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（2019 年更新版）に準拠して作成

ヘリコバクター・ピロリ除菌治療剤

ラベキュアパック400
ラベキュアパック800

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

Rabecure® PACK

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

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

本 IF は 2023 年 4 月改訂の電子添文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 ――

（2020 年 4 月改訂）

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）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）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目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）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 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）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 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。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF 記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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 に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評

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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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、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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、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「Ⅴ.５．臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

IF を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。IF は日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　　次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 2
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
(1) 承認条件 3
(2) 流通・使用上の制限事項 3
6. RMP の概要 3

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 6
(1) 外観・性状 6
(2) 溶解性 6
(3) 吸湿性 6
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 6
(5) 酸塩基解離定数 6
(6) 分配係数 7
(7) その他の主な示性値 7
2. 有効成分の各種条件下における安定性 8
3. 有効成分の確認試験法、定量法 10

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 11
(1) 剤形の区別 11
(2) 製剤の外観及び性状 11
(3) 識別コード 11
(4) 製剤の物性 11
(5) その他 12
2. 製剤の組成 12
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤 12
(2) 電解質等の濃度 12
(3) 熱量 12
3. 添付溶解液の組成及び容量 12
4. 力価 12
5. 混入する可能性のある夾雑物 13
6. 製剤の各種条件下における安定性 14
7. 調製法及び溶解後の安定性 14
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 15
9. 溶出性 15
10. 容器・包装 15
(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 15
(2) 包装 15
(3) 予備容量 15
(4) 容器の材質 16
11. 別途提供される資材類 16
12. その他 16

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 17
2. 効能又は効果に関連する注意 17
3. 用法及び用量 18
(1) 用法及び用量の解説 18
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 18
4. 用法及び用量に関連する注意 18
5. 臨床成績 18
(1) 臨床データパッケージ 18
(2) 臨床薬理試験 19
(3) 用量反応探索試験 20
(4) 検証的試験 20
1) 有効性検証試験 20
2) 安全性試験 21
(5) 患者・病態別試験 21
(6) 治療的使用 21
1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容 21
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 21
(7) その他 21

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 22
2. 薬理作用 22
(1) 作用部位・作用機序 22
(2) 薬効を裏付ける試験成績 23
(3) 作用発現時間・持続時間 23

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 24
(1) 治療上有効な血中濃度 24
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 24
(3) 中毒域 28
(4) 食事・併用薬の影響 28
2. 薬物速度論的パラメータ 28
(1) 解析方法 28
(2) 吸収速度定数 28
(3) 消失速度定数 28
(4) クリアランス 28
(5) 分布容積 28
3. 母集団（ポピュレーション）解析 28
(1) 解析方法 28
(2) パラメータ変動要因 29
4. 吸収 29
5. 分布 29
(1) 血液－脳関門通過性 29
(2) 血液－胎盤関門通過性 29
(3) 乳汁への移行性 30
(4) 髄液への移行性 31
(5) その他の組織への移行性 31
(6) 血漿蛋白結合率 33
6. 代謝 34
(1) 代謝部位及び代謝経路 34
(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率 . 35
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 35
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、活性比率 36
7. 排泄 36
8. トランスポーターに関する情報 38
9. 透析等による除去率 38
10. 特定の背景を有する患者 39
11. その他 40

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 41
2. 禁忌内容とその理由 41
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 41
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 41
5. 重要な基本的注意とその理由 42
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 43
(1) 合併症・既往歴等のある患者 43
(2) 腎機能障害患者 44
(3) 肝機能障害患者 44
(4) 生殖能を有する者 44
(5) 妊婦 44
(6) 授乳婦 45
(7) 小児等 46
(8) 高齢者 46
7. 相互作用 47
(1) 併用禁忌とその理由 47
(2) 併用注意とその理由 49
8. 副作用 53
(1) 重大な副作用と初期症状 53
(2) その他の副作用 56
◆副作用発現頻度一覧表等 58
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 60
10. 過量投与 60
11. 適用上の注意 61
12. その他の注意 61
(1) 臨床使用に基づく情報 61
(2) 非臨床試験に基づく情報 62

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 63
(1) 薬効薬理試験 63
(2) 安全性薬理試験 63
(3) その他の薬理試験 65
2. 毒性試験 65
(1) 単回投与毒性試験 65
(2) 反復投与毒性試験 65
(3) 遺伝毒性試験 65
(4) がん原性試験 66
(5) 生殖発生毒性試験 66
(6) 局所刺激性試験 67
(7) その他の特殊毒性 67

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 68
2. 有効期間 68
3. 包装状態での貯法 68
4. 取扱い上の注意 68
5. 患者向け資材 68
6. 同一成分・同効薬 68
7. 国際誕生年月日 69
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 69
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 69
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 69
11. 再審査期間 69
12. 投薬期間制限に関する情報 69

13. 各種コード 69
14. 保険給付上の注意 69

XI. 文献

1. 引用文献 70
2. その他の参考文献 71

XII. 参考資料

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

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報..... 75
(1) 粉砕..... 75
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性... 75
2. その他の関連資料..... 75

◆略語集

略語	略語内容
Al-P	alkaline phosphatase： アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMPC	amoxicillin：アモキシシリン水和物
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve：濃度－時間曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen：血液尿素窒素
CAM	clarithromycin：クラリスロマイシン
CAPD	continuous ambulatory peritoneal dialysis：持続的腹膜透析
Ccr	creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CHO 細胞	chinese hamster ovary 細胞：チャイニーズハムスター卵巣細胞株
CK	creatine kinase：クレアチニンキナーゼ
CT	computed tomography：コンピュータ断層診断装置
CYP	cytochrome P450：チトクローム P450
EM	extensive metabolizer：チトクローム P450 2C19（CYP2C19）の遺伝子型の表現型の一種で、代謝能の高い一群
hetero-EM	hetero-extensive metabolizer：EM のヘテロ接合型
HGPRT	hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase：ヒポキサンチン-グアニンフォスフォリボシルトランスフェラーゼ
HIV	human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
homo-EM	homo-extensive metabolizer：EM のホモ接合型
H. pylori	*Helicobacter pylori*：ヘリコバクター・ピロリ
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration：50%阻害濃度
INN	International Nonproprietary Name：医薬品国際一般名称
INR	international normalized ratio：（プロトロンビン時間の）国際標準化比
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry ：国際純正および応用化学連合
JAN	Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals：日本医薬品一般的名称
LDH	lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
MAC	Mycobacterium avium complex：マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス
MALT	mucosa associated lymphoid tissue：粘膜関連リンパ組織
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/ Japanese version ：ICH 国際医薬用語集日本語版
MIC	minimum inhibitory concentration：最小発育阻止濃度
n.d.	not detected：検出限界以下
NPUD	non-peptic ulcer disease：非消化性潰瘍
PD	peritoneal dialysis：間歇的腹膜透析
P-gp	p-glycoprotein：P-糖蛋白質
PIE	pulmonary infiltration with eosinophilia：肺好酸球浸潤
PM	poor metabolizer：CYP2C19 の遺伝子型の表現型の一種で、代謝能の低い一群
PTP 包装	press through pack 包装：錠剤やカプセルなどを押し出すタイプの包装
PUD	peptic ulcer disease：消化性潰瘍
QT	心電図でQ波の始まりから T 波の終わりまでの時間
RH	relative humidity：相対湿度
RMP	risk management plan：リスク管理計画
RPZ	rabeprazole：ラベプラゾール
S.D.	standard deviation：標準偏差
S.E.	standard error：標準誤差
TEN	Toxic Epidermal Necrolysis：中毒性表皮壊死融解症
TSH	thyroid stimulating hormone：甲状腺刺激ホルモン
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase：γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

Ⅰ．概要に関する項目

1．開発の経緯

プロトンポンプインヒビターであるラベプラゾールナトリウムを有効成分とするパリエットは、「胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群」を効能・効果として、1997年10月に本邦にて製造承認を取得した。ヘリコバクター・ピロリの除菌治療に関しては、2007年1月に、ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与による「胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」が承認された（一次除菌療法）。また、2007年8月には、一次除菌が不成功の場合の除菌治療（二次除菌療法）として「プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合に用いるアモキシシリン水和物及びメトロニダゾールとの併用による除菌療法」が承認された。更に、2010年6月には、除菌治療の対象疾患が拡大され、「胃MALT（Mucosa-Associated Lymphoid Tissue）リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃」が追加承認され、2013年2月には「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」が追加承認された。

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

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

以上のことから、3剤を1つのパック製剤にすることにより、患者の服薬コンプライアンスの向上、及び医療現場における3剤の処方、調剤及び服薬指導の煩雑さの軽減を目的とした一次除菌パック製剤であるラベキュアパック400及びラベキュアパック800が開発され、2013年8月に胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の承認に至った。また、2013年11月には、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎が承認となった。

＜参考文献＞

［1］ 柴田壮一ら．*H.pylori*の除菌療法の現状．日病薬誌，2007；43（6），781-784
（文献請求番号：PRT-1258）

［2］ Isomoto H. et al., 5-day vs. 7-day triple therapy with rabeprazole, clarithromycin and amoxicillin for *Helicobacter pylori* eradication. Aliment Pharmacol. Ther. 2000；4(12)：1619-1623
(PMID: 11121910)（文献請求番号：PRT-0265）

2. 製品の治療学的特性

(1) ヘリコバクター・ピロリ除菌治療用の薬剤セット1日分を、コンパクトサイズの1つのPTP（Press Through Package）シートにまとめた。
ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の臨床試験（ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの1日2回7日間経口投与）における除菌率は下表の通りである。

各薬剤の１回投与量	投与回数	除菌率		
		胃潰瘍	十二指腸潰瘍	計
ラベプラゾールナトリウム 10mg アモキシシリン水和物 750mg（力価） クラリスロマイシン 200mg（力価）	2 回／日	87.7% （57 例／65 例）	83.3% （45 例／54 例）	85.7% （102 例／119 例）
ラベプラゾールナトリウム 10mg アモキシシリン水和物 750mg（力価） クラリスロマイシン 400mg（力価）	2 回／日	89.7% （61 例／68 例）	87.8% （36 例／41 例）	89.0% （97 例／109 例）

なお、海外で行われたヘリコバクター・ピロリ陽性の胃・十二指腸潰瘍等に対する除菌の臨床試験[注)]においても、同等の成績が得られている。

注）各薬剤の投与量、及び投与期間は下記のとおりで、国内の承認用法・用量とは異なります。
ラベプラゾールナトリウムとして1回20mg、アモキシシリン水和物として1回1000mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回500mg（力価）の3剤を1日2回、7日間経口投与

(2) 副作用

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

承認時までの試験（ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与）では、総症例508例中、205例（40.35%）の副作用が報告されている。その主なものは下痢93件（18.3%）、軟便52件（10.2%）、味覚異常25件（4.9%）であった。

製造販売後の調査（ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与）では、総症例3,789例中、166例（4.38%）の副作用が報告されている。その主なものは、下痢66件（1.7%）、発疹22件（0.6%）、味覚異常20件（0.5%）であった（再審査終了時）。

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

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

ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシンにおいて、「重大な副作用」を含む副作用が認められている。（「Ⅷ.8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

(1) すべての薬剤を錠剤で統一し、患者様の服用しやすさを追求した。
(2) 1日分のシートは「朝」と「夕」を分割することができるため、それぞれを別々に携行でき、また患者様の誤った服用を避けることが可能である。
(3) 「朝」と「夕」のそれぞれの裏面に服薬方法等の注意事項が記されているので、「朝」を服用した後でも、「夕」の注意事項を確認することができる。
(4) 処方にあたって、3種類の薬剤名や用量をそれぞれ記載する必要がないため、処方箋への記載が簡便である。

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
RMP	無
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

（2023年4月17日時点）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

（1）承認条件

該当しない

（2）流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

（1）和名

ラベキュア®パック400

ラベキュア®パック800

（2）洋名

Rabecure® Pack 400

Rabecure® Pack 800

（3）名称の由来

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

2．一般名

（1）和名（命名法）

ラベプラゾールナトリウム（JAN）

アモキシシリン水和物（JAN）

クラリスロマイシン（JAN）

（2）洋名（命名法）

Rabeprazole Sodium（JAN）

Amoxicillin Hydrate（JAN）

Clarithromycin（JAN，INN）

（3）ステム

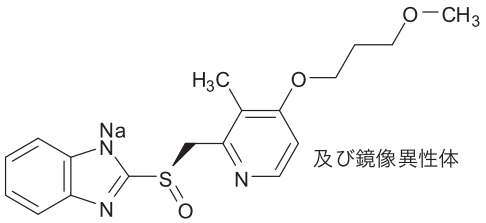
ラベプラゾールナトリウム：-prazole（antiulcer, benzimidazol derivatives）

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

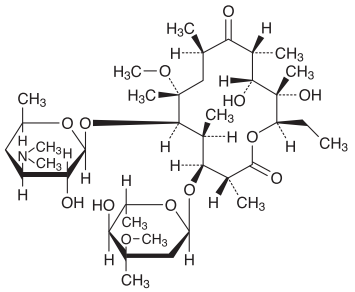
クラリスロマイシン　　：-mycin（*x*）（antibiotics, produced by *Streptomyces* strains）

3．構造式又は示性式

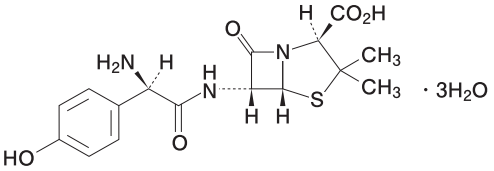
ラベプラゾールナトリウム



クラリスロマイシン



アモキシシリン水和物



4. 分子式及び分子量

	分子式	分子量
ラベプラゾールナトリウム	$C_{18}H_{20}N_3NaO_3S$	381.42
アモキシシリン水和物	$C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$	419.45
クラリスロマイシン	$C_{38}H_{69}NO_{13}$	747.95

5. 化学名(命名法)又は本質

ラベプラゾールナトリウム：

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

アモキシシリン水和物：

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

クラリスロマイシン：

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

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

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

(1) 外観・性状

ラベプラゾールナトリウム：白色～微黄白色の粉末である。
アモキシシリン水和物：　白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。
クラリスロマイシン：　白色の結晶性の粉末で、味は苦い。

(2) 溶解性

ラベプラゾールナトリウム：
水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けやすい。

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

0.01mol/L水酸化ナトリウム試液に溶ける。

アモキシシリン水和物：
水又はメタノールに溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。

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

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

(3) 吸湿性

ラベプラゾールナトリウム：吸湿性である。
アモキシシリン水和物：　37℃で相対湿度91％以下、48時間では水分約13％でほとんど吸湿しないが、37℃で相対湿度96％、48時間では水分約15％となり吸湿する。
クラリスロマイシン：　室温における各種相対湿度（20, 46, 66, 81, 84, 90, 100％）で1，2，3カ月保存した結果、重量増加はほとんどなく、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

ラベプラゾールナトリウム：融点：225℃（分解）
アモキシシリン水和物：　融点：約195℃（分解）
クラリスロマイシン：　融点：220～227℃

(5) 酸塩基解離定数

ラベプラゾールナトリウム：pKa＝約8.8
アモキシシリン水和物：　pKa'_1＝約2.6（-COOH）、pKa'_2＝約7.3（$-NH_2$）、pKa'_3＝約9.7（-OH）
クラリスロマイシン：　pKa＝8.48

(6) 分配係数

ラベプラゾールナトリウム：約214（pH 7.0、水－1-オクタノール系）

アモキシシリン水和物：　該当資料なし

クラリスロマイシン：　オクタノール－水系での分配係数

リン酸緩衝液の pH	分 配 係 数
2	5.63
4	4.91
6	7.18
8	46.4

(7) その他の主な示性値

ラベプラゾールナトリウム：

1）旋光度

本品の水溶液(1→20)は旋光性を示さない。

2）吸光度

①吸収スペクトル

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

②モル吸光係数

ε_{292nm}：16800

3）本品は結晶多形が認められる。

アモキシシリン水和物：

pH：3.5～5.5〔水溶液（1→500)〕

旋光度〔α〕$^{20}_{D}$：＋290～＋315°（脱水物に換算したもの0.1g、水、100mL、100mm）

クラリスロマイシン：

旋光度：〔α〕$^{20}_{D}$：－96～－106°（脱水物に換算したもの0.25g、アセトン、25ml、100mm）

紫外吸収スペクトル

溶 媒	極大吸収波長(nm)	比 吸 光 度($E^{1\%}_{1cm}$)
エタノール(99.5)	288	0.457
メタノール	288	0.481
アセトニトリル	288	0.463

pH：8.0～10.0(125μg/mL)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

ラベプラゾールナトリウム

湿度に対し不安定であるが、気密容器に保存することにより安定性が保たれる。

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

アモキシシリン水和物：

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		室温	無色透明ガラス瓶（密栓）	24 カ月	各項目とも変化は規格内であった。
苛酷試験	温度	40℃	無色透明ガラス瓶（密栓）	6 カ月	各項目とも変化は規格内であった。
	湿度	30℃ 82%RH	無色透明ガラス瓶（開栓）	3 カ月	各項目とも変化は規格内であった。
	光	室内散光 約 900lx	無色透明ガラス瓶（密栓）	3 カ月	各項目とも変化は規格内であった。

測定項目：性状、水分、力価

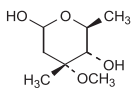
クラリスロマイシン：
各種条件下における安定性

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

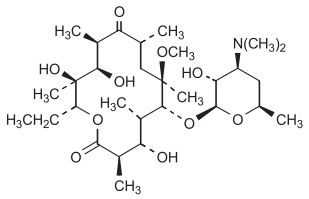
生成物①～⑥は次項参照

強制分解による生成物

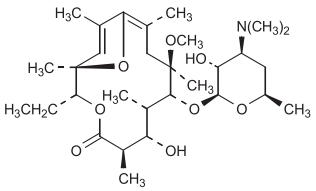
①cladinose



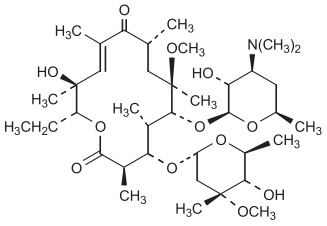
②decladinosyl clarithromycin



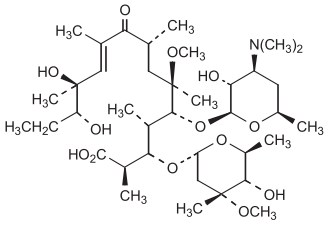
③酸分解物



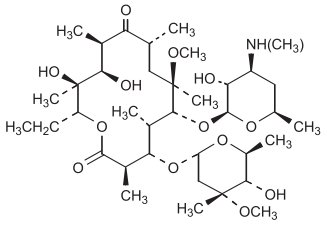
④10, 11−anhydro clarithromycin



⑤セコ酸



⑥N−demethyl clarithromycin



3. 有効成分の確認試験法、定量法

ラベプラゾールナトリウム：

確認試験法

日局「ラベプラゾールナトリウム確認試験」による。

定量法

日局「ラベプラゾールナトリウム定量法」による。

アモキシシリン水和物：

確認試験法

日局「アモキシシリン水和物」の確認試験法による。

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法

日局「アモキシシリン水和物」の定量法による。

液体クロマトグラフィー

クラリスロマイシン：

確認試験法

日局「クラリスロマイシン」の確認試験法による。

(1) 呈色反応

(2) 赤外吸収スペクトル法

(3) 薄層クロマトグラフィー法

定量法

日局「クラリスロマイシン」の定量法による。

液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

本製品は以下の3製剤を組み合わせたものである。

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

1. 剤形

(1) 剤形の区別

パリエット錠10mg：　フィルムコーティング錠（腸溶錠）
サワシリン錠250：　素錠
クラリス錠200：　フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

3製剤各々の性状は次のとおりである。

販売名		パリエット錠 10mg	サワシリン錠 250	クラリス錠 200
剤形		フィルムコーティング錠 （腸溶錠）	素錠	フィルムコーティング錠
識別コード		Εパリエット10	250 SAW	
外形	表			
	裏			
	側面			
直径（mm）		6.7	約 10.0	約 8.6
質量（mg）		132	約 380	約 250
厚さ（mm）		3.6	約 4.7	約 5.4
色		淡　黄　色	うすい だいだい色	白　色

(3) 識別コード

「Ⅳ.1.（2）製剤の外観及び性状」の項参照

(4) 製剤の物性

パリエット錠10mg：

崩壊性

日局一般試験法〈6.09〉崩壊試験法腸溶性製剤の項により試験を行う。

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

第二液での試験：　60分以内に崩壊する。

サワシリン錠250：

硬度（kgw）	摩損度（%）
20 以上	1 以下

クラリス錠200：該当資料なし

(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

3製剤各々の組成は次のとおりである。

販売名	パリエット錠 10mg	サワシリン錠 250	クラリス錠 200
有効成分	1 錠中にラベプラゾールナトリウム 10mg	1 錠中にアモキシシリン水和物 250mg（力価）	1 錠中にクラリスロマイシン 200mg（力価）
添加剤	エチルセルロース、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、カルメロースカルシウム、グリセリン脂肪酸エステル、酸化チタン、酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、D-マンニトール	白糖、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、サッカリンナトリウム水和物、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、香料、デキストリン、黄色 5 号アルミニウムレーキ	デンプングリコール酸ナトリウム、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、カルナウバロウ、パラフィン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート 80、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、ヒプロメロース、酸化チタン、軽質無水ケイ酸

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

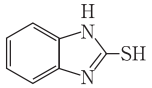
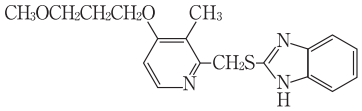
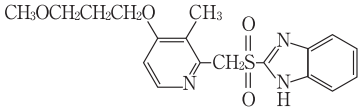
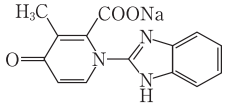
パリエット：該当しない

サワシリン：アモキシシリン（$C_{13}H_{19}N_3O_5S$）としての量を重量（力価）で示す。
錠250は250mg（力価）を含有する。

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

5. 混入する可能性のある夾雑物

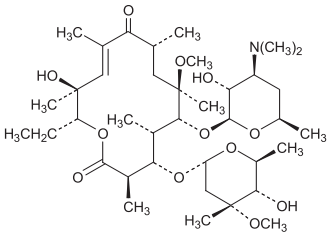
パリエット：

化学名（一般名）	構造式
benzimidazol-2-thiol	
2-[4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]methylthiobenzimidazole	
2-[4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]methylsulfonylbenzimidazole	
Sodium 1-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-3-methyl-4-oxo-1,4-dihydropyridine-2-carboxylate	

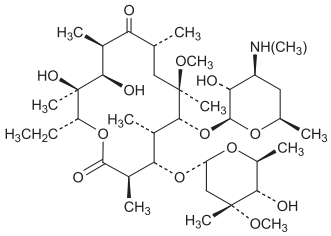
サワシリン：該当資料なし

クラリス：

10,11-anhydro clarithromycin



N-demethyl clarithromycin



6. 製剤の各種条件下における安定性

ラベキュアパック400

<table>
<tr><th colspan="2">試験</th><th>保存条件</th><th>保存形態</th><th>保存期間</th><th>製剤</th><th>結果</th></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="3">長期保存</td><td rowspan="3">25℃/60%RH</td><td rowspan="3">PTP＋乾燥剤＋アルミ袋</td><td rowspan="3">36 カ月</td><td>パリエット錠 10mg</td><td rowspan="3">いずれの試験項目にも変化なし。</td></tr>
<tr><td>サワシリン錠 250</td></tr>
<tr><td>クラリス錠 200</td></tr>
<tr><td rowspan="6">開封後</td><td rowspan="3">湿度</td><td rowspan="3">25℃/75%RH</td><td rowspan="3">PTP 包装</td><td rowspan="3">6 カ月</td><td>パリエット錠 10mg</td><td>類縁物質増加（6 カ月後規格値外）。その他の試験項目には変化なし。</td></tr>
<tr><td>サワシリン錠 250</td><td>いずれの試験項目にも変化なし。</td></tr>
<tr><td>クラリス錠 200</td><td>いずれの試験項目にも変化なし。</td></tr>
<tr><td rowspan="3">光</td><td rowspan="3">2 万 lx</td><td rowspan="3">PTP 包装</td><td rowspan="3">60 時間※</td><td>パリエット錠 10mg</td><td rowspan="3">いずれの試験項目にも変化なし。</td></tr>
<tr><td>サワシリン錠 250</td></tr>
<tr><td>クラリス錠 200</td></tr>
</table>

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

試験項目　パリエット錠 10mg
　　長期保存：性状、類縁物質、崩壊試験、含量
　　開封後：性状、類縁物質、崩壊試験、含量
　サワシリン錠 250
　　長期保存：性状、水分、溶出性、力価
　　開封後：性状、水分、溶出性、力価
　クラリス錠 200
　　長期保存：性状、溶出性、力価
　　開封後：性状、溶出性、力価

ラベキュアパック800

<table>
<tr><th colspan="2">試験</th><th>保存条件</th><th>保存形態</th><th>保存期間</th><th>製剤</th><th>結果</th></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="3">長期保存</td><td rowspan="3">25℃/60%RH</td><td rowspan="3">PTP＋乾燥剤＋アルミ袋</td><td rowspan="3">36 カ月</td><td>パリエット錠 10mg</td><td rowspan="3">いずれの試験項目にも変化なし。</td></tr>
<tr><td>サワシリン錠 250</td></tr>
<tr><td>クラリス錠 200</td></tr>
<tr><td rowspan="6">開封後</td><td rowspan="3">湿度</td><td rowspan="3">25℃/75%RH</td><td rowspan="3">PTP 包装</td><td rowspan="3">6 カ月</td><td>パリエット錠 10mg</td><td>類縁物質増加（6 カ月後規格値外）。その他の試験項目には変化なし。</td></tr>
<tr><td>サワシリン錠 250</td><td>いずれの試験項目にも変化なし。</td></tr>
<tr><td>クラリス錠 200</td><td>いずれの試験項目にも変化なし。</td></tr>
<tr><td rowspan="3">光</td><td rowspan="3">2 万 lx</td><td rowspan="3">PTP 包装</td><td rowspan="3">60 時間※</td><td>パリエット錠 10mg</td><td rowspan="3">いずれの試験項目にも変化なし。</td></tr>
<tr><td>サワシリン錠 250</td></tr>
<tr><td>クラリス錠 200</td></tr>
</table>

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

試験項目　パリエット錠 10mg
　　長期保存：性状、類縁物質、崩壊試験、含量
　　開封後：性状、類縁物質、崩壊試験、含量
　サワシリン錠 250
　　長期保存：性状、水分、溶出性、力価
　　開封後：性状、水分、溶出性、力価
　クラリス錠 200
　　長期保存：性状、溶出性、力価
　　開封後：性状、溶出性、力価

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

パリエット錠10mg：該当しない

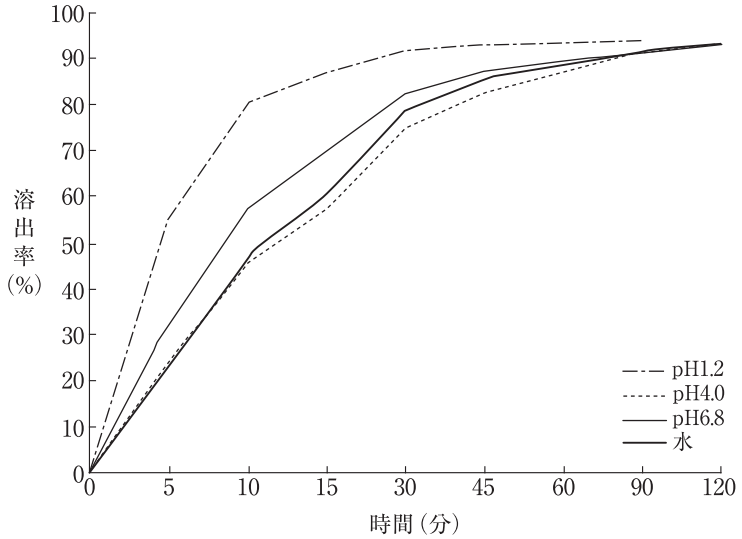
アモキシシリン錠250mg：（パドル法）

方　法：日局　溶出試験法第2法

条　件：回転数 50rpm

試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水

溶出率：45分間で75％以上



クラリス錠200：

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

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

該当しない

（2）包装

ラベキュアパック400 …… PTP入り7シート（1シート×7）（アルミ袋内に乾燥剤封入）

ラベキュアパック800 …… PTP入り7シート（1シート×7）（アルミ袋内に乾燥剤封入）

（3）予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ラベキュアパック400・ラベキュアパック800

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミフィルム

袋：アルミラミネート

11. 別途提供される資材類

該当資材なし

12. その他

生物学的試験法

パリエット錠10mg：該当しない

サワシリン錠250：日本薬局方外医薬品規格第四部（抗生物質医薬品）による。

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

クラリス錠200：該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

〈適応菌種〉

アモキシシリン、クラリスロマイシンに感性のヘリコバクター・ピロリ

〈適応症〉

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 ラベプラゾールナトリウムの投与が胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認のうえ投与すること（胃MALTリンパ腫、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助を除く）。

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

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

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

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

（解説）

5.1 ラベプラゾールナトリウムの胃酸分泌抑制作用により、胃癌による症状が一時的に消失する可能性がある。

5.2 ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の適応となる胃MALTリンパ腫は、限局期（Lugano国際会議分類のstage Ⅰ もしくはⅡ$_1$）の症例である。進行期症例におけるヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立されていない。

5.3 特発性血小板減少性紫斑病に関しては、ガイドライン等を参照したうえで除菌治療を行うこと。

5.4 ヘリコバクター・ピロリ除菌療法が行われた症例は限定されている。

5.5 ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の確認に際しては、患者ごとに（1）及び（2）の両方を実施する必要がある。

（1）ヘリコバクター・ピロリの感染を以下のいずれかの方法で確認する。

迅速ウレアーゼ試験、鏡検法、培養法、抗体測定、尿素呼気試験、糞便中抗原測定

（2）胃内視鏡検査により、慢性胃炎の所見があることを確認する。

なお、感染診断及び除菌判定の詳細については、各種ガイドライン等を参照する。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

> 6. 用法及び用量
>
> 通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mg、アモキシシリン水和物として1回750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回200mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。
>
> なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の臨床試験（ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの1日2回7日間経口投与）における除菌率は下表のとおりである。 (①)

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率		
		胃潰瘍	十二指腸潰瘍	計
ラベプラゾールナトリウム 10mg アモキシシリン水和物 750mg(力価) クラリスロマイシン 200mg(力価)	2回/日	87.7% (57例/65例)	83.3% (45例/54例)	85.7% (102例/119例)
ラベプラゾールナトリウム 10mg アモキシシリン水和物 750mg(力価) クラリスロマイシン 400mg(力価)	2回/日	89.7% (61例/68例)	87.8% (36例/41例)	89.0% (97例/109例)

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

本剤は、既に承認されている「胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃MALTリンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に対するラベプラゾールナトリウム・アモキシシリン水和物・クラリスロマイシンの3剤を用いたヘリコバクター・ピロリの除菌」を実施するにあたり、3剤を1つのパックとすることによって、患者の服薬コンプライアンスの向上、及び医療現場における3剤の処方、調剤及び服薬指導の煩雑さの軽減を目的として開発された。

なお、各対象疾患別の承認申請の概要は以下のとおりである。

① 胃潰瘍、十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター･ピロリの除菌

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

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

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

②胃MALTリンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリの除菌
公知申請にて承認を取得している。（「XI.2. その他の参考文献」の項参照）

③ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎
公知申請にて承認を取得している。（「XI.2. その他の参考文献」の項参照）

（2）臨床薬理試験

1）胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
健康成人男子20例におけるラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤併用投与時の安全性の検討を目的とし、単一施設無作為化非盲検クロスオーバー試験を実施した。健康成人男子20例をCYP2C19遺伝子型のEM（Extensive Metabolizer）4例及びPM（Poor Metabolizer）1例からなる計5例ずつの4グループに分け、4期のクロスオーバー方を用いて、ラベプラゾールナトリウム20mg[注)]、アモキシシリン水和物750mg及びクラリスロマイシン400mgの3剤を1日2回7日間反復併用投与した結果、3剤併用投与期の有害事象発現は19例中4例（21.1%）認められ、全て軽度であった。また、重篤な有害事象は認められず、その他、生命徴候、心電図で臨床的に問題となる所見は認められなかった。さらに、CYP2C19遺伝子型でみると、EMでは15例中3例（20.0%）、PMでは4例中1例（25.0%）で認められたが、安全性の観点からは3剤併用投与時に臨床的

に問題となる有害事象の発現は認められず、CYP2C19遺伝子型によらず忍容性が確認された。
注）本剤の承認用法・用量と異なる（「Ⅴ.3. 用法及び用量」の項参照）。

(3) 用量反応探索試験

1）胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

(4) 検証的試験

1）有効性検証試験

①無作為化並行用量反応試験

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃・十二指腸潰瘍患者を対象にラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤併用によるヘリコバクター・ピロリ除菌率と安全性を検討する多施設共同無作為二重盲検試験を実施した。下記の4種類の除菌療法のうち、いずれかを1日2回、7日間経口投与した。いずれの投与量においても80%を超える除菌率を示した。

各薬剤の１回投与量	投与回数	除菌率		
		胃潰瘍	十二指腸潰瘍	計
ラベプラゾールナトリウム 10mg アモキシシリン水和物 750mg（力価） クラリスロマイシン 200mg（力価）	2 回/日	87.7% （57 例/65 例）	83.3% （45 例/54 例）	85.7% （102 例/119 例）
ラベプラゾールナトリウム 10mg アモキシシリン水和物 750mg（力価） クラリスロマイシン 400mg（力価）	2 回/日	89.7% （61 例/68 例）	87.8% （36 例/41 例）	89.0% （97 例/109 例）
ラベプラゾールナトリウム 20mg 注） アモキシシリン水和物 750mg（力価） クラリスロマイシン 200mg（力価）	2 回/日	93.2% （55 例/59 例）	89.5% （51 例/57 例）	91.4% （106 例/116 例）
ラベプラゾールナトリウム 20mg 注） アモキシシリン水和物 750mg（力価） クラリスロマイシン 400mg（力価）	2 回/日	93.3% （70 例/75 例）	85.0% （34 例/40 例）	90.4% （104 例/115 例）

安全性解析対象症例129例（クラリスロマイシン200mg群）、123例（クラリスロマイシン400mg群）中それぞれ31.0%（40／129例）、44.7%（55／123例）に副作用が認められた。主な副作用はそれぞれ下痢12.4%（16／129例）、21.1%（26／123例）、軟便10.1%（13／129例）、10.6%（13／123例）、味覚異常0.0%（0／129例）、10.6%（13／123例）であった。

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

注）本剤の承認用法・用量と異なる（「Ⅴ.3. 用法及び用量」の項参照）。

②比較試験

〈参考〉海外のデータ

海外で行われたヘリコバクター・ピロリ陽性の胃・十二指腸潰瘍等に対する除菌の臨床試験[注)]においても、国内臨床試験と同程度の成績が得られている。

注）各薬剤の投与量、及び投与期間は下記のとおりであり、国内の承認用法・用量とは異なる。
ラベプラゾールナトリウムとして1回20mg、アモキシシリン水和物として1回1000mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回500mg（力価）の3剤を1日2回、7日間経口投与。
なお、本剤の承認用法・用量は「V.3. 用法及び用量」の項参照。

2）安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

ラベキュアパック400、800としては実施していない。

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

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

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

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

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

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

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ラベプラゾールナトリウム：プロトンポンプインヒビター
アモキシシリン水和物：広範囲スペクトル合成ペニシリン系抗生物質
クラリスロマイシン：アジスロマイシン、スピラマイシン、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン、ジョサマイシン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ラベプラゾールナトリウム：
壁細胞の酸性領域で活性体(スルフェンアミド体)になり、プロトンポンプ(H^+、K^+-ATPase)のSH基を修飾して酵素活性を阻害し、酸分泌を抑制することにより、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの抗菌活性を高めることにあると考えられる。

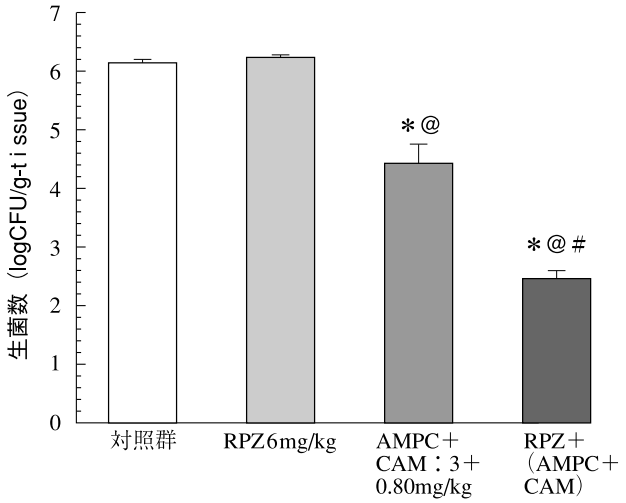
アモキシシリン水和物：
細菌の細胞壁を合成するペプチドグリカン生合成の最終過程であるペプタイド転移酵素（trans-peptidase）とD-アラニン-カルボキシペプチダーゼ（D-Ala-carboxypeptidase）反応とを阻害すると考えられている。

クラリスロマイシン：
細菌の70Sリボソームの50Sサブユニットと結合し、蛋白合成を阻害する。
抗菌作用型式は静菌的であり、菌株によっては殺菌的作用を示す。（③④）

(2) 薬効を裏付ける試験成績

ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用

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



RPZ：ラベプラゾールナトリウム
AMPC：アモキシシリン水和物
CAM：クラリスロマイシン

Mean±S.E.
対照群と AMPC＋CAM(3＋0.80mg/kg)投与群：n=11
RPZ 投与群及び RPZ と抗菌薬の併用投与群：n=12

＊：$p<0.05$ vs 対照群（Tukey 型多重比較法）
@：$p<0.05$ vs RPZ 単独投与群（Tukey 型多重比較法）
＃：$p<0.05$ vs AMPC＋CAM 投与群（Tukey 型多重比較法）

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

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

ラベプラゾールナトリウム：胃酸分泌抑制作用は血中濃度には相関しない。
アモキシシリン水和物：起炎菌のMIC以上の濃度
クラリスロマイシン：該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン3剤併用投与
健康成人男子にラベプラゾールナトリウム20mg[注)]、アモキシシリン水和物750mg（力価）、及びクラリスロマイシン400mg（力価）を1日2回7日間（計12回）反復経口投与した結果、ラベプラゾールナトリウム、クラリスロマイシン及びM-5（クラリスロマイシンの活性代謝物）のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}12}$の上昇が認められた。肝代謝酵素チトクロームP450 2C19遺伝子型（EM : extensive metabolizer、PM : poor metabolizer）別の薬物動態パラメータは次のとおりである。

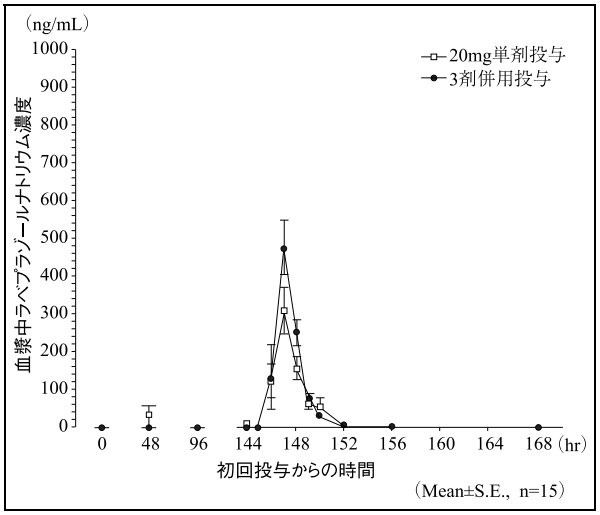
注）本剤の承認用法・用量と異なる（「Ⅴ.3. 用法及び用量」の項参照）。

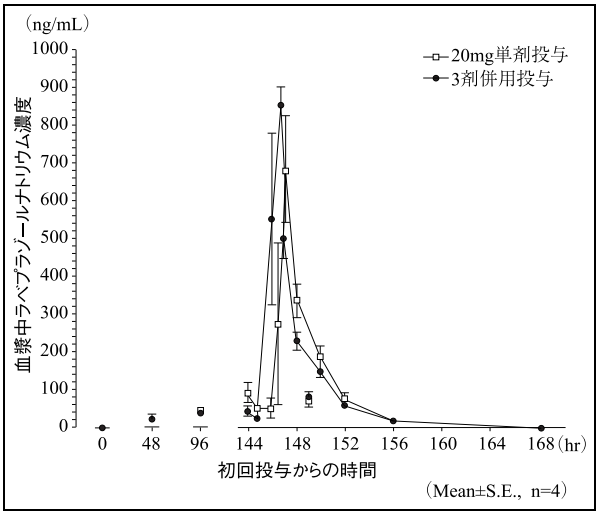
①ラベプラゾールナトリウム

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

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

Mean±S.D.
t_{max} は中央値(最小値－最大値)





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

②アモキシシリン水和物

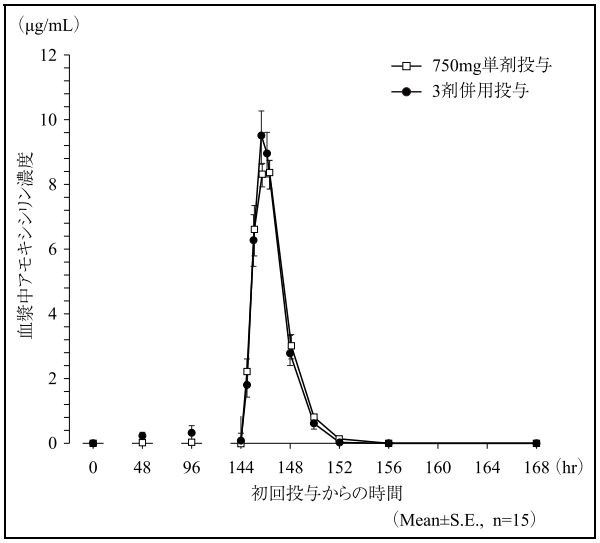
健康成人男子における3剤併用反復投与時の血漿中アモキシシリン水和物の薬物動態パラメータ

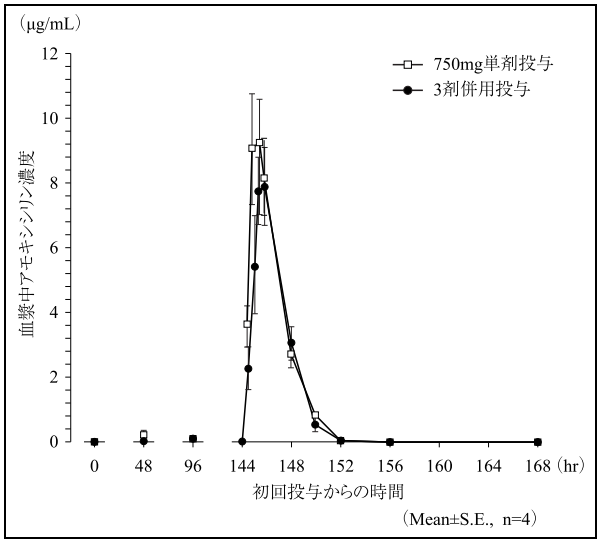
CYP2C19 genotype	投与方法	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}12}$ (μg･hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
EM (n=15)	単剤	9.489 ±3.138	1.5 (1.0-2.0)	26.409 ±5.065*	1.192 ±0.389*
	3 剤併用	10.355 ±2.786	1.5 (1.0-2.0)	26.055 ±5.514*	1.087 ±0.207*
PM (n=4)	単剤	9.700 ±2.760	1.0 (1.0-1.5)	27.716 ±3.353**	1.227 ±0.309**
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

Mean±S.D.

t_{max} は中央値(最小値－最大値)

＊：n=13（$t_{1/2}$ の算出ができなかった 2 例を除いた）　＊＊：n=3（$t_{1/2}$ の算出ができなかった 1 例を除いた）





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

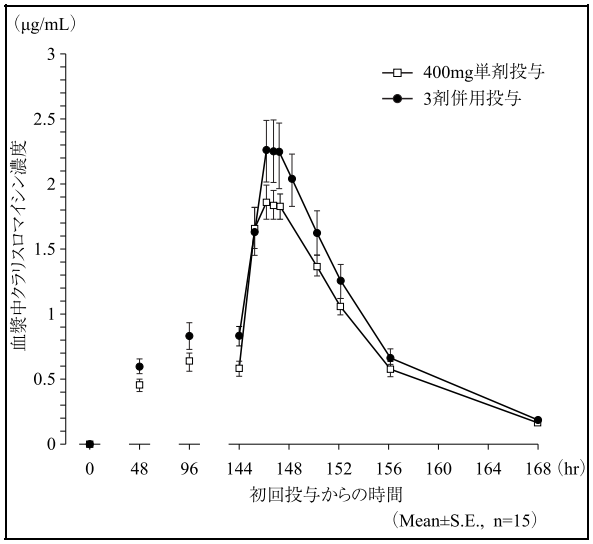
③クラリスロマイシン

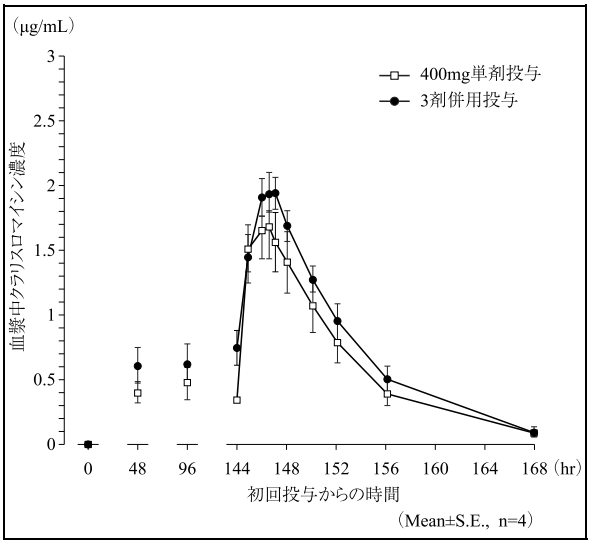
健康成人男子における3剤併用反復投与時の血漿中クラリスロマイシンの薬物動態パラメータ

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

Mean±S.D.

t_{max}は中央値(最小値－最大値)





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

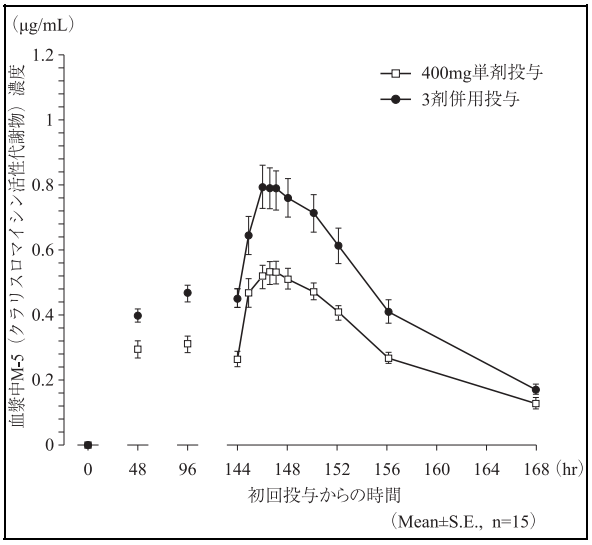
M-5（クラリスロマイシンの活性代謝物）

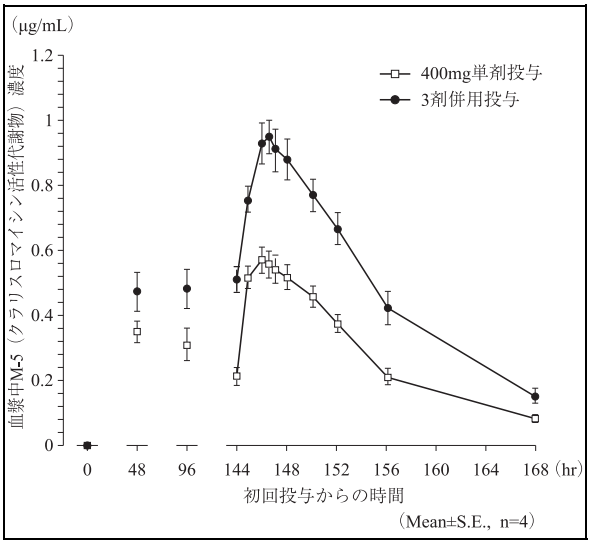
健康成人男子における3剤併用反復投与時の血漿中M-5（クラリスロマイシンの活性代謝物）の薬物動態パラメータ

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

Mean±S.D.

t_{max} は中央値（最小値－最大値）





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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

併用薬の影響

「Ⅷ.7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ラベプラゾールナトリウム：該当資料なし

アモキシシリン水和物：該当資料なし

クラリスロマイシン：1-コンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

ラベプラゾールナトリウム：該当資料なし

アモキシシリン水和物：該当資料なし

クラリスロマイシン：2.29hr^{-1}（健常成人男子8例、空腹時クラリスロマイシン200mg単回経口投与）（⑤）

(3) 消失速度定数

ラベプラゾールナトリウム：0.814hr^{-1}(10mg単回経口投与時)

アモキシシリン水和物：該当資料なし

クラリスロマイシン：0.174hr^{-1}（健常成人男子8例、空腹時クラリスロマイシン200mg単回経口投与）（⑤）

(4) クリアランス

ラベプラゾールナトリウム：6.46mL／min／kg(10mg単回経口投与時)（⑥）

アモキシシリン水和物：該当資料なし

クラリスロマイシン：

見かけ上の全身クリアランス（Cl/F）：23.6L/hr

(健常成人男子8例、空腹時クラリスロマイシン200mg単回経口投与、F：生物学的利用率)（⑤）

(5) 分布容積

ラベプラゾールナトリウム：該当資料なし

アモキシシリン水和物：該当資料なし

クラリスロマイシン：

見かけ上の分布容積（Vd/F）：136L/body

(健常成人男子8例、空腹時クラリスロマイシン200mg単回経口投与、F：生物学的利用率)（⑤）

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

吸収部囲

ラベプラゾールナトリウム：十二指腸を含む腸管部（ラット）

アモキシシリン水和物：腸管

クラリスロマイシン：

ラットの*in situ*消化管吸収実験から、^{14}C-クラリスロマイシンは胃から殆ど吸収されずに、主に十二指腸から回腸に至る小腸全域から速やかに吸収されることが示された。 (⑦)

バイオアベイラビリティ

ラベプラゾールナトリウム：51.8%〈参考：外国人データ〉 (⑧)

アモキシシリン水和物：

相対的バイオアベイラビリティ

88.7±4.5%（平均±標準誤差、70.9-105.5%） (⑨)

クラリスロマイシン：

〈参考：海外データ〉

クラリスロマイシン錠剤（250mg）を経口投与した場合（2回測定）とクラリスロマイシンラクトビオン酸塩を静脈内投与した場合の薬物速度論的パラメータを比較検討した。その結果、未変化体のバイオアベイラビリティは52、55%であったが、初回通過効果によって生成される活性代謝物（14位水酸化体）を含めたパラメータ解析結果から、クラリスロマイシンは経口投与後ほぼ完全に吸収されていることが示唆された。 (⑩)

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

ラベプラゾールナトリウム：

「Ⅶ.5.（5）その他の組織への移行性」の項参照

アモキシシリン水和物：

〈参考〉

マウスに300mg（力価）/kg経口投与2時間後の脳内濃度は5μg/mLであった。 (⑪)

クラリスロマイシン：

〈参考〉

ラットに^{14}C-クラリスロマイシン5mg/kgを経口投与後1時間の脳内濃度は血漿中濃度の17%であった。 (⑦)

(2) 血液－胎盤関門通過性

ラベプラゾールナトリウム：

〈参考〉

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

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

アモキシシリン水和物：

妊婦17例に250mg（力価）、500mg（力価）経口投与後の臍帯血濃度ピーク値はそれぞれ0.7μg/mL（2時間）、1.8μg/mL（2.5時間）で、この時母体血中濃度はそれぞれ3.1、7.1μg/mLであった。（⑫）

クラリスロマイシン：

〈参考〉

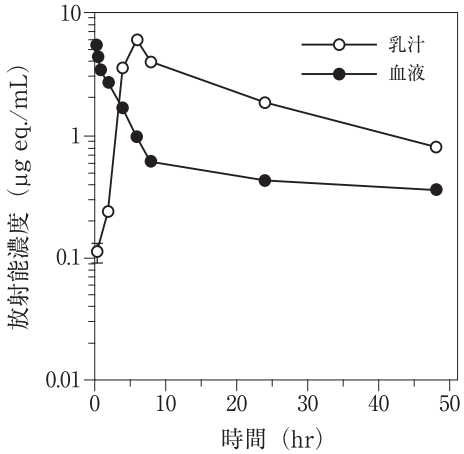
妊娠中期及び後期のラットに5mg/kgの^{14}C-クラリスロマイシンを経口投与したところ、妊娠中期の全胎仔中濃度と羊水中濃度は、母動物血漿中濃度の約1／4、1／10で、妊娠後期の胎仔中濃度もほぼ同レベルであり、クラリスロマイシン及び代謝物の胎児移行は、血液－胎盤関門により強く阻止されていると考えられた。（⑬）

(3) 乳汁への移行性

ラベプラゾールナトリウム：

〈参考〉

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



哺乳中ラットに ^{14}C-ラベプラゾールナトリウムを単回経口投与（20mg/kg）したときの乳汁中及び血液中放射能濃度推移

図中のポイントは3例の平均値±標準誤差を示す。

アモキシシリン水和物：

授乳婦6例に500mg（力価）単回経口投与後の乳汁中移行は投与後2～6時間後でtrace～0.6μg/mLであった。（⑫⑭）

クラリスロマイシン：

〈参考：海外データ〉

産褥期感染症の女性にクラリスロマイシン250mgを1日2回、6日間投与したときの母乳中のクラリスロマイシン及び14位水酸化体（代謝物）の濃度は、それぞれ血中濃度の約25%、約75%であった。（⑮）

(4) 髄液への移行性

ラベプラゾールナトリウム：

「Ⅶ.5.（5）その他の組織への移行性」の項参照

アモキシシリン水和物：

〈参考：海外データ〉

結核性髄膜炎9例に1g（力価）経口投与2時間後の髄液中濃度は0.1～1.5μg/mLであった。（⑯）

クラリスロマイシン：

〈参考〉

サルに5mg/kgの^{14}C-クラリスロマイシンを経口投与したところ、脳脊髄液への移行は極めて低く、24時間後は検出限界以下であった。（⑰）

(5) その他の組織への移行性

ラベプラゾールナトリウム：

〈参考〉

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

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

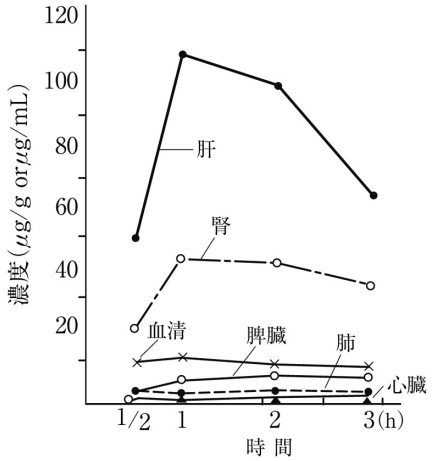
	μg ラベプラゾールナトリウム eq./g or mL			
組織	30 分	24 時間	7 日	28 日
大脳	1.63±0.21	0.329±0.070	0.299±0.017	0.068±0.035
小脳	1.77±0.23	0.326±0.079	0.264±0.030	n.d.
脳下垂体	5.98±0.68	0.430±0.219	n.d.	n.d.
脊髄	1.42±0.23	0.229±0.029	0.122±0.061	0.057±0.029
脊髄液	0.518±0.062	n.d.	n.d.	n.d.
眼				
前眼房水	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
脈絡膜/強膜	9.27±1.68	3.40±0.80	4.52±1.02	2.15±1.26
毛様体	62.7±5.3	27.3±7.0	23.9±2.1	15.0±8.0
角膜	0.830±0.126	0.170±0.086	n.d.	n.d.
虹彩	29.5±3.2	23.7±5.1	12.6±1.2	7.10±3.68
レンズ	0.081±0.020	0.649±0.491	0.052±0.026	n.d.
視神経	3.13±0.40	n.d.	n.d.	n.d.
ガラス体液	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
顎下腺	6.52±0.64	0.538±0.159	n.d.	n.d.
リンパ節	4.95±0.73	0.373±0.090	0.088±0.044	n.d.
甲状腺	7.02±0.51	30.0±1.9	5.58±0.44	1.25±0.12
胸腺	3.88±0.36	0.314±0.086	n.d.	n.d.
肺	5.57±0.55	0.464±0.096	0.191±0.012	n.d.
心臓	4.96±0.48	0.314±0.056	0.263±0.014	0.054±0.027
皮膚（無色部位）	2.85±0.24	0.330±0.022	0.445±0.074	0.178±0.021
皮膚（有色部位）	2.98±0.40	0.412±0.042	0.396±0.099	0.128±0.032
骨格筋（大腿部）	4.12±0.55	0.298±0.076	0.253±0.014	0.096±0.005
坐骨神経	3.40±0.23	0.211±0.046	0.090±0.050	n.d.
膵臓	6.65±0.70	0.385±0.085	0.230±0.042	n.d.
脾臓	3.95±0.63	0.325±0.074	0.182±0.015	n.d.
骨髄	2.51±0.30	n.d.	n.d.	n.d.
肝臓	50.3±2.1	2.26±0.50	1.03±0.05	0.156±0.003
腎臓（皮質）	25.7±3.3	0.978±0.209	0.461±0.035	n.d.
腎臓（髄質）	33.2±2.9	0.612±0.112	0.250±0.021	n.d.
副腎	5.89±0.52	0.519±0.096	0.255±0.031	n.d.
前立腺	6.25±0.83	0.684±0.193	0.363±0.065	n.d.
膀胱	25.1±16.1	0.719±0.075	0.182±0.092	n.d.
胆嚢	330±96	8.42±5.13	0.538±0.271	0.094±0.052
胆嚢胆汁	2420±421	38.1±8.6	1.15±0.27	n.d.
胃				
胃体粘膜	7.41±2.53	1.56±0.85	n.d.	n.d.
幽門粘膜	11.7±5.3	1.91±0.92	n.d.	n.d.
胃体部筋肉	9.33±4.35	0.542±0.145	0.178±0.004	n.d.
幽門部筋肉	10.8±4.7	0.565±0.162	0.225±0.021	n.d.
胃体部組織	27.2±7.7	4.28±0.57	0.181±0.029	n.d.
小腸	15.4±1.0	1.05±0.29	0.187±0.009	n.d.
精巣	4.11±0.39	0.388±0.071	0.171±0.016	n.d.
脂肪（腎側）	2.58±0.20	0.097±0.012	n.d.	n.d.
動脈	5.17±0.25	0.318±0.062	0.145±0.016	n.d.
血液	6.09±0.54	0.190±0.038	n.d.	n.d.
血漿	8.86±1.03	0.162±0.034	n.d.	n.d.

値は3例のMean±S.E.を示唆し、n.d.は検出限界以下を示す。

アモキシシリン水和物：

〈参考〉

ラットにアモキシシリン水和物100mg（力価）／kgを経口投与した結果、投与後1～2時間で最高組織濃度を示し、肝で99～108μg／g、腎で42～44μg／gとなった。また、肝及び腎では血清中濃度よりむしろ高い組織内濃度を示した。（⑱）



ラット：SD 系 160-200g
5 匹/群（n=20）
投与量：100mg（力価）/kg、経口投与
分析法：ディスク法

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

クラリスロマイシン：

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

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

ピーク値あるいは平均値

（⑲～㉔）

（6）血漿蛋白結合率

ラベプラゾールナトリウム：94.8%～97.5%（平均値96.3%）（⑥）

アモキシシリン水和物：

ヒト血清蛋白との結合率は寒天平板拡散法で25.0%、平衡透析法で16.6%、ゲル濾過法で22.4%であった。（㉕）

クラリスロマイシン：

42～50%（*in vitro*、クラリスロマイシン0.25～5.0μg/mLでのヒト血清蛋白結合率、遠心分離法）（⑦）

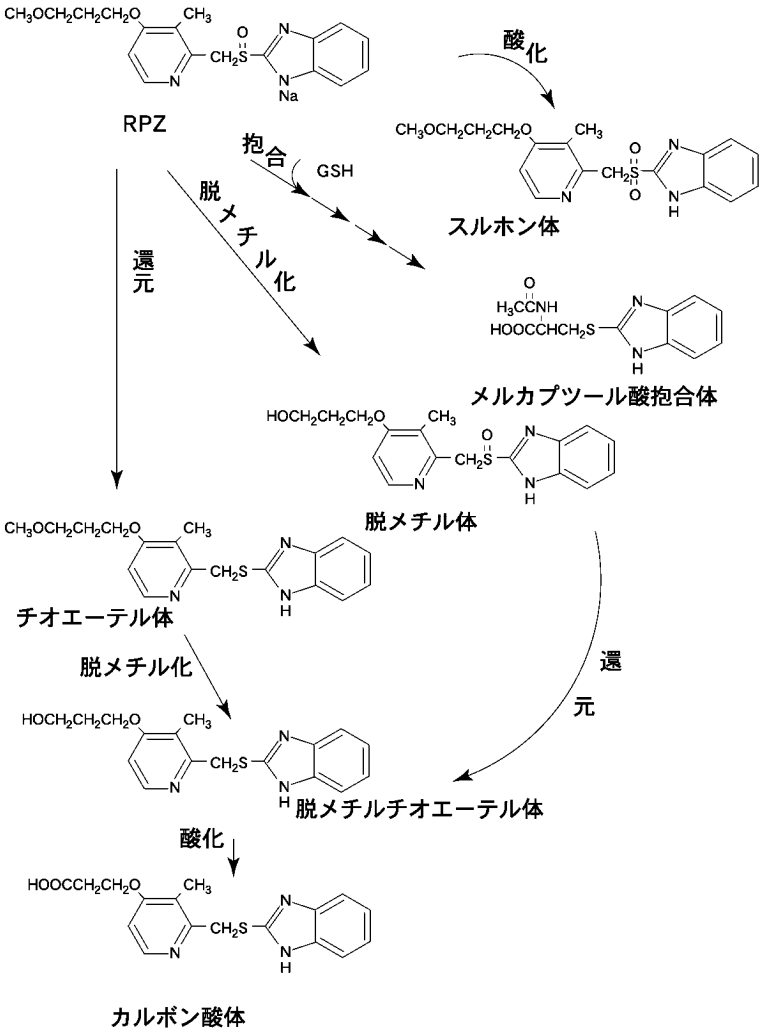
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ラベプラゾールナトリウム：

〈参考〉

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

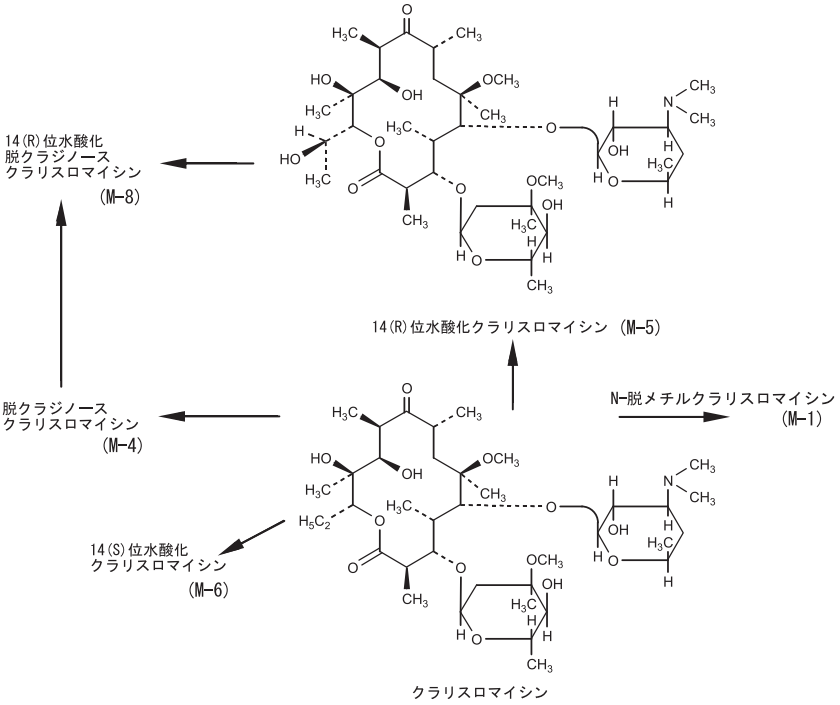


アモキシシリン水和物：該当資料なし

クラリスロマイシン：

ヒトにクラリスロマイシンを経口投与した際の尿中代謝物から、本剤の代謝経路は以下のように推定される。また、最も比率が高かった代謝物（M-5）はクラリスロマイシンと同等ないし、やや弱い抗菌活性を有する14位水酸化体であった。（㉖㉗）

〔クラリスロマイシン経口投与後の代謝経路〕



(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

ラベプラゾールナトリウム：

①相互作用

非酵素的還元反応によるチオエーテル体の生成が主代謝経路であり、脱メチル化に関与するCYP2C19及びスルホン化に関与するCYP3A4の寄与は小さい。したがって、類薬(オメプラゾール)でCYP2C19への代謝競合により相互作用が認められているジアゼパム、ワルファリン(R-ワルファリン)、フェニトインに対して本剤はこれらの薬剤の血中濃度に影響を与えないことが報告されている。さらに、CYP1A2の誘導により相互作用が認められているテオフィリンに対しても本剤は血中濃度に影響を与えないことが報告されている。 (㉘～㉛)

②胃酸分泌抑制作用に与えるCYP2C19 genotypeの影響の検討

ラベプラゾールナトリウム投与時の胃内pHと血清ガストリン値を測定し、CYP2C19遺伝子多型の薬物動態学的影響を調べた。対象は事前にCYP2C19遺伝子多型を調べた18人の健康成人。18人を6人ずつhomo-EM、hetero-EM、PMの3群に分けた。*H.Pylori*の状態は血清学的検査により調べた。本剤10mg、20mgの単回投与または水のみを投与し、24時間の胃内pHを測定した。血中ラベプラゾール値と血清ガストリン値は投与後24時間測定した。5人のhomo-EM、6人のhetero-EM、4人のPMが*H.Pylori*陰性であった。ラベプラゾール投与後の胃内pH、血清ガストリン値およびAUC、血中ラベプラゾール濃度はCYP2C19の遺伝子多型の影響を受けることが示された。 (㉜)

アモキシシリン水和物：該当資料なし

クラリスロマイシン：

クラリスロマイシンは主に肝代謝酵素CYP3A4により代謝される。また、CYP3A4に対する阻害作用を有する。 (㉝～㊱)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

ラベプラゾールナトリウム：該当資料なし

アモキシシリン水和物：該当資料なし

クラリスロマイシン：

〈参考：海外データ〉

クラリスロマイシン錠剤（250mg）を経口投与した場合（2回測定）とクラリスロマイシンラクトビオン酸塩を静脈内投与した場合の薬物速度論的パラメータを比較検討した。その結果、初回通過効果によって生成される活性代謝物（14位水酸化体）を含めたパラメータ解析結果から、クラリスロマイシンは経口投与後ほぼ完全に吸収されていることが示唆された。この時の未変化体のバイオアベイラビリティは52、55％であったことから、40数％が初回通過効果を受けるものと考えられた。（⑩）

（4）代謝物の活性の有無及び活性比、活性比率

ラベプラゾールナトリウム：

1）*in vitro*におけるH^+、K^+-ATPase阻害作用

代謝物であるチオエーテル体、脱メチルチオエーテル体、カルボン酸体、メルカプツール酸抱合体及びスルホン体は30μmol／L以下の濃度で全く阻害作用を示さなかったが、100μmol／Lではスルホン体を除く代謝物で17～53％の阻害作用を示した。一方、脱メチル体は濃度依存的に阻害作用を示した（IC_{50}値は0.29μmol／L）。

2）*in vivo*における胃酸分泌抑制作用

慢性胃瘻管装着犬におけるヒスタミン刺激酸分泌に対して、チオエーテル体2mg／kgの十二指腸内投与1時間後では、投与前値の41％の酸分泌が認められ、脱メチル体の0.5mg／kg静注1時間後では、投与前値の47％の胃酸分泌が認められた。いずれの作用ともラベプラゾールナトリウムに比べ弱かった。

アモキシシリン水和物：

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

一方、500mg（力価）経口投与時の血清、尿、胆汁中の代謝活性物質を検索した結果、いずれにおいても抗菌活性代謝物質は認められなかった。（⑱）

クラリスロマイシン：

ヒトの主代謝物である14位水酸化体（M-5）の抗菌力は、ブドウ球菌属等に対してはクラリスロマイシンとほぼ同等であるが、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）及びヘリコバクター・ピロリに対してはクラリスロマイシンより弱い。また、14位水酸化体（M-5）のMACに対する*in vitro*抗菌活性はクラリスロマイシンの2～32分の1である。（㉗㊲）

7. 排泄

ラベプラゾールナトリウム：

（1）排泄部位及び経路

健康成人男子に20mgを経口投与した場合、投与後24時間までに尿中にラベプラゾールナトリウムの未変化体は検出されず、代謝物であるカルボン酸体及びそのグルクロン酸抱合体が投与量の約29～40%、メルカプツール酸抱合体が13～19%排泄された。（㉙）

（2）排泄率

「Ⅶ.7.（1）排泄部位及び経路」の項参照

〈参考〉

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

(3) 排泄速度

該当資料なし

アモキシシリン水和物：

(1) 排泄部位及び経路

(2) 排泄率

(3) 排泄速度

〈参考〉

カプセル[注)] 250mg(力価)、500mg(力価)経口投与時の尿中排泄率はそれぞれ52.7%、46.2%であった。また、一部は胆汁中に排泄され、血清中濃度と胆汁中濃度を同時に測定した3例では胆汁中濃度のピークは血清中濃度に比べて明らかに高かった。 (㊳㊴)

成人 250mg(カプセル)経口投与時の尿中排泄 (31 例の平均値)

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

成人 500mg(カプセル)経口投与時の尿中排泄 (25 例の平均値)

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

注) ラベキュアパックに含まれるのはカプセル剤ではなく錠剤である。

クラリスロマイシン：

(1) 排泄部位及び経路

尿及び糞中 (⑤)

(2) 排泄率

1) 成人（一般感染症）

①健常成人にクラリスロマイシン200、400mgを空腹時単回経口投与したところ、投与後24時間までにそれぞれ投与量の38.3%、46.3%が尿中に排泄された（バイオアッセイ法)。

②健常成人に^{14}C-クラリスロマイシン250mgを単回経口投与したところ、投与後5日までに投与総放射能の37.9%が尿中に、40.2%が糞中に排泄された。

③健常成人にクラリスロマイシン1回200mg、1日2回を14日間、計27回空腹時反復経口投与したところ、各回投与後12時間までの尿中排泄率は、3回（2日目）以降はほぼ一定した排泄率を示した(バイオアッセイ法)。 (⑤)

(3) 排泄速度

1) 成人

健常成人にクラリスロマイシン200mg、400mgを空腹時に単回経口投与したとき、尿中排泄率は用量に関係なくほぼ一定で、投与後24時間までに投与量の38.3～46.3%に達した（バイオアッセイ法）。（⑤）

2) 高齢者

重篤な基礎疾患のない66～82歳（平均72.2歳）の女性3名にクラリスロマイシン200mgを空腹時に単回経口投与したところ、投与後12時間までの累積尿中排泄率は平均29.5±4.0%であり、健康成人と比べると若干低かった（バイオアッセイ法）。（㊵）

8. トランスポーターに関する情報

ラベプラゾールナトリウム：該当資料なし

アモキシシリン水和物：

In vitro 試験結果から、アモキシシリンはpeptide transporter (PEPT) 1及びPEPT2の基質と考えられる。（㊶）

クラリスロマイシン：

本剤はP-糖蛋白質（P-gp）を阻害する。

9. 透析等による除去率

ラベプラゾールナトリウム：該当資料なし

アモキシシリン水和物：

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

透析液中への回収率は、PD群では5.30～12.4%、CAPD群では2.97～7.24%であった。（㊷）

〈参考〉静脈内投与（外国人データ）

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

また、4時間血液透析で投与量の30%が透析液中に回収され、血中濃度は1時間あたり25%低下した。（㊸）

クラリスロマイシン：該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

ラベプラゾールナトリウム：

1）高齢者における薬物動態（外国人データ）

高齢者に1日1回7日間ラベプラゾールナトリウム20mgを投与し、7日目の血漿中の濃度を若年者と比較した。高齢者は若年者に比べ高い血漿中濃度推移を示し、C_{max}は若年者の約1.5倍、AUCは約2倍であった。（㉘）

高齢者における薬物動態パラメータ

対象	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng･hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
高齢者（65 歳以上）	20	669±216	1211±404	1.21±0.32
健康成人（19～30 歳）	20	427±144	645±277	0.93±0.41

2）肝障害患者における薬物動態（外国人データ）

肝障害患者（症状の安定している代償性肝硬変、Child-Pugh分類A）にラベプラゾールナトリウム20mgを単回投与した際の血漿中濃度推移を健康成人と比較した。その結果、肝障害患者ではC_{max}は健康成人の約1.5倍、AUCは約2倍といずれも高値を示し、更に$t_{1/2}$も約2倍に延長した。（㉘）

肝障害患者における薬物動態パラメータ

対象	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng･hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
肝障害患者	10	635±199	1776±496	3.7±2.2
健康成人	13	401±246	809±544	1.7±1.7

3）腎障害患者における薬物動態（外国人データ）

血液透析を必要とする高度の腎障害患者（クレアチニンクリアランス5mL／min以下）を対象とし、ラベプラゾールナトリウム20mgを透析翌日に単回投与した際、並びに、2週間の休薬の後、透析中に再度同用量を単回投与した際の血漿中濃度推移を健康成人（クレアチニンクリアランス90mL／min以上）と比較した。腎障害患者の薬物動態パラメータには非常に大きな個体変動が認められたものの、透析時、及び非透析時共に、健康成人の薬物動態パラメータとの間に有意な差は認められなかった。（㉘）

腎障害患者における薬物動態パラメータ

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

アモキシシリン水和物：

1）腎障害患者

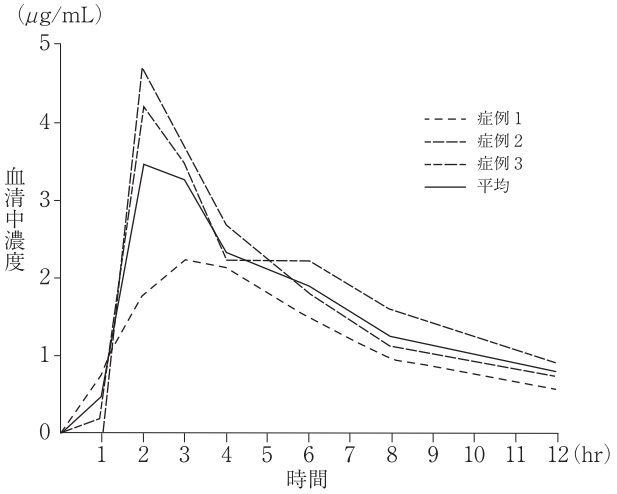
アモキシシリン250mg（力価）を空腹時単回投与したときの最高血中濃度は腎機能正常例（2例）の3.5μg/mLに対し、慢性腎不全例（5例）では7.7μg/mLとなり、半減期はそれぞれ0.97時間、12.6時間であった。（㊹）

クラリスロマイシン：

1）高齢者

重篤な基礎疾患のない66～82歳（平均72.2歳）の女性3名にクラリスロマイシン200mgを空腹時に

単回経口投与したところ、健常成人と比較して、T_{max}、$T_{1/2}$はほぼ同様であったが、C_{max}及びAUCは明らかに高かった（バイオアッセイ法）。 (㊵)

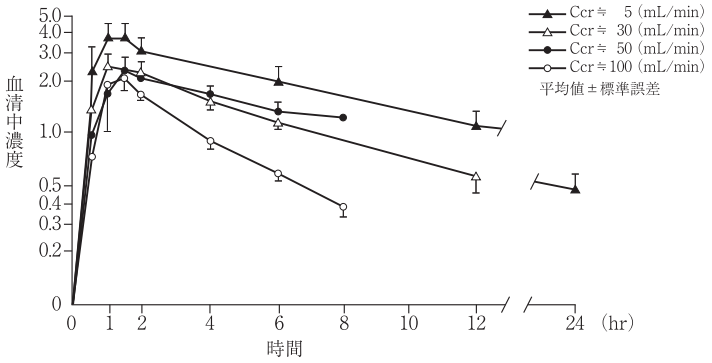


	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC (μg・hr/mL)
クラリスロマイシン 200mg	3.72	2.3	4.2	19.20

(n=3)

2）腎障害患者

腎機能正常者と腎機能障害者にクラリスロマイシン200mgを空腹時単回経口投与したときのクレアチニンクリアランス（Ccr）の程度毎の血中濃度推移及び各パラメータ値は以下のようであった（バイオアッセイ法）。 (㊺)



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

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 本製品に包装されている各製剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者［8.3、9.1.2、11.1.11、11.1.12参照］

2.2 アタザナビル硫酸塩、リルピビリン塩酸塩、ピモジド、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、スボレキサント、ロミタピドメシル酸塩、タダラフィル〔アドシルカ〕、チカグレロル、イブルチニブ、イバブラジン塩酸塩、ベネトクラクス（再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期）、ルラシドン塩酸塩、アナモレリン塩酸塩、フィネレノン、イサブコナゾニウム硫酸塩を投与中の患者［10.1参照］

2.3 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者［9.2.1、9.3.1、10.2参照］

2.4 伝染性単核症の患者〔アモキシシリン水和物で発疹の発現頻度を高めるおそれがある。〕

2.5 高度の腎障害のある患者［9.2.2参照］

(解説)

2.1 本製品に含まれるパリエット錠、サワシリン錠、クラリス錠に対し、ショック、湿疹、瘙痒等の過敏症の既往歴のある患者に本製品を投与した場合、より重篤な過敏症の発現につながるおそれがある。

2.2 「Ⅷ.7. 相互作用」の項参照

2.3 「Ⅷ.6.（2）腎機能障害患者、（3）肝機能障害患者」の項参照

2.4 伝染性単核症を有する患者にアンピシリン水和物を投与すると高頻度で発疹を発現することが報告されている。また、アモキシシリン水和物を伝染性単核症のある患者に投与して発疹を発現した例が報告されており、本製品の投与により発疹が誘発されるおそれがあるため、投与すべきでない。（㊻～㊾）

2.5 ラベプラゾールナトリウムでは、健康成人と腎障害患者との間で薬物動態の差は認められていないが、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシンでは腎機能障害のある患者での血中濃度上昇に関する注意喚起がなされている。本製品ではラベプラゾールナトリウムに加え、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシンを同時服用することから、本項目を設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.2. 効能又は効果に関連する注意」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

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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

〈ラベプラゾールナトリウム〉

8.2 ラベプラゾールナトリウムの投与中には、血液像や肝機能に注意し、定期的に血液学的検査・血液生化学的検査を行うことが望ましい。

〈アモキシシリン水和物〉

8.3 ショック、アナフィラキシー、アレルギー反応に伴う急性冠症候群の発生を確実に予知できる方法はないが、事前に当該事象の既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質によるアレルギー歴は必ず確認すること。［2.1、9.1.2、11.1.11、11.1.12参照］

8.4 顆粒球減少、血小板減少があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。［11.1.14参照］

8.5 黄疸、AST、ALTの上昇等があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。［11.1.15参照］

8.6 急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。［11.1.16参照］

〈クラリスロマイシン〉

8.7 血小板減少、汎血球減少、溶血性貧血、白血球減少、無顆粒球症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。［11.1.23参照］

（解説）

アモキシシリン水和物：

8.3 アモキシシリン水和物によるショックなどの過敏症状が報告されており、過敏症状の発現に留意する必要がある。アナフィラキシーショックをはじめとする過敏症状を的確に予防する方法は現在のところ確立されておらず、最も重要なことは問診による予防である。なお、過敏症状が発現した場合には、投与を中止し、必要に応じ対症療法を行うこと。

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. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈ラベプラゾールナトリウム〉

9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者

〈アモキシシリン水和物〉

9.1.2 ペニシリン系又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者（ただし、アモキシシリン水和物に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと）

［2.1、8.3、11.1.11、11.1.12参照］

9.1.3 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者

9.1.4 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者

観察を十分に行うこと。ビタミンK欠乏症状があらわれることがある。

〈クラリスロマイシン〉

9.1.5 他のマクロライド系薬剤に対して過敏症の既往歴のある患者

9.1.6 心疾患のある患者、低カリウム血症のある患者

QT延長、心室頻拍（Torsade de pointesを含む）、心室細動を起こすことがある。［11.1.21参照］

（解説）

ラベプラゾールナトリウム：

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

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

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

アモキシシリン水和物：

9.1.2 一般に、ある薬剤の成分により過敏症を生じた患者に同一成分を含有する薬剤が再投与された場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショック等の重篤な副作用を生じるおそれがある。また、アモキシシリン水和物はペニシリン系抗生物質であることから、これらの薬剤に対して過敏症の既往歴のある患者も設定した。

9.1.2-3 β-ラクタム系抗生物質一般の注意事項であり、セフェム系抗生物質に対する過敏症の発現頻度がペニシリンアレルギーの既往のある患者で高いとする報告があり、また本人又はその家族に薬剤アレルギー歴、アレルギー疾患などがある患者では、それらの素因を持たない患者に比べβ-ラクタム剤に対する過敏症状の発現頻度が高いことから、アレルギー歴、アレルギー素因のある患者には慎重に投与すべきである。

9.1.4 抗生物質一般の注意事項であり、抗生物質の投与により腸内細菌叢が変動しビタミンKの合成が阻害されるため、経口的なビタミンKの摂取が不良な患者では出血傾向などへの注意が必要である。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

〈クラリスロマイシン〉

クラリスロマイシンの血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1参照]

9.2.1 腎機能障害患者でコルヒチンを投与中の患者

投与しないこと。クラリスロマイシンとの併用によるコルヒチンの血中濃度上昇に伴う中毒症状が報告されている。[2.3、10.2参照]

9.2.2 高度の腎機能障害のある患者

投与しないこと。アモキシシリン水和物、クラリスロマイシンの血中濃度が上昇することがあり、本製品では各製剤の投与量を調節できない。[2.5参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

ラベプラゾールナトリウムにおいて、肝硬変患者で肝性脳症の報告がある。

クラリスロマイシンにより肝機能障害を悪化させることがある。[11.1.22参照]

9.3.1 肝機能障害患者でコルヒチンを投与中の患者

投与しないこと。クラリスロマイシンとの併用によるコルヒチンの血中濃度上昇に伴う中毒症状が報告されている。[2.3、10.2参照]

(解説)

ラベプラゾールナトリウム：

「Ⅶ. 10.ラベプラゾールナトリウム 2) 肝障害患者における薬物動態（外国人データ)」の項参照

(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。

〈ラベプラゾールナトリウム〉

9.5.1 動物実験（ラット経口400mg／kg、ウサギ静注30mg／kg）で胎児毒性（ラットで化骨遅延、ウサギで体重の低下、化骨遅延）が報告されている。また、ラットにラベプラゾールナトリウム（25mg／kg／日）、アモキシシリン水和物（400mg／kg／日以上）及びクラリスロマイシン（50mg／kg／日以上）を4週間併用投与した試験で、雌で栄養状態

の悪化が認められている。

〈クラリスロマイシン〉

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

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

（解説）

ラベプラゾールナトリウム：

動物実験（ラット経口400mg／kg、ウサギ静注30mg／kg）で胎児毒性（ラットで化骨遅延、ウサギで体重の低下、化骨遅延）が報告されている。（㊿51）

また、ラットにラベプラゾールナトリウム（25mg／kg／日）、アモキシシリン水和物（400mg／kg／日以上）及びクラリスロマイシン（50mg／kg／日以上）を4週間併用投与した試験で、雌で栄養状態の悪化が認められている。「Ⅸ．2.（2）反復投与毒性試験」の項参照

クラリスロマイシン：

臨床試験の対象から除外したため、妊婦に対する安全性は確立されていない。

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

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

（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。

〈ラベプラゾールナトリウム〉

9.6.1 動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。

〈アモキシシリン水和物〉

9.6.2 母乳中へ移行することが報告されている。［16.3.1参照］

〈クラリスロマイシン〉

9.6.3 ヒト母乳中へ移行することが報告されている。なお、動物実験（ラット）の乳汁中濃度は、血中濃度の約2.5倍で推移した。

（解説）

ラベプラゾールナトリウム：

哺乳ラットに^{14}C-ラベプラゾールナトリウム（20mg/kg）を絶食下経口投与したときの乳汁中放射能濃度は投与後6時間に最高値（6.059μg eq./mL）を示したことが報告されている。

「Ⅶ.5.（3）乳汁への移行性」の項参照

アモキシシリン水和物：

授乳婦に単回経口投与後の乳汁中移行は2～6時間後でtrace～0.6μg/mLとの報告がある。（⑫⑭）

「Ⅶ.5.（3）乳汁への移行性」の項参照

クラリスロマイシン：

海外において、ヒトの母乳中へ移行することが報告されている。（⑮）

「Ⅶ.5.（3）乳汁への移行性」の項参照

（7）小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

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

（8）高齢者

9.8 高齢者

〈ラベプラゾールナトリウム〉

9.8.1 消化器症状等の副作用があらわれた場合は休薬するなど慎重に投与すること。ラベプラゾールナトリウムは主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多く、副作用があらわれることがある。

〈アモキシシリン水和物〉

9.8.2

（1）生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすい。

（2）ビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。

〈クラリスロマイシン〉

9.8.3 一般に生理機能が低下しており、高い血中濃度が持続するおそれがある。［16.6.2参照］

（解説）

ラベプラゾールナトリウム：

ラベプラゾールナトリウムは主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多い。パリエットの承認時の臨床試験において、65歳以上の患者で副作用が194例中5例（2.58%）に認められ、その内訳は下痢1例、便秘1例、頭痛と下痢の併発1例、腹部発疹1例、胃もたれと腹部膨満感の併発1例であった。これらの副作用があらわれた場合には休薬するなど慎重に投与する。

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

クラリスロマイシン：

高齢者での最高血中濃度、AUCの増加が報告されている。（㊵）

「Ⅶ.10. クラリスロマイシン 1）高齢者」の項参照

7. 相互作用

10. 相互作用

〈ラベプラゾールナトリウム〉

ラベプラゾールナトリウムの代謝には肝代謝酵素チトクロームP450 2C19（CYP2C19）及び3A4（CYP3A4）の関与が認められている。また、ラベプラゾールナトリウムの胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を促進又は抑制することがある。

〈クラリスロマイシン〉

クラリスロマイシンは主としてCYP3Aにより代謝される。また、クラリスロマイシンはCYP3A、P-糖蛋白質（P-gp）を阻害する。（㉟㊱）

（1）併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

〈ラベプラゾールナトリウム〉

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 （レイアタッツ） ［2.2 参照］	アタザナビルの作用が減弱するおそれがある。	ラベプラゾールナトリウムの胃酸分泌抑制作用により、胃内 pH が上昇し、アタザナビルの溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下するおそれがある。
リルピビリン塩酸塩 （エジュラント） ［2.2 参照］	リルピビリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。	ラベプラゾールナトリウムの胃酸分泌抑制作用により、胃内 pH が上昇し、リルピビリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピビリンの血中濃度が低下することがある。

（解説）

①アタザナビル硫酸塩との相互作用について

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

②リルピビリン塩酸塩との相互作用について

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

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

〈クラリスロマイシン〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド （オーラップ） ［2.2 参照］	QT 延長、心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）等の心血管系副作用が報告されている。	クラリスロマイシンの CYP3A に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害され、それらの血中濃度が上昇する可能性がある。
エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン （クリアミン） ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 ［2.2 参照］	血管攣縮等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	
スボレキサント （ベルソムラ） ［2.2 参照］	スボレキサントの血漿中濃度が顕著に上昇し、その作用が著しく増強するおそれがある。	
ロミタピドメシル酸塩 （ジャクスタピッド） ［2.2 参照］	ロミタピドの血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	
タダラフィル （アドシルカ） ［2.2 参照］	左記薬剤のクリアランスが高度に減少し、その作用が増強するおそれがある。	
チカグレロル （ブリリンタ） ［2.2 参照］	チカグレロルの血漿中濃度が著しく上昇するおそれがある。	
イブルチニブ （イムブルビカ） ［2.2 参照］	イブルチニブの作用が増強するおそれがある。	
イバブラジン塩酸塩 （コララン） ［2.2 参照］	過度の徐脈があらわれることがある。	
ベネトクラクス（再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期） （ベネクレクスタ） ［2.2 参照］	腫瘍崩壊症候群の発現が増強するおそれがある。	
ルラシドン塩酸塩 （ラツーダ） ［2.2 参照］	ルラシドンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	
アナモレリン塩酸塩 （エドルミズ） ［2.2 参照］	アナモレリンの血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強するおそれがある。	
フィネレノン （ケレンディア） ［2.2 参照］	フィネレノンの血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	
イサブコナゾニウム硫酸塩 （クレセンバ） ［2.2 参照］	イサブコナゾールの血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがある。	

(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）

〈ラベプラゾールナトリウム〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン メチルジゴキシン	相手薬剤の血中濃度が上昇することがある。	ラベプラゾールナトリウムの胃酸分泌抑制作用により、胃内pHが上昇し、相手薬剤の吸収を促進する。
イトラコナゾール ゲフィチニブ	相手薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	ラベプラゾールナトリウムの胃酸分泌抑制作用により、胃内pHが上昇し、相手薬剤の吸収を抑制するおそれがある。
水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム含有の制酸剤	ラベプラゾールナトリウム単独投与に比べ制酸剤同時服用、制酸剤投与1時間後服用で平均血漿中濃度曲線下面積がそれぞれ8%、6%低下したとの報告がある。	機序は不明である。
メトトレキサート	メトトレキサートの血中濃度が上昇することがある。高用量のメトトレキサートを投与する場合は、一時的にラベプラゾールナトリウムの投与を中止することを考慮すること。	

（解説）

①ジゴキシン、メチルジゴキシンとの相互作用について

〈参考〉（外国人のデータ）

健康成人男子16名にジゴキシンを初日0.375mg、以降0.25mg／日を24日間投与し、11日目から無作為にラベプラゾールナトリウム20mg／日またはプラセボを併用した時のジゴキシン単独投与時（第10日）、ラベプラゾールナトリウムまたはプラセボ併用時（第24日）のジゴキシンの体内動態パラメータを比較した。その結果、ラベプラゾールナトリウム併用時はプラセボ併用時に比し、ジゴキシンのAUC、最高血中濃度が有意に高く、半減期は有意に長かった。（52）

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

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

	AUC (μg・hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ジゴキシン単独	15.6±4.8	1.46±0.34	1.11±0.74	35.7±19.4
ラベプラゾールナトリウム・ジゴキシン併用	18.6±4.5	1.88±0.53	0.89±0.22	35.5±12.9

(Mean±S.E., n＝9)

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

②イトラコナゾール、ゲフィチニブとの相互作用について

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

③水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム含有の制酸剤

健康成人男子12名を対象にクロスオーバー法にてラベプラゾールナトリウム(20mg)単独投与、制酸剤同時服用及び制酸剤投与1時間後服用における血漿中濃度を測定した。（53）

水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム含有の制酸剤との相互作用試験における
血漿中ラベプラゾールナトリウム濃度の薬物動態パラメータ

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

(Mean±S.E., n＝12)

④メトトレキサートとの相互作用について

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

〈アモキシシリン水和物〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用が増強されるおそれがある。	腸内細菌によるビタミンKの産生を抑制することがある。
経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。	腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられている。
プロベネシド	アモキシシリン水和物の血中濃度を増加させる。	アモキシシリン水和物の尿細管分泌を阻害し、尿中排泄を低下させると考えられている。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

〈クラリスロマイシン〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン	嘔気、嘔吐、不整脈等が報告されているので、ジゴキシンの血中濃度の推移、自覚症状、心電図等に注意し、異常が認められた場合には、投与量を調節する等の適切な処置を行うこと。	クラリスロマイシンの腸内細菌叢に対する影響により、ジゴキシンの不活化が抑制されるか、もしくはP-gpを介したジゴキシンの輸送が阻害されることにより、その血中濃度が上昇する。
スルホニル尿素系血糖降下剤 （グリベンクラミド グリクラジド グリメピリド 等）	低血糖（意識障害に至ることがある）が報告されているので、異常が認められた場合には、投与を中止し、ブドウ糖の投与等の適切な処置を行うこと。	機序は不明である。左記薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
カルバマゼピン テオフィリン アミノフィリン水和物 シクロスポリン タクロリムス水和物 エベロリムス	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性があるので、左記薬剤の血中濃度の推移等に注意し、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	クラリスロマイシンのCYP3Aに対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害される。
アトルバスタチンカルシウム水和物 シンバスタチン ロバスタチン （国内未承認）	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う横紋筋融解症が報告されているので、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。 腎機能障害のある患者には特に注意すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
コルヒチン ［2.3、9.2.1、9.3.1参照］	コルヒチンの血中濃度上昇に伴う中毒症状（汎血球減少、肝機能障害、筋肉痛、腹痛、嘔吐、下痢、発熱等）が報告されているので、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	クラリスロマイシンのCYP3Aに対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害される。
ベンゾジアゼピン系薬剤 （CYP3A で代謝される薬剤） （トリアゾラム ミダゾラム 等） 非定型抗精神病薬 （CYP3A で代謝される薬剤） （クエチアピンフマル酸塩 アリピプラゾール ブロナンセリン 等） ジソピラミド トルバプタン エプレレノン エレトリプタン臭化水素酸塩 カルシウム拮抗剤 （CYP3A で代謝される薬剤） （ニフェジピン ベラパミル塩酸塩 等） リオシグアト ジエノゲスト ホスホジエステラーゼ５阻害剤 （シルデナフィルクエン酸塩 タダラフィル 〔シアリス、ザルティア〕等） クマリン系抗凝血剤 ワルファリンカリウム ドセタキセル水和物 アベマシクリブ オキシコドン塩酸塩水和物 フェンタニル／フェンタニルクエン酸塩	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性があるので、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。 なお、トルバプタンにおいては、クラリスロマイシンとの併用は避けることが望ましいとされており、やむを得ず併用する場合においては、トルバプタンの用量調節を特に考慮すること。	
ベネトクラクス（再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の維持投与期、急性骨髄性白血病）	ベネトクラクスの副作用が増強するおそれがあるので、ベネトクラクスを減量するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 （CYP3A で代謝され、P-gp で排出される薬剤） 〔アピキサバン リバーロキサバン〕 （P-gp で排出される薬剤） 〔ダビガトランエテキシラート エドキサバントシル酸塩水和物〕	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性があるので、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	クラリスロマイシンのCYP3A及びP-gpに対する阻害作用により、左記薬剤の代謝及び排出が阻害される。 クラリスロマイシンのP-gpに対する阻害作用により、左記薬剤の排出が阻害される。
イトラコナゾール HIV プロテアーゼ阻害剤 〔リトナビル ロピナビル・リトナビル ダルナビル エタノール付加物 等〕	クラリスロマイシンの未変化体の血中濃度上昇による作用の増強等の可能性がある。 また、イトラコナゾールの併用においては、イトラコナゾールの血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性がある。 異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	クラリスロマイシンと左記薬剤のCYP3Aに対する阻害作用により、相互に代謝が阻害される。
リファブチン エトラビリン	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性がある。 また、クラリスロマイシンの未変化体の血中濃度が低下し、活性代謝物の血中濃度が上昇し、クラリスロマイシンの作用が減弱する可能性がある。 異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	クラリスロマイシンの CYP3A に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害される。 また、左記薬剤のCYP3A4に対する誘導作用により、クラリスロマイシンの代謝が促進される。
リファンピシン エファビレンツ ネビラピン	クラリスロマイシンの未変化体の血中濃度が低下し、活性代謝物の血中濃度が上昇する可能性がある。クラリスロマイシンの作用が減弱する可能性があるので、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	左記薬剤の CYP3A4 に対する誘導作用により、クラリスロマイシンの代謝が促進される。
天然ケイ酸アルミニウム	クラリスロマイシンの吸収が低下するとの報告がある。	左記薬剤の吸着作用によるものと考えられる。

8. 副作用

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

〈ラベプラゾールナトリウム〉

11.1.1 **ショック**（頻度不明）、**アナフィラキシー**（頻度不明）

11.1.2 **汎血球減少**（頻度不明）、**無顆粒球症**（頻度不明）、**血小板減少**（0.1%未満）、**溶血性貧血**（頻度不明）

11.1.3 **劇症肝炎**（頻度不明）、**肝機能障害**（0.1～5%未満）、**黄疸**（頻度不明）

11.1.4 **間質性肺炎**（0.1%未満）

発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線等の検査を実施し、投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.5 **皮膚障害**（頻度不明）

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑等があらわれることがある。

11.1.6 **急性腎障害**（頻度不明）、**間質性腎炎**（頻度不明）

腎機能検査（BUN、クレアチニン等）に注意すること。

11.1.7 **低ナトリウム血症**（頻度不明）

11.1.8 **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を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。

11.1.9 **視力障害**（頻度不明）

11.1.10 **錯乱状態**（頻度不明）

せん妄、異常行動、失見当識、幻覚、不安、焦燥、攻撃性等があらわれることがある。

11.1 重大な副作用

〈アモキシシリン水和物〉

11.1.11 **ショック、アナフィラキシー**（各0.1%未満）

呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等を起こすことがあるので、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。［2.1、8.3、9.1.2参照］

11.1.12 **アレルギー反応に伴う急性冠症候群**（頻度不明）

［2.1、8.3、9.1.2参照］

11.1.13 **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）**（各0.1%未満）**、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、紅皮症（剥脱性皮膚炎）**（いずれも頻度不明）

発熱、頭痛、関節痛、皮膚や粘膜の紅斑・水疱、膿疱、皮膚の緊張感・灼熱感・疼痛等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.14 **顆粒球減少**（0.1%未満）**、血小板減少**（頻度不明）

［8.4参照］

11.1.15 **肝障害**（頻度不明）

黄疸（0.1%未満）、AST、ALTの上昇（各0.1%未満）等があらわれることがある。［8.5参照］

11.1.16 **腎障害**（0.1%未満）

急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。

［8.6参照］

11.1.17 **大腸炎**（0.1%未満）

偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.18 **間質性肺炎、好酸球性肺炎**（いずれも頻度不明）

咳嗽、呼吸困難、発熱等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎、好酸球性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.19 **無菌性髄膜炎**（頻度不明）

項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等を伴う無菌性髄膜炎があらわれることがある。

11.1 重大な副作用

〈クラリスロマイシン〉

11.1.20 **ショック、アナフィラキシー**（いずれも頻度不明）

呼吸困難、痙攣、発赤等があらわれることがある。

11.1.21 **QT延長、心室頻拍（Torsade de pointesを含む）、心室細動**（いずれも頻度不明）

QT延長等の心疾患のある患者、低カリウム血症のある患者においては特に注意すること。[9.1.6参照]

11.1.22 **劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全**（いずれも頻度不明）

劇症肝炎、AST、ALT、γ-GTP、LDH、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがある。[9.3参照]

11.1.23 **血小板減少、汎血球減少、溶血性貧血、白血球減少、無顆粒球症**（いずれも頻度不明）

[8.7参照]

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

異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.25 **PIE症候群・間質性肺炎**（いずれも頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.26 **偽膜性大腸炎、出血性大腸炎**（いずれも頻度不明）

偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.27 **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があらわれることがある。横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.28 **痙攣**（頻度不明）

痙攣（強直間代性、ミオクロヌス、意識消失発作等）があらわれることがある。

11.1.29 **急性腎障害、尿細管間質性腎炎**（いずれも頻度不明）

乏尿等の症状や血中クレアチニン値上昇等の腎機能低下所見が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.30 **IgA血管炎**（頻度不明）

11.1.31 **薬剤性過敏症症候群**（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。（54）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

〈胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症〉

	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症	発疹、蕁麻疹	瘙痒感
血液	白血球減少	好酸球増多、好中球減少、リンパ球減少、リンパ球増多、血小板減少、白血球増加
肝臓	ALT、AST、γ-GTPの上昇	Al-P、LDHの上昇
循環器		動悸、血圧上昇
消化器	下痢、軟便、味覚異常、腹痛、腹部膨満感、嘔気、便秘、舌炎、胃部不快感、鼓腸放屁	口渇、口内炎、胸やけ、口唇炎、痔核、食道炎、食欲不振、腸炎
精神神経系	頭痛	めまい
その他	中性脂肪の上昇	顔面浮腫、倦怠感、舌のしびれ感、熱感、蛋白尿、眼圧上昇、手足のしびれ感、尿酸の上昇、尿糖異常、勃起増強

注）発現頻度は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与の承認時までの臨床試験及び製造販売後調査を含む。

11.2 その他の副作用

ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンでは、他にもそれぞれに次の副作用が認められている。

〈ラベプラゾールナトリウム〉

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

注）発現頻度は製造販売後調査を含む。

11.2 その他の副作用

ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンでは、他にもそれぞれに次の副作用が認められている。

〈アモキシシリン水和物〉

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹	発熱	瘙痒
血液	好酸球増多		
消化器	下痢、悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛		黒毛舌
菌交代症		口内炎、カンジダ症	
ビタミン欠乏症		ビタミンK欠乏症状（低プロトロンビン血症、出血傾向等）、ビタミンB群欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等）	
その他			梅毒患者において、ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応（発熱、全身倦怠感、頭痛等の発現、病変部の増悪）が起こることがある。

11.2 その他の副作用

ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンでは、他にもそれぞれに次の副作用が認められている。

〈クラリスロマイシン〉

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹	瘙痒感	
精神神経系		めまい、頭痛	幻覚、失見当識、意識障害、せん妄、躁病、眠気、振戦、しびれ（感）、錯感覚、不眠
感覚器		味覚異常（にがみ等）	耳鳴、聴力低下、嗅覚異常
消化器	悪心、嘔吐、胃部不快感、腹部膨満感、腹痛、下痢	食欲不振、軟便、口内炎、舌炎、口渇	口腔内びらん、胸やけ、歯牙変色、舌変色
血液	好酸球増多		
肝臓	AST上昇、ALT上昇、γ-GTP上昇、LDH上昇、Al-P上昇		
筋・骨格			筋肉痛
その他		倦怠感、浮腫、カンジダ症、発熱	動悸、CK上昇、脱毛、頻尿、低血糖

◆副作用発現頻度一覧表等

「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」

1）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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

承認時及び製造販売後における副作用・感染症の発現状況一覧

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

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

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

（2011 年 4 月エーザイ集計）

2）基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

背景因子		副作用発現頻度(%)
性別	男	149/367 (40.6)
	女	56/141 (39.7)
年齢別	65 歳未満	182/440 (41.4)
	65 歳以上	23/68 (33.8)
体重別	50kg 未満	40/86 (46.5)
	50kg 以上	165/422 (39.1)
使用理由	胃潰瘍	132/300 (44.0)
	十二指腸潰瘍	73/208 (35.1)
	胃潰瘍/open ulcer	44/109 (40.4)
	胃潰瘍/瘢痕潰瘍	88/191 (46.1)
	十二指腸潰瘍/open ulcer	21/76 (27.6)
	十二指腸潰瘍/瘢痕潰瘍	52/132 (39.4)
CYP2C19 遺伝子型別	homo-EM	65/168 (38.7)
	hetero-EM	101/253 (39.9)
	PM	39/87 (44.8)
合併症	なし	61/161 (37.9)
	あり	144/347 (41.5)
併用薬剤	なし	63/154 (40.9)
	あり	142/354 (40.1)
喫煙習慣	なし	79/200 (39.5)
	あり	126/308 (40.9)
飲酒習慣	飲まない	77/181 (42.5)
	時々飲む	54/124 (43.5)
	毎日飲む	74/203 (36.5)

(2005 年 3 月エーザイ集計)

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

12.1 ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意

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

（解説）

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

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

〈ラベプラゾールナトリウム〉

14.1.2 腸溶錠であり、服用にあたっては、噛んだり、砕いたりせずに、のみくだすよう注意すること。

（解説）

14.1.2 パリエットの有効成分であるラベプラゾールナトリウムは、酸性溶液中では不安定であり、胃酸への曝露により、急速に分解される。このためパリエットには胃酸に対する安定性を確保するため、腸溶性の剤皮を施している。パリエットの服用にあたっては、噛んだり、砕いたりせずに、飲みくだすよう患者に指導して頂く必要がある。

12. その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈ラベプラゾールナトリウム〉

15.1.1 ラベプラゾールナトリウムの長期投与中に良性の胃ポリープを認めたとの報告がある。

15.1.2 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。

15.1.3 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）

15.1.1 再発、再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法について実施した国内の臨床試験において過形成胃ポリープが認められている。

15.1.2 プロトンポンプインヒビター治療による骨折リスクの増加が複数の研究結果で示唆されている。

15.1.3 プロトンポンプインヒビターの投与と、クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染との関連性を示唆する観察研究が報告されている。

(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

〈ラベプラゾールナトリウム〉

15.2.1 ラットに5mg／kg以上を2年間経口投与した毒性試験において、雌で胃にカルチノイドの発生がみられたとの報告がある。

15.2.2 動物実験（ラット経口投与25mg／kg以上）で甲状腺重量及び血中サイロキシンの増加が報告されているので、使用にあたっては甲状腺機能に注意する。

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

〈アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン〉

15.2.4 ラットにアモキシシリン水和物（2,000mg／kg／日）、ランソプラゾール（15mg／kg／日以上）を4週間併用経口投与した試験、及びイヌにアモキシシリン水和物（500mg／kg／日）、ランソプラゾール（100mg／kg／日）、クラリスロマイシン（25mg／kg／日）を4週間併用経口投与した試験で、アモキシシリン水和物を単独あるいは併用投与した動物に結晶尿が認められているが、結晶はアモキシシリン水和物が排尿後に析出したものであり、体内で析出したものではないことが確認されている。

（解説）

15.2.1 SD系ラットにラベプラゾールナトリウム5、15、30、60、120mg／kgを2年間経口投与した毒性試験において、雌の5mg／kg以上で胃にカルチノイドの発生が認められている。なお、マウスにラベプラゾールナトリウムを2年間経口投与した毒性試験では認められていない。

15.2.2 ラベプラゾールナトリウムをラットに13及び52週間経口投与した毒性試験において、それぞれ100mg／kg、25mg／kgで甲状腺重量の増加、血中サイロキシンの増加が認められている。なお、ラベプラゾールナトリウムをイヌに13及び52週間経口投与した毒性試験では認められていない。

15.2.3 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

〈参考〉

ラベプラゾールナトリウム：

中枢神経、呼吸・循環器系及び消化器系の一般薬理作用を下記のとおり記載した。（㊺）

試験項目		動物種	例数	経路	投与量又は濃度（mg/kg 又は μmol/L）	試験成績
一般症状及び行動		マウス	4	i.v.	1、3、10、30	影響なし
中枢神経系	自発運動量	マウス	5	i.v.	1、3、10、30	影響なし
	ペントバルビタール麻酔	マウス	8	i.v.	1、3、10、30	影響なし
	痙攣増強（メトラゾール）	マウス	8	i.v.	1、3、10、30	作用なし
	抗痙攣（電撃） （メトラゾール）	マウス マウス	8 8	i.v. i.v.	1、3、10、30 1、3、10、30	作用なし 作用なし
	痛覚（酢酸 writhing）	マウス	8	i.v.	1、3、10、30	影響なし
	体温	マウス	5	i.v.	1、3、10、30	影響なし
呼吸・循環器系	呼吸運動	麻酔ラット	4	i.v.	1、3、10	呼吸数：影響なし 換気量：影響なし
	血圧、心拍数、心収縮力、血流量、心電図	麻酔イヌ	4	i.v.	0.3、1、3	血圧：影響なし 心拍数：影響なし 心収縮力：影響なし 血流量：影響なし 心電図：影響なし
摘出平滑筋・回腸	静止張力	ラット モルモット	8 4		1、10、100 1、10、100	影響なし 影響なし
	アセチルコリン収縮	ラット	4		1、10、100	影響なし
	塩化バリウム収縮	ラット	4		1、10、100	影響なし
	ヒスタミン収縮	モルモット	4		1、10、100	影響なし
消化器系	腸管輸送能	マウス	8	i.v.	1、3、10、30	影響なし
	胃排出能	マウス	8	i.v.	1、3、10、30	影響なし
	胆汁及び膵液分泌	麻酔ラット	5	i.d.	3、10、30	胆汁分泌：影響なし 膵液分泌：影響なし
水及び電解質代謝		ラット	8	i.v.	1、3、10	尿量：影響なし 電解質排泄：影響なし
その他	血小板凝集[注1)]	ヒト血小板	3～4		50、100、200、500	コラーゲン凝集：影響なし PAF 凝集：抑制（500μmol/L）
	血液凝固線溶系	ヒト血漿	3		1、10、100	影響なし
	Na^+、K^+-ATPase 阻害[注2)]	イヌ腎	3		1、3、10、30、100	抑制（IC_{50}=29μmol/L）

注 1）血小板凝集に及ぼす影響
ラベプラゾールナトリウムはヒト血小板の PAF 惹起凝集に対して 50～200μmol/L で影響しなかったが、500μmol/L で抑制作用を示した。しかし、この濃度は H^+、K^+-ATPase 阻害濃度（0.26μmol/L）の約 2,000 倍であった。

注 2）Na^+、K^+-ATPase に対する影響
ラベプラゾールナトリウムはイヌ腎 Na^+、K^+-ATPase に対して濃度依存的に阻害作用を示し、その IC_{50} は 29μmol/L であったが、主薬効であるブタ胃 H^+、K^+-ATPase 阻害作用の IC_{50} 0.26μmol/L に比し、100 倍以上弱い活性であった。

以下の一般薬理作用から、本剤は臨床使用に際し問題を生じる可能性は少ないものと考えられる。

①一般症状及び行動：1～30mg／kg（静脈注射）で、マウスの自発運動、運動機能、中枢興奮、自律神経症状及び反射機能のいずれの観察項目についても変化を示さなかった。

②中枢神経系：1～30mg／kg（静脈注射）で、マウスの自発運動量及びペントバルビタール麻酔時間に対して影響を及ぼさなかった。また、痙攣増強作用や抗痙攣作用を示さず、痛覚（酢酸writhing）や体温に対しても影響を及ぼさなかった。

③呼吸及び循環器系：1～10mg／kg（静脈注射）で、麻酔ラットの呼吸数及び換気量に対して影響を及ぼさなかった。また、0.3～3mg／kg（静脈注射）で麻酔犬の血圧、心拍数、心収縮力、後大動脈血流量及び心電図に対して影響を及ぼさなかった。

④自律神経系及び平滑筋：1～100μMでラット及びモルモット摘出回腸の静止張力ならびにアセチルコリン、塩化バリウム及びヒスタミンによる収縮に対して影響を及ぼさなかった。

⑤消化器系：1～30mg／kg（静脈注射）でマウスの腸管輸送能及び胃排出能に対して影響を及ぼさなかった。また、3～30mg／kg（十二指腸内注射）で麻酔ラットの胆汁及び膵液分泌に対して影響を及ぼさなかった。

⑥水及び電解質代謝：1～10mg／kg（静脈注射）ラットの尿量及び電解質排泄に対して影響を及ぼさなかった。

⑦その他の作用：ヒト血小板のPAF惹起凝集に対して高濃度の500μMで抑制作用を示したが、コラーゲン惹起凝集に対しては50～500μMで影響しなかった。また、1～100μMでヒト血漿の血液凝固線溶系に対して影響を及ぼさなかった。

一方、イヌ腎Na^+、K^+-ATPaceに対して阻害作用を示し、そのIC_{50}値は29μMであったが、主薬効であるブタ胃H^+、K^+-ATPace阻害作用のIC_{50}値0.26μMに比し100倍以上弱い活性であった。

アモキシシリン水和物：

アモキシシリン水和物の一般薬理作用を検討した。（㊻）

最大投与量は投与液量の関係で小動物の経口投与では4,000mg／kg、大動物の経口投与では1,000mg／kgとした。なお、これらの投与量は、臨床での1回経口投与常用量(250mg／bodyすなわち約5mg／kg)のそれぞれ約800倍及び200倍量である。

①アモキシシリン水和物4,000mg／kgの経口投与で、マウスのバルビツレート麻酔、電気ショック痙攣、ラットの体温、血圧及び心拍数に影響を与えず、マウスで鎮痛効果を示さなかった。また、ラットの尿量及び電解質排泄に事実上影響を与えなかった。

②無麻酔犬にアモキシシリン水和物1,000mg／kg を経口投与しても、血圧、心拍数及び空腸の自働運動に変化はみられなかった。

③アモキシシリン水和物は5.0×10^{-4}g／mLの濃度でモルモット摘出心房の収縮張力及び拍動数、ラットの横隔膜神経－筋標本での神経－筋伝達、家兎の摘出回腸及びラットの摘出子宮の自働運動、アセチルコリン、ヒスタミン及びバリウムによるモルモット回腸の攣縮ならびにセロトニンによるラット胃切片の攣縮に影響を与えなかった。

④アモキシシリン水和物は4％懸濁液の点眼では、家兎の角膜で局所麻酔作用を示さず、結膜、瞬膜等に対する刺激作用もほとんどみられなかった。

クラリスロマイシン：

クラリスロマイシン及び代謝物の一般薬理作用を検討した結果、中枢神経系、自律神経系、呼吸・循環器系、平滑筋、その他に対して、臨床用量では特に問題となる作用は認められなかった。（㊼～㊾）

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

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

ラットにラベプラゾールナトリウム／アモキシシリン水和物／クラリスロマイシンの0／2000／1000mg／kg、250／2000／1000mg／kg及び500／2000／1000mg／kgを単回経口投与した結果、いずれの群においても死亡例は認められず、概略の致死量は500／2000／1000mg／kgより大であり、3剤併用による致死量の低下は認められなかった。遅発性の散瞳が3剤併用投与群の雌で認められたが、一過性かつ回復性の変化であった。

また、ラットを用いた別の試験の結果では、ラベプラゾールナトリウム250mg／kg＋アモキシシリン水和物2000mg／kgを投与した際に散瞳が発現し、ラベプラゾールナトリウム250mg／kg＋クラリスロマイシン1000mg／kgでは発現しなかったことから、ラベプラゾールナトリウムとアモキシシリン水和物の併用によるものであることが示唆された。

(2) 反復投与毒性試験

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

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

イヌに、ラベプラゾールナトリウムの5、20mg／kg、ラベプラゾールナトリウム／アモキシシリン水和物／クラリスロマイシンの0／500／25mg／kg（アモキシシリン水和物+クラリスロマイシン群）、5／500／25mg／kg（ラベプラゾールナトリウム(L)＋アモキシシリン水和物+クラリスロマイシン群）及び20／500／25mg／kg（ラベプラゾールナトリウム(H)＋アモキシシリン水和物+クラリスロマイシン群）を4週間反復経口投与した。その結果、ラベプラゾールナトリウムを投与した群では、抗菌薬の有無にかかわらず、ラベプラゾールナトリウム5mg／kg以上で便の変化（軟便、粘液便、水様便）が、ラベプラゾールナトリウム20mg／kgでは更に薬理作用に基づく胃粘膜の肥厚及び壁細胞の変性が認められ、ラベプラゾールナトリウム(H)＋アモキシシリン水和物+クラリスロマイシン群においては嘔吐の頻度の増加も観察された。本試験で認められた変化は、ラベプラゾールナトリウムのイヌにおける毒性試験で既に報告されている変化と同様であり、嘔吐の頻度の増加を除き、抗菌薬の併用により増強されることはなかった。

(3) 遺伝毒性試験

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

CHO細胞を用いたHGPRT前進遺伝子突然変異試験で、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンによるラベプラゾールナトリウムの遺伝子突然変異誘発作用の増強を検討した。その結果、

S9mix存在下及び非存在下において、ラベプラゾールナトリウム単剤、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの2剤併用、及びラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤併用による遺伝子突然変異誘発作用は認められず、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンによるラベプラゾールナトリウムの遺伝子突然変異誘発作用の増強は認められなかった。
また、雄マウスにラベプラゾールナトリウム／アモキシシリン水和物／クラリスロマイシンの125／500／500mg／kg、250／1000／1000mg／kg、500／2000／2000mg／kg、750／2000／2000mg／kgを2日間反復経口投与し、骨髄における染色体異常誘発作用の有無を小核試験により検討した。その結果、3剤併用の最高用量でも骨髄における染色体異常誘発作用はみられなかった。

(4) がん原性試験

〈参考〉

ラベプラゾールナトリウム：

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

アモキシシリン水和物：

該当資料なし

メトロニダゾール：

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

〈参考〉

ラベプラゾールナトリウム：

1) 妊娠前、妊娠初期投与試験

雌雄ラットに1、6、30mg／kg／日を静脈内投与した結果、30mg／kgで親動物の投与部位に壊死、痂皮形成が認められたが、親動物の生殖能、胎児及び出生児に対する影響は認められなかった。 (⑥⓪)

2) 器官形成期投与試験

ラットに25、100、400mg／kg／日を経口投与した結果、400mg／kgでは母動物の自発運動低下、胎児の化骨遅延、出生児の体重増加抑制が認められたが、母動物の生殖能への影響、胚致死作用、催奇形性は認められなかった。 (⑤⓪)

ウサギに1、6、30mg／kg／日を静脈内投与した結果、30mg／kgでは母動物の投与部位の痂皮、体重減少、胎児体重の低下及び化骨遅延が認められた。しかし、母動物の生殖能への影響、胚致死作用、催奇形性は認められなかった。 (⑤①)

3) 周産期、授乳期投与試験

ラットに1、6、30mg／kg／日を静脈内投与した結果、30mg／kgでは投与部位の壊死、痂皮形成、出生児の体重増加抑制が認められた。しかし、母動物の分娩、哺育への影響、出生児の生殖能への影響は認められなかった。 (⑥①)

アモキシシリン水和物：

ICR系マウス及びWistar今道系ラットに4.0g／kgまでの量を妊娠感受期に経口投与した試験では、妊娠母体、胎児、新生児のいずれにも薬物によると考えられる異常を認めず、催奇形性は認められていない。（㊷）

クラリスロマイシン：

1）妊娠前及び妊娠初期投与試験

Wistar系ラット（10～125mg／kg／日、経口）では、親動物の生殖能及び胎児の生存・形態等に影響は認められず、無影響量は親動物で35mg／kg、胎児で125mg／kgと考えられた。（㊸）

2）器官形成期投与試験

Wistar系ラット（10～160mg／kg／日、経口）及びウサギ（10～125mg／kg／日、経口）では、催奇形性は認められなかった。（㊹㊺）

なお、国外における試験で次のような報告がある。SD系ラット（15～150mg／kg／日、経口）及びCD-1系マウス（15～1,000mg／kg／日、経口）において、それぞれ母動物に毒性があらわれる最高用量で、ラット胎児に心血管系異常及びマウス胎児に口蓋裂が認められた。また、サル（35～70mg／kg／日、経口）において、母動物に毒性があらわれる70mg／kg／日で、9例中1例に低体重の胎児がみられたが、外表、内臓、骨格に異常は認められなかった。無影響量はラットで40mg／kg、ウサギで母動物35mg／kg、胎児125mg／kgと考えられた。

3）周産期及び授乳期投与試験

Wistar系ラット（10～160mg／kg／日）では、産児の行動・発達等に影響は認められなかった。無影響量は母動物、産児とも40mg／kgと考えられた。（㊻）

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

〈参考〉

ラベプラゾールナトリウム：

抗原性

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

アモキシシリン水和物：

抗原性

ウサギ、モルモットを用いて30日間連続経口投与した場合、抗体の産生は認められなかったが、非経口的に投与すると他のペニシリン系抗生剤と同様、アモキシシリン水和物特異の抗体産生が認められた。（㊼）

クラリスロマイシン：

抗原性

モルモットでの全身性アナフィラキシー反応、受身皮膚アナフィラキシー（PCA：passive cutaneous anaphylaxis）反応、接触アレルギー反応（遅延型皮膚反応）、ウサギでの受身血球凝集反応、アルサス反応、ラットPCA反応につき検討した結果、いずれも陰性であり、クラリスロマイシンに抗原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ラベキュアパック400・ラベキュアパック800

処方箋医薬品　注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ラベプラゾールナトリウム：該当しない

アモキシシリン水和物：該当しない

クラリスロマイシン：該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

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

20.2 アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬

パリエット

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

サワシリン

商品名	会社名	
パセトシン細粒 10%	サンド	
アモキシシリン細粒 10%「武田テバ」	武田テバ	等

クラリス

商品名	会社名
クラリシッド	日本ケミファ株式会社

同　効　薬（3剤パック）

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

7. 国際誕生年月日

該当資料なし

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

履歴	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
ラベキュアパック 400	2013 年 8 月 15 日	22500AMX01533000	2013 年 12 月 13 日	2014 年 2 月 14 日
ラベキュアパック 800	2013 年 8 月 15 日	22500AMX01534000	2013 年 12 月 13 日	2014 年 2 月 14 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

(1) ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

効能・効果の一部変更承認：2013年11月21日

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

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

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
ラベキュアパック 400	6199102X1024	6199102X1024	1228915020101	622289101
ラベキュアパック 800	6199102X2020	6199102X2020	1228922020101	622289201

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI．文献

1．引用文献

	文献請求番号	PMID
① Kuwayama, H. et al.：Aliment. Pharmacol. Ther.，2007；25：1105-1113	PRT－0531	17439512
② Fujioka, T. et al.：J. Gastroenterol.，2012；47；276-283	PRT－0919	22065160
③ 懸川友人ら：Chemotherapy，1988；36（S-3）：123-128	PRT－1061	
④ 小野武夫ら：Chemotherapy，1988；36（S-3）：1-34	PRT－1151	
⑤ 諏訪俊男ら：Chemotherapy，1988；36：921-932	PRT－1152	
⑥ Yasuda, S. et al.：Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.，1994；32：466-473	PRT－0081	7820329
⑦ 諏訪俊男ら：Chemotherapy，1988；36（S-3）：213-226	PRT－1155	
⑧ Setoyama, T. et al.：Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.，2005；43：37-42	PRT－0468	15704613
⑨ Zarowny, D. et. al.：Clin. Pharmacol. Ther.，1974；16：1045-1051	PRT－1201	4433471
⑩ Chu, S.Y. et al.：Antimicrob. Agents Chemother.，1992；36：1147-1150	PRT－1153	1387301
⑪ 真下啓明ら：Chemotherapy，1973；21：1441-1445	PRT－1156	
⑫ 青河寛次ら：Chemotherapy，1973；21：1780-1786	PRT－1060	
⑬ 諏訪俊男ら：Chemotherapy，1988；36（S-3）：238-247	PRT－1157	
⑭ 古谷博ら：Chemotherapy，1973；21：1752-1758	PRT－1059	
⑮ Sedlmayr, Th. et al.：Geburtsh. u. Frauenheilk.，1993；53：488-491	PRT－1158	8370491
⑯ Strausbaugh, L. J. et al.：Antimicrob. Agents Chemother.，1978；14：899-902	PRT－1159	742877
⑰ 諏訪俊男ら：Chemotherapy，1988；36（S-3）：248-256	PRT－1160	
⑱ 村川武雄：Chemotherapy，1973；21：1399-1408	PRT－1161	
⑲ 古賀宏延ら：Chemotherapy，1988；36（S-3）：698-714	PRT－1162	
⑳ 力富直人ら：Chemotherapy，1988；36（S-3）：715-728	PRT－1163	
㉑ 佐々木次郎ら：Chemotherapy，1988；36（S-3）：1058-1073	PRT－1164	
㉒ 宮崎康博ら：Chemotherapy，1988；36（S-3）：926-934	PRT－1165	
㉓ 新川敦ら：Chemotherapy，1988；36（S-3）：900-906	PRT－1166	
㉔ 塙伸太郎ら：Chemotherapy，1988；36（S-3）：950-954	PRT－1167	
㉕ 佐藤清ら：Chemotherapy，1973；21：1383-1391	PRT－1154	
㉖ 安達孝ら：Chemotherapy，1988；36（S-3）：264-273	PRT－1168	
㉗ 長手尊俊ら：Chemotherapy，1988；36（S-3）：156-169	PRT－1169	
㉘ 安田早苗ら：Bio Clinica，2000；15：482-486	PRT－0217	
㉙ Yasuda, S. et al.：Clin. Pharmacol. Ther.，1995；58：143-154	PRT－0154	7648764
㉚ Ishizaki, T. et al.：Aliment. Pharmacol. Ther.，1999；13（S-3）：27-36	PRT－0212	10491726
㉛ Humphries, T. J. et al.：Am. J. Gastroentrol.，1996；91：1914	PRT－0173	
㉜ Horai, Y. et al.：Aliment. Pharmacol. Ther.，2001；15：793-803	PRT－0308	11380317
㉝ Rodrigues, A. D. et al.：Drug Metab. Dispos.，1997；25：623-630	PRT－1171	9152603
㉞ Westphal, J. F.：Br. J. Clin. Pharmacol.，2000；50：285-295	PRT－1172	11012550
㉟ Suzuki, A. et al.：Drug Metab. Pharmacokinet.，2003；18：104-113	PRT－1054	15618724
㊱ Mayhew, B. S. et al.：Drug Metab. Dispos.，2000；28：1031-1037	PRT－1053	10950845
㊲ Cederbrant, G. et al.：J. Antimicrob. Chemother.，1994；34：1025-1029	PRT－0985	7730216
㊳ 松本文夫：Chemotherapy，1973；21：1336-1337	PRT－1256	
㊴ 古沢悌二ら：Chemotherapy，1973；21：1624-1628	PRT－1226	
㊵ 足立暁ら：Chemotherapy，1988；36（S-3）：660-666	PRT－1058	
㊶ Li, M. et al.：Drug Metab. Dispos., 2006；34(4)：547-555		16434549
㊷ 加地正伸ら：腎と透析，1985；19：211-215	PRT－1173	
㊸ Francke, E. L. et al.：Clin. Pharmacol. Ther.，1979；26：31-35	PRT－1174	445959

㊹楠信男ら：Chemotherapy，1978；26：311-316　PRT－1056
㊺瀧井昌英ら：Chemotherapy，1989；37：15-21　PRT－1057
㊻Patel, B. M.：Pediatrics，1967；40：910-911　PRT－1227　6075667
㊼Pullen, H. et al.：Lancet，1967；2：1176-1178　PRT－1228　4168380
㊽Nazareth, I. J.：Br. Med. J.，1971；3：48　PRT－1229　4253722
㊾山田政春ら：皮膚，1981；23：121-128　PRT－1230
㊿大角勇ら：G. I. Res.，1993；1：615-632　PRT－0014
51岡田文弘ら：G. I. Res.，1993；1：647-654　PRT－0015
52Humphries, T. J. et al.：Am. J. Gastroenterol.，1996；91：1914　PRT－0171
53Yasuda, S. et al.：Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.，1999；37：249-253　PRT－0214　10363624
54厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群　PRT－1055
55小野英樹ら：G. I. Res.,1993；1：655　PRT－0057
56内田精一ら：Chemotherapy，1973；21(8)：1392-1398
57妹尾直樹ら：Chemotherapy，1988；36(S-3)：394-425
58村松 信ら：Chemotherapy，1988；36(S-3)：426-436
59伊藤 漸ら：Chemotherapy，1988；36(S-3)：437-451
60清水雅良ら：G. I. Res.，1993；1：601-613　PRT－0013
61清水雅良ら：G. I. Res.，1993；1：633-645　PRT－0016
62宮崎英治ら：基礎と臨床，1973；7：3113-3129　PRT－1240
63山田隆ら：Chemotherapy，1988；36（S-3）：334-344　PRT－1232
64山田隆ら：Chemotherapy，1988；36（S-3）：345-361　PRT－1233
65山田隆ら：Chemotherapy，1988；36（S-3）：362-369　PRT－1234
66山田隆ら：Chemotherapy，1988；36（S-3）：370-385　PRT－1235
67峯靖弘ら：Chemotherapy，1973；21：1409-1414　PRT－1236

2. その他の参考文献

胃MALTリンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症に対する効能・効果等が医学薬学的に公知であることを示す資料

（1）胃 MALT リンパ腫に係るエビデンス

1）国内のエビデンス（用法・用量内）

Ono, S. et al.：Gastrointest. Endosc.，2008；68：624-631　PRT－1070　18534580
Shiozawa, E. et al.：J. Gastroenterol. Hepatol.，2009；24：307-315　PRT－1071　19032451
大楽尚弘ら：胃と腸，2004；39：277-283　PRT－1072

2）国内のエビデンス（用法・用量外）

Urakami, Y. et al.：J. Gastroenterol. Hepatol.，2000；15：1113-1119　PRT－1073　11106089
Nakamura, T. et al.：J. Gastroenterol.，2003；38：921-929　PRT－1074　14614598
加藤俊幸ら：胃と腸，2007；42：1217-1223　PRT－1075
小野裕之ら：胃と腸，2002；37：521-529　PRT－1076
目良清美：癌の臨床，2004；50：565-570　PRT－1077
西崎朗ら：癌の臨床，2004；50：539-547　PRT－1078
Hiyama, T. et al.：Oncol. Rep.，2001；8：289-292　PRT－1079　11182042
Takenaka, R. et al.：Helicobacter，2004；9：194-200　PRT－1080　15165254
Nakamura, S. et al.：Cancer，2005；104：532-540　PRT－1081　15937928
Ohashi, S. et al.：Scand. J. Gastroenterol.，2002；37：279-286　PRT－1082　11916189
加藤俊幸ら：胃と腸，1999；34：1345-1352　PRT－1083

Terai, S. et al. : Tohoku J. Exp. Med.，2008 ; 214 : 79-87	PRT－1084	18212490
北台靖彦ら：消化器科，2004 ; 38 : 46-52	PRT－1085	
炭田知宜ら：消化器科，2009 ; 48 : 33-39	PRT－1086	
郷田憲一ら：Gastroenterol. Endosc.，2003 ; 45 : 1881-1892	PRT－1087	

3）海外のエビデンス

Yeh, H. Z. et al. : J. Gastroenterol. Hepatol.，2003 ; 18 : 162-167	PRT－1088	12542600
Nobre-Leitão, C. et al. : Am. J. Gastroenterol.，1998 ; 93 : 732-736	PRT－1089	9625118
Kim. Y. S. et al. : J. Gastroenterol.，2002 ; 37 : 17-22	PRT－1090	11824795
Lévy, M. et al. : J. Clin. Oncol.，2005 ; 23 : 5061-5066	PRT－1091	16051953
Yi, Z. H. et al. : Chin. J. Dig. Dis.，2006 ; 7 : 12-18	PRT－1092	16412032
Lee, S. K. et al. : World J. Gastroenterol.，2004 ; 10 : 223-226	PRT－1093	14716827
Diz-Lois Palomares, M. T. et al. : Rev. Esp. Enferm. Dig.，2002 ; 94 : 669-678	PRT－1094	12690990
Montalban, C. et al. : Haematologica，2001 ; 86 : 609-617	PRT－1095	11418369
Chen, L. T. et al. : J. Natl. Cancer Inst.，2005 ; 97 : 1345-1353	PRT－1096	16174856
Levy, M. et al. : Am. J. Gastroenterol.，2002 ; 97 : 292-297	PRT－1097	11866264

（2）特発性血小板減少性紫斑病（ITP）に係るエビデンス

1）国内のエビデンス（用法・用量内）

Suzuki, T. et al. : Am. J. Gastroenterol.，2005 ; 100 : 1265-1270	PRT－1098	15929755
Sato, R. et al. : Arch. Intern. Med.，2004 ; 164 : 1904-1907	PRT－1099	15451766
Inaba, T. et al. : Eur. J. Clin. Invest.，2005 ; 35 : 214-219	PRT－1100	15733077
Asahi, A. et al. : Haematologica，2006 ; 91 : 1436-1437	PRT－1101	16963398
Kodama, M. et al. : Helicobacter，2007 ; 12 : 36-42	PRT－1102	17241299
Ando, K. et al. : Int. J. Hematol.，2003 ; 77 : 239-244	PRT－1103	12731666
Fujimura, K. et al. : Int. J. Hematol.，2005 ; 81 : 162-168	PRT－1104	15765787
Hashino, S. et al. : Int. J. Hematol.，2003 ; 77 : 188-191	PRT－1105	12627857
Ishiyama, M. et al. : Int. J. Hematol.，2006 ; 83 : 147-151	PRT－1106	16513533
Satake, M. et al. : J. Gastroenterol. Hepatol.，2007 ; 22 : 2233-2237	PRT－1107	17559384
野村昌作ら：MHC，2007 ; 14 : 201-207	PRT－1108	
稲垣直子ら：臨床血液，2007 ; 48 : 1145	PRT－1109	
末盛晋一郎ら：川崎医会誌，2005 ; 31 : 243-248	PRT－1110	

2）国内のエビデンス（用法・用量外）

Hino, M. et al. : Ann. Hematol.，2003 ; 82 : 30-32	PRT－1111	12574961
Kohda, K. et al. : Br. J. Haematol.，2002 ; 118 : 584-588	PRT－1112	12139750
加藤功大ら：日本消化器病学会雑誌，2004 ; 101 : 1209-1216	PRT－1113	15570869
Ando, T. et al. : Helicobacter，2004 ; 9 : 443-452	PRT－1114	15361084
Nomura, S. et al. : Eur. J. Haematol.，2004 ; 72 : 304-305	PRT－1115	15089773
福山隆之ら：消化器科，2005 ; 40 ; 47-59	PRT－0462	

3）海外のエビデンス

Rostami, N. et al. : Am. J. Hematol.，2008 ; 83 : 376-381	PRT－1116	18183613
Stasi, R. et al. : Am. J. Med.，2005 ; 118 : 414-419	PRT－1117	15808140
Jarque, I. et al. : Br. J. Haematol.，2001 ; 115 : 1002-1003	PRT－1118	11843840
Scandellari, R. et al. : Blood Coagul. Fibrinolysis，2009 ; 20 : 108-113	PRT－1119	19786938

（3）早期胃癌の内視鏡的治療後胃に係るエビデンス

1）国内のエビデンス（用法・用量内）

Fukase, K. et al. : Lancet, 2008 ; 372 : 392-397 PRT－0608 18675689

Nakagawa, S. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 2006 ; 24 (S-4) : S214-S218 PRT－1120

Tashiro, J. et al. : Dig. Endosc., 2007 ; 19 : 167-173 PRT－1121

Shiotani, A. et al. : Digestion, 2008 ; 78 : 113-119 PRT－1122 19023205

Kamada, T. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 2005 ; 21 : 1121-1126 PRT－1123 15854174

2）国内のエビデンス（用法・用量外）

早川誠ら：日本消化器内視鏡学会雑誌，43（S-2），S1731

（2001，第62回 日本消化器内視鏡学会総会 抄録） PRT－1124

Uemura, N. et al. : Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 1997 ; 6 : 639-642 PRT－0995 9264278

3）海外のエビデンス

該当しない

ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に対する効能・効果等が医学薬学的に公知であることを示す資料

日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会：日本ヘリコバクター学会誌，2009；10(S)：1 PRT－0645

Dinis-Ribeiro, M. et al. : Endoscopy, 2012 ; 44 : 74-94 PRT－1126 22198778

Mandell, G. L. et al., eds : Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone Elsevier（2009） PRT－1127

Longo, D. L. et al., eds : Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th edition. NewYork, McGraw-Hill（2011） PRT－1128

Goldman, L. et al. : Goldman's Cecil Medicine, 24th edition. Philaderphia, Saunders Elsevier（2011） PRT－1129

杉本恒明ら 総編集：内科学 第九版. 朝倉書店（2007） PRT－1130

金澤一郎ら 総編集：内科学 第1版. 医学書院（2006） PRT－1131

Watanabe, H. et al. : J. Int. Med. Res., 2003 ; 31 : 362-369 PRT－1132 14587302

Kodama, M. et al. : J. Gastroenterol., 2012 ; 47 : 394-403 PRT－0998 22138891

Sung, J. J.Y. et al. : Gastroenterology, 2000 ; 119 : 7-14 PRT－0999 10889149

Mazzoleni, L. E. et al. : Dig. Dis. Sci., 2006 ; 51 : 89-98 PRT－1000 16416218

Vakil, N. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 2006 ; 24 : 55-63 PRT－1001 16803603

Koskenpato, J. et al. : Scand. J. Gastroenterol., 2002 ; 37 : 778-784 PRT－1002 12190090

Ercin, C. N. et al. : Anatol. J. Clin. Investig., 2008 ; 2 : 118-122 PRT－1003

Milutinovic, A. S. et al. : Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2003 ; 15 : 755-766 PRT－1004 12811306

van der Schaar, P. J. et al. : Dig. Dis. Sci., 2001 ; 46 : 1833-1838 PRT－1005 11575433

ＸⅡ．参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない（2023年4月時点）。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

ⅩⅢ．備考

1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

（1）粉砕

該当資料なし

（2）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2．その他の関連資料

該当資料なし