ$ (1%メタノール溶液)

2) 紫外吸収スペクトル

溶媒	極大吸収の波長	分子吸光係数
メタノール溶液	302nm	$32 \times 10^3 \text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25°C	60%RH	—	二重のポリエチレン袋及びアルミニウムラミネート袋	36 カ月	規格内	
加速試験	40°C	75%RH	—	二重のポリエチレン袋及びアルミニウムラミネート袋	6 カ月	規格内	
苛酷試験	温度及び湿度	25°C	60%RH	—	HDPE ボトル、開放	48 カ月	規格内
		30°C	60%RH	—	HDPE ボトル、開放	12 カ月	規格内
		40°C	75%RH	—	HDPE ボトル、開放	12 カ月	12 カ月において類縁物質及び溶状（吸光度）の増加が認められ、規格外となった。
	温度	50°C	—	—	HDPE ボトル、開放	12 カ月	9 カ月目より類縁物質の増加、12 カ月において溶状（吸光度）の増加が認められ、規格外となった。
	光	—	—	曝光	無包装	総照度 330 万 lx・hr 及び総近紫外放射エネルギー 250W・h/m ²	類縁物質の増加及び含量の低下が認められ、規格外となった。 1)

1) 類縁物質、定量法のみを実施

HDPE：高密度ポリエチレン

試験項目：類縁物質、溶状（吸光度）、定量法

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日局 赤外吸収スペクトル測定法（参照スペクトルに一致）

定量法：日局 液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

腸溶性顆粒剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ネキシウム懸濁用顆粒分包 10mg	ネキシウム懸濁用顆粒分包 20mg
色、剤形	白色～うすい黄色の顆粒剤。 褐色の顆粒を認めることがある。 (腸溶性顆粒 (分包))	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ネキシウム懸濁用顆粒分包 10mg	ネキシウム懸濁用顆粒分包 20mg
有効成分	1包中 エソメプラゾール 10mg (エソメプラゾールマグネシウム 水和物として 11.1mg)	1包中 エソメプラゾール 20mg (エソメプラゾールマグネシウム 水和物として 22.3mg)
添加剤	モノステアリン酸グリセリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、メタクリル酸コポリマーLD、ポリソルベート 80、白糖・デンプン球状顆粒、タルク、クエン酸トリエチル、無水クエン酸、クロスポビドン、ブドウ糖、キサンタンガム、黄色三二酸化鉄	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

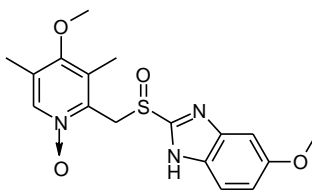
該当しない

4. カ価

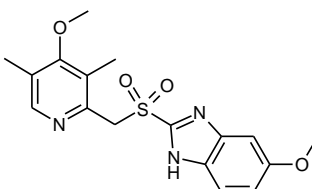
該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

H 153/73



H 168/66



6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25°C	60%RH	—	アルミニウム袋	36 カ月	規格内
加速試験	40°C	75%RH	—	アルミニウム袋	6 カ月	規格内

試験項目：性状（外観）、類縁物質、溶出性、エナンチオマー、微生物限度試験、定量法

7. 調製法及び溶解後の安定性

ネキシウム懸濁用顆粒分包 1 包を約 15mL の水に懸濁し、30 分間放置して使用時の安定性について検討を行ったところ、類縁物質及び溶出性に変化は認められなかった。

（「VIII. 11. 適用上の注意」参照）

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

試験液に 0.1mol/L 塩酸溶液 300mL を用い、日局 溶出試験法パドル法により毎分 100 回転で 2 時間攪拌後、0.086mol/L リン酸水素二ナトリウム溶液 700mL を加えて試験を行うとき、30 分後の Q 値は 75%である。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

チャイルドプルーフ包装 (「XIII.備考 その他の関連資料」参照)

(2) 包装

〈ネキシウム懸濁用顆粒分包 10mg〉

10mg [28 包 (SP)]

〈ネキシウム懸濁用顆粒分包 20mg〉

20mg [28 包 (SP)]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

アルミニウム袋 (アルミラミネートフィルム)

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〈ネキシウム懸濁用顆粒分包 10mg〉

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

○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

〈ネキシウム懸濁用顆粒分包 20mg〉

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

○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉

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

〈解説〉

本剤の投与対象は、慢性疾患による疼痛に対し非ステロイド性抗炎症薬の継続投与を必要とし、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有している患者である。

〈低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉

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

〈解説〉

本剤の投与対象は、血栓・塞栓の形成抑制のために低用量のアスピリンの継続投与を必要とし、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有している患者である。

〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉

5.3 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。

〈解説〉

ヘリコバクター・ピロリ除菌療法の適応となる胃 MALT リンパ腫は、限局期（Lugano 国際会議分類の stage I もしくは II₁）の症例であり、進行期症例におけるヘリコバクター・ピロリ除菌療法の有効性は確立されていないことから、記載している。なお、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療抵抗例が報告されていることや、除菌療法による長期間の寛解維持については有効性が不明確であるため、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療後も経過観察を十分に行い、必要に応じて適切な追加治療を行うこと。

5.4 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。

〈解説〉

ヘリコバクター・ピロリ除菌治療の対象が、原則として 18 歳以上の慢性特発性血小板減少性紫斑病（ITP）症例であること、及び重篤な出血のリスクが予測される場合には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療よりも対症療法が優先されることから、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が行われるよう、記載している。なお、ITP の治療にあたっては、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「血液凝固異常症に関する調査研究班」による「成人 ITP 治療ガイドライン（2004 年度）」*を参照のこと。このガイドラインでは、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療の対象を原則として 18 歳以上の血小板数が 1 万/ μ L を超える慢性 ITP 症例としており、除菌療法の副作用（皮疹、消化器症状、出血傾向の悪化等）に注意し、除菌療法を行うことが望ましいとされている。

*藤村欣吾ら：厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 平成 16 年度総括・分担研究報告書 血液凝固異常症に関する調査研究（班長 池田 康夫），2005；16-26

5.5 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。

〈解説〉

胃癌の抑制効果が検証されているのは、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃のみであることから記載している。なお、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おり、長期的な予後についての情報は不明であることから、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療後も内視鏡検査等による定期的な観察を行うこと。

5.6 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>

本剤を適正に使用するために、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡によるヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の確認が必要であることから記載している。

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こと。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈ネキシウム懸濁用顆粒分包 10mg〉

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

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。

小児

通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20kg 未満では 1 回 10mg を、体重 20kg 以上では症状に応じて 1 回 10~20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。

逆流性食道炎

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

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

小児

通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20kg 未満では 1 回 10mg を、体重 20kg 以上では症状に応じて 1 回 10~20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

非びらん性胃食道逆流症

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 10mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、4 週間までの投与とする。

小児

通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1 回 10mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、4 週間までの投与とする。

非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。

低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを用時水で懸濁して、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。

〈ネキシウム懸濁用顆粒分包 20mg〉

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

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

小児

通常、体重20kg以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて1回10～20mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

逆流性食道炎

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

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

小児

通常、体重20kg以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて1回10～20mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを用時水で懸濁して、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) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「逆流性食道炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群、非びらん性胃食道逆流症及びヘリコバクター・ピロリの除菌の補助（成人）」

本剤のラセミ体であるオメプラゾールを対照に薬力学試験及び胃酸関連疾患の代表的疾患である逆流性食道炎治療におけるオメプラゾールとの非劣性試験を実施し、エソメプラゾールの臨床効果について同用量のオメプラゾールに対する非劣性を確認するとともに、安全性においてオメプラゾールと同程度であることを確認した。その結果、逆流性食道炎はオメプラゾールと同じ用法・用量を設定した。また、既承認のオメプラゾールが有する逆流性食道炎以外の効能・効果については、新たな国内臨床試験を実施せず、オメプラゾールと同じ用法・用量を設定した。

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

欧米で承認されている本剤の用法・用量を参考に胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する非ステロイド性抗炎症薬継続投与患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験を行い、その成績に基づき 1 回 20mg1 日 1 回を設定した。

「低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制（成人）」

欧米で承認されている本剤の用法・用量を参考に胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する低用量アスピリン継続投与患者を対象としたアジア共同第Ⅲ相比較試験を行い、その成績に基づき 1 回 20mg1 日 1 回を設定した。

「1 歳以上の幼児及び小児の胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症」

欧米で承認されている本剤の小児患者における用法・用量を参考に日本人小児患者を対象とした第Ⅰ/Ⅲ相臨床試験を行い、その成績に基づき用法・用量を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈逆流性食道炎〉

7.1 1日 10mg の維持療法で再発が認められた場合は1日 20mg で再治療を行うこと。ただし、1日 20mg の維持療法で再発が認められた場合、あるいは予期せぬ体重減少、吐血、嚥下障害等の症状が認められた場合は、改めて内視鏡検査等を行い、その結果に基づいて他の適切な治療法に切り替えることを考慮すること。

〈解説〉

1日 10mg の維持療法で再発が認められた場合は 20mg での再治療を考慮することが必要である。また、治癒後の維持療法においても開始時と同様に再発の既往歴、症状の程度等を考慮して維持療法の用量を選択する必要がある。本剤のラセミ体であるオメプラゾールで逆流性食道炎の維持療法中に1日 10～20mg 投与で6カ月後には再発する患者が報告されている¹⁾。このような症例では、外科的手術を含め他の適切な治療法への切り替えも考慮する必要がある。また、長期治療中に予期しない嚥下障害、体重減少、吐血等の症状があらわれた場合には、再発もしくは重大な疾病による可能性も考えられるため、内視鏡検査等により適切な診断を行い、これに基づき適切な治療を考慮することが推奨される²⁾。

〈非びらん性胃食道逆流症〉

7.2 投与開始 2 週後を目安として効果を確認し、症状の改善傾向が認められない場合には、酸逆流以外の原因が考えられるため他の適切な治療への変更を考慮すること。

〈解説〉

胸やけ症状の発現には様々な要因が関与しており、酸逆流が原因ではない場合、本剤の投与により酸分泌を抑制しても症状の消失・改善は難しいと考えられる。したがって、治療のできるだけ早い段階で胸やけ症状の原因が酸逆流ではない患者を鑑別することは重要である。本剤のラセミ体であるオメプラゾールの臨床試験において、投与 2 週目を目安に効果を確認することが、最終的な治療効果をより正確に推測できることが確認されたため、記載している。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

試験区分	試験デザイン	目的	投与方法	対象
第 I / III 相 (日本)	非盲検、並行群間、多施設共同 (D961TC00002 試験) ³⁾	小児患者におけるエソメプラゾール経口投与の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び有効性	エソメプラゾール懸濁用顆粒剤 10mg、エソメプラゾールカプセル 10mg 又は 20mg を 1 日 1 回反復経口投与 (8 週間)	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症 ^{注)} 、逆流性食道炎又は Zollinger-Ellison 症候群を有する又は有する疑いのある 1~14 歳の小児患者 50 例
第 I 相 (日本)	単一施設、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー (D961TC00004 試験) ⁴⁾	生物学的同等性	エソメプラゾール懸濁用顆粒剤 20mg 又はエソメプラゾールカプセル 20mg を 1 日 1 回反復経口投与 (5 日間×2)	CYP2C19 の遺伝子型が homo EM である日本人健康成人男性 34 例

homo EM : homozygote extensive metaboliser

注) ネキシウムカプセル 20mg 承認外の効能・効果 (「V. 1. 効能又は効果」参照)

参考資料

試験区分	試験デザイン	目的	投与方法	対象
第 I 相 (米国)	単一施設、非盲検、無作為化 (D9614C00094 試験)	小児にエソメプラゾールを単回及び反復経口投与後の AUC	エソメプラゾールカプセル 20mg ^{注)} 又は 40mg ^{注)} を 1 日 1 回反復経口投与 (8 日間)	胃食道逆流症又は症候性胃食道逆流症を有する 12~17 歳の小児患者 28 例
第 I 相 (米国)	単一施設、非盲検、無作為化 (D9614C00099 試験)	小児にエソメプラゾールを反復経口投与後の AUC	1~5 歳児: エソメプラゾールカプセル 5mg 又は 10mg 6~11 歳児: エソメプラゾールカプセル 10mg 又は 20mg ^{注)} 1 日 1 回反復経口投与 (5 日間)	胃食道逆流症又は症候性胃食道逆流症を有する 1~11 歳の小児患者 31 例
探索的治療 (オーストラリア)	単一施設、単盲検、無作為化、並行群間 (SH-NEC-0001 試験)	乳児 ^{注)} におけるエソメプラゾールの薬物動態及び胃内の pH コントロールに対する有効性	エソメプラゾールカプセル 0.25mg/kg ^{注)} 又は 1.0mg/kg ^{注)} を 1 日 1 回反復経口投与 (7 又は 8 日間)	24 時間 pH モニタリングにより症候性胃食道逆流症の確定診断を受けた 1~24 カ月齢の外来患者である乳児 ^{注)} 50 例
探索的治療 (オーストラリア)	単一施設、非盲検 (SH-NEC-0002 試験)	早産児及び新生児 ^{注)} におけるエソメプラゾールの薬物動態及び胃 pH に対する影響	エソメプラゾールカプセル 0.5mg/kg ^{注)} を 1 日 1 回反復経口投与 (7 日間)	24 時間 pH モニタリングにより症候性胃食道逆流症の確定診断を受けた早産児及び新生児 (在胎齢 32 週以上から在胎 38 週間後 1 カ月未満の過期産まで) ^{注)} 26 例

注) 承認外の用法・用量を含む (「V. 3. 用法及び用量」参照)

試験区分	試験デザイン	目的	投与方法	対象
第Ⅲ相 (ベルギー、フランス、イタリア、米国)	多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間 (D9614C00097 試験)	小児患者に胃食道逆流症症状の改善を目的にエソメプラゾールを1日1回投与したときの安全性	8kg以上20kg未満児：エソメプラゾールカプセル5mg又は10mg 20kg以上児：エソメプラゾールカプセル10mg又は20mg ^{注)} 1日1回反復経口投与(8週間) ^{注)}	内視鏡検査により胃食道逆流症が認められた1～11歳の小児患者109例
第Ⅲ相 (フランス、イタリア、カナダ、米国)	多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間 (D9614C00098 試験)	小児患者にエソメプラゾールを1日1回投与したときの安全性及び忍容性	エソメプラゾールカプセル20mg ^{注)} 又は40mg ^{注)} を1日1回反復経口投与(8週間) ^{注)}	胃食道逆流症と診断された12～17歳の小児患者149例
第Ⅲ相 (米国、フランス、ドイツ、ポーランド)	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 (D9614C00096 試験)	乳児患者 ^{注)} にエソメプラゾールを1日1回投与したときの食道及び上部食道の胃食道逆流症徴候及び症状の改善に対する有効性	3～5kg児：エソメプラゾールカプセル2.5mg >5～7.5kg児：エソメプラゾールカプセル5mg >7.5～12kg児：エソメプラゾールカプセル10mg 1日1回反復経口投与(6週間) 対照薬：プラセボ	胃食道逆流症と疑われる又は症候性胃食道逆流症と臨床的に診断された、又は内視鏡により胃食道逆流症が確認された月齢1～11カ月の乳児 ^{注)} 80例
薬剤疫学 (英国)	英国 Health Improvement Network databaseを用いた前向き薬剤疫学試験 (D9612N00014 試験)	エソメプラゾールが最初に処方された小児患者の人口統計学的特性、薬剤使用状況、病歴及び医療制度利用状況を要約し、その他の制酸薬が最初に処方された小児患者と比較 エソメプラゾールが最初に処方された小児患者とその他の制酸薬が最初に処方された小児患者の血小板減少症、血管神経性浮腫、肺炎、胃腸炎、成長障害、痙攣/痙攣発作、学習/発達障害及び急性間質性腎炎の発現頻度を比較	エソメプラゾール、その他のプロトンポンプ阻害薬又はH2受容体拮抗薬(追跡期間：最長18ヵ月) ^{注)}	2009年10月～2012年9月の期間中にエソメプラゾール、他のプロトンポンプ阻害薬又はH2受容体拮抗薬を処方された0 ^{注)} ～18歳の患者16,077例

注) 承認外の用法・用量を含む(「V. 3. 用法及び用量」参照)

試験区分	試験デザイン	目的	投与方法	対象
薬剤疫学 (オランダ)	オランダ PHARMO Database Network を用いた前向き 薬剤疫学試験 (D9612N00016 試験)	エソメプラゾール が最初に処方され た小児患者の人口 統計学的特性、薬剤 使用状況、病歴及び 治療の特性を詳細 に記述し、他の PPI 又は H2RA が最初に 処方された小児患 者と比較	エソメプラゾール、そ の他のプロトンポン プ阻害薬又は H2 受容体 拮抗薬 (追跡期間: 最 長 18 ヶ月) ^{注)}	2008 年 9 月～2011 年 8 月の期間中にエソメ プラゾール、他のプロト ンポンプ阻害薬又は H2 受 容体拮抗薬を処方され た 0 ^{注)} ～18 歳の患者 23,470 例
第 I 相 (日本)	単一施設、非盲 検、無作為化、 2 期クロスオー バー (D961TC00001 試験)	生物学的同等性	エソメプラゾール懸濁 用顆粒剤 20mg 又はエ ソメプラゾールカプセ ル 20mg を 1 日 1 回反 復経口投与 (5 日間×2)	CYP2C19 の遺伝子型が homo EM である日本人 健康成人男性 48 例

homo EM : Homozygote extensive metaboliser

注) 承認外の用法・用量を含む (「V. 3. 用法及び用量」参照)

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験 ⁵⁾

健康成人男性 32 例を対象に、エソメプラゾール 10、20、40mg ^{注)} 又はプラセボを空腹時に単回経口投与した。重篤な有害事象例、有害事象による中止例の報告はなかった。全体的に忍容性に問題となる所見は無く、また CYP2C19 遺伝子型の extensive metabolizer (EM)、poor metabolizer (PM) のいずれにおいても忍容性に問題となる所見はなかった。

注) 承認外の用法・用量 (「V. 3. 用法及び用量」参照)

2) 反復投与試験 ⁶⁾

健康成人男性 90 例を対象に、エソメプラゾール 10、20、40mg ^{注)} 又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した。重篤な有害事象例、有害事象による中止例の報告はなかった。プラセボ群に比べてエソメプラゾール群で中等度の血清ガストリン増加がみられ、エソメプラゾール 20mg までは用量依存的だったが、40mg ^{注)} ではさらなる増加はみられなかった。エソメプラゾールはおおむね忍容性に問題となる所見は無く、異なる遺伝子型であっても安全性は類似していた。

注) 承認外の用法・用量 (「V. 3. 用法及び用量」参照)

3) 生物学的同等性 (国内第 I 相臨床試験 : D961TC00004 試験) ⁴⁾

健康成人男性 34 例にエソメプラゾール懸濁用顆粒剤 20mg あるいはエソメプラゾールカプセル 20mg を 5 日間反復経口投与し、クロスオーバー法にて胃内 pH に及ぼす影響を比較した。その結果、両製剤の胃内 pH 上昇効果は生物学的に同等であった。有害事象は認めなかった。

【懸濁用顆粒剤又はカプセル製剤を 5 日間経口投与したときの薬力学的パラメータと製剤間の比較】

	エソメプラゾール懸濁用顆粒剤 20mg (A)			エソメプラゾールカプセル 20mg (B)			比 (A/B)	
	例数	推定値	95%信頼区間	例数	推定値	95%信頼区間	推定値	90%信頼区間
pH>4 の時間率(%)	34	55.37	48.53-63.18	34	57.96	50.79-66.13	0.96	0.85-1.07
pH>3 の時間率(%)	34	70.36	64.71-76.51	34	71.60	65.85-77.85	0.98	0.92-1.05
pH の中央値	34	4.57	4.22-4.95	34	4.72	4.36-5.11	0.97	0.90-1.04

投与、投与時期、投与順序を固定効果として、投与順序によりグループ分けした被験者を変量効果とした線型混合効果モデルに基づき求めた。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 逆流性食道炎初期治療 [国内第 III 相試験 (成人) (D961HC00002 試験)] ⁷⁾

逆流性食道炎患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験 (非劣性試験) において、エソメプラゾール 20mg、40mg ^{注)} を 1 日 1 回最大 8 週間投与したときのオメプラゾール 20mg 1 日 1 回投与に対する非劣性が認められた。

項目	内容
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験 (非劣性試験)
試験対象	上部消化管内視鏡検査 (EGD) で確認された逆流性食道炎患者 572 例
主要選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 無作為割付け前 1 週間以内に実施された EGD にて、ロサンゼルス (LA) 分類のグレード A、B、C 又は D の逆流性食道炎と確定診断された患者 自己記入式疾患特異的 QOL 調査票 (QOLRAD) 及び患者日誌に回答可能な患者
主要除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 同意取得時に 20 歳未満である男性及び女性 以下の消化管の疾患又は状態を有する、あるいは有していた患者 食道狭窄、原発性食道運動障害 (びまん性食道痙攣、アカラジア)、全身性硬化症 (強皮症)、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、Zollinger-Ellison 症候群、吸収不良症候群 重大もしくは病状の不安定な疾患又は状態を有する、あるいは有していた患者 スクリーニング時の EGD 実施 14 日前から無作為割付け時までプロトンポンプインヒビター (PPI) が投与された患者 EGD 所見によりパレット食道 (パレット上皮 3cm 以上) が認められた患者又は顕著な食道の異形成のある患者 PPI へのアレルギーや過敏症等の治験薬の投与が禁忌である疾患・症状を有する患者
方法	無作為に、エソメプラゾール 20mg 群、エソメプラゾール 40mg 群 ^{注)} 、オメプラゾール 20mg 群の 3 群に割り付け、それぞれの薬剤を 1 日 1 回朝食後に最大 8 週間投与した。
主要評価項目	LA 分類に基づく投与 8 週後の逆流性食道炎の有無

項目	内容																							
副次的評価項目	<p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ LA 分類に基づく投与 4 週後の逆流性食道炎の有無 ・ 胸やけ症状等の持続的な消失までの期間（定義：治験薬投与開始日を基点として、当該症状が 7 日間連続して「なし」と判定されたときの最初の日までの日数） ・ QOLRAD を用いた健康に関連した生活の質（QOL）の評価等 <p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象等 																							
結果	<p><u>有効性</u></p> <p>< 主要評価項目 ></p> <p>投与 4 週後及び 8 週後の逆流性食道炎の治癒率を下表に示す。エソメプラゾール 20mg 群及び 40mg 群^{注)} とオメプラゾール 20mg 群との 8 週後治癒率の差の 95%信頼区間の下限は -10%以上であったことから、エソメプラゾール 20mg、40mg^{注)} のオメプラゾール 20mg に対する非劣性が示された。</p> <p style="text-align: center;">【逆流性食道炎の治癒率（FAS）】</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>エソメプラゾール 20mg</th> <th>エソメプラゾール 40mg^{注)}</th> <th>オメプラゾール 20mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">投与 4 週後</td> <td>推定値</td> <td>77.8% (147/189)</td> <td>74.2% (141/190)</td> <td>75.3% (143/190)</td> </tr> <tr> <td>95%信頼区間</td> <td>71.3~83.1%</td> <td>67.6~79.9%</td> <td>68.7~80.9%</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">投与 8 週後</td> <td>推定値</td> <td>87.3% (165/189)</td> <td>90.0% (171/190)</td> <td>87.4% (166/190)</td> </tr> <tr> <td>95%信頼区間</td> <td>81.8~91.3%</td> <td>84.9~93.5%</td> <td>81.9~91.4%</td> </tr> </tbody> </table> <p>FAS：最大の解析対象集団</p> <p>< 副次的評価項目 ></p> <p>胸やけ症状の持続的な消失までの期間（中央値）は、エソメプラゾール 20mg 1.5 日、40mg^{注)} 1.0 日、オメプラゾール 20mg 2.0 日であった。</p> <p>QOLRAD を用いて QOL を評価した結果、投与 4 週後において、いずれの投与群においても、全ての領域（感情、睡眠、飲食、身体/社会機能、活力）でスコアの改善が認められた。</p> <p><u>安全性</u></p> <p>< 副次的評価項目 ></p> <p>副作用が報告された症例は、エソメプラゾール 20mg 群 7.9% (15/189 例)、エソメプラゾール 40mg 群^{注)} 4.2% (8/190 例)、オメプラゾール 20mg 群 8.4% (16/190 例) であった。発現率が 1%以上であった副作用は、エソメプラゾール 20mg 群で下痢、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（各 1.1% [2/189 例]）、オメプラゾール 20mg 群で下痢（2.1% [4/190 例]）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1.6% [3/190 例]）であった。重篤な副作用として、オメプラゾール 20mg 群で胃腸炎が 1 例に認められた。投与中止に至った副作用はエソメプラゾール 40mg 群で 1 例（発疹）認められた。死亡例は報告されなかった。</p>			エソメプラゾール 20mg	エソメプラゾール 40mg ^{注)}	オメプラゾール 20mg	投与 4 週後	推定値	77.8% (147/189)	74.2% (141/190)	75.3% (143/190)	95%信頼区間	71.3~83.1%	67.6~79.9%	68.7~80.9%	投与 8 週後	推定値	87.3% (165/189)	90.0% (171/190)	87.4% (166/190)	95%信頼区間	81.8~91.3%	84.9~93.5%	81.9~91.4%
		エソメプラゾール 20mg	エソメプラゾール 40mg ^{注)}	オメプラゾール 20mg																				
投与 4 週後	推定値	77.8% (147/189)	74.2% (141/190)	75.3% (143/190)																				
	95%信頼区間	71.3~83.1%	67.6~79.9%	68.7~80.9%																				
投与 8 週後	推定値	87.3% (165/189)	90.0% (171/190)	87.4% (166/190)																				
	95%信頼区間	81.8~91.3%	84.9~93.5%	81.9~91.4%																				

注) 承認外の用法・用量（「V. 3. 用法及び用量」参照）

②逆流性食道炎維持療法 [国内第Ⅲ相試験 (成人) (D961HC00006 試験)]⁸⁾

逆流性食道炎の治癒患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験において、エソメプラゾール 20mg、10mg 及びオメプラゾール 10mg の 1 日 1 回 24 週間投与は高い再発抑制効果を示し、エソメプラゾール 20mg 1 日 1 回投与はオメプラゾール 10mg 1 日 1 回投与に比べて有意に優れていることが認められた。

項目	内容
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
試験対象	上部消化管内視鏡検査 (EGD) で逆流性食道炎の治癒が確認された患者 564 例
主要選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 以下のいずれかに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> － 先行する試験 (逆流性食道炎初期治療の第Ⅲ相試験) において、EGD にて逆流性食道炎の治癒が確認された患者 － 通常診療でプロトンポンプインヒビター (PPI) の投与を受け、EGD にて逆流性食道炎の治癒が確認され、以下の基準をいずれも満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常診療での PPI 投与前 2 週間以内の EGD の画像写真にて、ロサンゼルス (LA) 分類のグレード A-D の逆流性食道炎に罹患していたことが確認できる。 ・ PPI の投与期間が 12 週間以内である。ただし、通常診療での PPI 最終投与後 1 週間以内に無作為割付けを行うこと。 ・ 問診票に回答可能な患者
主要除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 同意取得時に 20 歳未満である男性及び女性 ・ 以下の消化管の疾患又は状態を有する、あるいは有していた患者 食道狭窄、原発性食道運動障害 (びまん性食道痙攣、アカラジア)、全身性硬化症 (強皮症)、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、Zollinger-Ellison 症候群、吸収不良症候群 ・ 重大もしくは病状の不安定な疾患又は状態を有する、あるいは有していた患者 ・ EGD 所見によりバレット食道 (バレット上皮 3cm 以上) が認められた患者又は顕著な食道の異形成のある患者 ・ PPI へのアレルギーや過敏症等の治験薬の投与が禁忌である疾患・症状を有する患者
方法	無作為に、エソメプラゾール 20mg 群、エソメプラゾール 10mg 群、オメプラゾール 10mg 群の 3 群に割り付け、それぞれの薬剤を 1 日 1 回朝食後に最大 24 週間投与した。
主要評価項目	LA 分類に基づく薬剤投与期間を通じての逆流性食道炎再発の有無
副次的評価項目	<p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ LA 分類に基づく投与 4 及び 12 週後までの逆流性食道炎再発の有無 ・ 投与 4、8、12、16、20 及び 24 週後の各来院日前 7 日間の重症度評価に基づく胸やけ症状等の有無 <p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象等
結果	<p>有効性</p> <p><主要評価項目></p> <p>投与 24 週後の逆流性食道炎の非再発率は、エソメプラゾール 20mg がオメプラゾール 10mg と比較して有意に高かった。エソメプラゾール 20mg とエソメプラゾール 10mg の比較では、有意差は認められなかった。</p> <p><副次的評価項目></p> <p>投与 4 週後及び 12 週後の逆流性食道炎の非再発率は、投与 24 週後と同様に、エソメプラゾール 20mg が最も高く、オメプラゾール 10mg が最も低かった。</p>

【Kaplan-Meier 法による逆流性食道炎の非再発率の推定値 (FAS)】				
		エソメプラゾール 20mg (188 例)	エソメプラゾール 10mg (188 例)	オメプラゾール 10mg (187 例)
投与 4 週後	推定値	97.8%	95.7%	91.4%
	95%信頼区間	95.7~99.9%	92.7~98.6%	87.3~95.4%
投与 12 週後	推定値	95.0%	91.1%	86.8%
	95%信頼区間	91.8~98.2%	86.9~95.3%	81.9~91.8%
投与 24 週後	再発例数	14 例	22 例	31 例
	推定値	92.0%	87.5%	82.7%
	95%信頼区間	88.0~96.0%	82.7~92.4%	77.2~88.3%
	ハザード比 [95%信頼区間]	0.62 [0.32~1.21] (エソメプラゾール 20mg vs エソメプラゾール 10mg) 0.43 [0.23~0.80] (エソメプラゾール 20mg vs オメプラゾール 10mg)		
p 値 ^{a)}	p=0.158 (エソメプラゾール 20mg vs エソメプラゾール 10mg) p=0.007 (エソメプラゾール 20mg vs オメプラゾール 10mg)			

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

結果 (続き)

【Kaplan-Meier 法による逆流性食道炎の非再発率】

At risk 数	0	4	8	12	16	20	24
エソメプラゾール 20mg	188	185	174	170	162	161	160
エソメプラゾール 10mg	188	184	168	168	154	154	154
オメプラゾール 10mg	187	185	163	161	147	147	147

投与前に胸やけ症状がなかった患者において、最終観察時に症状がみられた患者は、エソメプラゾール 20mg 群 3.4% (5/146 例)、エソメプラゾール 10mg 群 4.9% (8/164 例)、オメプラゾール 10mg 群 4.9% (8/163 例) であった。

安全性
 <副次的評価項目>
 副作用が報告された症例は、エソメプラゾール 20mg 群 10.8% (15/139 例)、エソメプラゾール 10mg 群 8.8% (11/125 例)、オメプラゾール 10mg 群 6.1% (9/147 例) であった。主な副作用は、エソメプラゾール 20mg 群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2 例 (1.4%)、エソメプラゾール 10mg 群で下痢 2 例 (1.6%)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2 例 (1.6%)、オメプラゾール 10mg 群で便秘 2 例 (1.4%)、下痢 2 例 (1.4%) であった。重篤な副作用として、エソメプラゾール 20mg 群で頻脈性不整脈が 1 例に認められた。投与中止に至った副作用は、エソメプラゾール 20mg 群で 4 例 (血中クレアチンホスホキナーゼ増加、腸炎、頻脈性不整脈、胃不快感)、エソメプラゾール 10mg 群で 5 例 (肝酵素上昇、回転性めまい、肝機能異常、鼻出血、高血圧) 認められた。死亡例は報告されなかった。

③非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制
 [国内第Ⅲ相試験（成人）（D961HC00001 試験）]⁹⁾

消化性潰瘍の既往を有する NSAID 継続服用患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験において、エソメプラゾール 20mg 1 日 1 回 24 週間投与はプラセボと比較して胃又は十二指腸潰瘍の再発抑制に有効であった。

項目	内容
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照並行群間比較試験
試験対象	胃又は十二指腸潰瘍の既往を有する非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）継続投与中の患者 343 例
主要選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 胃又は十二指腸潰瘍の既往がある患者 既往とは無作為割付け前 2 週間以内に実施された上部消化管内視鏡検査（EGD）で胃又は十二指腸潰瘍癒痕が確認された場合をさす。過去に実施された EGD 所見から潰瘍の存在を確認できれば組み入れてもよい。 治験薬投与期間中にわたり NSAID の継続投与が必要と考えられる慢性的な疾患（変形性関節症、関節リウマチ又は腰痛症等）の診断を受けている患者。なお、NSAID の継続投与とは、1 週間のうち 5 日以上、医師の服薬指導に従って NSAID を服薬していることをさす。 NSAID の投与量*及び剤型については、以下の基準を満たしていなければならない。 <ul style="list-style-type: none"> 無作為割付けから最終規定来院日まで、NSAID の投与量が一定であると考えられること。 服薬されている NSAID は経口投与であること。これに加え NSAID 経口剤及び NSAID 外用剤を追加投与することは可能である。 <p>* 鎮痛目的で使用されるアスピリンの取り扱い</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) アスピリン単独の場合、その投与量は 1000mg/日以上 2) NSAID とアスピリン併用の場合、その投与量は 325mg/日以上
主要除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 同意取得時に 20 歳未満である男性及び女性 崎田・三輪分類の活動期又は治癒期の胃又は十二指腸潰瘍を有する患者 肝硬変、急性又は慢性肝炎等の重度の肝障害がある患者 無作為割付け前 2 週間以内の臨床検査において、肝酵素（AST、ALT 又は ALP）あるいは総ビリルビン値が基準値上限の 3 倍以上の患者 慢性腎疾患を有する患者、腎機能障害を有する患者又は無作為割付け前 2 週間以内における臨床検査において、血清クレアチニン値が 2.0mg/dL を超える患者 プロトンポンプインヒビター（PPI）へのアレルギーや過敏症等の治験薬の投与が禁忌である疾患・症状を有する患者 無作為割付け前 1 週間以内に PPI あるいは H₂ 受容体拮抗剤が投与された患者
方法	無作為に、エソメプラゾール 20mg 群又はプラセボ群に割り付け、それぞれ 1 日 1 回朝食後に 24 週間投与した。
主要評価項目	薬剤投与期間を通じての胃又は十二指腸潰瘍の再発の有無
副次的評価項目	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与 4 週後及び 12 週後までの胃又は十二指腸潰瘍発症の有無 投与 4、12 及び 24 週後における改訂版 LANZA スコアによる胃粘膜病変の程度 投与 4、8、12、16、20 及び 24 週後における医師等の診断による NSAID 起因性消化器症状の有無及び重症度 <p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象等

結果	<p>有効性</p> <p><主要評価項目></p> <p>24 週後までの投与期間を通じての潰瘍非発症率は、エソメプラゾール 20mg 群の方がプラセボ群よりも有意に高かった。</p> <p><副次的評価項目></p> <p>エソメプラゾール 20mg 群の潰瘍非発症率は投与 4 週後から 24 週後まで継続して高かった。一方、プラセボ群においては、投与 4 週後から 24 週後までの間に経時的に低下した。</p>																		
	<p>【Kaplan-Meier 法による胃潰瘍・十二指腸潰瘍の非発症率の推定値 (FAS)】</p>																		
			<p>エソメプラゾール 20mg (173 例)</p>	<p>プラセボ (168 例)</p>															
	投与 4 週後	推定値	99.4%	78.8%															
		95%信頼区間	98.2~100.0%	72.6~85.0%															
	投与 12 週後	推定値	96.7%	69.4%															
		95%信頼区間	93.8~99.5%	62.3~76.6%															
	投与 24 週後	発症例数	6 例	56 例															
		推定値	96.0%	64.4%															
		95%信頼区間	92.8~99.1%	56.8~71.9%															
ハザード比 [95%信頼区間]		0.09 [0.04~0.20]																	
	p 値 ^{a)}	p<0.001																	
<p>a) Log-rank 検定、有意水準 両側 5%</p>																			
<p>【Kaplan-Meier 法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率】</p>																			
<p>At risk 数</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;">エソメプラゾール 20mg</td> <td style="width: 12.5%;">173</td> <td style="width: 12.5%;">166</td> <td style="width: 12.5%;">152</td> <td style="width: 12.5%;">147</td> <td style="width: 12.5%;">138</td> <td style="width: 12.5%;">137</td> <td style="width: 12.5%;">135</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>168</td> <td>165</td> <td>118</td> <td>117</td> <td>96</td> <td>96</td> <td>96</td> </tr> </table>			エソメプラゾール 20mg	173	166	152	147	138	137	135	プラセボ	168	165	118	117	96	96	96	
エソメプラゾール 20mg	173	166	152	147	138	137	135												
プラセボ	168	165	118	117	96	96	96												

結果 (続き)	CYP2C19 遺伝子多型別の潰瘍非発症率は、下表のとおりであり、患者全体と同様の傾向が認められた。					
	【Kaplan-Meier 法による胃潰瘍・十二指腸潰瘍の非発症率の推定値 (FAS)】					
			エソメプラゾール 20mg (173 例)		プラセボ (168 例)	
			n	推定値 (95%信頼区間)	n	推定値 (95%信頼区間)
	投与 24 週後	CYP2C19 遺伝子多型	PM	35	96.8% (90.6~100.0%)	39
		hetero EM	80	95.7% (91.0~100.0%)	74	57.2% (45.5~68.9%)
		homo EM	58	95.8% (90.2~100.0%)	54	71.2% (58.8~83.5%)
		不明	0	—	1	100.0% (100.0~100.0%)
<p><u>安全性</u> < 副次的評価項目 > 副作用が報告された症例は、エソメプラゾール 20mg 群 13.9% (24/173 例)、プラセボ群 16.1% (27/168 例) であった。発現率が 1%以上であった副作用は、エソメプラゾール 20mg 群で上腹部痛、便秘、下痢、嘔吐、肝機能異常 (各 1.2% [2/173 例])、プラセボ群で逆流性食道炎 (2.4% [4/168 例])、下痢、便秘、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、そう痒症 (各 1.2% [2/168 例]) であった。重篤な副作用として、エソメプラゾール 20mg 群で腎盂腎炎、胃癌、腰部脊柱管狭窄症が各 1 例に認められた。投与中止に至った副作用は、エソメプラゾール 20mg 群で 6 例 (紫斑、腎盂腎炎、食欲不振、動悸、胃腸炎、湿疹)、プラセボ群で 8 例 (逆流性食道炎 2 例、尿中血陽性、頭痛、末梢性浮腫、便秘、胃不快感、発疹) 認められた。死亡例は報告されなかった。</p>						

④低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

[アジア共同第Ⅲ相試験（成人）（D961PC00001 試験）]¹⁰⁾

消化性潰瘍の既往を有する低用量アスピリン（81～324mg）継続服用患者（日本人患者を含む）を対象としたアジア（日本、韓国、台湾）共同第Ⅲ相比較試験において、エソメプラゾール 20mg の 1 日 1 回最長 72 週間投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制効果が認められている。

項目	内容
試験デザイン	無作為化、二重盲検、並行群間、多施設共同、プラセボ対照、第Ⅲ相試験
試験対象	胃又は十二指腸潰瘍の既往を有する低用量アスピリン（Low dose Aspirin : LDA）継続投与中の患者 366 例
主要選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 胃又は十二指腸潰瘍の既往がある者 既往とは無作為割付け前 2 週間以内に実施された EGD で胃又は十二指腸潰瘍癒痕が確認された場合をさす。なお、無作為割付けの 2 週間前までに実施されたものであれば、同意前の検査結果であっても同意の下で使用可とする。EGD で胃又は十二指腸潰瘍の癒痕が不明瞭な場合は、過去に実施された EGD 所見から潰瘍の存在を確認できれば組み入れてもよい。 治験薬投与期間中にわたり LDA の継続投与が必要と考えられる慢性的な疾患（血栓・塞栓形成の抑制が必要な狭心症、心筋梗塞及び虚血性脳血管障害等）の診断を受けて 1 週間のうち 5 日以上、医師の服薬指導に従って LDA を服薬している者 *LDA の用量は、81～324mg/日とする。
主要除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 同意取得時に 20 歳未満である男性及び女性 胃又は十二指腸潰瘍（潰瘍癒痕を除く）を有する者 食道、胃又は十二指腸の手術の既往がある者（但し、穿孔部単純閉鎖術は除く） 重度の肝障害がある者又は無作為割付け前 2 週間以内の臨床検査において、肝酵素（AST、ALT 又は ALP）あるいは総ビリルビン値が施設基準値上限の 3 倍以上の者 重度の慢性腎疾患を有する患者、重度の腎機能障害を有する患者又は無作為割付け前 2 週間以内における臨床検査において、血清クレアチニン値が施設基準値上限の 2 倍以上の患者 プロトンポンプインヒビター（PPI）へのアレルギーや過敏症等がある者
方法	無作為に、エソメプラゾール 20mg 群又はプラセボ群に割り付け、それぞれ 1 日 1 回朝食後に最長 72 週間投与した。
主要評価項目	無作為割付けから胃又は十二指腸潰瘍の発症までの期間
副次的評価項目	<p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 無作為割付け 12、24、36、48、60 週及び 72 週後までの胃又は十二指腸潰瘍発症の有無 無作為割付け 12、24、36、48、60 週及び 72 週後における改訂版 LANZA スコアによる胃粘膜病変の程度 無作為割付け 12、24、36、48、60 週及び 72 週後における LA 分類による逆流性食道炎の有無及び重症度 各来院時における治験責任医師等の診断による消化器症状の有無及び重症度 <p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象等

結果	<p>有効性</p> <p><主要評価項目></p> <p>消化性潰瘍の既往を有する低用量アスピリン（81～324mg）継続服用患者を対象としたアジア共同第Ⅲ相比較試験（日本人患者含む）の中間解析（FAS：364例）における結果において、エソメプラゾール 20mg の 1日1回 48週間投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制効果が認められている。さらに、中間解析以降、本薬群の被験者のみ投与が継続され、エソメプラゾール 20mg を 1日1回最長 72週間投与時において、投与 72週後の非発症率は 96.4%であった。</p> <p>なお、本試験においては、本薬群、プラセボ群ともに全例ゲファルナートを併用していた。</p>																	
	<p align="center">【Kaplan-Meier 法による胃潰瘍・十二指腸潰瘍の非発症率の推定値（FAS）】</p>																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>エソメプラゾール 20mg (182例)</th> <th>プラセボ (182例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>発症例数</td> <td>2例</td> <td>22例</td> </tr> <tr> <td>投与 48 週後の非発症率^{a)} [96.65%信頼区間]</td> <td>98.3% [95.7~100%]</td> <td>81.2% [72.7~89.7%]</td> </tr> <tr> <td>ハザード比 [96.65%信頼区間]</td> <td colspan="2">0.09 [0.02~0.41]</td> </tr> <tr> <td>p 値^{b)}</td> <td colspan="2">p<0.001</td> </tr> </tbody> </table>		エソメプラゾール 20mg (182例)	プラセボ (182例)	発症例数	2例	22例	投与 48 週後の非発症率 ^{a)} [96.65%信頼区間]	98.3% [95.7~100%]	81.2% [72.7~89.7%]	ハザード比 [96.65%信頼区間]	0.09 [0.02~0.41]		p 値 ^{b)}	p<0.001			
		エソメプラゾール 20mg (182例)	プラセボ (182例)															
	発症例数	2例	22例															
	投与 48 週後の非発症率 ^{a)} [96.65%信頼区間]	98.3% [95.7~100%]	81.2% [72.7~89.7%]															
	ハザード比 [96.65%信頼区間]	0.09 [0.02~0.41]																
	p 値 ^{b)}	p<0.001																
	<p>a) Kaplan-Meier 法による推定 b) Log-rank 検定、有意水準 両側 3.35%</p>																	
	<p>【Kaplan-Meier 法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率（中間解析における結果）】</p>																	
<p>非発症率 (%)</p> <p>治験薬投与開始日から発症までの期間 (週)</p> <p>Legend: □ エソメプラゾール 20mg, ○ プラセボ</p>																		
<p>At risk 数</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>12</th> <th>24</th> <th>36</th> <th>48</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エソメプラゾール 20mg</td> <td>182</td> <td>144</td> <td>99</td> <td>50</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>182</td> <td>145</td> <td>89</td> <td>45</td> <td>16</td> </tr> </tbody> </table>		0	12	24	36	48	エソメプラゾール 20mg	182	144	99	50	19	プラセボ	182	145	89	45	16
	0	12	24	36	48													
エソメプラゾール 20mg	182	144	99	50	19													
プラセボ	182	145	89	45	16													
<p>安全性</p> <p><副次的評価項目></p> <p>最終解析時、副作用が報告された症例は、エソメプラゾール 20mg 群 14.5% (31/214例)、プラセボ群 13.6% (29/213例)であった。主な副作用は、エソメプラゾール群では、腹部膨満、下痢、胃ポリープ、びらん性胃炎、貧血（各 0.9% [2/214例]）、プラセボ群では便秘、十二指腸炎、上腹部痛（各 1.4% [3/213例]）、下痢、びらん性胃炎、胃炎、びらん性十二指腸炎（各 0.9% [2/213例]）であった。重篤な副作用として、プラセボ群でびらん性胃炎が 1例に認められた。投与中止に至った副作用として、エソメプラゾール 20mg 群でびらん性胃炎が 2例に、下痢、頭痛、蕁麻疹、発疹、血小板減少症が各 1例に認められ、プラセボ群では上腹部痛が 2例に、下痢及び消化不良、逆流性食道炎及び回転性めまい、胃食道逆流性疾患及び胃十二指腸炎、血圧上昇、肝炎、蕁麻疹、多形紅斑が各 1例に認められた。死亡例は報告されなかった。</p>																		

2) 安全性試験

①非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

[国内長期投与試験（成人）(D961HC00005 試験)]¹¹⁾

消化性潰瘍の既往を有する非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）継続服用患者を対象とした 52 週間の長期投与試験において、NSAID 併用時におけるエソメプラゾール 20mg1 日 1 回 52 週間の投与期間中、副作用が報告された症例は 130 例中 22 例（16.9%）であり、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制に有効であった。

項目	内容
試験デザイン	多施設共同、単群、オープン、長期投与試験
試験対象	胃又は十二指腸潰瘍の既往を有する非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）継続投与中の患者 130 例
主要選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 胃又は十二指腸潰瘍の既往がある患者 既往とは登録前 2 週間以内に実施された上部消化管内視鏡検査（EGD）で胃又は十二指腸潰瘍癒痕が確認された場合をさす。なお、登録の 2 週間前までに実施されたものであれば、同意前の検査結果であっても同意の下で使用可とする。EGD で胃又は十二指腸潰瘍の癒痕が不明瞭な場合は、過去に実施された EGD 所見から潰瘍の存在を確認できれば組み入れてもよい。 治験薬投与期間中にわたり NSAID の継続投与が必要と考えられる慢性的な疾患（変形性関節症、関節リウマチ又は腰痛症等）の診断を受けている患者。なお、NSAID の継続投与とは、1 週間のうち 5 日以上、医師の服薬指導に従って NSAID を服薬していることをさす。 NSAID の投与量*及び剤型については、以下の基準を満たしていること <ul style="list-style-type: none"> 登録日から最終規定来院日まで NSAID の投与量が一定であると考えられること 服薬されている NSAID は経口投与であること。これに加え NSAID 経口剤及び NSAID 外用剤を追加投与することは可能である <p>* 鎮痛目的で使用されるアスピリンの取り扱い</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) アスピリン単独使用の場合、その投与量は 1000mg/日以上 2) NSAID とアスピリン併用使用の場合、その投与量は 325mg/日以上
主要除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 同意取得時に 20 歳未満である男性及び女性 崎田・三輪分類の活動期又は治癒期の胃又は十二指腸潰瘍を有する患者 肝硬変、急性又は慢性肝炎等の重度の肝障害がある患者 登録前 2 週間以内の臨床検査において、肝酵素（AST、ALT 又は ALP）あるいは総ビリルビン値が基準値上限の 3 倍以上の患者 慢性腎疾患を有する患者、腎機能障害を有する患者又は登録前 2 週間以内における臨床検査において、血清クレアチニン値が 2.0mg/dL を超える患者 プロトンポンプインヒビター（PPI）へのアレルギーや過敏症等の治験薬の投与が禁忌である疾患・症状を有する患者 登録前 1 週間以内に PPI あるいは H₂ 受容体拮抗剤が投与された患者
方法	スクリーニング時の EGD で潰瘍癒痕が認められた被験者に、エソメプラゾール 20mg を 1 日 1 回朝食後に 52 週間経口投与した。
主要評価項目	<u>安全性</u> 有害事象、臨床検査、バイタルサイン
副次的評価項目	<u>有効性</u> <ul style="list-style-type: none"> 投与 4、12、24 及び 52 週後における胃又は十二指腸潰瘍再発の有無 投与 4、12、24 及び 52 週後における改訂版 LANZA スコアによる胃粘膜病変の程度 投与 4～52 週後の 4 週ごとにおける医師等の診断による NSAID 起因性消化器症状の有無及び重症度

結果	<p>安全性 <主要評価項目> 52週間の投与期間中、副作用が報告された症例は、130例中22例（16.9%）であった。発現率が1%以上であった副作用は、エソメプラゾール20mg群でγ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）増加、頭痛、肝機能異常、筋痙縮であった（各1.5% [2/130例]）。重篤な副作用として、丹毒及び肺炎が1例に認められた。投与中止に至った副作用として、びらん性胃炎が1例に認められた。死亡例は報告されなかった。</p> <p>有効性 <副次的評価項目> 潰瘍の非再発率は、投与4週後から投与52週後まで著しい変化なく継続して高かった（投与4週後：100.0%、投与12週後：97.6%、投与24週後：96.7%、投与52週後：95.9%）。</p>				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>52週後非発症率（Kaplan-Meier法）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エソメプラゾール20mg群（130例）</td> <td>95.9%</td> </tr> </tbody> </table>	投与群	52週後非発症率（Kaplan-Meier法）	エソメプラゾール20mg群（130例）	95.9%
	投与群	52週後非発症率（Kaplan-Meier法）			
エソメプラゾール20mg群（130例）	95.9%				
<p>【Kaplan-Meier法による胃潰瘍・十二指腸潰瘍の非再発率の推定値（FAS）】</p> <p style="text-align: center;">登録時点からの期間</p> <p style="text-align: center;">症例数 130 130 126 123 118 118 118 113 112 112 111 111 111 111</p>					

②胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群ならびに胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

国内において成人対象の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。

(5) 患者・病態別試験

①日本人小児患者における国内第 I / III 相臨床試験 (D961TC00002 試験) ³⁾

胃酸関連疾患を有する又は有する疑いのある 1~14 歳の患者 50 例を対象とした非盲検試験では、エソメプラゾール 10mg 又は 20mg を 1 日 1 回最大 8 週間投与したところ、上部消化器症状に対する本剤の有効性が認められた。

項目	内容																											
試験デザイン	多施設共同、非盲検、並行群間試験																											
試験対象	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症、逆流性食道炎、又は Zollinger-Ellison 症候群を有する又は有する疑いのある 1~14 歳の患者 50 例																											
主要選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治験に関わる手順・検査を開始する前に、代諾者により文書による同意が得られている患者 ・ 同意取得時に 1~14 歳の患者 ・ 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症、逆流性食道炎、又は Zollinger-Ellison 症候群を有する又は有すると疑われる患者 ・ 肥満指数 (BMI) が年齢別 BMI 標準曲線の 3~97 パーセンタイルである患者 ・ 代諾者等が治験責任医師等と連絡をとり、全ての治験手順を遵守できる患者 																											
主要除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重が 10kg 未満の患者 ・ 胃全摘出術の既往のある患者 ・ プロトンポンプインヒビター (PPI) へのアレルギーや過敏症のある患者 ・ 治験期間中にヘリコバクター・ピロリ除菌の必要がある患者 ・ 投与群への割付け前 14 日以内に PPI を使用した患者 <p style="text-align: right;">等</p>																											
方法	<p>エソメプラゾール懸濁用顆粒剤 10mg、エソメプラゾールカプセル 10mg 及び 20mg を割り付け、それぞれ 1 日 1 回朝食後に最大 8 週間投与した。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">群</th> <th colspan="2">対象</th> <th rowspan="2">例数</th> <th rowspan="2">投与</th> </tr> <tr> <th>年齢</th> <th>体重</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>1 歳以上</td> <td>20kg 未満</td> <td>5~10 例</td> <td>エソメプラゾール懸濁用顆粒 10 mg</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td rowspan="2">1~11 歳</td> <td rowspan="4">20kg 以上</td> <td rowspan="5">10 例</td> <td>エソメプラゾールカプセル 10 mg</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>エソメプラゾールカプセル 20 mg</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>エソメプラゾールカプセル 10 mg</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>エソメプラゾールカプセル 20 mg</td> </tr> </tbody> </table>					群	対象		例数	投与	年齢	体重	1	1 歳以上	20kg 未満	5~10 例	エソメプラゾール懸濁用顆粒 10 mg	2	1~11 歳	20kg 以上	10 例	エソメプラゾールカプセル 10 mg	3	エソメプラゾールカプセル 20 mg	4	エソメプラゾールカプセル 10 mg	5	エソメプラゾールカプセル 20 mg
群	対象		例数	投与																								
	年齢	体重																										
1	1 歳以上	20kg 未満	5~10 例	エソメプラゾール懸濁用顆粒 10 mg																								
2	1~11 歳	20kg 以上	10 例	エソメプラゾールカプセル 10 mg																								
3				エソメプラゾールカプセル 20 mg																								
4	エソメプラゾールカプセル 10 mg																											
5	エソメプラゾールカプセル 20 mg																											
主要評価項目	<p><u>安全性</u> 有害事象、臨床検査、バイタルサイン</p>																											
副次的評価項目	<p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与 1、4 及び 8 週後のベースラインとの比較における上部消化器症状 (胸やけ、呑酸、心窩部痛及び上腹部不快感) の有無及び重症度 ・ 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、及び逆流性食道炎の有無の内視鏡的評価 <p><u>薬物動態</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 5 日間以上経口投与後のエソメプラゾールの薬物動態パラメータ (AUC_{τ}、AUC_t、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F) ・ 5 日間以上経口投与後のエソメプラゾールの代謝物である 5-水酸化体及びスルホン体の薬物動態パラメータ (AUC_{τ}、AUC_t、C_{max}、t_{max} 及び $t_{1/2}$) ・ CYP2C19 遺伝子多型が薬物動態に及ぼす影響 <p><u>薬力学</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ベースライン時及び 5 日間以上経口投与後の観察期間 12 時間での胃内 pH が 4 を超える及び 3 を超える割合 (時間率) 並びに中央値 ・ CYP2C19 遺伝子多型が薬力学に及ぼす影響 																											

結果	安全性					
	＜主要評価項目＞					
	総症例数 50 例中 2 例（4.0%）の副作用が報告されている。その内訳は、第 3 群で下痢及び腹痛、第 5 群で光線過敏性反応が各 1 例（2.0%）であった。投与中止に至った副作用は第 3 群で 1 例（下痢及び腹痛）認められた。重篤な副作用及び死亡例は報告されなかった。					
	有効性					
	＜副次的評価項目＞					
	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症、逆流性食道炎、又は Zollinger-Ellison 症候群を有する又は有する疑いのある 1～14 歳の患者 50 例を対象とした非盲検試験では、体重 10kg 以上 20kg 未満（10 例 [第 1 群]）にエソメプラゾール 1 回 10mg を、20kg 以上に 1 回 10mg（1～11 歳 10 例 [第 2 群]、12～14 歳 10 例 [第 4 群]）又は 1 回 20mg（1～11 歳 10 例 [第 3 群]、12～14 歳 10 例 [第 5 群]）を 1 日 1 回最大 8 週間投与した。各投与群の上部消化器症状（胸やけ、呑酸、心窩部痛、及び上腹部不快感）は、投与前に症状を有していた患者の 40%以上の割合で消失した。また、投与前に内視鏡的評価が実施できた患者のうち病理学的所見が認められた 3 例すべてにおいて投与後に所見が消失した。					
	投与群 （投与例数）	第 1 群 （10 例）	第 2 群 （10 例）	第 3 群 （10 例）	第 4 群 （10 例）	第 5 群 （10 例）
	年齢	1 歳以上	1～11 歳		12～14 歳	
	体重	10kg 以上 20kg 未満	20kg 以上			
	投与量	10mg	10mg	20mg	10mg	20mg
	Kaplan-Meier 法による最終時点の累積持続消失率					
	胸やけ	100% (2 例)	66.7% (3 例)	100% (1 例)	50% (2 例)	75% (4 例)
	呑酸	75% (4 例)	100% (3 例)	80% (5 例)	50% (4 例)	100% (4 例)
	心窩部痛	100% (2 例)	50% (6 例)	100% (6 例)	40% (5 例)	57.1% (7 例)
上腹部不快感	100% (3 例)	66.7% (6 例)	100% (4 例)	60% (5 例)	50% (6 例)	
○ 投与前に症状を有していた例数						

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査）、製造販売後データベース調査の内容

＜使用成績調査＞

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群を対象とした使用成績調査¹²⁾

成人を対象に使用実態下における安全性及び有効性の検討を目的に使用成績調査を実施し 3,671 例を収集した。安全性解析対象症例 3,394 例中 45 例（1.3%）に副作用が認められた。3 例以上発現した副作用は、下痢 6 例（0.2%）、便秘 4 例（0.1%）及び嘔吐 3 例（0.1%）であり、いずれも非重篤な副作用であった。3 例以上発現した未知の副作用はなかった。重篤な副作用は脳梗塞及び血小板減少の各 1 例であった。副作用発現率に有意差が認められた因子は、消化性潰瘍では入院・外来、既往歴の有無、調査対象疾患（主病変）の前治療薬の有無及び本剤の投与中止の有無であり、逆流性食道炎及び非びらん性胃食道逆流症では喫煙習慣の有無、アレルギーの有無、合併症の有無、併用療法の有無、本剤の投与状況の変更の有無及び本剤の投与

中止の有無であった。

有効性解析対象症例 3,038 例において、内視鏡治癒率は胃潰瘍 82.2% (254/309 例)、十二指腸潰瘍 91.6% (98/107 例)、逆流性食道炎 78.9% (120/152 例) であった。吻合部潰瘍 2 例は治癒、Zollinger-Ellison 症候群 1 例では潰瘍が消失した。自覚症状のうち、心窩部痛の改善率は胃潰瘍 98.3% (588/598 例)、十二指腸潰瘍 97.3% (285/293 例)、吻合部潰瘍 87.5% (7/8 例) であり、胸やけの改善率は逆流性食道炎 93.2% (1,285/1,379 例)、非びらん性胃食道逆流症 89.9% (213/237 例) であった。また、添付文書の成人の用法・用量に準じた処方症例 (2,672 例) における内視鏡治癒率は胃潰瘍 81.4% (237/291 例)、十二指腸潰瘍 92.2% (95/103 例)、逆流性食道炎 78.4% (105/134 例) であり、自覚症状のうち、心窩部痛の改善率は胃潰瘍 98.2% (557/567 例)、十二指腸潰瘍 97.2% (273/281 例)、吻合部潰瘍 87.5% (7/8 例)、胸やけの改善率は逆流性食道炎 93.6% (1,167/1,247 例)、非びらん性胃食道逆流症 92.1% (105/114 例) であった。

< 特定使用成績調査 >

ヘリコバクター・ピロリ除菌療法に係る特定使用成績調査¹³⁾

成人を対象に使用実態下におけるヘリコバクター・ピロリ除菌療法における安全性及び有効性の検討を目的に特定使用成績調査を実施し 364 例を収集した。安全性解析対象症例 352 例 (一次除菌 319 例、二次除菌 33 例) 中 12 例 (3.4%) に副作用が認められた。すべて一次除菌での発現例で、二次除菌において副作用の発現はなかった。発現した副作用の内訳は下痢 7 例 (2.0%)、味覚異常 3 例 (0.9%)、肝障害、薬疹、蕁麻疹及びリウマチ性多発筋痛各 1 例 (0.3%) であり、いずれも非重篤な副作用であった。未知の副作用はリウマチ性多発筋痛 1 例 (0.3%) であった。副作用発現率に有意差が認められた因子は、飲酒習慣の有無、「3 剤併用療法」の投与状況の変更の有無及び「3 剤併用療法」の中止の有無であった。

有効性解析対象症例 316 例における 3 剤併用療法後の除菌率は全体で 81.6% (258/316 例)、一次除菌 81.4% (232/285 例)、二次除菌 83.9% (26/31 例) であった。また、添付文書の成人の用法・用量に準じた処方症例 (314 例) における除菌率は全体で 81.5% (256/314 例)、一次除菌 81.3% (230/283 例)、二次除菌 83.9% (26/31 例) であった。

再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法に関する特定使用成績調査¹⁴⁾

成人を対象に使用実態下における再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎患者に対する維持療法の安全性及び有効性の検討を目的に特定使用成績調査を実施し 631 例を収集した。安全性解析対象症例 601 例中 10 例 (1.7%) に 15 件の副作用が認められた。その内訳は上腹部痛 2 件、気管支炎、不眠症、眼瞼湿疹、腹部膨満、慢性胃炎、便秘、下痢、嘔吐、肝機能異常、薬疹、湿疹、痒疹及びそう痒症の各 1 件であり、いずれも非重篤な副作用であった。未知の副作用は気管支炎、眼瞼湿疹、慢性胃炎で、重篤な副作用はなかった。副作用発現率に有意差が認められた因子は本剤の投与中止の有無であった。

有効性解析対象症例 496 例のうち、維持療法開始後から観察期間終了時又は投与中止時まで一度でも内視鏡検査が行われた 105 例 (21.2%) における内視鏡的非再発率は 86.7% (91/105

例)であった。自覚症状の改善率は胸やけ 90.8% (317/349 例)、呑酸 91.3% (209/229 例)、心窩部痛 89.8% (168/187 例)、自覚症状の消失率は胸やけ 79.4% (277/349 例)、呑酸 83.8% (192/229 例)、心窩部痛 85.0% (159/187 例)であった。また、添付文書の成人の用法・用量に準じた処方症例 (494 例)における内視鏡的非再発率は 86.7% (91/105 例)、自覚症状の改善率は胸やけ 90.8% (316/348 例)、呑酸 91.2% (208/228 例)、心窩部痛 89.8% (167/186 例)、自覚症状の消失率は胸やけ 79.3% (276/348 例)、呑酸 83.8% (191/228 例)、心窩部痛 84.9% (158/186 例)であった。

逆流性食道炎の治療反応性に関する特定使用成績調査¹⁵⁾

成人を対象に使用実態下における逆流性食道炎患者に対する本剤の治療反応性の検討を目的に特定使用成績調査を実施し 1,590 例を収集した。安全性解析対象症例 1,367 例中 29 例 (2.1%) で 34 件の副作用が認められた。その内訳は慢性胃炎 4 例 (0.3%)、下痢 3 例 (0.2%)、軟便及び湿疹各 2 例 (0.1%) で、それ以外は各 1 例 (0.1%) であった。重篤な副作用の発現はなく、未知の副作用は慢性胃炎 4 例 (0.3%)、鼻咽頭炎、パーキンソン病、眼瞼湿疹、喘息、アレルギー性鼻炎、上気道の炎症、腸炎、胃炎、口腔内不快感、骨粗鬆症、筋緊張、筋骨格硬直、異常感の各 1 例 (0.1%) であった。

有効性解析対象症例 1,307 例のうち、最終評価時点で治療反応性が認められた患者の割合は 81.4% (1,034 例)であった。また、最終評価時点で本剤に対する患者満足度が「満足」以上であった患者の割合は 87.7% (1,110/1,266 例)であった。自覚症状の改善率は胸やけ 91.6% (1,080/1,179 例)、呑酸 88.0% (883/1,003 例)、心窩部痛 88.3% (672/761 例)であった。自覚症状の消失率は胸やけ 69.6% (820/1,179 例)、呑酸 73.0% (732/1,003 例)、心窩部痛 74.0% (563/761 例)であった。胸やけの頻度 (平均値)は、投与開始時 4.0 ± 2.2 /週であったのに対し、最終評価時では 0.6 ± 1.3 日/週であった。投与開始前と最終評価時の両時点で内視鏡検査が実施された 54 例における内視鏡治癒率は 87.5% (42/48 例)であった。

低用量アスピリン投与時の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制に関する特定使用成績調査¹⁶⁾

成人を対象に使用実態下における低用量アスピリン継続投与患者における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制に対する本剤の安全性及び有効性の検討を目的に特定使用成績調査を実施し 2,331 例を収集した。安全性解析対象症例 2,295 例中 63 例 (2.7%) に副作用が認められた。主な副作用は胃腸障害の 25 例 (1.1%) で、3 例以上収集した副作用は便秘 8 例 (0.3%)、下痢 5 例 (0.2%)、死亡 4 例 (0.2%)、貧血、腹部膨満、消化不良及びそう痒症各 3 例 (0.1%) であった。重篤な副作用は 14 例 17 件で、発現した事象は、死亡 4 例、敗血症、結腸癌、胃癌、貧血、自己免疫性甲状腺炎、脳出血、アルツハイマー型認知症、意識消失、喀血、誤嚥性肺炎、虚血性大腸炎、吐血及び自己免疫性肝炎の各 1 件であった。副作用 63 例中、3 例以上発現した未知の副作用は、死亡 4 例、貧血及び消化不良の各 3 例であり、死亡例 4 例を除くと、貧血 1 例以外は非重篤な副作用であった。死亡 4 例については、いずれも本剤との因果関係が明らかではなかった。観察時期別の副作用発現割合は、それぞれ「12 週未満」1.3% (30/2,295 例)、「12 週以上 24 週未満」0.4% (8/2,074 例)、「24 週以上 36 週未満」0.3% (6/1,977 例)、「36

週以上 52 週未満」0.3% (6/1,900 例)、「52 週以上 64 週未満」0.2% (3/1,804 例)、「64 週以上 76 週未満」0.1% (1/1,668 例)、「76 週以上 88 週未満」0.2% (4/1,609 例)、「88 週以上 104 週未満」0.4% (6/1,573 例) 及び「104 週以上」0.2% (2/1,283 例) であり、本剤の長期投与に伴う副作用発現割合の上昇傾向は認められなかった。

有効性解析対象症例 2,104 例のうち、本剤投与開始後に内視鏡検査を実施した症例は 553 例 (26.3%) であった。胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の非再発率 (Kaplan-Meier) は、12 週後 98.5%、24 週後 97.8%、36 週後 97.4%、52 週後 96.4% 及び 104 週後 92.7% であった。自覚症状の改善率は心窩部痛 89.3% (316/354 例)、食欲不振 84.3% (268/318 例)、腹部膨満感 85.4% (263/308 例)、胸やけ 91.4% (465/509 例)、悪心 91.6% (152/166 例)、嘔吐 91.9% (57/62 例) 及びげっぷ 87.2% (232/266 例)、自覚症状の消失率は心窩部痛 83.9% (297/354 例)、食欲不振 76.7% (244/318 例)、腹部膨満感 80.2% (247/308 例)、胸やけ 86.1% (438/509 例)、悪心 88.6% (147/166 例)、嘔吐 88.7% (55/62 例) 及びげっぷ 79.7% (212/266 例) であった。

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 投与時の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制に関する特定使用成績調査¹⁷⁾

成人を対象に使用実態下における NSAIDs 継続投与患者における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制に対する本剤の安全性及び有効性の検討を目的に特定使用成績調査を実施し 1,611 例を収集した。安全性解析対象症例 1,521 例中 26 例 (1.7%) に 38 件の副作用が認められた。2 例以上に発現が認められた副作用は、末梢性ニューロパチー 2 例 (0.1%)、高血圧 2 例 (0.1%)、上気道の炎症 2 例 (0.1%)、骨粗鬆症 2 例 (0.1%) であった。添付文書の使用上の注意から予測できない副作用は、感染、肺炎、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、胃癌、鉄欠乏性貧血、高脂血症、くも膜下出血、脳血腫、眼瞼紅斑、不整脈、心房細動、完全房室ブロック、急性心不全、大動脈塞栓、咳嗽、虚血性大腸炎、胃腸音異常、肋軟骨炎、胸部不快感、転倒、手首関節骨折、骨盤骨折が各 1 例、末梢性ニューロパチー、高血圧、上気道の炎症、骨粗鬆症が各 2 例であった。本剤の投与期間別の副作用発現率は、12 週未満 : 1.1% (17/1,521 例)、12 週以上 24 週未満 : 0.4% (5/1,155 例)、24 週以上 36 週未満 : 0.5% (5/1,023 例)、36 週以上 52 週未満 : 0.4% (4/949 例)、52 週以上 : 0% (0/740 例) であり、長期投与に伴う副作用発現の増加傾向は認められなかった。

有効性解析対象症例 1,303 例のうち、本剤投与開始後に内視鏡検査を実施した症例は 205 例であった。胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の非再発率 (Kaplan-Meier) は、12 週後 92.7%、24 週後 90.7%、36 週後 89.9% 及び 52 週後 89.9% であった。自覚症状の改善率は心窩部痛 93.5% (302/323 例)、食欲不振 87.6% (289/330 例)、腹部膨満感 87.8% (260/296 例)、胸やけ 93.1% (363/390 例)、悪心 92.1% (175/190 例)、嘔吐 95.5% (63/66 例)、げっぷ 86.8% (171/197 例) であった。自覚症状の消失率は、心窩部痛 90.1% (291/323 例)、食欲不振 80.6% (266/330 例)、腹部膨満感 80.7% (239/296 例)、胸やけ 89.7% (350/390 例)、悪心 90.0% (171/190 例)、嘔吐 95.5% (63/66 例)、げっぷ 82.2% (162/197 例) であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

<参考> オメプラゾール 10mg、20mg の臨床効果

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

一般臨床試験の概要は次のとおりである。また、二重盲検比較試験（胃潰瘍、十二指腸潰瘍）において本剤の有用性が認められている。

疾患名	有効率	治癒率
胃潰瘍	98.0% (388/396 例)	92.5% (359/388 例)
十二指腸潰瘍	98.3% (238/242 例)	95.7% (223/233 例)
吻合部潰瘍	100% (34/34 例)	97.1% (33/34 例)
Zollinger-Ellison 症候群	100% (4/4 例)	100% (3/3 例)

有効率は、「中等度改善以上」を集計、治癒率は「内視鏡判定」による。

2) 非びらん性胃食道逆流症

非びらん性胃食道逆流症を対象とした国内の臨床試験において、オメプラゾール 10mg を 4 週間投与したときの投与 4 週時の胸やけ完全消失率及び十分な胸やけ改善率はそれぞれ 32.3% (31/96 例)、45.8% (44/96 例) であった。

3) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

<オメプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 3 剤投与>

国内臨床試験

各薬剤の 1 回投与量	投与回数	除菌率		
		胃潰瘍	十二指腸潰瘍	合 算
オメプラゾール 20mg アモキシシリン水和物 750mg (力価) クラリスロマイシン 400mg (力価)	2 回/日	75.9% (44/58 例)	81.8% (45/55 例)	78.8% (89/113 例)

() 内は除菌例数/評価例数

感染診断：迅速ウレアーゼ試験及び培養検査で陽性と判定された場合、ヘリコバクター・ピロリ陽性と判定。
除菌判定：除菌療法後 6 週における培養検査、組織学的検査及び尿素呼気試験のすべての検査で陰性の場合、ヘリコバクター・ピロリ陰性と判定。

国内市販後臨床試験

各薬剤の 1 回投与量	投与回数	除菌率		
		胃潰瘍	十二指腸潰瘍	合 算
オメプラゾール 20mg アモキシシリン水和物 750mg (力価) クラリスロマイシン 200mg (力価)	2 回/日	86.3% (63/73 例)	75.7% (53/70 例)	81.1% (116/143 例)
オメプラゾール 20mg アモキシシリン水和物 750mg (力価) クラリスロマイシン 400mg (力価)	2 回/日	77.1% (54/70 例)	82.7% (62/75 例)	80.0% (116/145 例)

() 内は除菌例数/評価例数

感染診断：迅速ウレアーゼ試験及び培養検査で陽性と判定された場合、ヘリコバクター・ピロリ陽性と判定。
除菌判定：除菌療法後 6 週における培養検査、組織学的検査及び尿素呼気試験のすべての検査で陰性の場合、ヘリコバクター・ピロリ陰性と判定。

○ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリ除菌の補助

国内 2 文献（承認内の用法・用量 1 文献、承認外の用法・用量 1 文献）、海外 7 文献が評価され承認を受けた。

- i) Watanabe, H., et al. :J. Int. Med. Res. 2003, 31(5), 362-369
- ii) Kodama, M., et al. :J. Gastroenterol. 2012, 47(4), 394-403
- iii) Sung, JJ., et al. :Gastroenterology. 2000, 119(1), 7-14
- iv) Mazzoleni, LE., et al. :Dig. Dis. Sci. 2006, 51(1), 89-98
- v) Vakil, N., et al. :Aliment. Pharmacol. Ther. 2006, 24(1), 55-63
- vi) Koskenpato, J., et al. :Scand. J. Gastroenterol. 2002, 37(7), 778-784
- vii) Ercin, CN., et al. :Anatol. J. Clin. Investig. 2008, 2(3), 118-122
- viii) Milutinovic, AS., et al. :Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2003, 15(7), 755-766
- ix) van der Schaar, PJ., et al. :Dig. Dis. Sci. 2001, 46(9), 1833-1838

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

プロトンポンプインヒビター

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

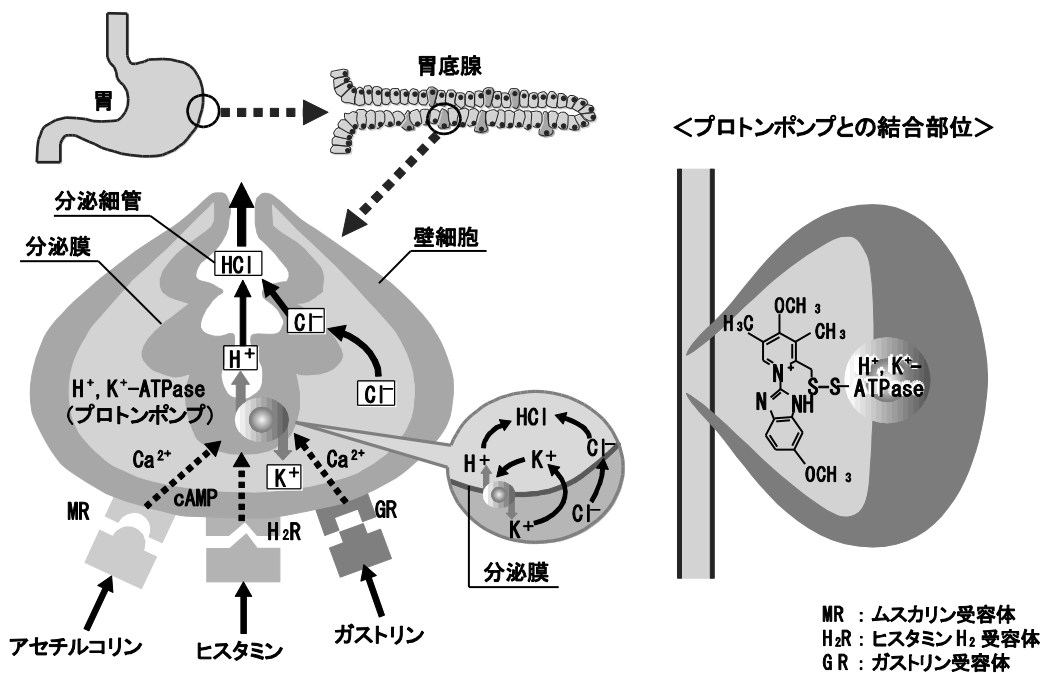
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 胃酸分泌抑制作用

胃壁細胞内においては、各種酸分泌刺激物質（ヒスタミン、アセチルコリン、ガストリン）が胃壁細胞膜上に存在するそれぞれの受容体へ結合することにより、一連の胃酸分泌反応がおこる。この反応の最終過程では、胃壁細胞内から分泌細管腔に H^+ を放出し、代わりに K^+ を取り込むプロトンポンプと呼ばれる酵素 $H^+, K^+-ATPase$ が関与している。

本剤は、強酸性領域である胃壁細胞の分泌細管腔に集積し、酸により活性体であるスルフェンアミド体に変換される。この活性体の S 部分が、プロトンポンプの SH 基と結合し (S-S 結合)、プロトンポンプの働きを阻害することによって、胃酸分泌を抑制する。



なお、本剤とプロトンポンプの SH 基との結合は不可逆結合であり、プロトンポンプのターンオーバー（分解・再合成）に合わせて、胃酸分泌は回復すると考えられている。

2) ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用の機序

ヘリコバクター・ピロリ除菌治療における本剤の役割は胃内 pH を上昇させることにより、併用されるアモキシシリン水和物、クラリスロマイシンの抗菌活性を高めることにあると考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒトでの作用

①胃内 pH に及ぼす影響

健康成人男性において、クロスオーバー法によりエソメプラゾール 20mg、40mg^{註)} 及びオメプラゾール 20mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき、24 時間中に胃内 pH が 4 以上を示す時間の割合は、それぞれ 62±14%、68±8%、59±19%であった¹⁾。

	例数	胃内 pH>4 の時間率 (%)	
		算術平均	標準偏差
エソメプラゾール 20mg	40	62.39	14.40
エソメプラゾール 40mg	37	68.49	8.09
オメプラゾール 20mg	38	58.91	18.67

注) 承認外の用法・用量 (「V. 3. 用法及び用量」参照)

健康成人男性において、クロスオーバー法によりエソメプラゾール 10mg、オメプラゾール 10mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき、24 時間中に胃内 pH が 4 以上を示す時間の割合は、それぞれ 48±23%、43±26%であった¹⁾。

	例数	胃内 pH>4 の時間率 (%)	
		算術平均	標準偏差
エソメプラゾール 10mg	42	47.50	22.55
オメプラゾール 10mg	42	42.74	26.49

小児患者 5 例において、エソメプラゾール 10mg 及び 20mg 投与により 12 時間中に胃内 pH が 4 以上を示す時間の割合は、51.2~98.3%であった²⁾。

②胃内 pH に及ぼす影響と薬物動態 [外国人のデータ]³⁾

胃食道逆流症症状を有する成人 36 例において、クロスオーバー法によりエソメプラゾール 20mg、オメプラゾール 20mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、24 時間胃内 pH モニタリング及び薬物動態の検討を行った。24 時間中に胃内 pH が 4 以上を示す時間の割合は、エソメプラゾール 20mg がオメプラゾール 20mg に比べて有意に高かった。また、エソメプラゾール 20mg の AUC はオメプラゾール 20mg に比べて有意に高かった。

	胃内 pH>4 の時間率 (95%信頼区間)	薬物動態パラメータ
		AUC (95%信頼区間)
エソメプラゾール 20mg	53.0% (46.0-60.0) †	4.18 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ (3.27-5.35) §
オメプラゾール 20mg	43.7% (36.7-50.7)	2.34 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ (1.83-3.00)

† p<0.01 vs オメプラゾール、§ p<0.0001 vs オメプラゾール (mixed-model analysis of variance)

エソメプラゾールのプロトンポンプ阻害作用は、ラセミ体であるオメプラゾールと同じであることが示されている（「VI. 2. (2) 2) ①プロトンポンプ阻害作用」参照）。

そのため、臨床においてエソメプラゾールが同用量のオメプラゾールよりも高い酸分泌抑制効果を示す理由は、エソメプラゾールの血中からの消失がオメプラゾールよりも緩やかであり、高い AUC が得られるためと考えられている。

2) 非臨床試験

①プロトンポンプ阻害作用 [*in vitro* 試験] ⁴⁾

ウサギ胃粘膜由来のプロトンポンプ (H^+ , K^+ -ATPase) に対し、エソメプラゾール、オメプラゾール、*R*-オメプラゾールは、いずれもプロトンポンプ阻害作用を有し、その作用強度は同程度であった。

薬物	IC ₅₀ 値 ($\mu\text{mol/L}$)
エソメプラゾール	3.7
オメプラゾール	5.4
<i>R</i> -オメプラゾール	4.4

平均

試験方法：

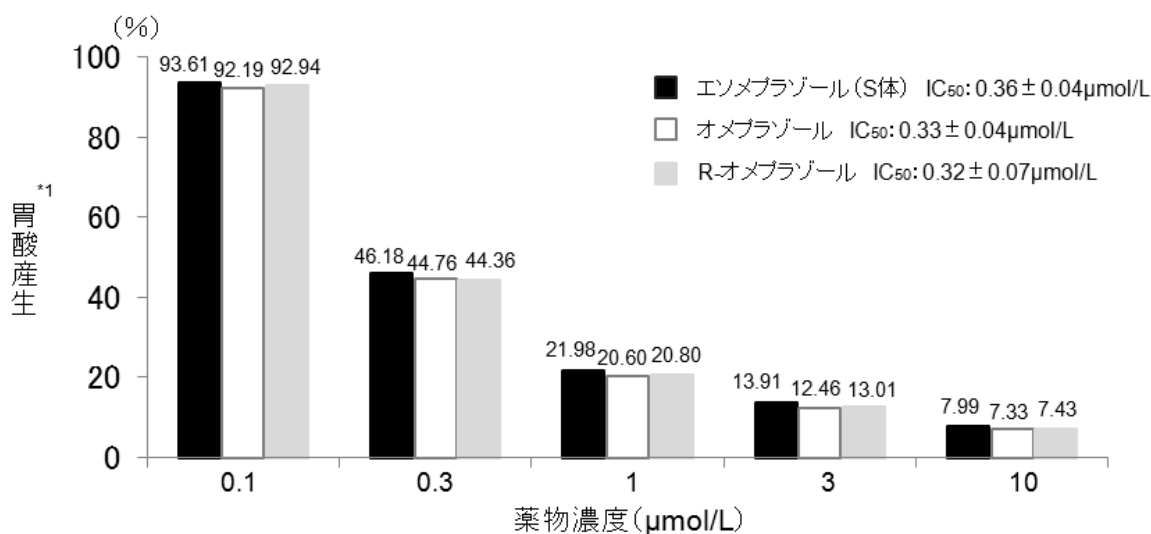
摘出ウサギ胃粘膜層より調整したプロトンポンプ (H^+ , K^+ -ATPase) とエソメプラゾール、オメプラゾール、*R*-オメプラゾールを反応液中 (pH5.7) で 15 分間反応させ、ATP (アデノシン三リン酸) の加水分解により生じた無機リン酸を定量することにより酵素活性を算出した。

②胃酸分泌抑制作用

(i) 単離ウサギ胃底腺 [*in vitro* 試験] ⁵⁾

エソメプラゾール、オメプラゾール、*R*-オメプラゾールは、単離ウサギ胃底腺におけるヒスタミン刺激胃酸産生を濃度依存的に抑制した。IC₅₀ 値 (50%阻害濃度) はそれぞれ、0.36、0.33、0.32 $\mu\text{mol/L}$ であり、同程度の胃酸産生抑制作用を示した。

【胃底腺におけるヒスタミン刺激胃酸産生に対する抑制作用】



*1: 100 μmol/L ヒスタミンによる胃酸産生を 100%として計算
各カラムに付与した数値は平均値。各薬物の IC₅₀ 値は平均 ± 標準誤差 (n=4)

試験方法:

ウサギ胃底腺標品を作成し、薬物 (エソメプラゾール、オメプラゾール、*R*-オメプラゾール、いずれもナトリウム塩)、ヒスタミン、¹⁴C-アミノピリンを添加して反応させ、胃底腺標品に取り込まれた弱塩基である ¹⁴C-アミノピリンの蓄積を酸生成の指標とした。

(ii) 胃瘻ラット⁶⁾

胃瘻ラットにおいて、エソメプラゾール、オメプラゾール、*R*-オメプラゾールは、ペントガストリン及びカルバコール刺激酸分泌に対して用量依存的な抑制作用を示した。

胃酸分泌量に対する抑制作用の効力は、*R*-オメプラゾール (ED₅₀ 値: 5.1 ± 0.1 μmol/kg) はオメプラゾール (ED₅₀ 値: 7.2 ± 0.7 μmol/kg) よりも高く、オメプラゾールはエソメプラゾール (ED₅₀ 値: >12 μmol/kg) よりも高かった。この所見はこれら 3 剤の薬物動態パラメータである AUC が *R*-オメプラゾール > オメプラゾール > エソメプラゾールの順で高値になることと一致していた。すなわち、今回示されたエソメプラゾール、オメプラゾール、*R*-オメプラゾールの胃酸分泌抑制作用強度の差は、これらの薬物がラットにおいて異なる薬物動態学的プロファイルを示すことが主な原因であると考えられる。

試験方法:

胃瘻ラットに、薬物 (エソメプラゾール、オメプラゾール、*R*-オメプラゾール、いずれもナトリウム塩) もしくは溶媒を単回経口投与し、薬物投与 120 分後から、ペントガストリン及びカルバコール皮下 150 分間持続投与による胃酸分泌刺激を行った。胃酸分泌刺激中の胃液を 30 分間隔で採取した。また、薬物投与後 180 分までの血漿中薬物濃度を測定した。

(iii)Heidenhain pouch イヌ⁷⁾

エソメプラゾール、オメプラゾール、*R*-オメプラゾールは、Heidenhain pouch イヌにおけるヒスタミン刺激胃酸分泌に対し用量依存的な抑制作用を示した。3 剤の効力は同等（薬物投与後 120～300 分における、胃酸分泌量に対する抑制作用の ED₅₀ 値はエソメプラゾール、オメプラゾール、*R*-オメプラゾールでそれぞれ 2.5±0.1、2.9±0.1、2.7±0.1μmol/kg）であった。また、これら 3 剤の AUC も同等であった。

薬物	投与量 (μmol/kg)	胃酸分泌量に対する 抑制率 (%)	薬物動態パラメータ
			AUC (μmol·h/L)
エソメプラゾール	1.0	17.5±4.2	0.41±0.08
	2.0	37.0±6.2	0.92±0.16
	4.0	71.4±4.8	1.59±0.29
オメプラゾール	1.0	19.7±4.3	0.47±0.08
	2.0	38.0±6.4	0.89±0.17
	4.0	61.2±4.0	1.90±0.39
<i>R</i> -オメプラゾール	1.0	15.2±4.7	0.42±0.06
	2.0	34.8±5.2	0.79±0.10
	4.0	68.3±4.5	1.62±0.18

平均±標準誤差

試験方法：

薬物（エソメプラゾール、オメプラゾール、*R*-オメプラゾール、いずれもナトリウム塩）もしくは溶媒を時間 0 の時点で経口投与し、胃酸分泌刺激をヒスタミン静脈内 390 分間持続投与（-90 分から+300 分まで）により行った。胃液をヒスタミン刺激前の 15 分間（胃酸分泌の基準値とする）及びヒスタミン刺激中の 30 分間毎に Heidenhain pouch から採取した。血漿中薬物濃度は薬物投与後 180 分まで測定した。

(3) 作用発現時間・持続時間

「VI. 2. (2) 1) ヒトでの作用」参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

エソメプラゾールの胃酸分泌抑制効果は血中濃度には相関しない。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

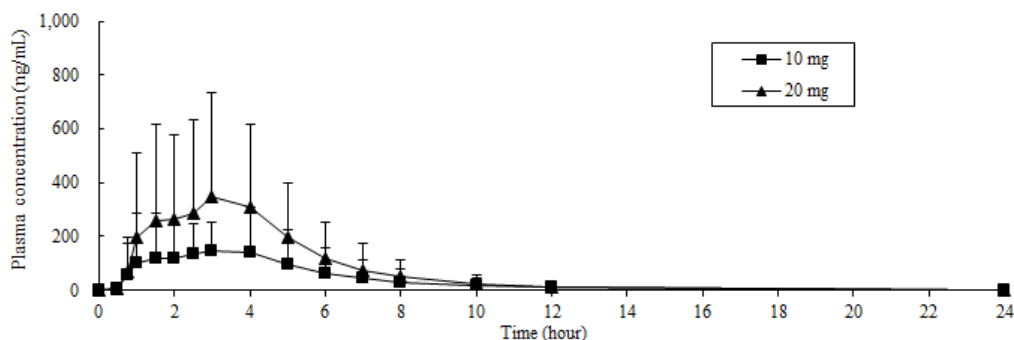
1) 健康成人¹⁾

① 単回投与

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

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

T_{max}は中央値（最小値-最大値）、それ以外は幾何平均（95%信頼区間）、a) n=23



平均値+標準偏差、n=24

注) homo EM : CYP2C19*1/*1

hetero EM : CYP2C19*1/*2 又は CYP2C19*1/*3

PM : CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3 又は CYP2C19*3/*3

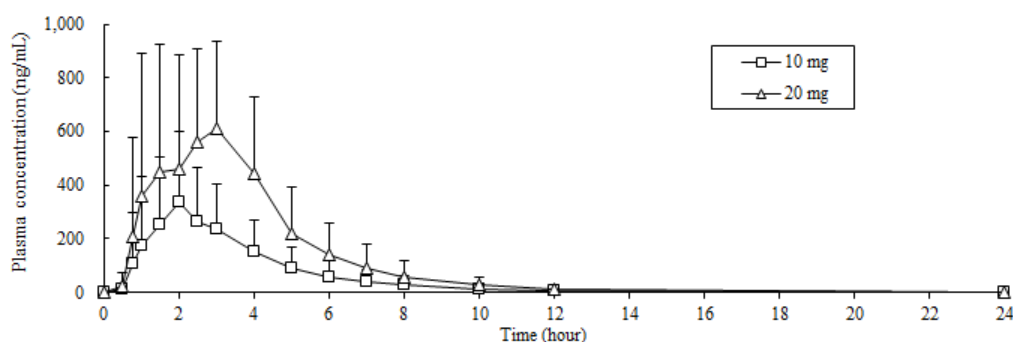
②反復投与

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

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

T_{max}は中央値（最小値-最大値）、それ以外は幾何平均（95%信頼区間）、a) n=23

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



平均値+標準偏差、n=24

2) 幼児及び小児²⁾

幼児及び小児患者（48例、CYP2C19のhomo EM 13例、hetero EM 28例及びPM 7例）にエソメプラゾール10mg及び20mgを1日1回5日間以上反復経口投与したところ、未変化体の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

被験者の年齢及び体重	投与量	n	エソメプラゾールの薬物動態パラメータ			
			C _{max} (ng/mL) ^{a)}	T _{max} (hr) ^{b)}	AUC _t (ng·hr/mL) ^{a)}	T _{1/2} (hr) ^{c)}
1歳以上 10kg以上20kg未満	10mg	9	854 (141.7%)	1.58 (1.03-5.92)	2261 (42.6%) ^{d)}	0.80±0.18 ^{d)}
1~11歳 20kg以上	10mg	10	537 (110.4%)	1.52 (0.92-6.00)	995 (78.3%) ^{e)}	0.97±0.55 ^{e)}
	20mg	10	1908 (41.5%)	1.47 (0.93-1.52)	3459 (50.9%)	1.08±0.44
12~14歳 20kg以上	10mg	9	311 (91.7%)	1.57 (0.93-2.95)	619 (105.5%)	1.37±0.88
	20mg	10	981 (51.3%)	1.75 (0.95-3.00)	1918 (33.6%)	1.06±0.25

a) 幾何平均値（変動係数）、b) 中央値（最小値-最大値）、c) 平均値±標準偏差、d) n=7、e) n=9

注) homo EM : CYP2C19*1/*1

hetero EM : CYP2C19*1/*2 又は CYP2C19*1/*3

PM : CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3 又は CYP2C19*3/*3

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 [外国人のデータ]³⁾

健康成人 24 例を対象に、エソメプラゾール 40mg^{注)} を空腹時又は食事（標準的朝食）摂取後に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、エソメプラゾールの血漿中濃度に及ぼす食事の影響を検討した結果、エソメプラゾールの AUC 及び C_{max} は食事摂取により低下したが、胃内 pH に対する影響が認められなかったことから、エソメプラゾールの臨床効果に対して食事の影響はないと考えられる。

注) 承認外の用法・用量（「V. 3. 用法及び用量」参照）

2) 併用薬の影響

① ジアゼパム、フェニトイン、シロスタゾール、ワルファリン

「VIII. 7. 相互作用」参照

② エソメプラゾール、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

[外国人のデータ]^{4) 5)}

健康成人 19 例を対象に、クロスオーバー法にてエソメプラゾール 20mg、アモキシシリン水和物 1000mg^{注)}、クラリスロマイシン 500mg^{注)} をそれぞれ単剤、もしくは 3 剤を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与した。エソメプラゾールの AUC_τ は、単剤投与時に比べ 3 剤併用投与時では約 2 倍に増大した。

測定対象		C _{max} (μmol/L)	AUC _τ (μmol·hr/L)	T _{1/2} (hr)
エソメプラゾール (n=19)	単剤投与時	2.33 (1.99-2.71)	4.97 (3.97-6.21)	1.09 (0.98-1.21)
	3 剤併用時	3.23 (2.76-3.76)	11.29 (9.03-14.12)	1.63 (1.46-1.81)
	比	1.39 (1.24-1.55)	2.27 (2.00-2.58)	1.50 (1.39-1.61)

幾何平均（95%信頼区間）

AUC_τ：投与間隔（τ）における血漿中濃度時間曲線下面積

注) 承認外の用法・用量（「V. 3. 用法及び用量」参照）

3 剤併用により、クラリスロマイシン及びアモキシシリン水和物の血漿中濃度に有意な変化はなかったが、クラリスロマイシンの 14 位水酸化代謝物の AUC_τ は増大した。

③ナプロキセン [外国人のデータ] ⁶⁾

エソメプラゾールは NSAID 投与時の胃潰瘍、十二指腸潰瘍の再発抑制に用いられることから、健康成人を対象に、クロスオーバー法にてエソメプラゾールと非選択性 NSAID であるナプロキセンの相互作用について検討した。エソメプラゾール 40mg ^{注)} を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与、ナプロキセン 250mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与、もしくは両剤を併用投与し、薬物動態パラメータを比較した結果、エソメプラゾールとナプロキセンの併用では両薬剤ともに相互作用は認められなかった。

測定対象		C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)	AUC_{τ} ($\mu\text{mol}\cdot\text{hr/L}$)	$T_{1/2}$ (hr)
エソメプラ ゾール (n=31)	単剤投与時	4.90 (4.40-5.45)	12.75 (11.07-14.69)	1.36 (1.26-1.46)
	2 剤併用時	4.52 (4.06-5.03)	12.22 (10.61-14.07)	1.39 (1.29-1.50)
	比	0.92 (0.85-1.00)	0.96 (0.89-1.03)	1.02 (0.98-1.07)

幾何平均 (95%信頼区間)

AUC_{τ} : 投与間隔 (τ) における血漿中濃度時間曲線下面積

注) 承認外の用法・用量 (「V. 3. 用法及び用量」参照)

④ロキソプロフェンナトリウム⁷⁾

日本人健康成人男性を対象に、クロスオーバー法にてエソメプラゾールと非選択性 NSAID であるロキソプロフェンの相互作用について検討した。エソメプラゾール 20mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与、ロキソプロフェン 60mg を 1 日 3 回 5 日間反復経口投与、もしくは両剤を併用投与し、薬物動態パラメータを比較した。

その結果、エソメプラゾールの AUC_{τ} 、 $C_{ss,max}$ 及び $T_{1/2}$ は、全ての CYP2C19 の遺伝子型において、ロキソプロフェンナトリウム併用により有意な変動はみられなかった。

【エソメプラゾールの薬物動態パラメータ】

		$C_{ss,max}$ ($\mu\text{mol/L}$)	AUC_{τ} ($\mu\text{mol}\cdot\text{hr/L}$)	$T_{1/2}$ (hr)
homoEM (n=12)	単剤投与時	1.88 (1.51-2.35)	3.43 (2.54-4.64)	0.92 (0.80-1.06)
	2 剤併用時 ^{a)}	1.47 (0.95-2.27)	3.37 (2.39-4.74)	0.93 (0.80-1.08)
	比	0.78 (0.59-1.03)	0.91 (0.79-1.04)	0.98 (0.91-1.07)
heteroEM (n=12)	単剤投与時	2.44 (2.00-2.97)	6.02 (4.70-7.72)	1.26 (1.10-1.45)
	2 剤併用時	2.53 (2.01-3.18)	6.10 (4.76-7.81)	1.26 (1.09-1.46)
	比	1.04 (0.86-1.26)	1.01 (0.89-1.15)	1.00 (0.96-1.04)
PM (n=6)	単剤投与時	2.50 (1.64-3.82)	6.95 (4.87-9.92)	1.36 (1.08-1.71)
	2 剤併用時	2.97 (2.05-4.32)	7.48 (5.43-10.3)	1.40 (1.14-1.72)
	比	1.19 (0.90-1.57)	1.08 (0.94-1.23)	1.03 (0.97-1.09)

幾何平均 (95%信頼区間)、a) AUC_{τ} 、 $T_{1/2}$ は n=11

$C_{ss,max}$: 定常状態における最高血漿中濃度

AUC_{τ} : 投与間隔 (τ) における血漿中濃度時間曲線下面積

ロキソプロフェンの AUC_{τ} 、 $C_{ss,max}$ 及び $T_{1/2}$ にはエソメプラゾール併用時に有意な変動がみられたが、ロキソプロフェンの活性代謝物 (*trans*-OH 体) の薬物動態パラメータに有意な変動はみられなかったことから、エソメプラゾールとロキソプロフェンナトリウムを併用投与しても臨床的な意義のある薬物間相互作用は起こらないと考えられた。

⑤アスピリン[外国人のデータ]⁸⁾

健康成人を対象に、クロスオーバー法にてエソメプラゾールとアスピリンの相互作用について検討した。エソメプラゾール 40mg^{注)} を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与、アスピリン 325mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与、もしくは両剤を併用投与し薬物動態パラメータを比較した結果、エソメプラゾールとアスピリンの併用では両薬剤ともに相互作用は認められなかった。

測定対象		C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)	AUC_{τ} ($\mu\text{mol}\cdot\text{hr/L}$)	AUC_t ($\mu\text{mol}\cdot\text{hr/L}$)
エソメプラ ゾール (n=52)	単独投与時 ^{a)}	5.0 (4.6-5.4)	13.5 (12.3-14.8)	13.3 (12.1-14.7)
	2 剤併用時 ^{a)}	4.8 (4.5-5.2)	12.6 (11.5-13.9)	12.4 (11.3-13.7)
	比 ^{b)}	0.96 (0.91-1.01)	0.93 (0.89-0.98)	0.93 (0.89-0.98)
アスピリン (n=51)	単独投与時 ^{a)}	19.2 (17.3-21.3)	22.9 ^{c)} (21.5-24.3)	22.4 (21.1-23.7)
	2 剤併用時 ^{a)}	21.6 (19.4-23.9)	23.8 ^{c)} (22.4-25.3)	23.3 (21.9-24.7)
	比 ^{b)}	1.12 (1.03-1.22)	1.04 ^{c)} (1.00-1.09)	1.04 (1.00-1.09)

a) 幾何平均 (95%信頼区間)

b) 幾何平均の比[2 剤併用時/単剤併用時] (90%信頼区間)

c) n=49

AUC_{τ} : 投与間隔 (τ) における血漿中濃度時間曲線下面積

AUC_t : 時間 0 から最終測定可能時点までの血漿中濃度時間曲線下面積

注) 承認外の用法・用量 (「V. 3. 用法及び用量」参照)

⑥キニジン⁴⁾

エソメプラゾールとキニジンの併用では相互作用は認められなかった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス [外国人のデータ]

健康成人 16 例に、20mg を単回静脈内投与したときの全身クリアランスは 21.7L/h であった⁹⁾。
小児患者に 1 日 1 回 4 日間反復静脈内投与したときの全身クリアランスは、1～5 歳の患児では 3.4L/h (7 例、投与量 10mg)、6～11 歳の患児では 3.6L/h (8 例、投与量 20mg)、12～17 歳の患児では 7.0L/h (6 例、投与量 20mg) であった¹⁰⁾。

(5) 分布容積 [外国人のデータ]

健康成人 16 例に、20mg を単回静脈内投与したときの定常状態の分布容積は 17.8L であった⁹⁾。
小児患者に 1 日 1 回 4 日間反復静脈内投与したときの分布容積は、1～5 歳の患児では 3.3L (7 例、投与量 10mg)、6～11 歳の患児では 6.8L (8 例、投与量 20mg)、12～17 歳の患児では 9.5L (6 例、投与量 20mg) であった¹⁰⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析**(1) 解析方法**

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収**(1) 吸収部位：消化管****(2) バイオアベイラビリティ [外国人のデータ]⁹⁾**

健康成人 16 例に、20mg を単回静脈内投与時及び単回経口投与時の AUC から求めた絶対バイオアベイラビリティは 50%であった。

5. 分布**(1) 血液-脳関門通過性**

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考> [オメプラゾール（ラセミ体）のデータ]

妊娠ラットに ^{14}C 標識オメプラゾール 5mg/kg を経口投与したとき、放射能は胎盤及び胎児組織に移行したが、その濃度は母体血漿中濃度の $1/2$ 以下であり、投与 24 時間後には最高値の $1/10$ 以下に低下した ¹¹⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考> [オメプラゾール（ラセミ体）のデータ]

授乳中のラットに ^{14}C 標識オメプラゾール 5mg/kg を投与した試験では、乳汁中に血漿中濃度の 1~4 倍の放射能が移行したが、乳汁中放射能は血漿中の放射能とほぼ並行して消失し、24 時間後では最高濃度の約 4%であった ¹¹⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考> [オメプラゾール（ラセミ体）のデータ]

ラットに ^{14}C 標識オメプラゾール 5mg/kg を経口投与すると、甲状腺、脂肪では 2 時間後、回腸、結腸では 6 時間後、その他の組織では 30 分後に放射能濃度の最高値を示した。その分布は肝、腎、膀胱及び消化管では高濃度であったが、他の組織では血漿中濃度と同程度かそれ以下であり、投与 24 時間後には最高濃度の $1/8$ 以下に減少、4 日後には投与した放射能のほとんどが消失した。また、マウスに ^{14}C 標識オメプラゾール 5.2mg/kg を静脈内投与したとき、放射能は、肝、腎、膀胱及び消化管にすみやかに高濃度に分布したが、投与 16 時間後に高濃度に分布しているのは胃粘膜のみであった ¹²⁾。

(6) 血漿蛋白結合率 [*in vitro*]

エソメプラゾール（添加濃度：2 又は $20\mu\text{mol/L}$ ）のヒト血漿蛋白結合率は 97%であった（限外ろ過法）¹³⁾。

小児患者の血漿試料を用いて ^{14}C -エソメプラゾール（添加濃度： $5\mu\text{mol/L}$ ）の血漿蛋白結合を検討したところ、1 歳、4~5 歳、6~11 歳及び 13~17 歳の小児における血漿蛋白結合率はそれぞれ 97.5%、96.3%、96.2%及び 96.2%であった。なお、比較対象として用いた成人血漿中の蛋白結合率は 96.6%であった ¹⁴⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 [外国人のデータ]¹³⁾

代謝部位：肝臓

代謝経路：

健康成人 6 例に ¹⁴C 標識エソメプラゾール 40mg^{注)} を単回経口投与したとき、血漿中の主代謝物はスルホン体及びヒドロキシ体であった。

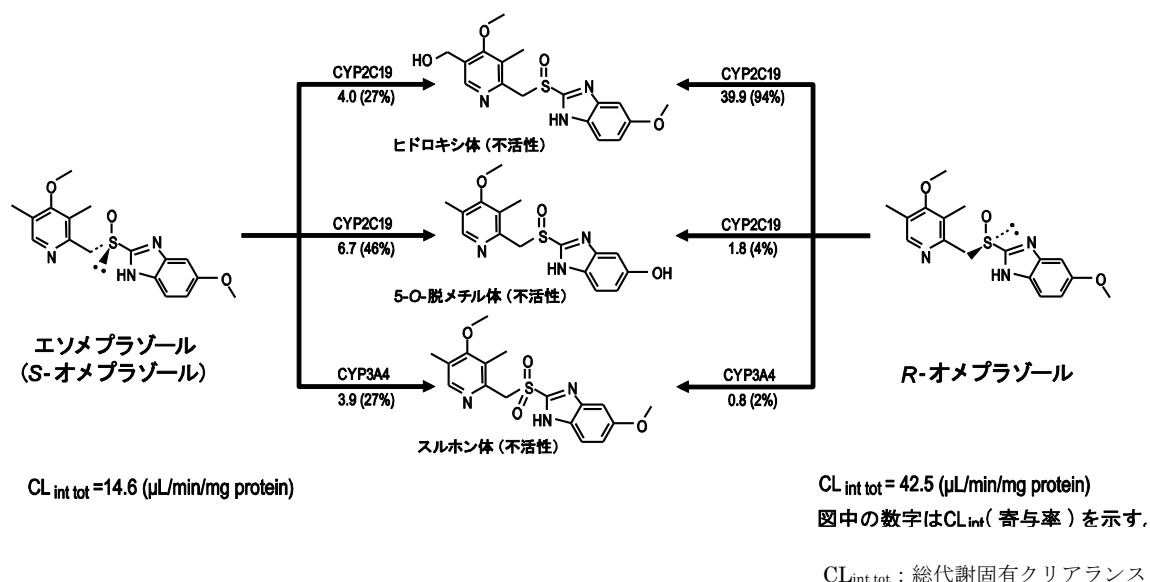
注) 承認外の用法・用量 (「V. 3. 用法及び用量」参照)

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種、寄与率 [*in vitro*]¹⁵⁾

1) 代謝酵素の分子種

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 肝代謝試験の結果、エソメプラゾールは主に CYP2C19 によりヒドロキシ体、5-*O*脱メチル体に、CYP3A4 によりスルホン体に代謝された。代謝固有クリアランスに基づき算出したヒドロキシ体及び5-*O*脱メチル体の生成に関与する CYP2C19 の寄与率は 73%であった。

エソメプラゾールの総代謝固有クリアランス (CL_{int tot}) は 14.6µL/min/mg protein であり、*R*-オメプラゾールの CL_{int tot} 42.5µL/min/mg protein の約 1/3 であり、*in vivo* においてエソメプラゾールは *R*-オメプラゾールよりも緩やかに血漿から消失すると推察された。

【ヒト肝ミクロソームにおけるエソメプラゾール及び *R*-オメプラゾールの代謝様式 (*in vitro*)】

2) 肝薬物代謝酵素系に対する作用^{16) 17)}

発現系 CYP2C19 及びヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、エソメプラゾール（濃度：10～100 μ M）は CYP2C19 の活性を阻害した（ K_i 値：7.9 及び 8.6 μ M）。しかし、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、エソメプラゾール（濃度：10 及び 50 μ M）は、CYP2A6 に対して阻害作用を示さず、CYP1A2、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 の活性については、 K_i 値 37、84、58、38 μ M であり、エソメプラゾール（濃度：10～100 μ M）の CYP2C9 に対する K_i 値は 12～25 μ M と阻害作用はわずかであった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

主代謝物であるヒドロキシ体、5-*O*-脱メチル体、スルホン体は薬理学的に不活性である。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

ほとんどが腎で排泄されるが、一部は腸肝循環を経て糞中に排泄される。

(2) 排泄率 [外国人のデータ]¹³⁾

健康成人 6 例に ¹⁴C 標識エソメプラゾール 40mg^{注)} を単回経口投与したとき、CYP2C19 の EM、PM いずれにおいても、投与放射能の約 95% が 48 時間までに尿中及び糞中に排泄され、尿中排泄量と糞便中排泄量の比は約 4 対 1 であった。未変化体の尿中排泄率は 1% 未満であった。

注) 承認外の用法・用量（「V. 3. 用法及び用量」参照）

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

<参考> [オメプラゾール（ラセミ体）のデータ] ¹⁸⁾

腹膜透析患者 2 例を含む慢性腎不全患者 7 例を対象に、オメプラゾール 20mg を単回投与し血中動態を検討した試験において血漿中濃度の推移は健康成人と変わらなかった。

(2) 血液透析

該当資料なし

<参考> [オメプラゾール（ラセミ体）のデータ] ^{19) 20) 21)}

慢性透析患者を対象にオメプラゾール 20mg/日を投与し、血中濃度を検討した試験において、血液透析による除去はほとんど認められず、透析日及び非透析日で体内動態に影響は認められなかった。

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 高齢者における薬物動態 [外国人のデータ] ²²⁾

健康高齢被験者（平均年齢 74 歳（71～80 歳））にエソメプラゾール 40mg ^{注)} を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき、投与 5 日目の AUC 及び C_{max} は非高齢の症候性胃食道逆流症患者（平均年齢 45 歳（29～58 歳））よりも高い傾向を示し、幾何平均の比（健康高齢者/非高齢患者）は各々 1.25（95%信頼区間：0.94-1.67）、1.18（同：0.91-1.52）であった。

	C _{max} (μmol/L)	AUC (μmol·hr/L)
健康高齢者 (n=13)	5.57	15.98
非高齢の症候性胃食道逆流症患者 (n=36)	4.74	12.75
健康高齢者/非高齢患者の比 (95%信頼区間)	1.18 (0.91-1.52)	1.25 (0.94-1.67)

幾何平均

注) 承認外の用法・用量（「V. 3. 用法及び用量」参照）

(2) 肝障害患者における薬物動態 [外国人のデータ] ²³⁾

肝機能障害患者にエソメプラゾール 40mg ^{注)} を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき、 AUC_{τ} は、肝機能低下のない症候性胃食道逆流症患者に比べ、重度の肝機能障害患者では約 2.3 倍高く、軽度～中程度の肝機能障害患者でもその比は 1.4～1.8 であった。

	$C_{max}^a)$ ($\mu\text{mol/L}$)	$T_{max}^b)$ (hr)	$AUC_{\tau}^a)$ ($\mu\text{mol}\cdot\text{hr/L}$)	$T_{1/2}^a)$ (hr)
肝障害				
軽度 (n=4)	6.5 (3.8-11.4)	1.7 (1.1-2.3)	18.2 (11.3-29.3)	1.3 (1.0-1.5)
中程度 (n=4)	5.4 (2.5-11.5)	2.3 (0.6-4.1)	22.6 (13.8-36.9)	2.4 (1.3-4.3)
重度 (n=4)	6.4 (5.2-8.0)	1.8 (1.0-2.5)	30.0 (22.1-40.6)	3.1 (1.6-6.1)
肝機能正常の症候性胃 食道逆流症患者 (n=36)	4.7 (4.1-5.5)	1.6 (1.3-1.8)	12.8 (10.9-15.0)	1.5 (1.4-1.7)

a) 幾何平均 (95%信頼区間)、b) 算術平均 (95%信頼区間)
 AUC_{τ} : 投与間隔 (τ) における血漿中濃度時間曲線下面積

注) 承認外の用法・用量 (「V. 3. 用法及び用量」参照)

(3) CYP2C19 の遺伝子型別の薬物動態 ¹⁾

健康成人男性 24 例にエソメプラゾール 20mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの、CYP2C19 の遺伝子型別^{注)} (homo EM : 8 例、hetero EM : 8 例、PM : 8 例) の第 5 日目 (空腹時投与) の未変化体の薬物動態パラメータは以下のとおりである。

	C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)	T_{max} (hr)	AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{hr/L}$)	$T_{1/2}$ (hr)
homo EM	1.71 (1.05-2.77)	2.50 (1.00-4.00)	3.28 (2.15-5.00)	0.89 (0.74-1.07)
hetero EM	3.00 (1.93-4.68)	1.50 (1.00-4.00)	7.28 (4.66-11.38)	1.33 (1.03-1.72)
PM	3.26 (2.77-3.83)	2.50 (1.00-4.00)	9.19 (7.15-11.81)	1.58 (1.32-1.89)

幾何平均 (95%信頼区間)

注) homo EM : CYP2C19*1/*1

hetero EM : CYP2C19*1/*2 又は CYP2C19*1/*3

PM : CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3 又は CYP2C19*3/*3

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

〈解説〉

一般に、薬剤によるアレルギーを起こした患者に同じ薬剤を再度投与すると重篤なアレルギーを起こす可能性がある。

2.2 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 [10.1 参照]

〈解説〉

アタザナビル硫酸塩、リルピピリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。

「VIII. 7. (1)併用禁忌とその理由」参照

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「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注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 血液像、肝機能、腎機能等に注意すること。

〈解説〉

8.2.3 の解説を参照。

〈逆流性食道炎〉

8.2 逆流性食道炎の維持療法については、再発・再燃を繰り返す患者に対し投与することとし、本来維持療法の必要のない患者に投与することのないよう留意すること。また、維持療法中は定期的に内視鏡検査を実施するなど観察を十分に行うことが望ましい。なお、次の事項に十分注意すること。

8.2.1 再発の既往歴、症状の程度等を考慮して維持療法の用量を選択すること。

8.2.2 寛解状態が良好に保たれていると判断された場合は休薬又は減量を考慮すること。

8.2.3 定期的に血液像、肝機能、腎機能等の検査を行うことが望ましい。

<解説>

逆流性食道炎の維持療法中に、経過観察（内視鏡、上部消化管造影の定期的検査など）をより確実に行うよう注意喚起している。

8.2.1 逆流性食道炎の再発の危険因子として重症度や逆流症状の程度、年齢等が報告されている¹⁾。再発の既往歴、症状の程度等を考慮して維持療法の用量を選択する必要がある。

8.2.2 寛解状態が良好に維持されている患者に漫然と投与を継続することは好ましくないと考えられることから、寛解状態が良好に保たれている場合は、本剤の休薬又は減量を考慮する必要がある。

8.2.3 長期投与中は定期的に血液像、肝機能、腎機能等の検査を実施し、経過観察を十分に行うことが重要であることから、記載している。

<非びらん性胃食道逆流症>

8.3 投与に際しては問診により胸やけ、胃液逆流感等の酸逆流症状が繰り返し見られること（1週間あたり2日以上）を確認の上投与すること。なお、本剤の投与が胃癌、食道癌等の悪性腫瘍及び他の消化器疾患による症状を隠蔽することがあるので、内視鏡検査等によりこれらの疾患でないことを確認すること。

<解説>

「非びらん性胃食道逆流症」においては、胸やけ、胃液逆流感等の酸逆流症状が繰り返し発症していることを確認し、本剤の投与を開始するが、胃癌・食道癌等の悪性疾患による症状や他の消化器疾患による症状を本剤投与が隠蔽することがあるため、内視鏡検査等によりこれらの疾患でないことを確認するよう注意喚起する必要があると考え、記載している。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者

<解説>

一般に、薬物過敏症の既往のある患者では、既往のない患者と比較して薬剤投与後に発疹等の過敏症状の発生する頻度が高くなるといわれているため、薬物に対して薬物過敏症の既往のある患者では慎重に投与する必要がある。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝代謝型であり、血中濃度が高くなるおそれがある。[16.4 参照]

<解説>

本剤は主に肝臓で代謝される。外国人のデータでは、肝障害のある患者にエソメプラゾール 40 mg/日^{注)} 1日1回5日間投与したとき、AUC_tは肝機能低下のない症候性胃食道逆流症患者に比べ、重度の肝障害患者では約 2.3 倍高く、軽度～中程度の肝障害のある患者でもその比が 1.4～1.8 であったことが報告されている²⁾。したがって、肝障害のある患者には慎重に投与する必要がある。（「VII. 10. 特定の背景を有する患者」参照）

注) 承認外の用法・用量（「V. 3. 用法及び用量」参照）

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

<解説>

妊婦へのエソメプラゾールの曝露に関するデータは限られており、動物における試験では胚・胎児の発生に及ぼす直接的あるいは間接的な影響は示唆されていない³⁾。また、本剤のラセミ体であるオメプラゾールを使用した動物試験でも有害な影響は示唆されていない^{4) 5)}。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のラセミ体であるオメプラゾールでの動物実験（ラット経口 5mg/kg）で、母乳中へ移行することが報告されている。

<解説>

授乳期の女性における臨床試験は実施しておらず、ヒトでの乳汁への移行が明らかでない。なお、本剤のラセミ体であるオメプラゾール経口投与時によるラット授乳期投与試験においては、オメプラゾールの影響は認められなかった⁴⁾ が、ラットの体内動態を検討した試験では、オメプラゾールが乳汁中に移行することが認められている⁵⁾。

(7) 小児等

9.7 小児等

国内において、低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

本剤の国内臨床試験では、低出生体重児、新生児、乳児を対象とした試験は実施されておらず、使用経験がない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

低用量から投与を開始すること。一般に肝機能、その他生理機能が低下していることが多い。

<解説>

高齢者では一般に生理機能が低下していることが多いため、薬剤の投与にあたっては十分な注意が必要である。エソメプラゾールは、肝代謝型の薬剤であり、外国人のデータでは高齢健康成人（71～80歳）に本剤 40mg/日^{注)}を1日1回5日間反復投与したとき、投与5日目のAUC及びC_{max}が非高齢の症候性胃食道逆流症患者（29～58歳）よりそれぞれ25%、18%高かったとの報告がある⁶⁾。

注) 承認外の用法・用量（「V. 3. 用法及び用量」参照）

7. 相互作用

10. 相互作用

主として肝代謝酵素 CYP2C19 及び一部 CYP3A4 で代謝される。
また、胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を上昇又は低下させることがある。[16.4 参照]

<解説>

エソメプラゾールは主に CYP2C19 及び一部 CYP3A4 により代謝を受けることが報告されている⁷⁾。

また、エソメプラゾールの胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を上昇又は低下させることがある。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩 （レイアタツ） [2.2 参照]	アタザナビル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下することがある。

<解説>

健康成人に本剤のラセミ体であるオメプラゾール 40mg/日とアタザナビル硫酸塩 300mg/日、リトナビル 100mg/日を 10 日間併用投与したとき、アタザナビルの C_{max} 、 C_{min} 及び AUC の低下（それぞれ 72%、78%、76%低下）が認められたことから、European Medicines Agency (EMA (当時は EMEA) : 欧州医薬品庁) は、アタザナビル硫酸塩及びリトナビルとオメプラゾールとを併用しないよう勧告した (2004 年 12 月) (EMEA Public Statement (EMEA/202649/2004))⁸⁾。相互作用の機序は明確ではないが、オメプラゾールによる胃内 pH の変化がアタザナビル硫酸塩の吸収に影響しているものと推察されている。本剤とオメプラゾールが薬物動態学的及び薬力学的に類似していることから、本剤でも注意喚起の必要があると判断し、「併用禁忌」としている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リルピピリン塩酸塩 （エジュラント） [2.2 参照]	リルピピリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりリルピピリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピピリンの血中濃度が低下することがある。

<解説>

健康成人（15～16 例）に本剤のラセミ体であるオメプラゾール（20mg1 日 1 回）とリルピピリン（150mg1 日 1 回）を併用投与したとき、オメプラゾールの C_{max} 及び AUC₂₄ はいずれも 14%減少し、リルピピリンの C_{min} 、 C_{max} 及び AUC₂₄ がそれぞれ 33%、40%及び 40%減少したとの報告^{*)} があることから本剤でも注意喚起が必要と判断し、「併用禁忌」としている。

^{*)} ヤンセンファーマ株式会社 エジュラント錠 25mg インタビューフォーム

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジアゼパム フェニトイン シロスタゾール [16.7.1 参照]	これらの薬剤の作用を増強することがある。	本剤は主に肝臓のチトクローム P450 系薬物代謝酵素 CYP2C19 で代謝されるため、本剤と同じ代謝酵素で代謝される薬物の代謝、排泄を遅延させるおそれがある。
ワルファリン [16.7.1 参照]	抗凝血作用を増強し、出血に至るおそれがある。プロトロンビン時間国際標準比（INR）値等の血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	

<解説>

海外において、ジアゼパム、フェニトイン又はワルファリン（*R*-ワルファリン）とエソメプラゾールの併用により、ジアゼパム、フェニトインの AUC がそれぞれ 81%、13% 増大し、*R*-ワルファリンの血漿中トラフ濃度が 13% 上昇したとの報告がある⁹⁾。

また、シロスタゾールは、本剤のラセミ体であるオメプラゾールとの併用により、シロスタゾールの AUC が 26% 増大したとの報告があることから、オメプラゾールと薬物動態学的に類似する本剤との併用時には注意が必要である¹⁰⁾。

（「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」参照）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タクロリムス水和物	タクロリムスの作用を増強することがある。	相互作用の機序は不明である。これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
メトトレキサート	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。	

<解説>

国内においてタクロリムスと本剤のラセミ体であるオメプラゾールのナトリウム塩の注射剤との併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、「せん妄」が発現した症例が報告されている¹¹⁾。また、海外においてもオメプラゾールとの併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇したと報告されている¹²⁾。相互作用の機序は明確ではないが、本剤とオメプラゾールが薬物動態学的及び薬力学的に類似していることから、併用時には注意が必要である。海外において、高用量メトトレキサート（静注量 0.968～12.7g/m²、平均 6.34g/m²）と、プロトンポンプインヒビターとの併用（エソメプラゾール 2 例、オメプラゾール 3 例）に

よるメトトレキサート排泄遅延が報告されている¹³⁾。また、高用量メトトレキサート（静注量 1～12.35g/サイクル）で排泄遅延を起こした症例のうち、53%がプロトンポンプインヒビターを併用（エソメプラゾール、オメプラゾール、ランソプラゾール、Pantoprazole* 各々の症例数は不明）していたと報告¹⁴⁾されていることから、本剤においても注意喚起の必要があると考え、記載している。

*Pantoprazole：本邦未発売

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	これらの薬剤の作用を増強することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。

<解説>

海外において、本剤のラセミ体であるオメプラゾールとジゴキシンとの相互作用によると考えられる有害事象が報告されている¹⁵⁾。ジゴキシンは、通常の胃内 pH 下において急速に加水分解されることから、オメプラゾールと同様に胃酸分泌抑制作用を有する本剤の投与により胃内 pH が上昇し、ジゴキシンの加水分解率が低下する結果、ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性があるため、併用時には注意が必要である。対処法としては、ジゴキシンあるいはメチルジゴキシンの血中濃度推移、自覚症状、心電図等に注意し、ジギタリス中毒の症状（嘔気、嘔吐、不整脈等）があらわれた場合には、直ちに、薬剤の休薬や投与量の調節等の処置を行うこと。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イトラコナゾール チロシンキナーゼ阻害剤 ゲフィチニブ ニロチニブ エルロチニブ	これらの薬剤の作用を減弱することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりこれらの薬剤の溶解性が低下し、これらの薬剤の血中濃度が低下することがある。

<解説>

イトラコナゾールは胃酸により塩酸塩に変換されて吸収されるため、本剤のような胃酸分泌抑制剤による胃内 pH 上昇で、溶解性が低下し、生物学的利用率が低下する可能性がある。海外において、本剤のラセミ体であるオメプラゾールとイトラコナゾールの併用により、イトラコナゾールの C_{max} 及び AUC がおよそ 1/3 に減少するとの報告がある¹⁶⁾。対処法としては、胃酸の影響を受けないアゾール系抗真菌薬の投与に変更することが考えられ、フルコナゾールでは影響のないことが報告されている¹⁷⁾。

ゲフィチニブやニロチニブ、エルロチニブは、胃内 pH が持続的に上昇した条件下では吸収が低下するおそれがあり、胃酸分泌抑制作用により胃内 pH を上昇させる本剤等のプロトンポンプインヒビターとの併用は臨床的に注意が必要である。海外において、本剤とニロチニブの併用により、ニロチニブの AUC 及び C_{max} をそれぞれ 34% 及び 27% 減少させたとの報告がある¹⁸⁾。また、エルロチニブの海外添付文書に、エルロチニブと本剤のラセミ体であるオメプラゾールとの併用により、エルロチニブの AUC が 46%、C_{max} が 61% 低下したことが記載されたため、オメプラゾールの「併用注意」に追記することとし、合わせてオメプラゾールと薬力学的に類似している本剤との注意喚起の必要があると考え、記載している。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ポリコナゾール	本剤の作用を増強することがある。	本剤の C _{max} 及び AUC が増加するおそれがある。ポリコナゾールは本剤の代謝酵素（CYP2C19 及び CYP3A4）を阻害することが考えられる。

<解説>

海外において、ポリコナゾールと本剤のラセミ体であるオメプラゾールとの併用により、オメプラゾールの C_{max} が約 2.2 倍、AUC が約 3.8 倍増加したとの報告¹⁹⁾があることから、オメプラゾールと薬物動態学的及び薬力学的に類似する本剤との併用時には注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ネルフィナビルメシル酸塩	ネルフィナビルの作用を減弱することがある。	相互作用の機序は不明である。ネルフィナビルの血中濃度が低下することがある。

<解説>

海外において、ネルフィナビルと本剤のラセミ体であるオメプラゾールとの併用により、ネルフィナビルの AUC、C_{max} 及び C_{min} がそれぞれ、36%、37% 及び 39% 低下したとの報告²⁰⁾があることから、オメプラゾールと薬物動態学的及び薬力学的に類似する本剤との併用時には注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の作用を減弱することがある。	セイヨウオトギリソウが本剤の代謝酵素 (CYP2C19 及び CYP3A4) を誘導し、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下することが考えられる。

<解説>

海外において実施された臨床試験で、St. John's Wort が肝臓のチトクローム P450 系薬物代謝酵素 CYP3A4 や CYP2C19 を誘導することが報告されており²¹⁾ ²²⁾、本剤のラセミ体であるオメプラゾールとの併用で、オメプラゾールの AUC 及び C_{max} をそれぞれ低下させたとの報告がある²²⁾ ことから、オメプラゾールと薬物動態学的に類似している本剤との注意喚起の必要があると考え、記載している。

8. 副作用

副作用の概要

成人

<逆流性食道炎>

- －逆流性食道炎を対象とした二重盲検比較試験（国内第Ⅲ相試験）において、投与 8 週時の副作用発現頻度は 7.9%（15/189 例）であった。主な副作用は、下痢 2 例（1.1%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 2 例（1.1%）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2 例（1.1%）であった。
- －逆流性食道炎の治癒患者を対象とした二重盲検比較試験（国内第Ⅲ相試験）において、24 週間投与時の副作用発現頻度は、エソメプラゾール 20mg 群で 10.8%（15/139 例）及びエソメプラゾール 10mg 群で 8.8%（11/125 例）であった。主な副作用はエソメプラゾール 20mg 群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2 例（1.4%）であり、エソメプラゾール 10mg 群で下痢 2 例（1.6%）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2 例（1.6%）であった。

<非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制>

- －消化性潰瘍の既往を有する NSAID 継続服用患者を対象とした二重盲検比較試験（国内第Ⅲ相試験）において、副作用発現頻度は 13.9%（24/173 例）であった。主な副作用は上腹部痛 2 例（1.2%）、下痢 2 例（1.2%）、便秘 2 例（1.2%）嘔吐 2 例（1.2%）及び肝機能異常 2 例（1.2%）であった。
- －消化性潰瘍の既往を有する NSAID 継続服用患者を対象とした国内長期投与試験において、副作用発現頻度は 16.9%（22/130 例）であった。主な副作用は筋痙縮 2 例（1.5%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 2 例（1.5%）、頭痛 2 例（1.5%）及び肝機能異常 2 例（1.5%）であった。

〈低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉

－消化性潰瘍の既往を有する低用量アスピリン継続服用患者を対象としたアジア共同第Ⅲ相比較試験（日本人患者を含む）で 214 例中 31 例（14.5%）の副作用が報告されている。主な副作用は、下痢 2 例（0.9%）、びらん性胃炎 2 例（0.9%）、腹部膨満 2 例（0.9%）、胃ポリープ 2 例（0.9%）、貧血 2 例（0.9%）等であった。

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

－国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。

幼児及び小児

〈胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症、逆流性食道炎又は Zollinger-Ellison 症候群〉

－国内で実施された非盲検臨床試験で 1～14 歳の患者 50 例中 2 例（4.0%）の副作用が報告されている。その内訳は、下痢及び腹痛、光線過敏性反応各 1 例（2.0%）であった。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（血管浮腫、気管支痙攣等）があらわれることがある。

〈解説〉

本剤の国内臨床試験、アジア共同第Ⅲ相比較試験からはショック、アナフィラキシーの報告はないが、海外においてアナフィラキシーショック等の発現症例が報告されている。

11.1.2 汎血球減少症、無顆粒球症、溶血性貧血（いずれも頻度不明）、血小板減少（1%未満）

〈解説〉

本剤の国内臨床試験、アジア共同第Ⅲ相比較試験からは汎血球減少症、無顆粒球症、溶血性貧血についての報告はないが、血小板減少については、軽度の症例が 2 例報告されている。

11.1.3 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全（いずれも頻度不明）

＜解説＞

本剤の国内臨床試験、アジア共同第Ⅲ相比較試験からは劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全の報告はないが、海外において肝障害、黄疸、肝不全の発現症例が報告されている。

11.1.4 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（いずれも頻度不明）

＜解説＞

本剤の国内臨床試験、アジア共同第Ⅲ相比較試験からは中毒性表皮壊死融解症や皮膚粘膜眼症候群の報告はないが、海外において中毒性表皮壊死融解症や皮膚粘膜眼症候群の発現症例が報告されている。

11.1.5 間質性肺炎（頻度不明）

咳嗽、呼吸困難、発熱、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、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質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。

＜解説＞

本剤の国内臨床試験、アジア共同第Ⅲ相比較試験からは間質性肺炎の報告はないが、自発報告として国内で症例が報告されている。

11.1.6 間質性腎炎、急性腎障害（頻度不明）

腎機能検査値（BUN、クレアチニン等）に注意すること。

＜解説＞

本剤の国内臨床試験、アジア共同第Ⅲ相比較試験からは間質性腎炎、急性腎障害の報告はないが、海外において間質性腎炎の発現症例が報告されている。また、類薬（オメプラゾール）で急性腎障害の発現症例が報告されている。

11.1.7 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれることがある。

＜解説＞

本剤の国内臨床試験、アジア共同第Ⅲ相比較試験からは横紋筋融解症の報告はないが、自発報告として国内で症例が報告されている。

11.1.8 低ナトリウム血症（頻度不明）

＜解説＞

本剤の国内臨床試験、アジア共同第Ⅲ相比較試験からは低ナトリウム血症の報告はないが、海外において低ナトリウム血症の発現症例が報告されている。

11.1.9 錯乱状態（頻度不明）

錯乱、激越、攻撃性、幻覚等があらわれることがある。

＜解説＞

本剤の国内臨床試験、アジア共同第Ⅲ相比較試験からは錯乱状態の報告はないが、海外において錯乱等の発現症例が報告されている。

11.1.10 視力障害（頻度不明）

＜解説＞

本剤の国内臨床試験、アジア共同第Ⅲ相比較試験からは視力障害の報告はないが、類薬（オメプラゾール）で視力障害の発現症例が報告されている。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

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

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、皮膚炎、そう痒症、蕁麻疹	光線過敏、多形紅斑
消化器		腹痛、下痢、嘔吐、便秘、口内炎、カンジダ症、口渇	鼓腸、悪心、顕微鏡的大腸炎 (collagenous colitis, lymphocytic colitis)
肝臓	肝酵素上昇		
血液		白血球数減少	
精神神経系		頭痛、錯感覚、傾眠、浮動性めまい	不眠症、うつ病
その他		CK 上昇、回転性めまい、女性化乳房、味覚障害	脱毛症、関節痛、筋痛、霧視、倦怠感、多汗症、筋力低下、低マグネシウム血症 (低カルシウム血症、低カリウム血症を伴うことがある)、末梢性浮腫

頻度は成人を対象としたカプセル剤の臨床試験（初回承認時及びアジア共同第Ⅲ相比較試験）に基づき算出している。

＜解説＞

本剤の国内臨床試験成績、アジア共同第Ⅲ相比較試験及び企業中核データシートを基に設定し、頻度は国内臨床試験成績及びアジア共同第Ⅲ相比較試験成績から算出した。

〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉			
副作用の頻度については、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍における、本剤のラセミ体のオメプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与の成績に基づく。			
	5%以上	1~5%未満	1%未満 ^{注1)}
過敏症		発疹	
消化器	下痢・軟便(33.4%)、 味覚異常(10.5%)	口内炎、腹痛、食道炎、悪 心、腹部膨満感、便秘	舌炎、口渇、十二指腸炎
肝臓		AST 上昇	肝機能異常、ALT 上昇、Al-P 上昇、ビ リルビン上昇、LDH 上昇
血液			好酸球数増多、血小板数減少、貧血、 白血球数増多、白血球分画異常
精神神経系			頭痛、しびれ感、めまい、睡眠障害
その他		尿糖陽性	尿蛋白陽性、尿酸上昇、総コレステロ ール上昇、QT 延長、発熱、倦怠感、 カンジダ症、動悸、霧視

注 1) 頻度不明を含む。

〈解説〉

本剤のラセミ体であるオメプラゾールの国内臨床試験成績の副作用発現状況等に基づき、副作用発現頻度を記載している。

本剤をヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に用いる際には、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はメトロニダゾールを併用することから、各薬剤のその他の副作用も確認すること。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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

承認時までの集計（国内第Ⅲ相臨床試験）（カプセル剤の承認時）

	承認時まで
安全性評価症例数	756
副作用発現症例数	87
副作用発現件数	113
副作用発現症例率(%)	11.5
副作用の種類	発現例数(%)
胃腸障害	27 (3.57)
下痢	7 (0.93)
上腹部痛	3 (0.40)
便秘	3 (0.40)
胃ポリープ	3 (0.40)
胃不快感	2 (0.26)
嘔吐	2 (0.26)
腹痛	1 (0.13)
アフタ性口内炎	1 (0.13)
十二指腸炎	1 (0.13)
消化不良	1 (0.13)
嚥下障害	1 (0.13)
腸炎	1 (0.13)
萎縮性胃炎	1 (0.13)
びらん性胃炎	1 (0.13)
口内炎	1 (0.13)
口の錯感覚	1 (0.13)
臨床検査	22 (2.91)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (0.93)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.53)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.26)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.26)
血中クレアチニン増加	1 (0.13)
血圧上昇	1 (0.13)
血中尿素増加	1 (0.13)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.13)
肝機能検査異常	1 (0.13)
好中球数減少	1 (0.13)
血小板数減少	1 (0.13)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.13)
肝酵素上昇	1 (0.13)
感染症および寄生虫症	8 (1.06)
食道カンジダ症	3 (0.40)
気管支炎	1 (0.13)
丹毒	1 (0.13)
胃腸炎	1 (0.13)
肺炎	1 (0.13)
腎盂腎炎	1 (0.13)
上気道感染	1 (0.13)
神経系障害	7 (0.93)
頭痛	3 (0.40)
浮動性めまい	1 (0.13)
味覚異常	1 (0.13)
錯感覚	1 (0.13)
傾眠	1 (0.13)

	承認時まで
副作用の種類	発現例数(%)
肝胆道系障害	6 (0.79)
肝機能異常	5 (0.66)
肝炎	1 (0.13)
皮膚および皮下組織障害	5 (0.66)
湿疹	2 (0.26)
貨幣状湿疹	1 (0.13)
そう痒症	1 (0.13)
紫斑	1 (0.13)
発疹	1 (0.13)
筋骨格系および結合組織障害	4 (0.53)
筋痙縮	2 (0.26)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.13)
骨関節炎	1 (0.13)
心臓障害	3 (0.40)
動悸	2 (0.26)
心室性頻脈	1 (0.13)
頻脈性不整脈	1 (0.13)
代謝および栄養障害	3 (0.40)
食欲不振	2 (0.26)
高脂血症	1 (0.13)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.40)
鼻出血	2 (0.26)
喘息	1 (0.13)
血管障害	3 (0.40)
高血圧	3 (0.40)
全身障害および投与局所様態	2 (0.26)
胸痛	1 (0.13)
口渇	1 (0.13)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2 (0.26)
皮膚良性新生物	1 (0.13)
胃癌	1 (0.13)
生殖系および乳房障害	2 (0.26)
女性化乳房	1 (0.13)
乳房障害	1 (0.13)
血液およびリンパ系障害	1 (0.13)
貧血	1 (0.13)
耳および迷路障害	1 (0.13)
回転性めまい	1 (0.13)
腎および尿路障害	1 (0.13)
頻尿	1 (0.13)

(MedDRA Ver. 11.1)

○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 効能・効果追加

承認時までの集計（アジア共同第Ⅲ相比較試験）（カプセル剤の効能・効果追加承認時）

	承認時まで
安全性評価症例数	214
副作用発現症例数	31
副作用発現件数	37
副作用発現症例率(%)	14.5
副作用の種類	発現例数(%)
胃腸障害	14 (6.5)
腹部膨満	2 (0.9)
下痢	2 (0.9)
胃ポリープ	2 (0.9)
びらん性胃炎	2 (0.9)
腹痛	1 (0.5)
バレット食道	1 (0.5)
便秘	1 (0.5)
十二指腸炎	1 (0.5)
胃炎	1 (0.5)
血便排泄	1 (0.5)
食道炎	1 (0.5)
逆流性食道炎	1 (0.5)
嘔吐	1 (0.5)
臨床検査	3 (1.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)
好酸球数増加	1 (0.5)
便潜血陽性	1 (0.5)
神経系障害	1 (0.5)
頭痛	1 (0.5)
肝胆道系障害	2 (0.9)
胆石症	1 (0.5)
肝機能異常	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	4 (1.9)
湿疹	1 (0.5)
そう痒症	1 (0.5)
発疹	1 (0.5)
蕁麻疹	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5)
筋骨格系胸痛	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.9)
無力症	1 (0.5)
口渇	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	5 (2.3)
貧血	2 (0.9)
白血球増加症	1 (0.5)
白血球減少症	1 (0.5)
リンパ球減少症	1 (0.5)
血小板減少症	1 (0.5)
耳および迷路障害	1 (0.5)
回転性めまい	1 (0.5)

(MedDRA Ver.13.1)

○小児に対する用法・用量追加承認時までの集計（国内第 I/III 相臨床試験）

	承認時まで
安全性評価症例数	50
副作用発現症例数	2
副作用発現件数	3
副作用発現症例率(%)	4.0
副作用の種類	発現例数(%)
胃腸障害	1 (2.0)
腹痛	1 (2.0)
下痢	1 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.0)
光線過敏性反応	1 (2.0)

(MedDRA Ver.19.0)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉

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

〈解説〉

エソメプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗菌薬の服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼気試験の判定に影響を及ぼし、偽陰性になる可能性がある。日本ヘリコバクター学会の治療ガイドライン²³⁾においても、「除菌判定は治療薬中止後 4 週以降に行う。」と定めている。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

- 14.1.1 患者に本剤を交付する際には、患者用説明文書を渡し、使用方法を説明すること。
- 14.1.2 本剤は約 15mL の水に懸濁し、2～3 分ほど置いて粘性が増してから服用することが望ましい。なお懸濁後は、顆粒が沈殿する可能性があるため 30 分以内に服用することが望ましい。服用後、容器に顆粒が残った場合は、さらに水を加えて懸濁し、服用すること。
- 薬剤は一度に使用し、開封後もしくは懸濁後の薬剤は保管せず、廃棄すること。

<解説>

懸濁用顆粒剤は、懸濁液を形成しているエソメプラゾールペレットが均一に分散し、服用前及び服用中において 15mL が懸濁状態を保つ最適量である。本剤を水に加えると、添加剤顆粒が速やかに溶解し粘性のある懸濁液を形成する。本剤の内容物を水に加えた後に 2～3 分間静置することにより粘性が高まり、エソメプラゾールペレットが均一に分散した最適な懸濁液を形成することが確認されている。

エソメプラゾールペレットはゆっくりと底に堆積すること、及び服用までの間にエソメプラゾールペレットが溶解しない状態を維持するために懸濁後 30 分以内に服用すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

<効能共通>

- 15.1.1 本剤の長期投与中に良性の胃ポリープを認めたとの報告がある。

<解説>

本剤の国内臨床試験において 756 例のうち 3 例に、アジア共同第Ⅲ相比較試験において 214 例のうち 2 例に因果関係の否定できない胃ポリープが認められた。関連性は明確ではないが、本剤のラセミ体であるオメプラゾールの長期投与中に良性の胃ポリープを認めたとの報告²⁴⁾もある。

- 15.1.2 本剤の投与が、胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認して投与すること。

<解説>

本剤のラセミ体であるオメプラゾールの投与により、早期胃癌の自覚症状が隠蔽されたり、本剤投与患者で胃癌の内視鏡的徴候がはっきりしなかったとの報告がある²⁵⁾。また、治癒可能な早期胃癌の患者を誤って診断しないためにも、プロトンポンプインヒビターを投与する前には、内視鏡検査を実施すべきであると報告されている²⁶⁾。

胃酸分泌抑制作用を示す薬剤に共通した注意事項として H₂ 受容体拮抗剤や他のプロトンポンプインヒビターの使用上の注意にも同様のことが記載されている。

15.1.3 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。

<解説>

米国食品医薬品局（FDA）が、複数の観察研究のレビュー結果に基づき、プロトンポンプインヒビター製剤共通の注意事項として2010年5月に安全性通知²⁷⁾を発出し、2010年8月に全てのプロトンポンプインヒビター製剤の米国添付文書に追記された（FDAのHP上では2010年9月公示）。これを受け、海外における複数の観察研究で骨折リスク増加が報告されていることから記載している。

15.1.4 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>

米国食品医薬品局（FDA）が、2012年2月8日付で胃酸分泌抑制に用いられるプロトンポンプインヒビター（PPI）について、クロストリジウム・ディフィシル感染症関連下痢症（CDAD）リスクの増加と関連性があるとする安全性通知を発出²⁸⁾したことから、本邦でもPPI共通の注意喚起が必要と判断し記載している。

<非びらん性胃食道逆流症>

15.1.5 食道内酸逆流の高リスクであると考えられる中高齢者、裂孔ヘルニアを合併する患者のいずれにも該当しない場合には本剤の治療効果が得られにくい可能性がある。

<解説>

本剤のラセミ体であるオメプラゾールの国内第Ⅲ相臨床試験において、食道内酸逆流のリスク因子として可能性があると考えられている背景因子のうち、「年齢が40歳以上」又は、「食道裂孔ヘルニアを有する」の因子を一つも有さない患者では、有効性が低い傾向が認められた。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットに本剤のラセミ体であるオメプラゾール 1.7mg/kg 以上を 2 年間経口投与した毒性試験で、胃にカルチノイドの発生がみられたとの報告がある。このカルチノイドの発生にはラットに種特異性が認められている。

<解説>

ラットに対して、本剤のラセミ体であるオメプラゾールを 2 年間（ラットのほぼ一生にわたる長期）投与した毒性試験で、胃カルチノイドが報告されている²⁹⁾（海外報告）。

しかし、多くの研究により、ラットにおける胃カルチノイドは、他の胃酸分泌抑制剤の長期投与によっても一般的に起こる変化であることが報告されている。

胃カルチノイドの発生機序は、高度の胃酸分泌抑制により高ガストリン血症が惹起され、このガストリンの栄養効果により胃粘膜 ECL 細胞の過形成・異形成が生じるもので、ラットにのみみられ、マウス、イヌでは認められていない。ラットでは、胃酸分泌抑制による血中ガストリンの上昇が著しく、また胃粘膜の ECL 細胞の密度が高いことから、ガストリンの栄養効果を受けやすく、胃カルチノイドが発生しやすいと考えられている。

一方、ヒトでは、胃粘膜 ECL 細胞のガストリンに対する感受性がラットに比べて低く、ECL 細胞に対するガストリンの栄養効果が弱いため、広範な ECL 細胞の過形成が起こりにくく、胃カルチノイドの発生の可能性は少ないと考えられる。

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

<解説>

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。

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(ラセミ体であるオメプラゾールの一般薬理作用が既に詳細に検討されており、安全性において新たな所見は認められていないため、実施していない。)

<参考> [オメプラゾール (ラセミ体) のデータ]

1) オメプラゾール単剤投与時の一般薬理作用¹⁾

オメプラゾールは *in vivo* では 100mg/kg (経口投与) 又は 10mg/kg (静脈内投与) までの投与量において、中枢神経系、自律神経系、消化器系、血液系等に対し、明らかな作用を示さなかった。一方、呼吸器・循環器系では、ネコのアドレナリン投与による昇圧反応に対し昇圧の増強傾向及び降圧の抑制傾向 (10mg/kg 静脈内投与) また、泌尿器系ではラットの尿量並びに Na⁺、K⁺、Cl⁻ 排泄の軽度増加 (10mg/kg 以上 経口投与) を示した。

in vitro では、最高濃度 (1.0×10⁻⁴g/mL) で循環器系、自律神経系、消化器系及び生殖器系に対し、作用の認められたものもあったが対応する生体位での作用は認められなかった。

2) オメプラゾール、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

ラット (単回投与 ; 臨床用量の約 60~600 倍、4 週間反復投与) 及びイヌ (4 週間反復投与) への高用量投与の 3 剤併用毒性試験において、認められた主な薬理作用は自発運動低下 (ラット単回投与) 等であり、いずれもオメプラゾール、クラリスロマイシン又はアモキシシリン水和物単独投与でも認められる変化であり、3 剤併用による増強も認められなかった。その他、単回及び反復投与毒性試験期間中、一般症状及び行動、肝及び腎機能、血液系、心電図 (イヌ) への影響は認められず、新たな薬理作用の発現も認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

エソメプラゾールの毒性試験として、単回投与試験、3カ月までの反復投与試験、*in vitro*及び*in vivo* 遺伝毒性試験、胚・胎児発生に関する試験、出生前・出生後の発生に関する試験を実施した。これらの試験結果から、オメプラゾールとエソメプラゾールが同等の全身曝露量であれば両者の毒性学的プロファイルはほぼ同一であることが明らかとなった。従って、その他の毒性試験についてはオメプラゾールのデータを外挿してエソメプラゾールの安全性評価を行った。

(1) 単回投与毒性試験

1) エソメプラゾール単剤投与²⁾

ラットにおけるエソメプラゾールの経口及び静脈内単回投与による急性毒性は低く、オメプラゾールと同等であった。

最小致死量

	被験薬	ラット	
		雄	雌
経口	エソメプラゾール	930mg/kg (2700µmol/kg)	480mg/kg (1400µmol/kg)
	オメプラゾール	930mg/kg (2700µmol/kg)	930mg/kg (2700µmol/kg)
静脈内	エソメプラゾール	290mg/kg (850µmol/kg)	290mg/kg (850µmol/kg)
	オメプラゾール	220mg/kg (650µmol/kg)	290mg/kg (850µmol/kg)

イヌにおける単回経口投与では、エソメプラゾール最高 15mg/kg (43µmol/kg) まで一般状態に変化は認められなかった。22.5mg/kg (65µmol/kg) では、2/3 匹が投与後 1 時間、自発運動低下を示した。更に、30mg/kg (87µmol/kg) を投与された 1/3 匹が投与後 1 時間に中枢神経系に関連した顕著な一般症状（全身の痙縮、頭部の振動、流涎及び攻撃性）を示した。

2) エソメプラゾール、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン併用投与

エソメプラゾールとアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン併用投与時の単回投与毒性はオメプラゾールのデータを外挿し評価した。

<参考> [オメプラゾール（ラセミ体）のデータ]

ラットにオメプラゾール 500mg/kg、クラリスロマイシン 1000mg/kg 及びアモキシシリン水和物 2000mg/kg を単独あるいは併用（オメプラゾール＋クラリスロマイシン、オメプラゾール＋アモキシシリン水和物及びオメプラゾール＋クラリスロマイシン＋アモキシシリン水和物）で単回経口投与した。死亡はいずれの群にもみられなかった。オメプラゾール及びクラリスロマイシン単独投与群、オメプラゾール＋クラリスロマイシン及びオメプラゾール＋クラリスロマイシン＋アモキシシリン水和物併用投与群で自発運動の低下又は体重増加抑制がみられたが、いずれも一過性で、併用による所見の増悪もみられなかった。

(2) 反復投与毒性試験

1) 3 カ月までの反復投与毒性³⁾

動物種	投与期間	投与物質	用量 mg/kg (μmol/kg)
ラット	1 カ月	エソメプラゾール	14、45、 <u>140</u> (40、130、 <u>400</u>)
		オメプラゾール	140 (400)
	3 カ月	エソメプラゾール	14、 <u>69</u> 、280 (40、 <u>200</u> 、800)
		オメプラゾール	140 (400)
イヌ	3 カ月	エソメプラゾール	0.66、 <u>5.5</u> 、28 (1.9、 <u>16</u> 、80)
		オメプラゾール	28 (80)

下線部：各反復投与毒性試験におけるエソメプラゾールの無毒性量

反復経口投与毒性試験において、ラットで 280mg/kg (800μmol/kg)、イヌで 28mg/kg (80μmol/kg) までの用量では、エソメプラゾールの全身毒性は弱いことが示された。

さらに、認められた所見はすべて、オメプラゾールの毒性試験でも認められている所見であった。

ラットの反復経口投与毒性試験において、エソメプラゾール、オメプラゾールによる、わずかな血液学的変化（赤血球パラメータの減少、血小板数増加）が認められた。この変化は、おそらく鉄欠乏による小球性低色素性貧血を示しているものと考えられた。同様のわずかな血液学的変化が妊娠ウサギで認められたが、イヌではそのような変化はみられなかった。

ラット及びイヌにおける反復経口投与毒性試験において、エソメプラゾール及びオメプラゾールで胃重量及びガストリン濃度の増加を伴う、胃の病理組織学的変化（主細胞の好酸性変化又は萎縮、胃粘膜の過形成又は線維化、胃腺における巣状壊死）が認められた。これらの胃における変化はガストリン刺激及び胃酸分泌の抑制によるものであり、予期されたものであった。この変化は過去に実施された高用量のオメプラゾール投与による観察所見と一致していた。

新生児/幼若動物

動物種	投与期間	投与経路	投与量 mg/kg/日	無毒性量 mg/kg/日	主な所見
ラット 7 日齢	1 カ月	経口 投与	31、93、 280	93	死亡の発現、振戦、被毛の汚れ、自発運動の低下、痙攣、体重増加の抑制、ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット値の低下、網状赤血球の増加、グルコース値の低下、コレステロール値の増加、胸腺重量の低下、胃重量の増加、ECL 細胞パラメーターの増加、血清ガストリン値の上昇
ラット 7 日齢	1 カ月	経口 投与	93、280	93	
イヌ 10 日齢	3 カ月	経口 投与	28、55/41	<28	流涎、被毛の汚れ、嘔吐、頭部振盪、異常歩行、眼瞼下垂、切迫屠殺、体重増加の抑制、成長抑制（頭尾長）、ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット値の低下、肝臓重量の増加、胸腺及び脾臓重量の低下、胃重量の増加、ECL 細胞パラメーターの増加傾向、血清ガストリン値の上昇、胃容積の増加、胃粘膜の肥厚

新生児/幼若動物を用いた毒性試験において、エソメプラゾールを新生児期間から授乳期を経て離乳期を超えるまでラット又はイヌに投与した。これらの試験結果から、成熟動物で以前に観察された所見と比較し、成熟動物で認められた一部の所見がより顕著に、あるいはより高い頻度で認められたが、予期しなかった毒性や影響は認められなかった。

2) 3 カ月以上の長期反復投与毒性

エソメプラゾールの長期反復投与毒性はオメプラゾールのデータを外挿し評価した。

<参考> [オメプラゾール (ラセミ体) のデータ]

ラットにオメプラゾール 0.4、2、16mg/kg を 12 カ月間反復経口投与した試験では、0.4mg/kg 以上で胃の ECL 細胞の肥大・増殖、2mg/kg 以上の雄で慢性腎症の増加等が認められた。本試験によるオメプラゾールの無影響量は 0.4mg/kg と考えられた。

イヌにオメプラゾール 0.7、5.5、27.6mg/kg を 12 カ月間反復経口投与した試験では、5.5mg/kg 以上で胃粘膜皺襞の肥厚及び過形成、27.6mg/kg で ALT (GPT) の増加傾向、主細胞の萎縮及び ECL 細胞の増殖等が認められた。しかし、これらのいずれの変化もほとんど回復性のものであった。本試験によるオメプラゾールの無影響量は、5.5mg/kg と考えられた。

3) エソメプラゾール、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン併用投与時の反復投与毒性

エソメプラゾールとアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン併用投与時の反復投与毒性はオメプラゾールのデータを外挿し評価した。

<参考> [オメプラゾール (ラセミ体) のデータ]

ラットにオメプラゾール 10mg/kg、クラリスロマイシン 200mg/kg、アモキシシリン水和物 375mg/kg を 4 週間単独又は併用 (オメプラゾール+クラリスロマイシン+アモキシシリン水和物) 経口投与した。3 剤併用投与群で認められた毒性は、いずれもオメプラゾール、クラリスロマイシン又はアモキシシリン水和物単独投与においても認められた所見であり、オメプラゾールの併用により毒性所見が著明に増強されたり、予期し得ない新たな毒性所見が認められることはなかった。

イヌに、オメプラゾール 5mg/kg、クラリスロマイシン 25mg/kg、アモキシシリン水和物 500mg/kg を 4 週間単独又は併用 (オメプラゾール+クラリスロマイシン+アモキシシリン水和物) 経口投与で認められた所見は、オメプラゾール投与によって発現することが知られている胃重量の増加、胃の膨大などの変化のみであり、3 剤併用によりこの所見が増強されることはなく、新たな毒性の発現もみられなかった。

(3) 遺伝毒性試験

1) エソメプラゾール単剤投与⁴⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験においてエソメプラゾールは突然変異誘発性を示さなかった。ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験では、エソメプラゾールは染色体異常誘発性を持つことが示されたが、エソメプラゾールを高用量投与した *in vivo* 染色体異常試験（マウス小核試験、ラット及びマウスを用いた *in vivo* 染色体異常試験）において、エソメプラゾールは染色体異常誘発性を示さなかった。ヒトの臨床用量における曝露量は、*in vitro* で染色体異常誘発性が認められた濃度を下回っていたことから、エソメプラゾールはヒトに対し遺伝毒性リスクを示さないと考えられた。

2) エソメプラゾール、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン併用投与

エソメプラゾールとアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン併用投与時の遺伝毒性はオメプラゾールのデータを外挿し評価した。

<参考> [オメプラゾール（ラセミ体）のデータ]

マウスを用いた小核試験では、オメプラゾール、クラリスロマイシン及びアモキシシリン水和物の3剤を2日間併用経口投与したところ、一般状態及び体重に影響は認められず、また小核の増加も認められなかった。

(4) がん原性試験

エソメプラゾールのがん原性はオメプラゾールのデータを外挿し評価した。

<参考> [オメプラゾール（ラセミ体）のデータ]⁵⁾

マウスにオメプラゾールを78週間投与した試験では、がん原性はみられなかった。

ラットに2年間投与した試験では、胃カルチノイド（ECL細胞由来）が43.2mg/kg以上投与の雄及び1.7mg/kg以上投与の雌で、用量依存的にみられた。

なお、胃カルチノイドの発生機序として、酸分泌抑制作用により高ガストリン血症が誘発され、ガストリンの栄養効果(trophic effect)に伴い、カルチノイドが発生することが考えられている。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 胚・胎児発生に関する試験⁶⁾

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、エソメプラゾールの 69、280mg/kg (200、800 μ mol/kg)、あるいはオメプラゾールの 140mg/kg (400 μ mol/kg) でわずかな母体毒性 (体重増加の抑制及び摂餌量の減少) が認められた。しかし、胚・胎児発生に対する毒性はみられなかった。これらの動物におけるエソメプラゾールの曝露量は、ヒトの臨床用量における曝露量と比較して高かったことから、十分な安全域があることが示された。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、エソメプラゾールの 86mg/kg (250 μ mol/kg) までの用量あるいはオメプラゾールの 28mg/kg (80 μ mol/kg) で胚・胎児発生の毒性は認められなかった。エソメプラゾールの 28、86mg/kg (80、250 μ mol/kg) 及びオメプラゾールの 28mg/kg (80 μ mol/kg) で母体毒性 (摂餌量及び摂水量の減少、並びに糞排泄量の減少を伴う、用量依存的な体重の減少又は体重増加の抑制) が認められた。エソメプラゾールの 86mg/kg でわずかな胎児への影響 (平均胎児及び同腹児体重のわずかな減少及び軽微な骨格異常の発生率のわずかな増加) が認められたが、胚・胎児発生への直接作用というよりも、母体毒性に関連する二次的な変化と考えられた。

2) 受胎能及び着床までの初期発生に関する試験

エソメプラゾールの受胎能及び着床までの初期発生に関する安全性はオメプラゾールのデータを外挿し評価した。

<参考> [オメプラゾール (ラセミ体) のデータ] ⁷⁾

ラットにオメプラゾール 3.2、32、320mg/kg を経口投与したところ、320mg/kg で親動物の一過性の流涎、体重増加抑制、摂餌量の減少がみられたが、親動物の生殖能、胎児には影響は認められなかった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

ラット出生前及び出生後発生毒性試験を実施し、妊娠中の母動物へのエソメプラゾール投与による出生児の成長及び骨の形態への影響について検討した。エソメプラゾールの 280mg/kg/日を妊娠 6 日目又は妊娠 16 日目から分娩日まで経口投与したとき、母動物の忍容性は良好であった。妊娠 20 日目に平均網状赤血球数及び赤血球パラメータ (ヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数) の軽度の低下が認められたが、網状赤血球数は授乳 22 日目までに回復した。妊娠 6 日目又は 16 日目から分娩日まで母動物にエソメプラゾールを投与しても、胚・胎児発生、出生児の生存及び成長及び骨の形態への影響は認められなかった⁶⁾。

また、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する安全性について、オメプラゾールのデータを外挿し評価した。

<参考> [オメプラゾール（ラセミ体）のデータ]⁷⁾

ラットにオメプラゾール 3.2、32、320mg/kg を経口投与したところ、320mg/kg で母動物の体重増加の抑制及び新生児の授乳期間中の体重増加抑制がみられたが、その他、児の生存率、発育分化、機能、行動及び次世代動物（F2）には影響は認められなかった。

4) エソメプラゾールとアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン併用投与時の生殖毒性

該当資料なし

<参考>

オメプラゾール、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン 3 剤併用の生殖発生毒性試験については、3 剤併用の反復投与毒性試験において併用による毒性の増強や、新たな毒性発現が認められていないことを考慮し（「IX. 2. (2)反復投与毒性試験」参照）実施していない。

また、他のプロトンポンプインヒビター（ランソプラゾール）、クラリスロマイシン及びアモキシシリン水和物の 3 剤併用投与による生殖発生毒性試験では、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報告されている。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

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：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：該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年

使用期限：ケース等に表示

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り（「I. 概要に関する項目」参照）

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：ネキシウム懸濁用顆粒分包 10mg/20mg の飲み方（「XⅢ. 備考 その他の関連資料」参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ネキシウムカプセル 10mg、20mg

同効薬：オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾールナトリウム、ボノプラザン

7. 国際誕生年月日

2000年3月10日（スウェーデン）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
ネキシウム懸濁用顆粒 分包 10mg	2018年1月19日	23000AMX00003	2018年4月18日	2018年4月18日
ネキシウム懸濁用顆粒 分包 20mg	2018年1月19日	23000AMX00004	2018年4月18日	2018年4月18日

9. 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

該当しない

10. 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

11. 再審査期間

成人：カプセル剤の再審査期間の残余期間（2018年1月19日～2021年6月30日）

小児：4年（2018年1月19日～2022年1月18日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト 電算コード
ネキシウム懸 濁用顆粒分包 10mg	2329029D1027	2329029D1027	1262483020101	622624801
ネキシウム懸 濁用顆粒分包 20mg	2329029D2023	2329029D2023	1262490020101	622624901

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

I. 概要に関する項目

II. 名称に関する項目

III. 有効成分に関する項目

IV. 製剤に関する項目

V. 治療に関する項目

- 1) 関口利和 他：臨床医薬. 2000, 16(9), 1387-1404 [ML-3502-JP-1695]
 - 2) Dent, J., et al. : Gut. 1999, 44(Suppl.2), S1-16 [ML-3502-JP-1665]
PMID : 10741335
 - 3) Shimizu, T., et al. : Pediatr Int. 2019, 61(1), 87-95 [ML-3503-JP-0340]
PMID : 30422368
 - 4) 社内資料（日本人健康成人被験者におけるカプセル製剤と懸濁用顆粒剤の生物学的同等性試験, 2014） [ML-3503-JP-0286]
 - 5) 社内資料（日本人及び白人健康成人被験者における単回投与試験, 2003） [ML-3503-JP-0035]
 - 6) 社内資料（日本人健康成人被験者における反復投与試験, 2004） [ML-3503-JP-0195]
 - 7) 木下芳一 他：日本消化器病学会雑誌. 2013, 110(2), 234-242 [ML-3502-JP-1784]
 - 8) 木下芳一 他：日本消化器病学会雑誌. 2013, 110(8), 1428-1438 [ML-3502-JP-1244]
 - 9) Sugano, K., et al. : Aliment. Pharmacol. Ther. 2012, 36(2), 115-125 [ML-3503-JP-0061]
PMID : 22591121
 - 10) Sugano, K., et al. : Gut. 2014, 63(7), 1061-1068 [ML-3503-JP-0116]
PMID : 24326741
 - 11) Sugano, K., et al. : BMC Gastroenterol. 2013, 13 : 54 [ML-3503-JP-0072]
PMID : 23530709
 - 12) 吉田茂：臨床医薬. 2014, 30(9), 787-812 [Erratum in : 臨床医薬. 2016, 32(6), 528] [ML-3503-JP-0118]
 - 13) 吉田茂：臨床医薬. 2014, 30(10), 869-883 [ML-3503-JP-0120]
 - 14) 吉田茂 他：臨床医薬. 2015, 31(10), 907-924 [Erratum in : 臨床医薬. 2016, 32(6), 528] [ML-3503-JP-0214]
 - 15) 春日井邦夫 他：臨床医薬. 2018, 34(7), 517-536 [ML-3503-JP-0328]
 - 16) 坂本 慶 他：Jpn Pharmacol Ther. 2019, 47(6), 893-910 [ML-3503-JP-0337]
 - 17) 坂本 慶 他：Jpn Pharmacol Ther. 2019, 47(7), 1043-1057 [ML-3503-JP-0338]
- VI. 薬効薬理に関する項目
- 1) 長嶋浩貴 他：臨床医薬. 2011, 27(10), 735-746 [ML-3502-JP-1085]
 - 2) Shimizu, T., et al. : Pediatr Int. 2019, 61(1), 87-95 [ML-3503-JP-0340]
PMID : 30422368
 - 3) Lind, T., et al. : Aliment. Pharmacol. Ther. 2000, 14(7), 861-867 [ML-3503-JP-0155]
PMID : 10886041
 - 4) 社内資料（ウサギ H⁺, K⁺-ATPase に対する作用, 1988） [ML-3503-JP-0025]
 - 5) 社内資料（単離ウサギ胃底腺における作用, 1997） [ML-3503-JP-0026]

- 6) 社内資料（胃瘻ラットにおける作用，2002） [ML-3503-JP-0027]
- 7) 社内資料（Heidenhain Pouch イヌにおける作用，2002） [ML-3503-JP-0028]
- VII. 薬物動態に関する項目**
- 1) 社内資料（日本人健康成人被験者における反復投与試験，2004） [ML-3503-JP-0195]
- 2) Shimizu, T., et al. : *Pediatr Int.* 2019, 61(1), 87-95 [ML-3503-JP-0340]
PMID : 30422368
- 3) Junghard, O., et al. : *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2002, 58(7), 453-458 [ML-3503-JP-0173]
PMID : 12389067
- 4) Andersson, T., et al. : *Clin. Pharmacokinet.* 2001, 40(7), 523-537 [ML-3503-JP-0010]
PMID : 11510629
- 5) Hassan-Alin, M., et al. : *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2006, 44(3), 119-127 [ML-3503-JP-0172]
PMID : 16550734
- 6) Hassan-Alin, M., et al. : *Clin. Drug Investig.* 2005, 25(11), 731-740 [ML-3503-JP-0009]
PMID : 17532719
- 7) 八木道夫 : *臨床医薬.* 2011, 27(10), 747-756 [ML-3503-JP-0045]
- 8) Niazi, M., et al. : *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2009, 47(9), 564-569 [ML-3503-JP-0008]
PMID : 19761715
- 9) Hassan-Alin, M., et al. : *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2000, 56(9-10), 665-670 [ML-3503-JP-0015]
PMID : 11214773
- 10) Sandström, M., et al. : *Clin. Ther.* 2102, 34(8), 1828-1838 [ML-3503-JP-0284]
PMID : 22832034
- 11) 有馬徳行 他 : *薬物動態.* 1998, 3(6), 723-738 [ML-3502-JP-1346]
- 12) Helander, H. F., et al. : *Scand. J. Gastroenterol.* 1985, 20(Suppl.108), 95-104 [ML-3502-JP-1468]
PMID : 3858979
- 13) Andersson, T., et al. : *Clin. Pharmacokinet.* 2001, 40(6), 411-426 [ML-3502-JP-0731]
PMID : 11475467
- 14) 社内資料（小児患者におけるエソメプラゾール *in vitro* 血漿蛋白結合率，2010） [ML-3503-JP-0287]
- 15) Äbelö, A., et al. : *Drug Metab. Dispos.* 2000, 28(8), 966-972 [ML-3502-JP-1730]
PMID : 10901708
- 16) Li, X.Q., et al. : *Drug Metab. Dispos.* 2004, 32(8), 821-827 [ML-3502-JP-0698]
PMID : 15258107
- 17) 社内資料（*in vitro* 代謝酵素阻害，1998） [ML-3503-JP-0036]
- 18) 鈴木誠 他 : *Pharma Medica.* 1992, 10(10), 114-118 [ML-3502-JP-1367]
- 19) 蜂巢忠 他 : *腎と透析.* 1993, 35(5), 819 [ML-3502-JP-1321]
- 20) 松本博 他 : *診療と新薬.* 1993, 30(7), 1394 [ML-3502-JP-1322]
- 21) 三瀬直文 他 : *透析会誌.* 1996, 29(9), 1275 [ML-3502-JP-1751]
- 22) Hasselgren, G., et al. : *Clin. Pharmacokinet.* 2001, 40(2), 145-150 [ML-3503-JP-0011]
PMID : 11286324
- 23) Sjövall, H., et al. : *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002, 14(5), 491-496 [ML-3503-JP-0175]
PMID : 11984146
- VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目**

- 1) Carlsson, R., et al. : Aliment. Pharmacol. Ther. 1997, 11(3), 473-482 [ML-3502-JP-1752]
PMID : 9218069
- 2) Sjövall, H., et al. : Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2002, 14(5), 491-496 [ML-3503-JP-0175]
PMID : 11984146
- 3) 社内資料 (エソメプラゾール生殖毒性試験) [ML-3503-JP-0030]
- 4) 島津宏 他 : 応用薬理. 1988, 36(3), 189-208 [ML-3502-JP-1345]
- 5) 有馬徳行 他 : 薬物動態. 1988, 3(6), 723-738 [ML-3502-JP-1346]
- 6) Hasselgren, G., et al. : Clin. Pharmacokinet. 2001, 40(2), 145-150 [ML-3503-JP-0011]
PMID : 11286324
- 7) Äbelö, A., et al. : Drug Metab. Dispos. 2000, 28(8), 966-972 [ML-3502-JP-1730]
PMID : 10901708
- 8) EMEA Public Statement (EMEA/202649/2004)
https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/important-new-pharmacokinetic-data-demonstrating-reyataz-atazanavir-sulfate-combined-norvir_en.pdf
- 9) Andersson, T., et al. : Clin. Pharmacokinet. 2001, 40(7), 523-537 [ML-3503-JP-0010]
PMID : 11510629
- 10) Suri, A., et al. : Clin. Pharmacokinet. 1999, 37(Suppl.2), 53-59 [ML-3502-JP-0353]
PMID : 10702887
- 11) 内藤宏 他 : 精神神経学雑誌. 2003, 105(12), 1452 [ML-3502-JP-0208]
- 12) McLachlan, A.J., et al. : Ther. Drug Monit. 1999, 21, 441 [ML-3502-JP-0573]
- 13) Santucci, R., et al. : Anticancer Res. 2010, 30(3), 963-965 [ML-3502-JP-1077]
PMID : 20393020
- 14) Santucci, R., et al. : Anticancer Res. 2010, 30(9), 3807-3810 [ML-3502-JP-1032]
PMID : 20944174
- 15) Oosterhuis, B., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1991, 32, 569-572 [ML-3502-JP-1356]
PMID : 1954072
- 16) Jaruratanasirikul, S., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1998, 54, 159-161 [ML-3502-JP-1710]
PMID : 9626921
- 17) Zimmermann, T., et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 1994, 32, 491-496 [ML-3503-JP-0322]
PMID : 7820333
- 18) Yin, O. Q. P., et al. : J. Clin. Pharmacol. 2010, 50(8), 960-967 [ML-3503-JP-0022]
PMID : 20498287
- 19) Wood, N., et al. : Abstract of Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2001, 2 [ML-3502-JP-0680]
- 20) Fang, A. F., et al. : Pharmacotherapy. 2008, 28(1), 42-50 [ML-3502-JP-0802]
PMID : 18154473
- 21) Barnes, J., et al. : Herbal Medicines, 3rd ed. : Pharmaceutical Press : 2007, 549 [ML-3502-JP-1054]
- 22) Wang, L. S., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2004, 75, 191-197 [ML-3502-JP-0302]
PMID : 15001970
- 23) *H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2016 改訂版 : 日本ヘリコバ

クター学会ガイドライン作成委員会

- 24) Graham, J. R., et al. : Med. J. Australia. 1992, 157, 287-288 [ML-3502-JP-1780]
PMID : 1435464
- 25) Wayman, J. W., et al. : N. Engl. J. Med. 1998, 338(26), 1924-1925 [ML-3502-JP-1748]
PMID : 9643992
- 26) Griffin, S.M., et al. : BMJ. 1998, 317, 1606-1607 [ML-3502-JP-1282]
PMID : 9848895
- 27) FDA 文書 (2011.3.23 : FDA Drug Safety Communication)
<https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fda-drug-safety-communication-possible-increased-risk-fractures-hip-wrist-and-spine-use-proton-pump>
- 28) FDA 文書 (2012.2.8 : FDA Drug Safety Communication)
<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-clostridium-difficile-associated-diarrhea-can-be-associated-stomach>
- 29) Ekman, L., et al. : Scand. J. Gastroenterol. 1985, 20(Suppl.108), 53-69 [ML-3502-JP-1467]
PMID : 3858976

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

- 1) 西森司雄 他 : 基礎と臨床. 1988, 22(14), 4697-4715 [ML-3502-JP-1347]
- 2) 社内資料 (エソメプラゾール単回投与試験) [ML-3503-JP-0031]
- 3) 社内資料 (エソメプラゾール反復投与試験) [ML-3503-JP-0032]
- 4) 社内資料 (エソメプラゾール遺伝毒性試験) [ML-3503-JP-0029]
- 5) Ekman, L., et al. : Scand. J. Gastroenterol. 1985, 20(Suppl.108), 53-69 [ML-3502-JP-1467]
PMID : 3858976
- 6) 社内資料 (エソメプラゾール生殖毒性試験) [ML-3503-JP-0030]
- 7) 島津宏 他 : 応用薬理. 1988, 36(3), 189-208 [ML-3502-JP-1345]

XⅢ. 備考

- 1) Bladh, N., et al.: Clin. Ther. 2007, 29(4), 640-649 [ML-3503-JP-0299]
PMID : 17617287

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

懸濁用顆粒剤は、米国、欧州を含む世界 75 カ国以上で承認されている。(2017 年 3 月現在)

米国及び欧州の添付文書の概要を下表に示すが、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

〈ネキシウム懸濁用顆粒分包 10mg〉

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

○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

〈ネキシウム懸濁用顆粒分包 20mg〉

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

○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

6. 用法及び用量

〈ネキシウム懸濁用顆粒分包 10mg〉

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

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。

小児

通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20kg 未満では 1 回 10mg を、体重 20kg 以上では症状に応じて 1 回 10～20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。

逆流性食道炎

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

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

小児

通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20kg 未満では 1 回 10mg を、体重 20kg 以上では症状に応じて 1 回 10～20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

非びらん性胃食道逆流症

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 10mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、4 週間までの投与とする。

小児

通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1 回 10mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、4 週間までの投与とする。

非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。

低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20mg を用時水で懸濁して、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。

〈ネキシウム懸濁用顆粒分包 20mg〉**胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群****成人**

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

小児

通常、体重 20kg 以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて1回 10~20mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

逆流性食道炎**成人**

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

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

小児

通常、体重 20kg 以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて1回 10~20mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20mg を用時水で懸濁して、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。

国名	米国	会社名	AstraZeneca																								
販売名	NEXIUM Delayed Release Capsules NEXIUM for Delayed Release Oral Suspension	剤形・規格	20、40mg カプセル 2.5、5、10、20、40mg 徐放性懸濁剤																								
承認年月日	2001年2月20日	改訂年月	2022年3月																								
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> びらん性食道炎の治癒、びらん性食道炎治癒後の維持療法 症候性胃食道逆流症の治療 非ステロイド性抗炎症薬起因性の胃潰瘍のリスク軽減 十二指腸潰瘍の再発リスクの軽減を目的としたヘリコバクター・ピロリの除菌 Zollinger-Ellison 症候群などの胃酸分泌過多症 																										
用法・用量	<p>本剤は、経口徐放性カプセル又は経口徐放性懸濁剤調製用の分包として提供する。各推奨用量を下表に示す。本剤は食事の1時間前までに服用すること。</p> <p>プロトンポンプインヒビターの投与期間は、添付文書に定められた適応症と投与頻度に関する安全性及び有効性データ、並びに各患者の医学的必要性に基づいたものであること。本剤の投与は、そのベネフィットがリスクを上回る場合にのみ開始、継続すること。</p> <p style="text-align: center;">【ネキシウムの推奨用量】</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 40%;">適応症</th> <th style="width: 20%;">用量</th> <th style="width: 40%;">投与頻度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>胃食道逆流症 (GERD) びらん性食道炎の治癒 びらん性食道炎治癒後の維持療法 症候性 GERD</td> <td>20mg 又は 40mg¹⁾ 20mg 20mg</td> <td>1日1回 4～8週間²⁾ 1日1回* 1日1回 4週間**</td> </tr> <tr> <td>小児 GERD 12～17歳 びらん性食道炎の治癒 症候性 GERD</td> <td>20mg 又は 40mg 20mg</td> <td>1日1回 4～8週間 1日1回 4週間</td> </tr> <tr> <td>1～11歳+ 症候性 GERD の短期投与 びらん性食道炎の治癒 体重 20kg 未満 体重 20kg 以上</td> <td>10mg 10mg 10mg 又は 20mg</td> <td>1日1回 8週間まで 1日1回 8週間まで 1日1回 8週間まで</td> </tr> <tr> <td>1カ月～1歳未満††† 酸関連の GERD によるびらん性食道炎 体重 3kg～5kg 体重 5kg 超～7.5kg 体重 7.5kg 超～12kg</td> <td>2.5mg 5mg 10mg</td> <td>1日1回 6週間まで 1日1回 6週間まで 1日1回 6週間まで</td> </tr> <tr> <td>非ステロイド性抗炎症薬起因性の胃潰瘍の発症リスク軽減</td> <td>20mg 又は 40mg¹⁾</td> <td>1日1回 6カ月間まで*</td> </tr> <tr> <td>十二指腸潰瘍再発リスクの軽減を目的としたヘリコバクター・ピロリの除菌 3剤療法： ネキシウム アモキシシリン クラリスロマイシン</td> <td>40mg¹⁾ 1000mg³⁾ 500mg³⁾</td> <td>1日1回 10日まで 1日2回 10日まで 1日2回 10日まで</td> </tr> <tr> <td>Zollinger-Ellison 症候群などの胃酸分泌過多症</td> <td>開始用量：40mg⁴⁾ 用量レジメンは各患者における必要性を鑑みて調整すること。 1日 240mg までの投与経験がある。</td> <td>1日2回 †</td> </tr> </tbody> </table> <p>1) 重度の肝障害 (Child-Pugh 分類 C) の患者の場合、1日1回 20mg を上限として投与することが推奨される。</p> <p>2) 大多数の患者は 4～8 週間で治癒する。4～8 週間で治癒しなかった患者については、さらに 4～8 週間投与することを考慮してもよい。</p> <p>3) 高齢者や腎機能障害患者における投与量の調整については、アモキシシリンとクラリスロマイシンの添付文書を参照すること。</p> <p>4) 重度の肝障害 (Child-Pugh 分類 C) のある患者には 1回 20mg 1日 2回からの投与が推奨される。</p> <p>*6カ月を超える比較試験は実施していない。</p> <p>**4週間を経過しても症状が完全に消失しない場合は、さらに 4週間投与することを考慮してもよい。</p> <p>†1mg/kg/日を超える用量は検討していない。</p> <p>††1.33mg/kg/日を超える用量は検討していない。</p> <p>特定の集団 肝機能不全の患者 重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) 患者の場合、本剤の曝露量が健康被験者と比較して有意に増加したことから本剤の用法及び用量の変更が推奨される。軽度から中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 A 及び B) 患者には用量調節の必要はない。</p>			適応症	用量	投与頻度	胃食道逆流症 (GERD) びらん性食道炎の治癒 びらん性食道炎治癒後の維持療法 症候性 GERD	20mg 又は 40mg ¹⁾ 20mg 20mg	1日1回 4～8週間 ²⁾ 1日1回* 1日1回 4週間**	小児 GERD 12～17歳 びらん性食道炎の治癒 症候性 GERD	20mg 又は 40mg 20mg	1日1回 4～8週間 1日1回 4週間	1～11歳+ 症候性 GERD の短期投与 びらん性食道炎の治癒 体重 20kg 未満 体重 20kg 以上	10mg 10mg 10mg 又は 20mg	1日1回 8週間まで 1日1回 8週間まで 1日1回 8週間まで	1カ月～1歳未満††† 酸関連の GERD によるびらん性食道炎 体重 3kg～5kg 体重 5kg 超～7.5kg 体重 7.5kg 超～12kg	2.5mg 5mg 10mg	1日1回 6週間まで 1日1回 6週間まで 1日1回 6週間まで	非ステロイド性抗炎症薬起因性の胃潰瘍の発症リスク軽減	20mg 又は 40mg ¹⁾	1日1回 6カ月間まで*	十二指腸潰瘍再発リスクの軽減を目的としたヘリコバクター・ピロリの除菌 3剤療法： ネキシウム アモキシシリン クラリスロマイシン	40mg ¹⁾ 1000mg ³⁾ 500mg ³⁾	1日1回 10日まで 1日2回 10日まで 1日2回 10日まで	Zollinger-Ellison 症候群などの胃酸分泌過多症	開始用量：40mg ⁴⁾ 用量レジメンは各患者における必要性を鑑みて調整すること。 1日 240mg までの投与経験がある。	1日2回 †
適応症	用量	投与頻度																									
胃食道逆流症 (GERD) びらん性食道炎の治癒 びらん性食道炎治癒後の維持療法 症候性 GERD	20mg 又は 40mg ¹⁾ 20mg 20mg	1日1回 4～8週間 ²⁾ 1日1回* 1日1回 4週間**																									
小児 GERD 12～17歳 びらん性食道炎の治癒 症候性 GERD	20mg 又は 40mg 20mg	1日1回 4～8週間 1日1回 4週間																									
1～11歳+ 症候性 GERD の短期投与 びらん性食道炎の治癒 体重 20kg 未満 体重 20kg 以上	10mg 10mg 10mg 又は 20mg	1日1回 8週間まで 1日1回 8週間まで 1日1回 8週間まで																									
1カ月～1歳未満††† 酸関連の GERD によるびらん性食道炎 体重 3kg～5kg 体重 5kg 超～7.5kg 体重 7.5kg 超～12kg	2.5mg 5mg 10mg	1日1回 6週間まで 1日1回 6週間まで 1日1回 6週間まで																									
非ステロイド性抗炎症薬起因性の胃潰瘍の発症リスク軽減	20mg 又は 40mg ¹⁾	1日1回 6カ月間まで*																									
十二指腸潰瘍再発リスクの軽減を目的としたヘリコバクター・ピロリの除菌 3剤療法： ネキシウム アモキシシリン クラリスロマイシン	40mg ¹⁾ 1000mg ³⁾ 500mg ³⁾	1日1回 10日まで 1日2回 10日まで 1日2回 10日まで																									
Zollinger-Ellison 症候群などの胃酸分泌過多症	開始用量：40mg ⁴⁾ 用量レジメンは各患者における必要性を鑑みて調整すること。 1日 240mg までの投与経験がある。	1日2回 †																									

投与方法

各製剤について、投与経路と投与方法を以下に示す。

投与方法 (詳細な指示については本表下の説明を参照すること)		
製剤	経路	投与方法
徐放性カプセル	経口	カプセルをそのまま飲みこむか、又はカプセルを開いて本剤をアップルソースに混ぜて投与する。
徐放性カプセル	鼻腔チューブ	カプセルを開いて顆粒をつぶさずにそのまま全てシリンジに移し、鼻腔チューブを介して投与する。
徐放性懸濁剤	経口	2.5mg 及び 5mg については分包の中身を 5mL の水に混ぜ粘りが出るまで 2~3 分放置する。攪拌して 30 分以内に服用する。10mg、20mg、40mg については、分包の中身を 15mL の水に混ぜ、上記の投与方法にしたがう。
徐放性懸濁剤	鼻腔チューブ 又は胃管	2.5mg 及び 5mg についてはシリンジに水 5mL を入れ分包の中身を加える。シリンジを振り、粘りが出るまで 2~3 分放置する。シリンジを振ってから 30 分以内に鼻腔チューブ又は胃管を介して投与する。10mg、20mg、40mg については水 15mL を入れ上記の投与方法にしたがう。

ネキシウム徐放性カプセル

ネキシウム徐放性カプセルはそのまま飲みこむこと。

あるいは、カプセルを飲みこむことが困難な患者の場合は、ボールにテーブルスプーン 1 杯分のアップルソースを入れ、本剤徐放性カプセルを開いて中の顆粒を注意深くアップルソースの上にあける。

顆粒とアップルソースを混ぜ、直ちに飲みこむ。使用するアップルソースは熱くないこと。また、嘔まらずに飲み込めるよう十分軟らかいものを用いること。顆粒は噛んだり砕いたりしてはならない。顆粒とアップルソースを混ぜたものを使いきらなかった場合は、直ちに残分を廃棄すること。

鼻腔チューブを留置している患者の場合、本剤徐放性カプセルを開いて顆粒をそのまま、カテーテルチップシリンジ 60mL にあけ、水 50mL と混ぜる。鼻腔チューブを使用して本剤を投与する場合、カテーテルチップシリンジのみを使用することが重要である。ブランジャーを戻してシリンジを 15 秒間、強く振る。シリンジの先端を上に向けた状態で持ち、先端部に顆粒が残っていないか確認する。鼻腔チューブにシリンジを接続し、シリンジの中身を鼻腔チューブを介して胃内に投与する。顆粒の投与後、鼻腔チューブに水を追加し速やかに流す。顆粒が溶出又は崩壊している場合は投与しないこと。懸濁剤は調整後すぐに使用すること。

ネキシウム経口徐放性懸濁剤

ネキシウム経口徐放性懸濁剤は、以下の要領で投与する。

- ・本剤 2.5mg、5mg 分包の中身を、5mL の水を入れた容器にあける。10mg、20mg、40mg については、分包の中身を 15mL の水を入れた容器にあける。
- ・かき混ぜる。
- ・2~3 分放置して粘りを出す。
- ・攪拌して 30 分以内に服用する。
- ・服用後、容器内に本剤が残留している場合は、さらに水を加えて攪拌しすぐに服用する。
- ・2 分包を服用する必要のある場合は、水を倍量加えて上記と同様に混ぜるか、担当の薬剤師もしくは医師による混ぜ方の指示に従う。

鼻腔チューブ又は胃管を留置している患者の場合、本剤の経口徐放性懸濁剤を以下の要領で投与してもよい。

- ・水 5mL を、カテーテルと接続しているシリンジに入れ、本剤 2.5mg 又は 5mg 分包の中身を加える。10mg、20mg、40mg については、シリンジに水 15mL を入れること。鼻腔チューブ又は胃管を介して本剤を投与する場合、カテーテルと接続しているシリンジのみを用いることが重要である。
- ・直ちにシリンジを振り、粘りが出るまで 2~3 分放置する。
- ・シリンジを振り、フレンチサイズ 6 以上の鼻腔チューブ又は胃管を介して 30 分以内に胃に投与する。
- ・さらに同量の水 (5mL 又は 15mL) をシリンジに入れる。
- ・シリンジを振って中に残っている本剤を、鼻腔チューブ又は胃管を介して胃まで速やかに流し込む。

国名	欧州	会社名	AstraZeneca								
販売名	Nexium 10mg gastro-resistant granules for oral suspension, sachet	剤形・規格	10mg suspension								
承認年月日	2008年7月28日	改訂年月	2021年12月								
効能・効果	<p>小児患者 1～11歳の小児</p> <ul style="list-style-type: none"> 胃食道逆流症（内視鏡的に確認されたびらん性逆流性食道炎の治療、症候性胃食道逆流症） <p>4歳超の小児</p> <ul style="list-style-type: none"> ヘリコバクター・ピロリ起因性十二指腸潰瘍の治療における抗菌剤との併用 <p>成人及び12歳以上の思春期患者</p> <p>12歳以上の患者を対象とする適応症については本剤腸溶錠のSmPC（欧州添付文書）を参照すること。 経口懸濁液は、崩壊させた腸溶錠の嚥下が困難な患者にも使用できる。</p>										
用法・用量	<p>小児</p> <p>1～11歳で体重10kg以上の小児</p> <ul style="list-style-type: none"> 胃食道逆流症 <p>内視鏡的に確認されたびらん性逆流性食道炎の治療</p> <p>体重10kg以上20kg未満：1日1回10mgを8週間投与する。 体重20kg以上：1日1回10mg又は20mgを8週間投与する。</p> <p>症候性胃食道逆流症</p> <p>1日1回10mgを8週間まで投与する 1mg/kg/日を超える用量は検討していない。</p> <p>4歳超の小児</p> <ul style="list-style-type: none"> ヘリコバクター・ピロリ起因性十二指腸潰瘍の治療 <p>適切な併用療法を選択にあたっては、菌の耐性、投与期間（通常は7日間、最長14日間）及び抗菌剤の適正使用に関する、各国及び各地域のガイダンスを考慮に入れること。投与は専門家による管理下で行うこと。推奨用量は以下のとおりである。</p> <table border="0"> <tr> <td>体重</td> <td>用法用量</td> </tr> <tr> <td><30kg</td> <td>2剤の抗菌剤と併用：1回にネキシウム10mg、アモキシシリン25mg/kg及びクラリスロマイシン7.5mg/kgを、1日2回、1週間投与。</td> </tr> <tr> <td>30-40kg</td> <td>2剤の抗菌剤と併用：1回にネキシウム20mg、アモキシシリン750mg及びクラリスロマイシン7.5mg/kgを、1日2回、1週間投与。</td> </tr> <tr> <td>>40kg</td> <td>2剤の抗菌剤と併用：1回にネキシウム20mg、アモキシシリン1g及びクラリスロマイシン500mgを、1日2回、1週間投与</td> </tr> </table> <p>1歳未満の小児</p> <p>1歳未満の乳児を対象とするエソメプラゾールの臨床経験は限られており、投与は推奨されない。</p> <p>成人及び12歳以上の思春期患者</p> <p>12歳以上の患者を対象とする用法用量については本剤腸溶錠のSmPC（欧州添付文書）を参照すること。</p> <p>特別な集団</p> <ul style="list-style-type: none"> 腎障害患者 腎障害患者に対する用量調整の必要はない。ただし、使用経験が限られているため、重度の腎機能不全患者に使用する場合は慎重に投与すること。 肝障害患者 軽度から中等度の肝障害患者に対する用量調整の必要はない。ただし、12歳以上の重度の肝障害患者に対してはネキシウム20mgを最高用量とし、これを超えて投与してはならない。小児（1～11歳）の重度肝障害患者に対してはネキシウム10mgを最高用量とし、これを超えて投与してはならない。 高齢者 高齢者に対する用量調整の必要はない。 <p>服用方法</p> <p>10mgを投与する場合、10mg分包の中身を全て15mLの水を入れたグラスにあける。20mgを投与する場合は、10mg分包2包の中身を全て30mLの水を入れたグラスにあける。炭酸水は使用しないこと。顆粒が分散するまで攪拌した後、粘りが出るまで数分間放置する。再度攪拌してから30分以内に服用する。顆粒を噛んだり砕いたりしてはならない。さらに15mLの水でグラスをすすいで顆粒を全て服用する。</p> <p>鼻腔チューブ又は胃管を留置している患者</p> <ol style="list-style-type: none"> 10mgを投与する場合、水15mLに10mg分包の中身を加える。 20mgを投与する場合、水30mLに10mg分包2包の中身を加える。 かき混ぜる。 粘りが出るまで2～3分放置する。 再度かき混ぜる。 シリンジの中に懸濁液を入れる。 フレンチサイズ6以上の鼻腔チューブ又は胃管を介して30分以内に胃に投与する。 さらに同量の水（5mL又は15mL）をシリンジに入れる。 シリンジを振って中に残っている本剤を、鼻腔チューブ又は胃管を介して胃まで速やかに流し込む。 			体重	用法用量	<30kg	2剤の抗菌剤と併用：1回にネキシウム10mg、アモキシシリン25mg/kg及びクラリスロマイシン7.5mg/kgを、1日2回、1週間投与。	30-40kg	2剤の抗菌剤と併用：1回にネキシウム20mg、アモキシシリン750mg及びクラリスロマイシン7.5mg/kgを、1日2回、1週間投与。	>40kg	2剤の抗菌剤と併用：1回にネキシウム20mg、アモキシシリン1g及びクラリスロマイシン500mgを、1日2回、1週間投与
体重	用法用量										
<30kg	2剤の抗菌剤と併用：1回にネキシウム10mg、アモキシシリン25mg/kg及びクラリスロマイシン7.5mg/kgを、1日2回、1週間投与。										
30-40kg	2剤の抗菌剤と併用：1回にネキシウム20mg、アモキシシリン750mg及びクラリスロマイシン7.5mg/kgを、1日2回、1週間投与。										
>40kg	2剤の抗菌剤と併用：1回にネキシウム20mg、アモキシシリン1g及びクラリスロマイシン500mgを、1日2回、1週間投与										

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

本邦における使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のラセミ体であるオメプラゾールでの動物実験（ラット経口 5mg/kg）で、母乳中へ移行することが報告されている。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年3月)	<p>Pregnancy</p> <p>Risk Summary</p> <p>There are no adequate and well-controlled studies with NEXIUM in pregnant women. Esomeprazole is the S-isomer of omeprazole. Available epidemiologic data fail to demonstrate an increased risk of major congenital malformations or other adverse pregnancy outcomes with first trimester omeprazole use. Reproduction studies in rats and rabbits resulted in dose-dependent embryo-lethality at omeprazole doses that were approximately 3.4 to 34 times an oral human dose of 40 mg (based on a body surface area for a 60 kg person). Teratogenicity was not observed in animal reproduction studies with administration of oral esomeprazole magnesium in rats and rabbits with doses about 68 times and 42 times, respectively, an oral human dose of 40 mg (based on a body surface area basis for a 60 kg person). Changes in bone morphology were observed in offspring of rats dosed through most of pregnancy and lactation at doses equal to or greater than approximately 34 times an oral human dose of 40 mg. When maternal administration was confined to gestation only, there were no effects on bone physal morphology in the offspring at any age.</p> <p>The estimated background risks of major birth defects and miscarriage for the indicated population are unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p>

(2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9.7 小児等

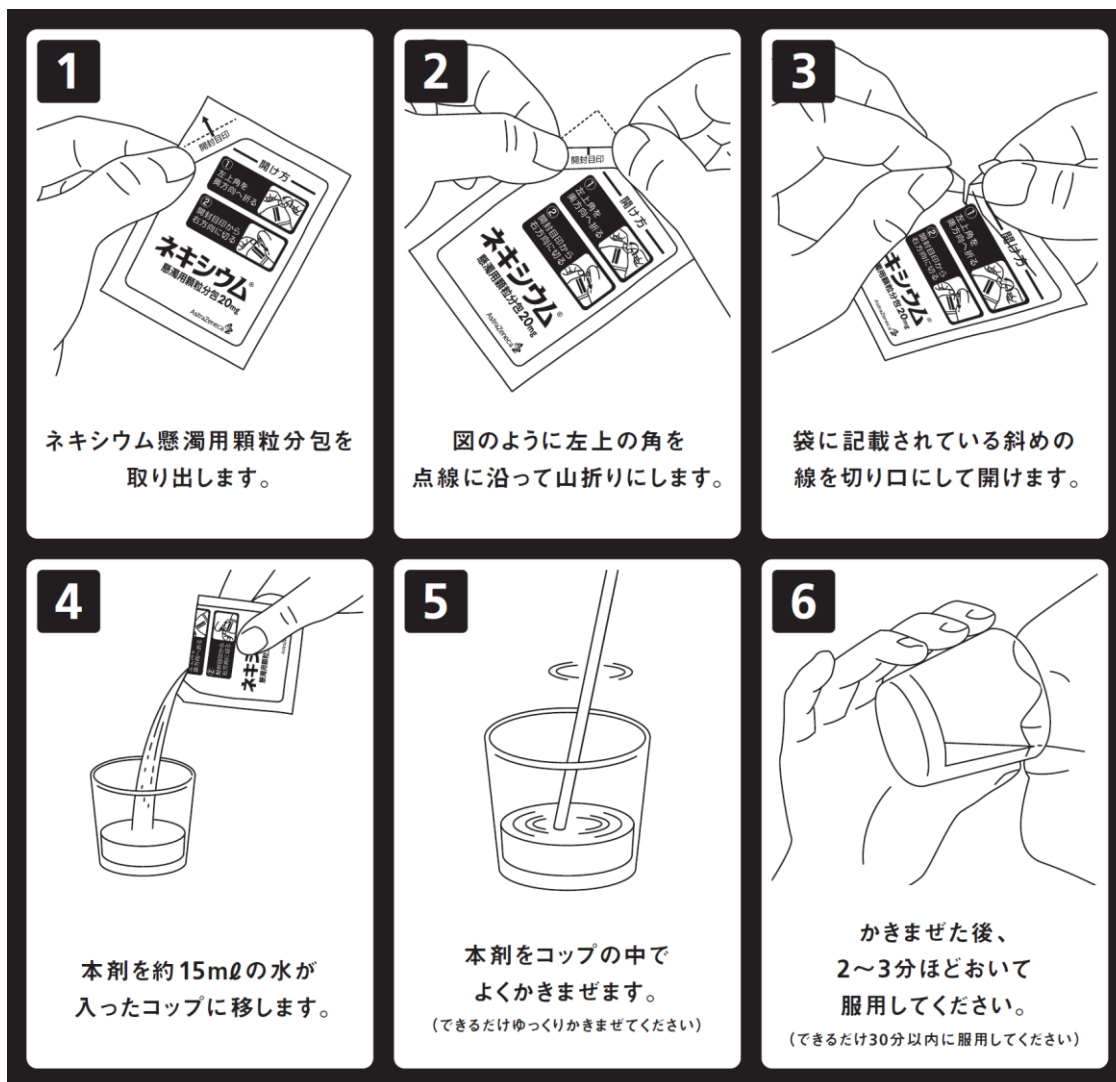
国内において、低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年3月)	<p>Pediatric Use</p> <p><u>Healing of EE</u> <u>Pediatric Patients 1 Year to 17 Years of Age</u> The safety and effectiveness of NEXIUM have been established in pediatric patients 12 years to 17 years for short-term treatment (4 to 8 weeks) for healing of EE. The safety and effectiveness of NEXIUM for delayed-release oral suspension have been established in pediatric patients 1 year to 11 years for short-term treatment (up to 8 weeks) for healing of EE. Use of NEXIUM for this indication is supported by evidence from adequate and well-controlled studies in adults with additional safety and pharmacokinetic data in pediatric patients 1 year to 17 years of age. The safety profile in pediatric patients 1 year to 17 years of age was similar to adults.</p> <u>Pediatric Patients 1 Month to Less Than 1 Year of Age</u> The safety and effectiveness of NEXIUM for delayed-release oral suspension have been established in pediatric patients 1 month to less than 1 year of age for short-term treatment (up to 6 weeks) of EE due to acid-mediated GERD. Use of NEXIUM for this indication is supported by evidence from adequate and well-controlled studies in adults with additional safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic data in pediatric patients 1 month to less than 1 year of age. The safety profile in pediatric patients 1 month to less than 1 year of age was similar to adults. The safety and effectiveness of NEXIUM for the treatment of EE due to acid-mediated GERD in pediatric patients less than 1 month of age have not been established. <u>Symptomatic GERD</u> <u>Pediatric Patients 1 Year to 17 Years of Age</u> The safety and effectiveness of NEXIUM delayed-release capsules and NEXIUM for delayed-release oral suspension have been established in pediatric patients 12 years to 17 years of age for the short-term treatment (4 weeks) of heartburn and other symptoms associated with GERD. The safety and effectiveness of NEXIUM for delayed-release oral suspension have been established in pediatric patients 1 year to 11 years of age for the short-term treatment (up to 8 weeks) of heartburn and other symptoms associated with GERD. Use of NEXIUM for this indication is supported by evidence from adequate and well-controlled studies in adults with additional safety and pharmacokinetic data in pediatric patients 1 year to 17 years of age. The safety profile in pediatric patients 1 year to 17 years of age was similar to adults. The safety and effectiveness of NEXIUM for the treatment of symptomatic GERD in pediatric patients less than 1 year of age have not been established. <u>Infants 1 Month to Less Than 1 Year of Age</u> NEXIUM was not found to be effective in a multicenter, randomized, double-blind, controlled, treatment-withdrawal study of 98 infants aged 1 month to 11 months for the treatment of symptomatic GERD. Patients were enrolled if they had either a clinical diagnosis of suspected GERD, symptomatic GERD, or endoscopically proven GERD. Twenty of 98 enrolled patients underwent endoscopy, and 6 patients were found to have EE on endoscopy at baseline. All patients received NEXIUM for delayed-release oral suspension once daily during a two-week, open-label phase of the study. There were 80 patients who attained a pre-specified level of symptom improvement and who entered the double-blind phase, in which they were randomized in equal proportions to receive NEXIUM or placebo for the next four weeks. Efficacy was assessed by observing the time from randomization to study discontinuation due to symptom worsening during the four-week, treatment-withdrawal phase. There was no statistically significant difference between NEXIUM and placebo in the rate of discontinuation due to symptom worsening; therefore, these results do not support the use of NEXIUM for the treatment of symptomatic GERD in infants 1 month to less than 1 year of age. <u>Other Conditions</u> The safety and effectiveness of NEXIUM for the risk reduction of NSAID-associated gastric ulcer, H. pylori eradication to reduce the risk of duodenal ulcer recurrence and treatment of pathological hypersecretory conditions have not been established in pediatric patients.

XIII. 備考

その他の関連資料

<患者用説明文書：ネキシウム懸濁用顆粒分包 10mg/20mg の飲み方>



「VIII. 11. 適用上の注意」

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 患者に本剤を交付する際には、患者用説明文書を渡し、使用方法を説明すること。

14.1.2 本剤は約15mLの水に懸濁し、2～3分ほど置いて粘性が増してから服用することが望ましい。なお懸濁後は、顆粒が沈殿する可能性があるため30分以内に服用することが望ましい。服用後、容器に顆粒が残った場合は、さらに水を加えて懸濁し、服用すること。

薬剤は一度に使用し、開封後もしくは懸濁後の薬剤は保管せず、廃棄すること。

<参考情報：経管送達率（海外データ）¹⁾>

米国及び欧州の添付文書に記載されている経管投与に関するデータ（経管投与による送達率）を下表に示す。なお、本邦における用法・用量については「V. 3. 用法及び用量」を参照すること。

【ネキシウム懸濁用顆粒の経口または経管投与による送達率】

投与経路	エソメプラゾール 2.5mg			エソメプラゾール 40mg		
	試験数	平均送達率% (標準偏差)	範囲	試験数	平均送達率% (標準偏差)	範囲
経口	16	98 (1.9)	93-100	28	99 (0.5)	98-100
経管						
Infant 栄養チューブ (6Fr, 105cm)	6	96 (5.9)	85-102	6	100 (0.7)	99-101
Dobhoff 栄養チューブ (8Fr, 109cm)	6	97 (2.5)	93-100	6	100 (0.7)	99-101
Argyle Salem sump チューブ (14Fr, 120cm)	6	92 (4.9)	83-97	6	101 (1.7)	99-104
Levin チューブ (16Fr, 127cm)	6	89 (5.5)	81-95	6	100 (1.1)	98-101
Bard trifunnel replacement 胃瘻チューブ (20Fr, 21cm)	6	96 (3.8)	90-100	6	99 (1.0)	98-101

(試験の精度上 100%超の値を含む)

方法：ネキシウム懸濁用顆粒 2.5mg またはネキシウム懸濁用顆粒 40mg を前者は水 5mL に、後者は水 15mL に各々懸濁し、経口投与シミュレーションおよび経管投与シミュレーションを行った。経口投与シミュレーション（プラスチックカップ使用）では、カップ内のネキシウム懸濁液を空け、再び懸濁時と同量の水を加えて空けた後にカップ内に残ったネキシウム沈渣量を液体クロマトグラフィーで測定し、ネキシウム懸濁用顆粒の送達率を評価した。経管投与シミュレーションでは、シリンジ内で水とネキシウム懸濁用顆粒を混ぜて懸濁し、経管チューブ（6～20 フレンチ、21～127cm の 5 種類）に流し入れた後、再びシリンジに懸濁時と同量の水を加えてチューブに流し入れてチューブ内に残ったネキシウム懸濁用顆粒の沈渣量を液体クロマトグラフィーで測定し、ネキシウム懸濁用顆粒の送達率を評価した。

(Bladh, N., et al. : Clin. Ther. 2007, 29(4), 640-649)

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号

TEL:0120-189-115