2026年7月改訂（改訂第29版）　　日本標準商品分類番号　872329

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

プロトンポンプ阻害剤

パリエット®錠5mg
パリエット®錠10mg
パリエット®錠20mg

Pariet® tablets

剤形	フィルムコーティング錠（腸溶錠）
製剤の規制区分	該当なし
規格・含量	パリエット錠5mg： 1錠中ラベプラゾールナトリウム5mg含有 パリエット錠10mg： 1錠中ラベプラゾールナトリウム10mg含有 パリエット錠20mg： 1錠中ラベプラゾールナトリウム20mg含有
一般名	和名：ラベプラゾールナトリウム 洋名：Rabeprazole Sodium
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	錠5mg 製造販売承認年月日：2014年12月26日 薬価基準収載年月日：2015年2月24日 販売開始年月日：2015年2月26日 錠10mg・錠20mg 製造販売承認年月日：1997年10月14日 薬価基準収載年月日：1997年12月12日 販売開始年月日：1997年12月12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2026年7月改訂のパリエット錠5mg・パリエット錠10mgの添付文書、及び2026年7月改訂のパリエット錠20mgの添付文書の記載に基づき改訂した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（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の提供は電子データを基本とし、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、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを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を活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 ……2
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項 ‥2
（1）承認条件 ……2
（2）流通・使用上の制限事項 ……2
6．RMPの概要 ……2

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

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

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

Ⅴ．治療に関する項目
1．効能又は効果 ……10
2．効能又は効果に関連する注意 ……10
3．用法及び用量 ……11
（1）用法及び用量の解説 ……11
（2）用法及び用量の設定経緯・根拠 ……12
4．用法及び用量に関連する注意 ……15
5．臨床成績 ……16
（1）臨床データパッケージ ……16
（2）臨床薬理試験 ……16
（3）用量反応探索試験 ……16
（4）検証的試験 ……17
1）有効性検証試験 ……17
2）安全性試験 ……21
（5）患者・病態別試験 ……22
（6）治療的使用 ……22
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 ……22
2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要 ‥27
（7）その他 ……27

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 ……28
2．薬理作用 ……28
（1）作用部位・作用機序 ……28
（2）薬効を裏付ける試験成績 ……29
（3）作用発現時間・持続時間 ……40

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 ……41
(1) 治療上有効な血中濃度 ……41
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 ……41
(3) 中毒域 ……46
(4) 食事・併用薬の影響 ……46
2. 薬物速度論的パラメータ ……46
(1) 解析方法 ……46
(2) 吸収速度定数 ……46
(3) 消失速度定数 ……47
(4) クリアランス ……47
(5) 分布容積 ……47
(6) その他 ……47
3. 母集団(ポピュレーション)解析 ……47
(1) 解析方法 ……47
(2) パラメータ変動要因 ……47
4. 吸収 ……47
(1) バイオアベイラビリティ ……47
(2) 吸収部位 ……47
5. 分布 ……47
(1) 血液－脳関門通過性 ……47
(2) 血液－胎盤関門通過性 ……47
(3) 乳汁への移行性 ……48
(4) 髄液への移行性 ……48
(5) その他の組織への移行性 ……48
(6) 血漿蛋白結合率 ……49
6. 代謝 ……50
(1) 代謝部位及び代謝経路 ……50
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率 ……51
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 · 51
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 ……51
7. 排泄 ……51
(1) 排泄部位および経路 ……51
(2) 排泄率 ……52
8. トランスポーターに関する情報 ……52
9. 透析等による除去率 ……52
10. 特定の背景を有する患者 ……52
(1) 高齢者における薬物動態（外国人データ） ……52
(2) 肝障害患者における薬物動態（外国人データ） ……52
(3) 腎障害患者における薬物動態（外国人データ） ……52
11. その他 ……53

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 ……54
2. 禁忌内容とその理由 ……54
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ……54
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ……54
5. 重要な基本的注意とその理由 ……54
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 ·55
(1) 合併症・既往歴等のある患者 ……55
(2) 腎機能障害患者 ……55
(3) 肝機能障害患者 ……55
(4) 生殖能を有する者 ……56
(5) 妊婦 ……56
(6) 授乳婦 ……56
(7) 小児等 ……58
(8) 高齢者 ……58
7. 相互作用 ……58
(1) 併用禁忌とその理由 ……59
(2) 併用注意とその理由 ……59
8. 副作用 ……61
(1) 重大な副作用と初期症状 ……61
(2) その他の副作用 ……62
◆ 副作用発現頻度一覧表等 ……64
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 ……72
10. 過量投与 ……72
11. 適用上の注意 ……72
12. その他の注意 ……73
(1) 臨床使用に基づく情報 ……73
(2) 非臨床試験に基づく情報 ……73

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 ……74
(1) 薬効薬理試験 ……74
(2) 安全性薬理試験 ……74
(3) その他の薬理試験 ……75
2. 毒性試験 ……75
(1) 単回投与毒性試験 ……75
(2) 反復投与毒性試験 ……76
(3) 遺伝毒性試験 ……77
(4) がん原性試験 ……77
(5) 生殖発生毒性試験 ……77
(6) 局所刺激性試験 ……78
(7) その他の特殊毒性 ……78

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 ……79
2. 有効期間 ……79

3. 包装状態での貯法 ……79
4. 取扱い上の注意 ……79
5. 患者向け資材 ……79
6. 同一成分・同効薬 ……79
7. 国際誕生年月日 ……80
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 80
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 ……80
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容……81
11. 再審査期間 ……81
12. 投薬期間制限に関する情報 ……82
13. 各種コード ……82
14. 保険給付上の注意 ……82

XI. 文献

1. 引用文献 ……83
2. その他の参考文献 ……84

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 ……85
2. 海外における臨床支援情報 ……88
（1）妊婦等に関する海外情報 ……88
（2）小児等に関する海外情報 ……90

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 ……92
（1）粉砕 ……92
（2）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの
通過性 ……92
2. その他の関連資料 ……92

◆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
AMP	adenosine monophosphate：アデノシン一リン酸
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate：アデノシン三リン酸
ATPase	adenosine triphosphatase：ATPアーゼ
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
CHO細胞	chinese hamster ovary細胞：チャイニーズハムスター卵巣細胞株
CL/F	apparent total clearance of the drug from plasma after oral administration：見かけの全身クリアランス
CK	creatine kinase：クレアチニンキナーゼ
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
GERD	gastroesophageal reflux disease：胃食道逆流症
GSH	glutathione-SH：還元型グルタチオン
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
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
i.d.	Intraduodenal：十二指腸内
INR	international normalized ratio：（プロトロンビン時間の）国際標準化比
i.v.	Intravenous：静脈内
LD_{50}	median lethal dose：50%致死量
LDH	lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
MALT	mucosa associated lymphoid tissue：粘膜関連リンパ組織
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH国際医薬用語集
n.d.	not detected：検出限界以下
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug：非ステロイド性抗炎症薬
PAF	platelet activating factor：血小板活性化因子
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
RMP	risk management plan：リスク管理計画
TSH	thyroid stimulating hormone：甲状腺刺激ホルモン
Vz/F	Apparent volume of distribution during terminal phase after non-intravenous administration：終末相に基づく見かけの分布容積
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

エーザイ株式会社では、H_2受容体拮抗薬に優る消化性潰瘍治療薬の開発を目標に、1984年にH^+、K^+−ATPase阻害作用を有する胃酸分泌抑制薬の開発に着手した。スクリーニングにおいては、H^+、K^+−ATPase阻害活性を有するとともに、H_2受容体拮抗薬が抑制効果を示さないジブチリルサイクリックAMPによる刺激酸分泌を抑制し、さらに、酸分泌の回復に優れる特徴を有する化合物を検索した。すなわち、臨床的にH_2受容体拮抗薬に比べて消化性潰瘍の治癒及び自他覚症状の消失が早く、H_2受容体拮抗薬に抵抗性を示す疾患に対しても有効であり、無酸症や高ガストリン血症等を引き起こしにくいことが期待できる薬剤を目指した。約3年間にわたる化合物の合成と薬理試験を中心としたスクリーニングの結果、1986年に所期の目標に合致する化合物としてラベプラゾールナトリウムを見出した。1988年7月より臨床試験を開始し、「胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger−Ellison症候群」に対する有効性、安全性並びに有用性が確認され、1993年12月に申請し、1997年10月に製造販売承認を取得し発売するに至った。その後、再審査期間（1997年10月～2003年10月）に実施した製造販売後調査等により、「胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger−Ellison症候群」に対する有用性が確認され、2008年2月に再審査結果が通知された。

2001年12月には「再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法」に関する用法追加に伴う承認事項の一部変更申請を行い、2003年7月に承認されるに至った。その後、再審査期間（2003年7月～2007年7月）に実施した特定使用成績調査等により有効性及び安全性が確認され、2009年12月に再審査結果が通知された。

2005年3月には「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」に関する効能追加に伴う承認事項の一部変更申請を行い、2007年1月に承認された。再審査期間（2007年1月～2011年1月）に実施した使用成績調査等により有効性及び安全性が確認され、2013年4月に再審査結果が通知された。また、2006年8月には本剤とアモキシシリン水和物及びメトロニダゾールによるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に関する用法・用量追加に伴う承認事項の一部変更申請を行い、2007年8月に承認されるに至った。

2009年9月には、「非びらん性胃食道逆流症」に関する効能追加に伴う承認事項の一部変更申請、並びに、「胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病（現：免疫性血小板減少症）、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・ピロリ除菌の補助」に関する効能追加に伴う承認事項の一部変更申請を行い、それぞれ、2010年6月に承認されるに至った。

2010年4月にはプロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な逆流性食道炎に対する用法・用量追加に伴う承認事項の一部変更申請を行い、2010年12月に承認されるに至った。

2012年8月には、「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」の効能追加に伴う承認事項の一部変更申請を行い、2013年2月に承認されるに至った。

2013年11月には「低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」の効能追加に伴う承認事項の一部変更申請（5mg錠の剤形追加申請を含む）を行い、2014年12月に承認されるに至った。

2016年10月にはプロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な逆流性食道炎の維持療法に対する用法・用量追加に伴う承認事項の一部変更申請を行い、2017年9月に承認されるに至った。

2026年7月現在、アメリカ、イギリス、ドイツ等多数の国で発売している。

※効能・効果、用法・用量の詳細は「Ⅴ．−1．効能又は効果、Ⅴ．−3．用法及び用量」の項参照

Ⅰ. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は、胃腺に存在する壁細胞のプロトンポンプ（H^+、K^+-ATPase）を阻害することにより、胃酸分泌を抑制する。

(2) 胃潰瘍・十二指腸潰瘍・逆流性食道炎・吻合部潰瘍・Zollinger-Ellison症候群に対する通常用量は1日1回10mgであるが、病状が著しい場合、および再発性・難治性の場合に1日1回20mgを投与することができる。

(3) アモキシシリン水和物とクラリスロマイシン、あるいはアモキシシリン水和物とメトロニダゾールとの併用による「ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助※」において、本剤は胃内pHを上昇させることにより、併用薬剤の抗菌活性を高めると考えられる。

(4) 低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制に対しては、通常成人には1日1回5mgであるが、効果不十分の場合には1日1回10mgを投与することができる。

※除菌治療に用いられる他の薬剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。

※「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メトロニダゾールの3剤投与」、「胃MALTリンパ腫、免疫性血小板減少症、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」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。

※パリエット錠10mgとアモキシシリン水和物とクラリスロマイシン、あるいはアモキシシリン水和物とメトロニダゾールの組み合わせによるヘリコバクター・ピロリの3剤併用療法の対象は、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、免疫性血小板減少症、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎である。

3. 製品の製剤学的特性

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

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
最適使用推進ガイドライン	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
保険適用上の留意事項通知	無

（2026年7月）

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

パリエット®錠5mg
パリエット®錠10mg
パリエット®錠20mg

(2) 洋名

Pariet® Tablets 5mg
Pariet® Tablets 10mg
Pariet® Tablets 20mg

(3) 名称の由来

本剤の標的細胞である壁細胞の英名「Parietal Cell」の一部から命名した。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ラベプラゾールナトリウム(JAN)

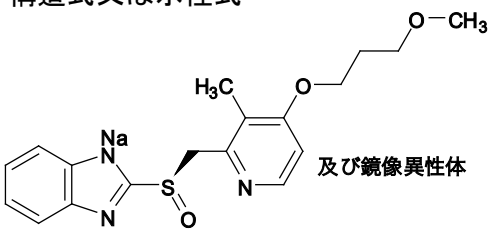
(2) 洋名(命名法)

Rabeprazole Sodium (JAN)

(3) ステム

-prazole (antiulcer, benzimidazol derivatives)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{18}H_{20}N_3NaO_3S$
分子量：381.42

5. 化学名(命名法)又は本質

Monosodium(*RS*)-2-({[4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]methyl}sulfinyl)-1*H*-benzimidazolide (IUPAC命名法による)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：E3810

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色～微黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

本品は水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けやすい。

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

本品は0.01mol/L水酸化ナトリウム試液に溶ける。

(3) 吸湿性

本品は吸湿性である。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

225℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

p*K*a＝約8.8

(6) 分配係数

約214（pH 7.0、水－1-オクタノール系）

(7) その他の主な示性値

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。

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は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。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

「日局ラベプラゾールナトリウム確認試験」、「日局ラベプラゾールナトリウム定量法」による。

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠（腸溶錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	外形			性状
		表	裏	側面	
パリエット錠5mg	フィルムコーティング錠（腸溶錠）				淡黄色
		直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 5.4　67　2.7			
パリエット錠10mg	フィルムコーティング錠（腸溶錠）				淡黄色
		直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 6.7　132　3.6			
パリエット錠20mg	フィルムコーティング錠（腸溶錠）				淡黄色
		直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 7.2　163　3.6			

(3) 識別コード

パリエット錠5mg：**∈パリエット5**

パリエット錠10mg：**∈パリエット10**

パリエット錠20mg：**∈パリエット20**

(4) 製剤の物性

崩壊性

パリエット錠5mg・10mg・20mg

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。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	パリエット錠5mg	パリエット錠10mg	パリエット錠20mg
有効成分	1錠中ラベプラゾールナトリウム5mg	1錠中ラベプラゾールナトリウム10mg	1錠中ラベプラゾールナトリウム20mg
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		エチルセルロース、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、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

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

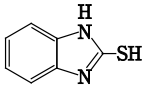
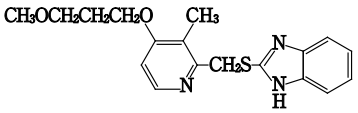
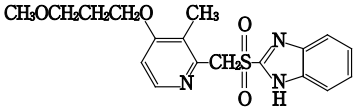
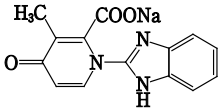
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

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	

6. 製剤の各種条件下における安定性

『パリエット錠5mg』

試験		保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
長期保存		25℃/60%RH	PTP＋乾燥剤＋アルミ袋＋紙箱	36ヵ月	性状 類縁物質 崩壊試験 含量	類縁物質増加（規格内）、その他の試験項目にも変化なし。
			ポリエチレン容器＋乾燥剤＋紙箱	36ヵ月		類縁物質増加（規格内）、その他の試験項目にも変化なし。
無包装	温度	40℃	ガラス瓶（密栓）	3ヵ月	外観 類縁物質 崩壊試験 溶出試験 硬度 含量	類縁物質増加（規格内）、その他の試験項目には変化なし。
	湿度	25℃/75%RH	シャーレ（開放）	3ヵ月		3ヵ月後含量低下及び類縁物質増加（規格内）、その他の試験項目には変化なし。
	光	キセノンランプ 2万lx	シャーレ（蓋）	60時間※		いずれの試験項目にも変化なし。

※：総照度120万lx･hr以上、総近紫外放射エネルギー200W･h/m²

『パリエット錠10mg』

試験		保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
長期保存		25℃/60%RH	PTP＋乾燥剤＋アルミ袋＋紙箱	36ヵ月	性状 類縁物質 崩壊試験 含量	いずれの試験項目にも変化なし。
			ポリエチレン容器＋乾燥剤＋紙箱	36ヵ月		いずれの試験項目にも変化なし。
無包装	温度	40℃	ガラス瓶（密栓）	3ヵ月	外観 類縁物質 崩壊試験 溶出試験 硬度 含量	2ヵ月後含量低下及び類縁物質増加（規格内）、その他の試験項目には変化なし。
	湿度	25℃/75%RH	シャーレ（開放）	3ヵ月		2ヵ月後含量低下（規格内）、その他の試験項目には変化なし。
	光	キセノンランプ 2万lx	シャーレ（蓋）	60時間※		いずれの試験項目にも変化なし。

※：総照度120万lx･hr、総近紫外放射エネルギー200W･h/m²

『パリエット錠20mg』

試験		保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
長期保存		25℃/60%RH	PTP＋乾燥剤＋アルミ袋＋紙箱	36ヵ月	性状 類縁物質 崩壊試験 含量	いずれの試験項目にも変化なし。
無包装	温度	40℃	ガラス瓶（密栓）	3ヵ月	外観 類縁物質 崩壊試験 溶出試験 硬度 含量	2ヵ月後含量低下及び類縁物質増加（規格内）、その他の試験項目には変化なし。
	湿度	25℃/75%RH	シャーレ（開放）	3ヵ月		2ヵ月後含量低下（規格内）、その他の試験項目には変化なし。
	光	キセノンランプ 2万lx	シャーレ（蓋）	60時間※		いずれの試験項目にも変化なし。

※：総照度120万lx･hr、総近紫外放射エネルギー200W･h/m²

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

該当しない

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

〈パリエット錠5mg〉
100錠［10錠（PTP）×10、乾燥剤入り］、100錠［ボトル、バラ、乾燥剤セットキャップ］
〈パリエット錠10mg〉
100錠［10錠（PTP）×10、乾燥剤入り］、100錠［ボトル、バラ、乾燥剤セットキャップ］、
500錠［10錠（PTP）×50、乾燥剤入り］
〈パリエット錠20mg〉
100錠［10錠（PTP）×10、乾燥剤入り］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

包装形態		パリエット錠5mg	パリエット錠10mg	パリエット錠20mg
PTP包装	PTP	ポリプロピレン、アルミ		
	袋	アルミラミネート		
バラ包装	容器	ポリエチレン		
	キャップ	ポリエチレン（乾燥剤容器付き）		

11. 別途提供される資材類

該当資材なし

12. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

『パリエット錠5mg、パリエット錠10mg』

4. 効能又は効果

〇胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群、非びらん性胃食道逆流症、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

〇下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

『パリエット錠20mg』

4. 効能又は効果

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群

2. 効能又は効果に関連する注意

『パリエット錠5mg、パリエット錠10mg』

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1本剤の投与が胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認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）。

〈非びらん性胃食道逆流症〉

5.2投与開始2週後を目安として効果を確認し、症状の改善傾向が認められない場合には、酸逆流以外の原因が考えられるため他の適切な治療への変更を検討すること。

〈低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉

5.3血栓・塞栓の形成抑制のために低用量アスピリンを継続投与している患者を投与対象とし、投与開始に際しては、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を確認すること。

〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉

5.4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。

5.5免疫性血小板減少症に対しては、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。

5.6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。

5.7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本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃癌による症状が一時的に消失する可能性がある。

5.3本効能・効果は低用量アスピリンとの長期にわたる併用投与が前提である。

5.4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。

5.5免疫性血小板減少症に関しては、ガイドライン等を参照したうえで除菌治療を行うこと。

5.6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。

5.7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。

『パリエット錠20mg』

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の投与が胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認のうえ投与すること。

（解説）

本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃癌による症状が一時的に消失する可能性がある。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

『パリエット錠5mg、パリエット錠10mg』

6. 用法及び用量

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

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mgを1日1回経口投与するが、病状により1回20mgを1日1回経口投与することができる。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

〈逆流性食道炎〉

・治療

逆流性食道炎の治療においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mgを1日1回経口投与するが、病状により1回20mgを1日1回経口投与することができる。なお、通常、8週間までの投与とする。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合、1回10mg又は1回20mgを1日2回、さらに8週間経口投与することができる。ただし、1回20mg 1日2回投与は重度の粘膜傷害を有する場合に限る。

・維持療法

再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mgを1日1回経口投与する。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な逆流性食道炎の維持療法においては、1回10mgを1日2回経口投与することができる。

〈非びらん性胃食道逆流症〉

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mgを1日1回経口投与する。なお、通常、4週間までの投与とする。

〈低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回5mgを1日1回経口投与するが、効果不十分の場合は1回10mgを1日1回経口投与することができる。

〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉

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。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mg、アモキシシリン水和物として1回750mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

『パリエット錠20mg』

6. 用法及び用量

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

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mgを1日1回経口投与するが、病状により1回20mgを1日1回経口投与することができる。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

〈逆流性食道炎〉

逆流性食道炎の治療においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mgを1日1回経口投与するが、病状により1回20mgを1日1回経口投与することができる。なお、通常、8週間までの投与とする。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合、1回10mg又は1回20mgを1日2回、さらに8週間経口投与することができる。ただし、1回20mg 1日2回投与は重度の粘膜傷害を有する場合に限る。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger−Ellison症候群

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎及び吻合部潰瘍を対象に1日1回10mg又は20mgを投与した一般臨床試験及び二重盲検比較試験(投与期間：6～8週間)の成績は下表のとおりである。

(①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩)

対　象　疾　患	内視鏡治癒率
胃　潰　瘍	95.2%（401例/421例）
十二指腸潰瘍	98.1%（364例/371例）
逆流性食道炎	90.9%（50例/55例）
吻合部潰瘍	83.3%（10例/12例）

Zollinger−Ellison症候群については、2例における全般改善度の改善率は100%であった。

また、H_2受容体拮抗剤抵抗性の逆流性食道炎を対象に1日1回10mgを24週間投与した維持療法(二重盲検比較試験)における内視鏡的非再発率は78.6%(33例／42例)であった。

通常用法・用量のプロトンポンプインヒビター治療に抵抗性[注1)]の逆流性食道炎患者を対象とした投与8週後の内視鏡検査による治癒率は下表のとおりであった。　(⑥⓪)

	1回20mg 1日1回	1回10mg 1日2回	1回20mg 1日2回
全体	58.8% (60例／102例)	78.4% (80例／102例)	77.0% (77例／100例)
grade A及び grade B※	65.1% (56例／86例)	87.1% (74例／85例)	79.5% (66例／83例)
grade C及び grade D※	25.0% (4例／16例)	35.3% (6例／17例)	64.7% (11例／17例)

注1)：ラベプラゾールナトリウム10mg／日、ランソプラゾール30mg／日、オメプラゾール20mg／日を8週間以上投与後に未治癒又は維持療法中に再発

※ロサンゼルス分類（改変2）による重症度

通常用法・用量のプロトンポンプインヒビター治療に抵抗性[注2)]の逆流性食道炎を対象とした維持療法52週投与の内視鏡検査による非再発率（中央判定）は下表のとおりであった。 （64）

	1回10mg 1日1回	1回10mg 1日2回	非再発率の群間差[a)]（95%信頼区間） *P*値[b)]
投与12週後の 非再発率	62.5% （105/168例）	92.4% （158/171例）	29.9 (21.6, 38.2) *P*＜0.001
投与24週後の 非再発率	55.8% （92/165例）	85.1% （143/168例）	29.4 (20.1, 38.7) *P*＜0.001
投与52週後の 非再発率	44.8% （73/163例）	73.9% （119/161例）	29.1 (18.9, 39.3) *P*＜0.001

a) 10 mg 1日2回-10 mg 1日1回，b) χ^2 検定

注2)：ラベプラゾールナトリウム10mg／日・20mg／日、ランソプラゾール30mg／日、オメプラゾール20mg／日、エソメプラゾール20mg／日を8週間以上投与後に未治癒又は維持療法中に再発

また、臨床薬理試験において胃内pH上昇作用が本剤1日1回20mg投与で1日1回10mg投与に比べて強く、難治性潰瘍に対する本剤1日1回20mg投与の有用性が認められている。 （③④）

2）非びらん性胃食道逆流症

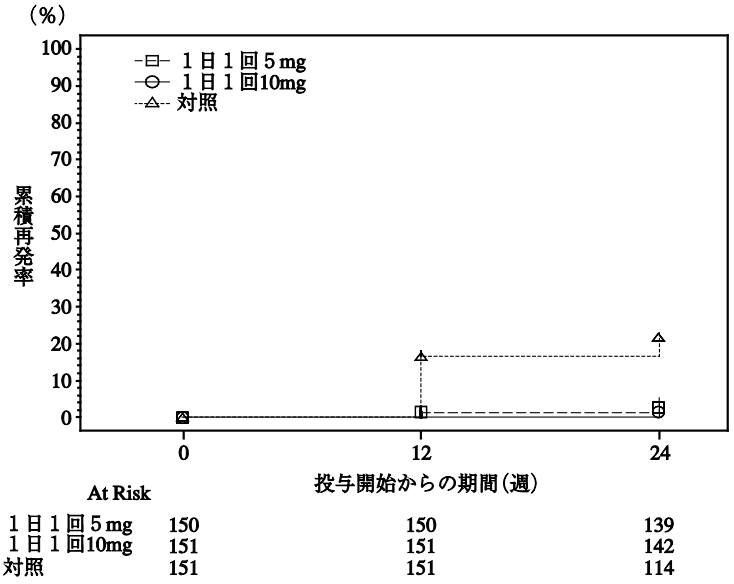
非びらん性胃食道逆流症を対象に1日1回10mgを投与した二重盲検比較試験（投与期間：4週間）における胸やけ症状の完全消失率及び緩解率は、それぞれ43.6%（44例／101例）、55.4%（56例／101例）であった。 （61）

3）低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

低用量アスピリン（1日81mg又は100mg）の長期投与を必要とし、かつ胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する患者を対象とした二重盲検比較試験の結果、Kaplan-Meier法により推定した投与24週間後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積再発率は下表のとおりであった。 （62）

	1日1回5mg （150例）	1日1回10mg （151例）	対照[c)] （151例）
再発例数	4例	2例	32例
投与24週後の 累積再発率[a)] （95%信頼区間）	2.8% （1.04，7.17）	1.4% （0.35，5.51）	21.7% （15.84，29.27）
対照に対する ハザード比 （95%信頼区間）	0.11 （0.04，0.31）	0.05 （0.01，0.23）	－
*P*値[b)]	*P* ＜0.001	*P* ＜0.001	－

a）Kaplan-Meier 法による推定、b）Log-rank 検定、c）対照はテプレノン（1回50mg 1日3回）



Kaplan-Meier法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積再発率

さらに、投与24週以降、本剤を最大52週間継続投与した場合（累計で最大76週間投与）、Kaplan-Meier法により推定した胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積再発率は、1日1回5mgで3.7%（95%信頼区間：1.53，8.64）、1日1回10mgで2.2%（95%信頼区間：0.72，6.75）であった。なお、投与24週以降、対照群は本剤1日1回5mg又は1日1回10mgに切り替えて、最大52週間継続投与した。

4）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。（⑪）

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）

また、プロトンポンプインヒビター（ランソプラゾール）、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功であったヘリコバクター・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検討（ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの1日2回7日間経口投与）における除菌率は82%（49例／60例）と報告されている。（⑫）

4. 用法及び用量に関連する注意

『パリエット錠5mg、パリエット錠10mg』

7. 用法及び用量に関連する注意

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

7.1病状が著しい場合及び再発性・難治性の場合に1回20mgを1日1回投与することができる。

〈逆流性食道炎〉

7.2病状が著しい場合及び再発性・難治性の場合に1回20mgを1日1回投与することができる（再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合は除く）。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な患者に対し1回10mg又は1回20mgを1日2回、さらに8週間投与する場合は、内視鏡検査で逆流性食道炎が治癒していないことを確認すること。なお、本剤1回20mgの1日2回投与は、内視鏡検査で重度の粘膜傷害を確認した場合に限る〔17.1.1 参照〕。

（解説）

本剤の臨床薬理試験では1日1回10mg投与と1日1回20mg投与に強い胃内pH上昇作用が認められているが、20mg投与では10mg投与と比べてより強い作用が認められているので、病状が著しい場合に1日1回20mgを投与することができる。（③）

また、本剤の臨床試験でH_2受容体拮抗剤等で治癒に至らなかった胃潰瘍、十二指腸潰瘍（難治性潰瘍）に対する1日1回20mg投与の効果が認められている。（④）

プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な逆流性食道炎の患者に対し、本剤10mg又は20mgを1日2回投与した際の治癒率は、本剤20mgの1日1回投与時の治癒率を上回ることが臨床試験によって示されている。（⑥⓪）

プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な逆流性食道炎の患者の維持療法に対し、本剤10mgを1日2回投与した際の非再発率は、本剤10mgの1日1回投与時の非再発率を上回ることが臨床試験によって示されている。（⑥④）

『パリエット錠20mg』

7. 用法及び用量に関連する注意

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

7.1病状が著しい場合及び再発性・難治性の場合に1回20mgを1日1回投与することができる。

〈逆流性食道炎〉

7.2病状が著しい場合及び再発性・難治性の場合に1回20mgを1日1回投与することができる（再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合は除く）。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な患者に対し1回10mg又は1回20mgを1日2回、さらに8週間投与する場合は、内視鏡検査で逆流性食道炎が治癒していないことを確認すること。なお、本剤1回20mgの1日2回投与は、内視鏡検査で重度の粘膜傷害を確認した場合に限る〔17.1.1 参照〕。

（解説）

本剤の臨床薬理試験では1日1回10mg投与と1日1回20mg投与に強い胃内pH上昇作用が認められているが、20mg投与では10mg投与と比べてより強い作用が認められているので、病状が著しい場合に1日1回20mgを投与することができる。（③）

また、本剤の臨床試験でH_2受容体拮抗剤等で治癒に至らなかった胃潰瘍、十二指腸潰瘍（難治性潰瘍）に対する1日1回20mg投与の効果が認められている。（④）

プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な逆流性食道炎の患者に対し、本剤10mg又は20mgを1日2回投与した際の治癒率は、本剤20mgの1日1回投与時の治癒率を上回ることが臨床試験によって示されている。（⑥⓪）

再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法において、1日1回20mgの投与は承認外用量である。

5．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

1) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群

健康成人男子を対象に、本剤の単回投与(1[注]～80mg[注])及び7日間反復投与(1日1回20mg及び40mg[注])試験、並びに食事効果試験を実施した結果、忍容性に問題のないことが確認された。 (⑬)

注）本剤の承認用量は1日10～20mgである。

2) 低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

健康成人男子における胃内pHに対し、1日1回5mg投与、1日1回10mg投与、1日1回20mg投与でともに著明な上昇作用を示し、投与5日目の24時間中にpH4以上を示す時間の割合(pH4 Holding time)は1日1回5mg投与のEM[※]で46%、PM[※]で63%、1日1回10mg投与のEM[※]で58%、PM[※]で72%、1日1回20mg投与のEM[※]で61%、PM[※]で76%であった。 (⑲)

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

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

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

3) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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法を用いて、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）本剤の承認用法及び用量と異なる（「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、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群

胃潰瘍、十二指腸潰瘍患者を対象に、本剤の20mg又は40mg[注]を1日1回投与し、有効性及び安全性を検討した結果、いずれの投与量においても高い有効性と安全性が認められ、1日1回20mgの投与で十分な効果が得られるものと考えられた。 (①)

注）1日40mg投与は承認外用量である。

2) 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及び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

1-1）無作為化並行用量反応試験

①胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群

本剤の至適用量を検討するために、胃潰瘍、十二指腸潰瘍患者を対象に、1日1回5[注)]、10、20mg投与の3用量群間の二重盲検比較試験を実施した。その結果、最終全般改善度の有効率では3用量ともに高い値を示し、3用量間に有意な差は認められなかったが、内視鏡改善度の治癒率を中心としたより詳細な検討結果を総合して、最も高い効果が期待できる20mgが至適用量（第Ⅲ相二重盲検比較試験で用いる用量）であると判断された。（②）

注）1日5mg投与は承認外用量である。

②非びらん性胃食道逆流症

非びらん性胃食道逆流症を対象として、ラベプラゾールナトリウム1日1回5mg、1日1回10mgを4週間投与した際の有効性と安全性の検討を目的に、プラセボ群を対照とした、二重盲検比較試験を実施した。被験者の選択にあたっては、食道内視鏡所見がロサンゼルス分類（改変2）でgrade M（色調変化型）であること、観察期における制酸剤の1～2週間投与においても、治療期開始直前の7日間で2日以上の胸やけ症状が発現することを条件とした。その結果、有効性の主要評価項目である治療期最終時の胸やけ完全消失率（評価直前の7日間とも胸やけが消失していた症例の割合）は、プラセボ群で20.9%（19例／91例）、5mg群で34.4%（32例／93例）、10mg群で43.6%（44例／101例）であり、5mg群とプラセボ群の間に有意差は認められなかったが（p=0.074；Steel検定）、10mg群はプラセボ群と比較して有意に優れていた（p=0.001；Steel検定）。

なお10㎎投与では102例中12例（11.8%）に副作用が認められ、主な副作用は、便秘3例（2.9%）及び腹部膨満2例（2.0%）であった。（⑥1）

注）1日1回5mgは承認外用量である。

③胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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。

なお、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）投与では、副作用は、129例中40例（31.0%）に認められ、主な副作用は下痢16例(12.4%)、軟便13例（10.1%)であり、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）投与では、123例中55例（44.7%）に副作用が認められ、主な副作用は下痢26例（21.1%)、軟便13例（10.6%)、味覚異常13例（10.6%)、腹痛7例（5.7%)であった。（⑪）

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

また、ラベプラゾールナトリウムの代謝に関与しているCYP2C19遺伝子型（homo EM、hetero EM、PM）の検査を行い、遺伝子型別除菌率は、homo EM 85.9%（128例／149例）、hetero EM 88.7%（204例／230例）、PM 96.3%（77例／80例）といずれの群も80%を超える除菌率であり、遺伝子多型は除菌率に大きな影響を与えなかった。さらに、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンに対する感受性が除菌率へ及ぼす影響を検討した結果、クラリスロマイシンに対して感受性以外の症例において除菌率が低い傾向が認められたが、大きな影響は与えなかった。（⑪）

注）本剤の承認用法及び用量と異なる（「Ⅴ.-3．用法及び用量」の項参照）。

1-2）比較試験

①胃潰瘍、十二指腸潰瘍に対する比較試験

本剤の20mg1日1回投与の胃潰瘍、十二指腸潰瘍患者に対する有用性を客観的に証明するために、抗潰瘍剤を対照薬とする二重盲検比較試験を実施した。その結果、本剤は、内視鏡改善度、全般改善度、概括安全度及び有用度の評価により、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者に対して優れた臨床的有用性を有する薬剤であることが確認された。

なお、無作為化並行用量反応試験の詳細な検討結果から、最も高い効果が期待できる用量は1日1回20mgであると判断し、比較試験（第Ⅲ相二重盲検比較試験）を実施したが、本剤の用法・用量の設定にあたっては、無作為化並行用量反応試験で1日1回10mg投与と1日1回20mg投与の間に明らかな差が認められなかったため（1日1回5mg投与と1日1回20mg投与の間に胃潰瘍の内視鏡改善度の治療率で有意な差あり）、通常、1日1回10mg投与と設定した。また、胃内pH推移に及ぼす作用では1日1回20mg投与が1日1回10mg投与に比べて強く、さらに難治性潰瘍に対する1日1回20mg投与の有効性と安全性が確認されていることから、病状により（病状が著しい場合及び再発性・難治性の場合）1日1回20mg投与が可能な用法及び用量とした。（③④）

②再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法に対する比較試験

びらん潰瘍型の逆流性食道炎で、H_2受容体拮抗剤の常用量での治療を2カ月間にわたり行っても未治癒（粘膜傷害（びらん、潰瘍）を有する）の患者及び常用量のH_2受容体拮抗剤投与中に内視鏡的に再発・再燃が確認された患者に、本剤1日1回20mgを8週間経口投与し（治療期）、内視鏡的に治癒（粘膜傷害の消失）が確認された症例において、本剤1日1回10mgを24週間経口投与し維持療法（二重盲検比較試験）の検討を行った。

その結果、治療期（8週間）における1日1回20mg投与の内視鏡的治癒率は、74.7%（130／174例）であった。

維持療法期（24週間）における1日1回10mg投与の最終非再発率は、78.6%（33／42例）であった。

維持療法期における本剤1日1回10mg投与の自他覚的副作用発現率は13.3%(6／45例)であり、便秘、肝障害等がみられた。また、因果関係を否定できない臨床検査値異常変動の発現率は、13.6%(6／44例)であり、ALT上昇、LDH上昇等がみられた。その他、甲状腺機能検査、血清ガストリン検査、胃粘膜組織学的検査において臨床上問題となる所見は認められなかった。
以上の成績から、本剤1日1回10mg投与は、逆流性食道炎に対する効果的な維持療法であると考えられた。

③難治性逆流性食道炎（通常用法・用量のプロトンポンプインヒビター治療に抵抗性の逆流性食道炎）を対象とした多施設共同無作為化二重盲検比較試験を実施した。その結果、投与8週後の内視鏡所見による治癒率は、20mg 1日1回投与群と比較して、10mg 1日2回投与群及び20mg 1日2回投与群の方が有意に高かった。
有害事象及び副作用の発現率は、20mg 1日1回投与群と比較して、20mg 1日2回投与群で有意に高く、20mg 1日1回投与群と10mg 1日2回投与群の間に有意な差はなかった。重症度別の集計では、軽度の事象の発現率が20mg 1日2回投与群で高い一方で、中等度、高度の事象の発現率は各投与群で大きな違いはなかった。従って、有害事象及び副作用全体の発現率の違いは、軽度の事象の発現率の違いに起因すると考えられた。（60）

④プロトンポンプインヒビター抵抗性逆流性食道炎に対する10mg 1日2回投与の維持療法（二重盲検比較試験）
常用量のプロトンポンプインヒビターを1日1回8週間以上投与したにもかかわらず内視鏡的に治癒に至らないプロトンポンプインヒビター抵抗性逆流性食道炎患者を対象とし、本剤10mg又は20mgを1日2回8週間経口投与し(治療期)、内視鏡的に治癒が認められた患者において、本剤10mg 1日1回を対照とし本剤10mg 1日2回を52週間経口投与する維持療法(二重盲検比較試験)の検討を行った。
その結果、治療期（8週間）における10mg又は20mg 1日2回投与の内視鏡的治癒率（中央判定）は、87.4%（362/414例）であった。主要評価項目である維持療法期52週時の内視鏡所見による非再発率（中央判定）は、10mg 1日1回投与群（44.8% : 73/163例）と比較して、10mg 1日2回投与群（73.9% : 119/161例）で有意に高い非再発率を示した（P<0.001；χ^2検定)。維持療法期52週時の副作用発現率は，10mg 1日1回投与群で3.9%（7/178例)，10mg 1日2回投与群で6.1%（11/181例）であった。血清ガストリン値の推移、胃腫瘤発現率においても臨床上問題は認められなかった。（64）

⑤低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制（二重盲検比較試験）
低用量アスピリン（81mg／日又は100mg／日）の長期投与が必要で、かつ胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する患者を対象に、テプレノン群（50mgカプセル1日3回投与）を対照として、ラベプラゾールナトリウム5mg錠あるいは10mg錠を1日1回24週間投与する二重盲検比較試験を実施した。452例（5mg群150例、10mg群151例、テプレノン群151例）を有効性解析対象とした。その結果、主要評価項目である投与24週後における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積再発率（Kaplan-Meier法を用いた推定値、95%信頼区間）は、5mg群で2.8%（1.04, 7.17)、10mg群で1.4%（0.35, 5.51)、テプレノン群で21.7%（15.84, 29.27）であり、5mg群及び10mg群はともにテプレノン群と比較して有意に優れた潰瘍の再発抑制効果を示した（いずれもp＜0.001；Log-rank検定)。副次評価項目である上部消化管出血（胃又は十二指腸の出血性潰瘍）の累積発症率（Kaplan-Meier法を用いた推定値、95%信頼区間）は、5mg群で0.0%（0.0, 0.0)、10mg群で0.0%（0.0, 0.0)、テプレノン群で4.6%（2.24, 9.48）であり、5mg群及び10mg群はともにテプレノン群と比較して有意に優れた上部消化管出血の発症抑制効果を示した（いずれもp＝0.001；Log-rank検定)。投与24週後までの副作用発現率は、5mg群で4.5%（7/156例)、10mg群で8.9%（14/157例)、テプレノン群で10.1%（16/158例）であり、ラベプラゾールナトリウム投与群で発現した主な副作用は5㎎群で下痢3例（1.9%)、

肝機能異常2例（1.3%）、10mg群で下痢及び湿疹各2例（1.3%）であった。（62）

⑥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に対する比較試験
該当資料なし

〈参考〉海外のデータ

①びらん・潰瘍型の逆流性食道炎と診断され、加療にて治癒が確認された患者を対象としてラベプラゾールナトリウム1日1回10mg投与、およびプラセボ投与による52週間の再発予防効果について検討した（二重盲検比較試験）。なお、内視鏡的再発の定義は、Modified Hetzel-Dent Esophagitis Gradeの2以上とした。その結果、52週間後の内視鏡的再発率は、ラベプラゾールナトリウム10mg投与群23%（21／93例）、プラセボ投与群71%（70／99例）であり、ラベプラゾールナトリウム投与群はプラセボ投与群に比較して有意（p<0.001）に優れる再発予防効果を示した。
また、本試験における自他覚的副作用はラベプラゾールナトリウム投与群で下痢5件（5.3%）、頭痛4件（4.2%）等が、プラセボ投与群で下痢4件（4.0%）等がみられた。
臨床検査値の変動はラベプラゾールナトリウム10mg投与群でγ-GTP上昇（9.3%）、ヘマトクリット低下（6.3%）等が、プラセボ投与群でヘマトクリット低下（8.2%）、γ-GTP上昇（6.1%）等がみられた。
以上の成績から、ラベプラゾールナトリウム1日1回10mgの投与は逆流性食道炎の維持療法に有用であると考えられた。（14）

②びらん・潰瘍型の逆流性食道炎と診断され、加療にて治癒が確認された患者を対象としてラベプラゾールナトリウム1日1回10mg投与、およびプラセボ投与による52週間の再発予防効果について検討した（二重盲検比較試験）。なお、内視鏡的再発の定義は、Modified Hetzel-Dent Esophagitis Gradeの2以上とした。その結果、52週間後の内視鏡的再発率は、ラベプラゾールナトリウム10mg投与群27%（18／66例）、プラセボ投与群71%（50／70例）であり、ラベプラゾールナトリウム投与群はプラセボ投与群に比較して有意（p<0.001）に優れる再発予防効果を示した。
また、本試験における自他覚的副作用はラベプラゾールナトリウム投与群で下痢8件（11.4%）、頭痛5件（7.1%）等が、プラセボ投与群で下痢3件（4.3%）、悪心3件（4.3%）等がみられた。
臨床検査値の変動はラベプラゾールナトリウム10mg投与群でγ-GTP上昇（8.9%）、ヘマトクリット低下（8.2%）等が、プラセボ投与群でヘマトクリット低下（3.7%）、CK上昇（3.6%）等がみられた。
以上の成績から、ラベプラゾールナトリウム1日1回10mgの投与は逆流性食道炎の維持療法に有用であると考えられた。（15）

③びらん・潰瘍型の逆流性食道炎と診断され、加療にて治癒が確認された患者を対象としてラベプラゾールナトリウム1日1回10mg投与、およびオメプラゾール1日1回20mg投与による52週間の再発予防効果について検討した（二重盲検比較試験）。なお、内視鏡的再発の定義は、Modified Hetzel-Dent Esophagitis Gradeの2以上とした。その結果、52週間後の内視鏡的再発率は、ラベプラゾールナトリウム10mg投与群で5%（4／82例）、オメプラゾール20mg投与群で5%（4／83例）であり、ラベプラゾールナトリウム10mg投与群およびオメプラゾール20mg投与群は同等の再発予防効果を示した。また、本試験における自他覚的副作用はラベプラゾールナトリウム投与群で下痢3件（3.7%）等がオメプラゾール20mg投与群で下痢4件（4.8%）等がみられた。臨床検査値の変動はラベプラゾールナトリウム10mg投与群でCK上昇（8.6%）、ヘマトクリット低下（6.1%）等が、オメプラゾール投与群でALT上昇（7.4%）、Al-P上昇（7.2%）等がみられた。
以上の成績から、ラベプラゾールナトリウム1日1回10mg投与はオメプラゾール投与と同等の再発予防効果を示し、逆流性食道炎の維持療法に有用であると考えられた。（16）

④びらん・潰瘍型の逆流性食道炎と診断され、加療にて治癒が確認された患者を対象としてラベプラゾールナトリウム1日1回10mg投与、およびオメプラゾール1日1回20mg投与による5年間の有効性及び安全性について検討した（二重盲検比較試験）。その結果、5年間の非再発率は、ラベプラゾールナトリウム10mg投与群で90.2%（74／82例）、オメプラゾール20mg投与群で86.7%（72／83例）であった。また、5年間で発現した自他覚的副作用の発現率はラベプラゾールナトリウム10mg投与群で24.4%（20例57件）、オメプラゾール20mg投与群で31.3%（26例75件）であった。なお、胃粘膜組織学的検査では、有害な作用は見られなかった。（⑰）

⑤症候性胃食道逆流症を対象として、ラベプラゾールナトリウム1日1回10mg、1日1回20mgを4週間投与した際の有効性と安全性の検討を目的に、プラセボ群を対照とした、二重盲検比較試験を実施した。被験者の選択にあたっては、食道内視鏡所見がHetzel-Dentスケールでgrade 0又は1（食道にびらんなし）であること、観察期におけるプラセボの2週間投与においても、治療期開始直前の7日間で中等度以上の胸やけ症状を5回以上（昼3回，夜1回以上を含む）発現することを条件とした。その結果、有効性の主要評価項目である治療開始後初めて胸やけの消失が24時間持続するまでの日数（中央値）は、プラセボ群（68例）で21.5日、10mg群（64例）で2.5日、20mg群（67例）で4.5日であり、10mg群及び20mg群はプラセボ群と比較して有意に優れていた（それぞれp<0.001、p=0.004；Log-rank検定）。また、治療期4週後の胸やけ完全消失率（評価直前の7日間とも胸やけが消失していた症例の割合）は、プラセボ群で3.4%（2例／59例）、10mg群で29.3%（17例／58例）、20mg投与群で28.3%（17例／60例）であり、10mg群及び20mg群はプラセボ群と比較して有意に優れていた（いずれもp<0.001；Cochran-Mantel-Haenszel検定）。随伴症状であるおくび及び早期満腹感の各症状スコアについても、10mg群及び20mg群でプラセボ群と比較して有意に改善した。更に、安全性に問題がないことが確認された。

注）症候性胃食道逆流症は非びらん性胃食道逆流症と同義である。なお、1日1回20mg投与は、国内承認外用量である。（⑱）

⑥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、国内の承認用法及び用量とは異なる。
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、本剤の承認用法及び用量は「Ⅴ.-3. 用法及び用量」の項参照。

2）安全性試験

①低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制（長期投与試験）

テプレノン群を対照とした二重盲検比較試験における24週後の内視鏡検査にて、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非再発が確認された患者を対象に、ラベプラゾールナトリウム5mg錠あるいは10mg錠を1日1回28～52週間投与した際の長期安全性を検討する無作為化試験を実施した。二重盲検比較試験で5mg群、10mg群に割り付けられた患者は、本試験においても同じ投与群（長期継続投与群；最大76週間投与）に、二重盲検比較試験でテプレノン群に割り付けられた患者は、本試験では5mg群あるいは10mg群のいずれかに1：1の割合で無作為に割り付けられた（新規投与群；最大52週間投与）。二重盲検比較試験を完了した420例中328例が本試験に移行した。安全性は長期継続投与群と新規投与群を統合して、有効性は長期継続投与群と新規投与群に分けて、用量別に解析した。

副作用発現率は、5mg群で8.0%（16/201例）、10mg群で13.7%（28/204例）であった。発現率が2%以上であった副作用は、10mg群で認められた便秘2.5%（5/204例）のみであった。心血管イベントや出血に関連する重篤な有害事象についても問題となる所見はなく、ラベプラゾールナト

リウムと低用量アスピリンの長期併用に安全性上の問題はないと考えられた。投与76週後における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積再発率（Kaplan Meier法を用いた推定値、95%信頼区間）は、5mg長期継続投与群で3.7%（1.53, 8.64）、10mg長期継続投与群で2.2%（0.72, 6.75）であった。一方、5mg及び10mg新規投与群では、治験期間を通して（投与52週まで）、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍を発症した患者は認められなかった。また、上部消化管出血（胃又は十二指腸の出血性潰瘍）を発症した患者は、長期継続投与群及び新規投与群のいずれにも認められなかった。

(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

1-1) 使用成績調査

①酸関連疾患患者における安全性と有効性

市販後の使用実態における安全性、有効性の検討を目的とした使用成績調査を実施し、全国833の医療機関より5269例を収集し検討した。副作用は安全性集計対象症例4795例中、96例122件であり、副作用発現率は2.00%であった。主な副作用はAST上昇、ALT上昇、下痢、便秘、白血球減少、白血球増加であった。副作用の程度は、軽微90件、中等度30件、重篤2件であり、重篤な副作用はBUN上昇1件、血小板減少1件で、いずれも既知の副作用であった。有効性集計対象症例は4333例で、全般改善度の改善率は89.45%であり、胃潰瘍90.65%、十二指腸潰瘍91.08%、吻合部潰瘍81.82%、逆流性食道炎83.40%であった。内視鏡の集計対象症例1566例における治癒率は91.63%であり、胃潰瘍92.54%、十二指腸潰瘍95.22%、吻合部潰瘍86.67%、逆流性食道炎78.53%であった。消化性潰瘍の主訴である心窩部痛および胸やけにおける自他覚症状の消失率は高かった。以上より、市販後の使用成績調査において本剤の高い忍容性と優れた有効性が、承認時までの臨床成績と同様に確認された。（⑲）

全般改善度

	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	計
胃潰瘍	2326例 (90.65)	165例 (6.43)	11例 (0.43)	1例 (0.04)	63例 (2.46)	2566例
十二指腸潰瘍	909例 (91.08)	62例 (6.21)	7例 (0.70)	0例	20例 (2.00)	998例
吻合部潰瘍	18例 (81.82)	2例 (9.09)	0例	0例	2例 (9.09)	22例
逆流性食道炎	623例 (83.40)	102例 (13.65)	9例 (1.20)	4例 (0.54)	9例 (1.20)	747例
計	3876例 (89.45)	331例 (7.64)	27例 (0.62)	5例 (0.12)	94例 (2.17)	4333例

（　　）：%

内視鏡治癒率

	内視鏡治癒率		
	10mg投与群	20mg投与群	合計[注)]
胃潰瘍	93.79% (665例/709例)	89.96% (251例/279例)	92.54% (955例/1032例)
十二指腸潰瘍	95.35% (246例/258例)	96.51% (83例/86例)	95.22% (339例/356例)
吻合部潰瘍	90.00% (9例/10例)	80.00% (4例/5例)	86.67% (13例/15例)
逆流性食道炎	80.30% (106例/132例)	68.97% (20例/29例)	78.53% (128例/163例)
計	92.52% (1026例/1109例)	89.72% (358例/399例)	91.63% (1435例/1566例)

注）投与期間中に投与量を増減(10mgから20mg、20mgから10mg)した症例も含む

②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)」、「クラシスロマイシン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。（⑳）

1-2)特定使用成績調査

①逆流性食道炎に対する調査

逆流性食道炎(GERD)に対する本剤10mg／日投与の有効性と忍容性の検討を目的とした特別調査を実施した。GERD患者61例に本剤10mg／日を8週間投与し、投与前後の症状の変化と内視鏡所見で有効性を判断した。有効性と忍容性は、収集した症例61例のうち47例で評価し、そのうち内視鏡検査については47例中32例を解析対象とした。粘膜病変については、本剤投与患者の32例中20例(62.5%)が治癒した。そのうち軽症であった24例中17例(70.8%)については完治した。また、症状に対する改善率は、心窩部痛76%、胸やけ76.7%、食道の鈍痛86.7%、げっぷ72.2%であった。また、本調査で認められた副作用は2例で、Al-P上昇が1例、γ-GTP上昇が1例であった。これらは本剤投与を継続中に消失した。本調査では、本剤10mg／日投与が食道炎の治療及び症状の改善において有効性、安全性とも良好な結果を示した。（㉒）

②高齢者に対する調査

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群と診断された高齢者(65歳以上)の患者を対象に本剤の日常診療下における安全性と有効性について調査した。登録症例は124例、安全性集計対象解析症例は102例、有効性集計対象症例は98例であった。

副作用は5例7件に認められたが、いずれの副作用も軽微又は中等度であり、重篤な副作用は認められなかった。内視鏡所見による治癒率は胃潰瘍88.4%、十二指腸潰瘍75.0%、吻合部潰瘍100%、逆流性食道炎40.0%であった。自覚症状における心窩部痛及び胸やけの消失率はそれぞれ94.4%、95.0%であった。全般改善度における改善率は87.8%（胃潰瘍89.2%、十二指腸潰瘍75.0%、吻合部潰瘍100%、逆流性食道炎87.5%）であった。（㉓）

全般改善度

	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	計
胃潰瘍	58例 (89.2)	5例 (7.7)	0例	0例	2例 (3.1)	65例
十二指腸潰瘍	6例 (75.0)	1例 (12.5)	1例 (12.5)	0例	0例	8例
吻合部潰瘍	1例 (100)	0例	0例	0例	0例	1例
逆流性食道炎	21例 (87.5)	2例 (8.3)	0例	0例	1例 (4.2)	24例
計	86例 (87.8)	8例 (8.2)	1例 (1.0)	0例	3例 (3.1)	98例

（ ）：%

③肝機能障害を有する患者を対象とした調査

肝疾患を合併する消化性病変の患者に対する本剤の有効性と忍容性について調査した。15施設が参加し、18歳以上の肝疾患を有し、上部消化管内視鏡により消化性病変が確認された男女を登録した。患者は無作為に本剤10mgあるいは20mgを1日1回、8週間朝食後に投与された。忍容性は1回以上本剤の投与を受けた患者全員を対象とし、問診と検査値で有害事象を調査し判定した。有効性は投与前後での内視鏡所見の変化と自他覚症状（上腹部痛や胸やけ）の改善により評価した。全114例のうち忍容性の解析に108例、有効性の解析には98例を使用した。副作用は11例（10.8%）で、重篤なものは高ビリルビン血症と肝性脳症が各1例であった。全般改善度では内視鏡的な改善率は90.9%、上腹部痛85.5%、胸焼け83.9%であった。また、肝疾患別では、肝硬変79.0%、慢性肝炎68.8%、その他の肝疾患で100%の改善率であった。本剤は、肝疾患を合併する上部消化管疾患の治療に対し、よい忍容性、有効性を示した。（㉔）

全般改善度（本剤10mgあるいは20mgを1日1回8週間投与）

	例数	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能
消化性病変別						
胃潰瘍	45例	36例 (80.0)	8例 (17.8)	0例	0例	1例 (2.2)
十二指腸潰瘍	17例	15例 (88.2)	2例 (11.8)	0例	0例	0例
吻合部潰瘍	2例	2例 (100.0)	0例	0例	0例	0例
逆流性食道炎	34例	27例 (79.4)	6例 (17.6)	0例	0例	1例 (2.9)
肝障害診断別						
肝硬変	62例	49例 (79.0)	12例 (19.4)	0例	0例	1例 (1.6)
慢性肝炎	16例	11例 (68.8)	4例 (25.0)	0例	0例	1例 (6.3)
その他	20例	20例 (100.0)	0例	0例	0例	0例
計	98例	80例 (81.6)	16例 (16.3)	0例	0例	2例 (2.0)

（　　）：%

④Zollinger−Ellison症候群の患者を対象とした調査

Zollinger−Ellison症候群10人を対象に、本剤1日1回10～20mgを1年以上経口投与し、有効性、安全性について評価した。本剤の総投与日数は、疾患の特性上、入退院を繰り返し休薬期間がある患者が多く、連日投与が確認できた患者は3例であった。本剤の総投与日数は1年未満が2例、1年以上2年未満が4例、2年以上が2例、3年以上が2例で、最長投与日数は1225日であった。本剤の投与開始前に上部消化管病変を確認した9例のうち、初回以降に内視鏡検査を施行した7例中、治癒を確認したのは5例であった。治癒を確認した5例は、いずれも本剤20mg／日投与であった。自他覚症状に対する本剤の効果として、投与前にみられた胸やけ、吐血・下血および腹部膨満感は完全に消失した。また、心窩部痛6例のうち4例は完全に消失した。有害事象は3例7件に発現したが、本剤との因果関係は否定された。以上の結果より、本剤は併発する自覚症状の改善を含む上部消化管病変に対する有効性が確認された。さらに本剤に起因する副作用は認められなかったことより、長期投与における安全性も確認された。本症候群患者に対して長期投与により消化管病変の改善を維持しつつ、血清ガストリン値を含む臨床検査を定期的に実施し、ガストリノーマの進展を把握していく病態の維持管理が重要であることが示唆された。（㉕）

⑤再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法に関する調査

パリエット錠10mgの製造販売後の適正使用情報を把握する目的で、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法に対し、製造販売後の使用実態下における安全性・有効性の検討を目的とした特定使用成績調査を実施した。全国の医療機関417施設で1538例が登録され、394施設より1468例の臨床成績を入手した。副作用は、1468例中92例107件に発現し、その頻度は6.38%であった。主な副作用は高ガストリン血症、血中ガストリン増加、血中アルカルフォスファターゼ増加、高脂血症、便秘、貧血、高尿酸血症、肝機能異常、γ−GTP増加であった。副作用発現症例率に有意差が認められた項目は、逆流性食道炎の合併症、治療開始前の内視鏡所見、逆流性食道炎の治療歴、アレルギー歴、併用薬剤の6項目であった。内視鏡所見による逆流性食道炎の非再発率は投与開始52週後で89.9%、104週後で74.7%であった。自他各症状として心窩部痛、胸痛、胸やけ、呑酸・逆流症状、嚥下困難、悪心・嘔吐は、投与開始後より改善がみられ、95%以上の無症状症例を示した。以上の結果より、パリエット錠10mgの安全性と有効性が明らかとなった。（㉖）

⑥NSAID潰瘍に関する調査

日本においてNSAID潰瘍にも関わらずNSAID投与を続けざるを得ない患者に対するラベプラゾールナトリウム併用の有効性と安全性を調査した。被験者は、内視鏡検査によって3mm以上のNSAID潰瘍が確認されたにも関わらずNSAID投与を続けなければならない患者103名である。内視鏡検査は、治療開始時、治療期間中、治療終了時（または、中断時）に実施した。潰瘍所見は、内視鏡で確認した最大径の潰瘍と崎田－三輪分類をベースに評価した。潰瘍は、内視鏡的に白苔がなくなったところで治癒とみなした。安全性評価は、ラベプラゾールナトリウム投与開始後に起こったすべての予期しない症状、副作用、臨床検査値異常、偶発症状を有害事象とみなした。有効性評価を行なった38名の内視鏡的な治癒率は71.1％（27例／38例）で、胃潰瘍患者の治癒率は71.4％（25例／35例）、十二指腸潰瘍の治癒率は66.7％（2例／3例）であった。副作用は安全性評価を行なった64名中3名に報告され、間質性肺炎1、皮膚瘙痒症1、白血球減少1であった。　（㉗）

⑦ヘリコバクター・ピロリ一次除菌療法不成功の胃・十二指腸潰瘍患者を対象に実施した特定使用成績調査で、二次除菌療法としてラベプラゾールナトリウム10mg、アモキシシリン水和物750mg及びメトロニダゾール250mgを1日2回7日間経口投与し、使用実態下におけるヘリコバクター・ピロリ除菌率、副作用の発現状況、安全性又は有効性に与える要因等について検討した。

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

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

ヘリコバクター・ピロリ除菌および副作用発現に影響を与える患者背景因子を検討するために部分集団解析を実施した結果、ヘリコバクター・ピロリ除菌・副作用発現ともに統計学的に有意差を与える因子は認められなかった　（㉑）

⑧低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制に関する調査

日常診療において血栓・塞栓形成の抑制等のために低用量アスピリンを継続投与中の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する患者に対し、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制のために本剤5mg又は10mgを長期併用投与した時の安全性及び有効性を検討した。

安全性解析対象症例1513例で副作用発現症例率は0.73％（11例/1513例）であった。発現した副作用の内訳は、便秘0.13％（2例/1513例）、咳嗽、腹部不快感、下痢、悪心、食道潰瘍、舌紅斑、皮膚炎、腎機能障害及び血管ステント狭窄が各0.07％（1例/1513例）であった。重篤な副作用は認めなかった。有効性解析対象症例1105例のうち内視鏡検査を実施した254例で潰瘍再発は6例認め、潰瘍再発症例率は2.36％（6例/254例）であった。投与52週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍のKaplan-Meier法を用いた累積再発率の推定値は3.50％（95％信頼区間：1.56，7.75）であり、上部消化管潰瘍出血は認めなかった。

1-3)製造販売後臨床試験

①胃潰瘍患者におけるパリエット錠10mg投与によるS_2期移行率の検討

20歳以上で内視鏡検査により活動期(A_1、A_2)の胃潰瘍と診断された患者を対象に本剤10mg／日を8週間投与した際のS_2期移行率についてH_2受容体拮抗剤を対照薬として比較するための多施設共同無作為化、非盲検、並行群間比較試験を実施した。登録された症例は193例で、本剤投与群83例、H_2受容体拮抗剤投与群88例が所定の8週間投与を完了した。内視鏡によるS_2移行率は本剤投与群では40.3％、H_2受容体拮抗剤投与群では27.6％と本剤投与群で高率であったが、有意差は認められなかった。全般改善度における改善率は本剤投与群では94.8％、H_2受容体拮抗剤投与群では82.9％であり両群とも良好な改善度を示し、本剤投与群は、H_2受容体拮抗剤投与群に比し有意(P＝0.022)に優れる結果であった。　（㉘）

投与終了時のS_2期移行率（主要評価項目）

潰瘍のステージ	活動期		治癒期		瘢痕期		計	S_2期移行率(%)	Fisher exact test
	A_1	A_2	H_1	H_2	S_1	S_2			
本剤投与群	0	0	1	4	41	31	77例	40.3	p=0.125
H_2受容体拮抗剤投与群	0	1	3	7	44	21	76例	27.6	

内視鏡所見採用症例

全般改善率（副次的評価項目）

全般改善度	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	計	全般改善率(%)	Fisher exact test
本剤投与群	73	4	0	0	0	77例	94.8	p=0.022
H_2受容体拮抗剤投与群	63	12	1	0	0	76例	82.9	

内視鏡所見採用症例

②胃・十二指腸潰瘍患者におけるパリエット錠10mg、20mg投与による自覚症状早期消失に及ぼす検討
高度な自覚症状(心窩部痛、胸やけ)を有し、内視鏡検査にて活動期(崎田、三輪分類でA_1およびA_2期)と診断された胃・十二指腸潰瘍患者を対象に本剤1日1回10mg、1日1回20mgを投与した際の症状別消失日数について検討した。有効性は、自覚症状(心窩部痛、胸やけ、悪心・嘔吐、腹部膨満感)の消失日数と内視鏡治癒率で評価した。登録された症例は212例で、本剤10mg投与群(109例)、20mg投与群(103例)に無作為に割り付けられた。本剤投与後の自覚症状消失日数の中央値は2.0～9.0日間に分布し、早期の自覚症状消失が得られた。症状別には、悪心・嘔吐が最も速く消失した(10mg投与群2.5日、20mg投与群2.0日)。胃潰瘍の内視鏡治癒率は、10mg投与群94.4%、20mg投与群97.3%、十二指腸潰瘍の内視鏡治癒率は、10mg投与群96.7%、20mg投与群100%であった。胃・十二指腸潰瘍に対して、本剤10mg、20mg投与はいずれにおいても早期かつ高率に自覚症状を消失させ、内視鏡治癒率においても高い治癒率を示すことが確認された。 (㉙)

内視鏡治癒率
胃潰瘍

潰瘍のステージ	活動期		治癒期		瘢痕期		計	内視鏡治癒率(%)		Fisher exact test
	A_1	A_2	H_1	H_2	S_1	S_2			95%信頼区間	
10mg群	0	0	1	1	26	8	36例	94.4	81.3～99.3	p=0.615
20mg群	0	0	0	1	28	8	37例	97.3	85.8～99.9	

十二指腸潰瘍

潰瘍のステージ	活動期		治癒期		瘢痕期		計	内視鏡治癒率(%)		Fisher exact test
	A_1	A_2	H_1	H_2	S_1	S_2			95%信頼区間	
10mg群	0	0	0	1	17	12	30例	96.7	82.8～99.9	p=1.000
20mg群	0	0	0	0	19	10	29例	100.0	88.1～ －	

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

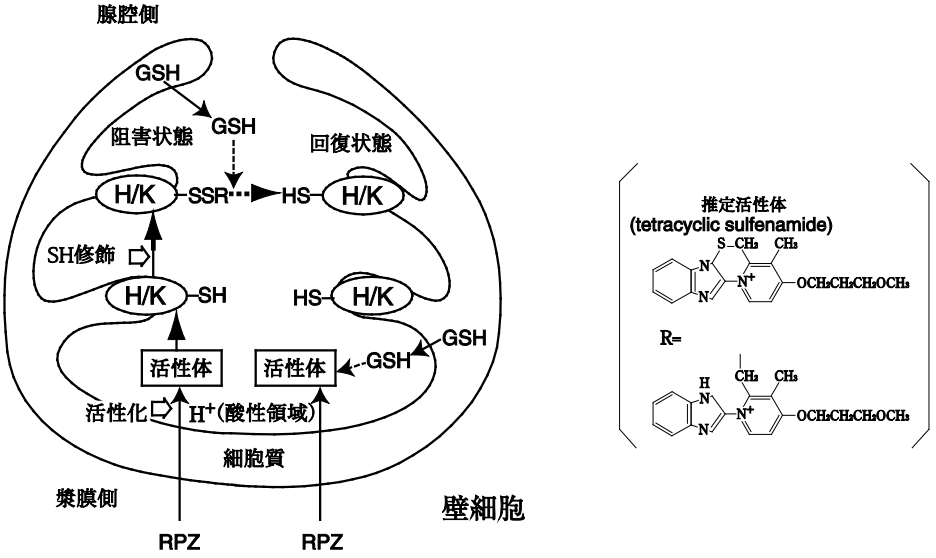
プロトンポンプインヒビター

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 胃酸分泌抑制作用の機序

本剤は、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。さらに阻害された酵素活性の回復には、主に作用部位からの薬物の消失あるいはグルタチオンによる活性体の消失が関与しているものと考えられる。その他、グルタチオンによって酵素活性が回復する可能性も推測される。



ラベプラゾールナトリウムによるH+、K+-ATPase阻害機序並びに
阻害された酵素活性の回復の機序

RPZ ：ラベプラゾールナトリウム、H／K：H+、K+-ATPase、
GSH：還元型グルタチオン

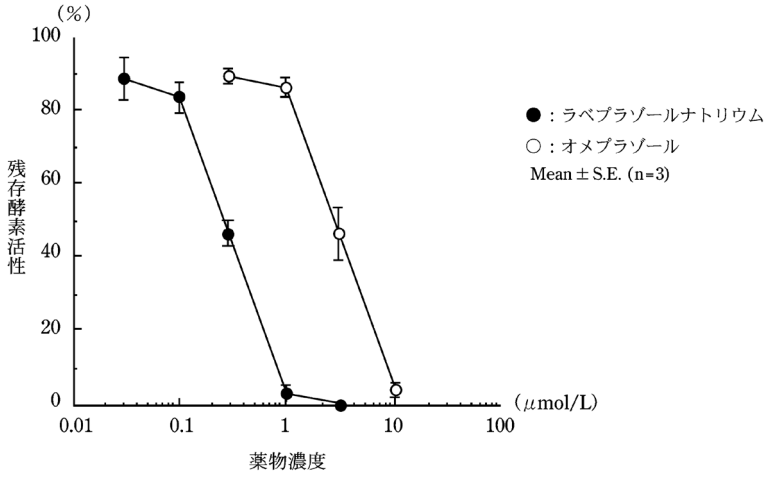
2) ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用の機序

アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びアモキシシリン水和物及びメトロニダゾールとの3剤併用療法におけるラベプラゾールナトリウムの役割は胃内pHを上昇させることにより、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの抗菌活性を高めることにあると考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) H^+、K^+-ATPase 阻害作用(*in vitro*)

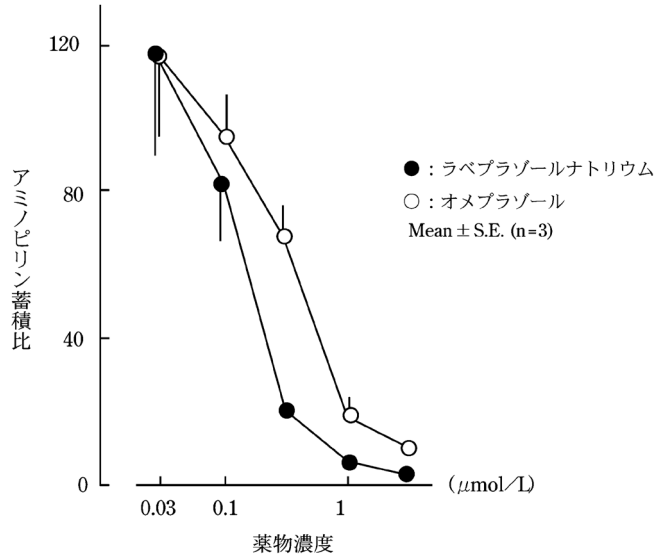
ブタ胃粘膜より調製したH^+、K^+-ATPaseに対し、強い阻害作用を示す。 (㉚㉛)



ラベプラゾールナトリウム及びオメプラゾールの濃度依存的
H^+、K^+-ATPase阻害作用

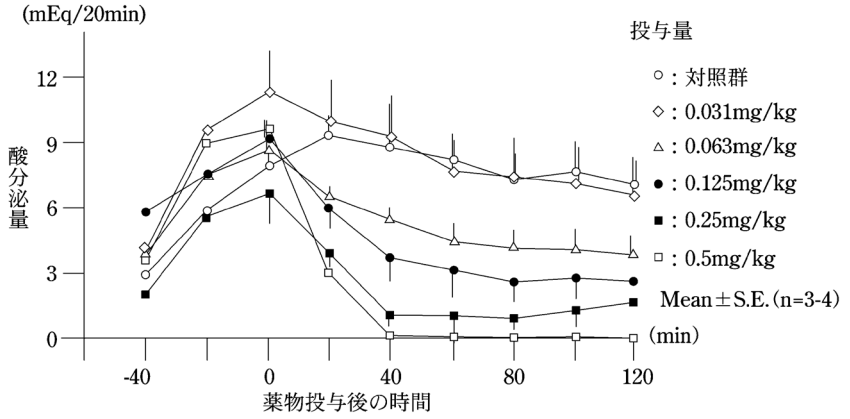
2) 胃酸分泌抑制作用

①ウサギ摘出胃腺標本においてジブチリルサイクリック AMP刺激による胃酸分泌を抑制する(*in vitro*)。 (㉜)



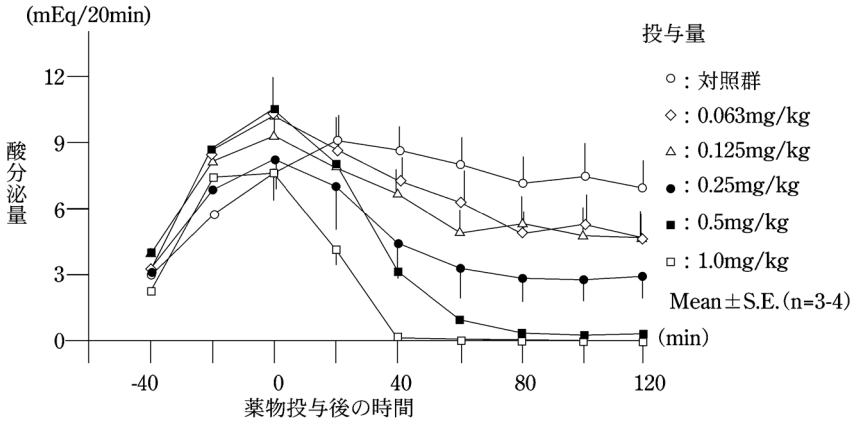
摘出ウサギ胃腺標本における［^{14}C］アミノピリン取り込みに対する
ラベプラゾールナトリウム及びオメプラゾールの阻害作用

②慢性胃瘻管装着犬におけるヒスタミン、ペンタガストリン刺激胃酸分泌、並びにラットにおける基礎胃酸分泌及びヒスタミン刺激胃酸分泌に対し強力な抑制作用を示す。（㉜㉝㉞）



慢性胃瘻管装着犬におけるヒスタミン刺激酸分泌に対する
ラベプラゾールナトリウムの抑制作用

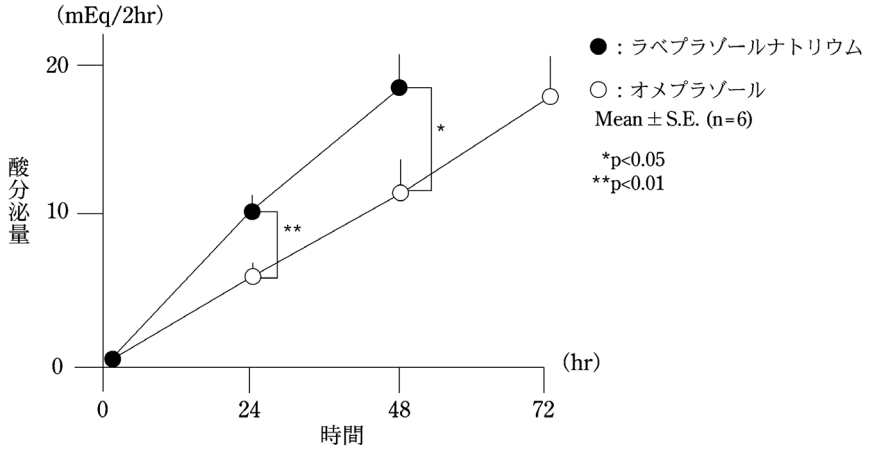
ラベプラゾールナトリウムは０分に十二指腸内に投与した。
ヒスタミンの持続静注はラベプラゾールナトリウムの投与１時間前に開始した。



慢性胃瘻管装着犬におけるヒスタミン刺激酸分泌に対する
オメプラゾールの抑制作用

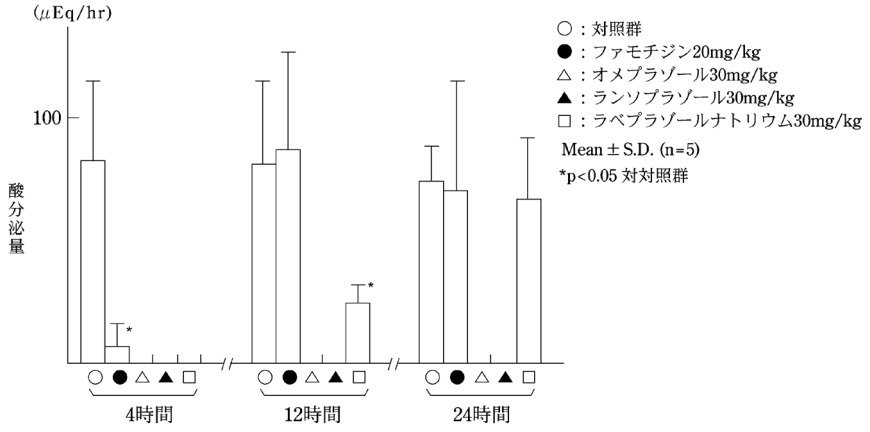
オメプラゾールは0分に十二指腸内に投与した。
ヒスタミンの持続静注はオメプラゾールの投与1時間前に開始した。

③イヌあるいはラットにおける胃酸分泌抑制作用の回復は、他のプロトンポンプ阻害剤に比較し速く、血中ガストリンの上昇は少ない。（㉜㉟）



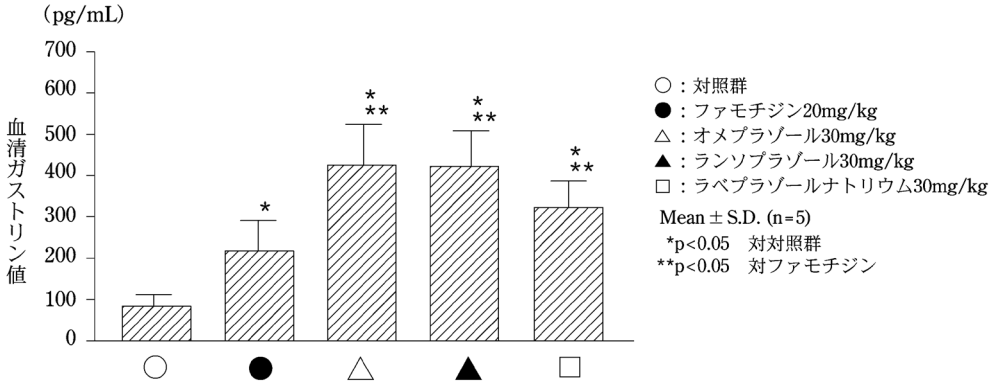
慢性胃瘻管装着犬にラベプラゾールナトリウム及びオメプラゾールを投与した後のペンタガストリン刺激酸分泌の回復性

薬剤は4mg／kgを十二指腸内に投与した。
投与前値の酸分泌量は15.6±1.2mEq／2hrであった。（n=35）



ラットにラベプラゾールナトリウム、オメプラゾール、ランソプラゾール及びファモチジンを投与した後の胃酸分泌の回復性

薬剤は1回(ファモチジンのみ12時間後に再投与)皮下投与した。

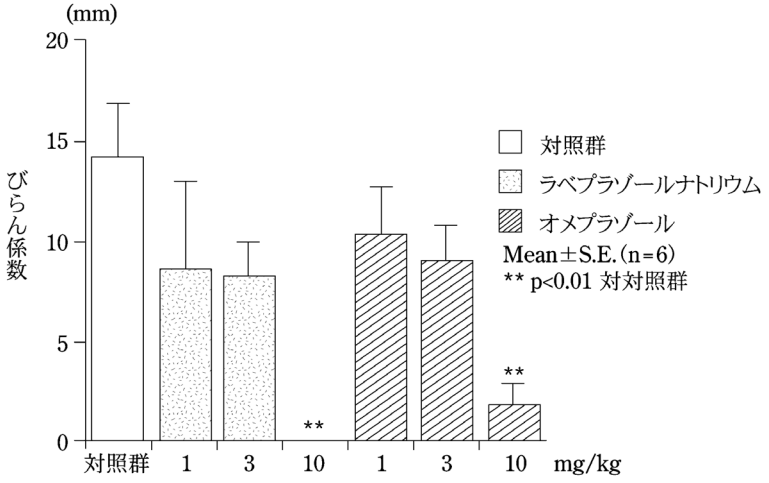


ラットにラベプラゾールナトリウム、オメプラゾール、ランソプラゾール及びファモチジンを14日間反復投与した後の血清ガストリン値の変化

ファモチジンは1日2回、他の薬剤は1日1回皮下投与した

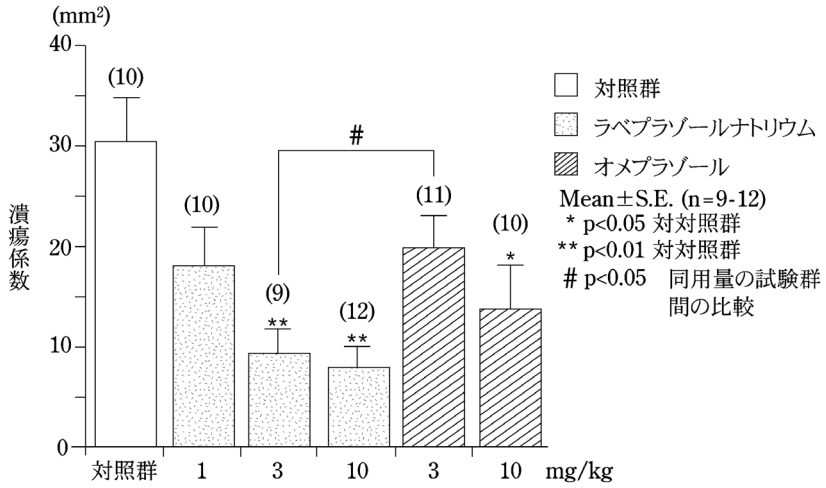
3）抗潰瘍作用

ラットを用いた各種実験潰瘍あるいは実験胃粘膜病変(寒冷拘束ストレス、水浸拘束ストレス、幽門結紮、システアミン、塩酸-エタノール及びアスピリン)に対し、強い抗潰瘍作用あるいは胃粘膜病変改善作用を示す。 (㉝㊱㊸)



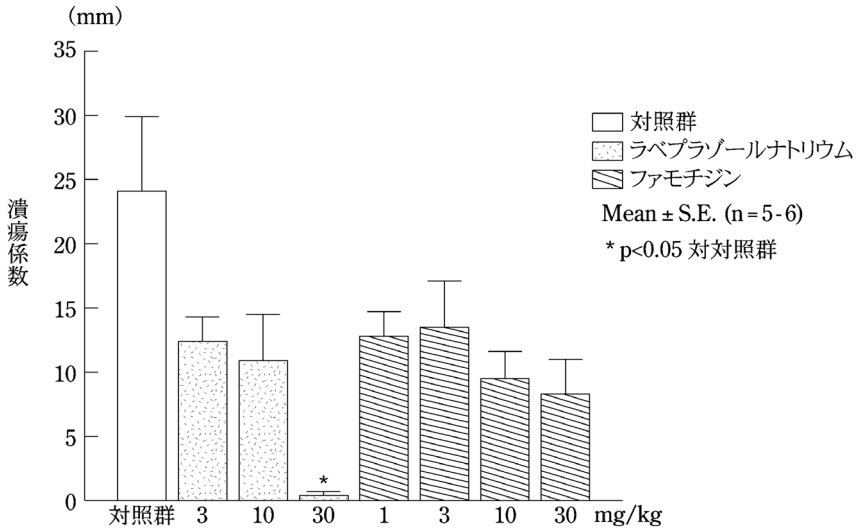
ラットにおける寒冷拘束ストレス潰瘍に対する
ラベプラゾールナトリウム及びオメプラゾールの抑制作用

薬剤はストレス負荷10分前に経口投与した。



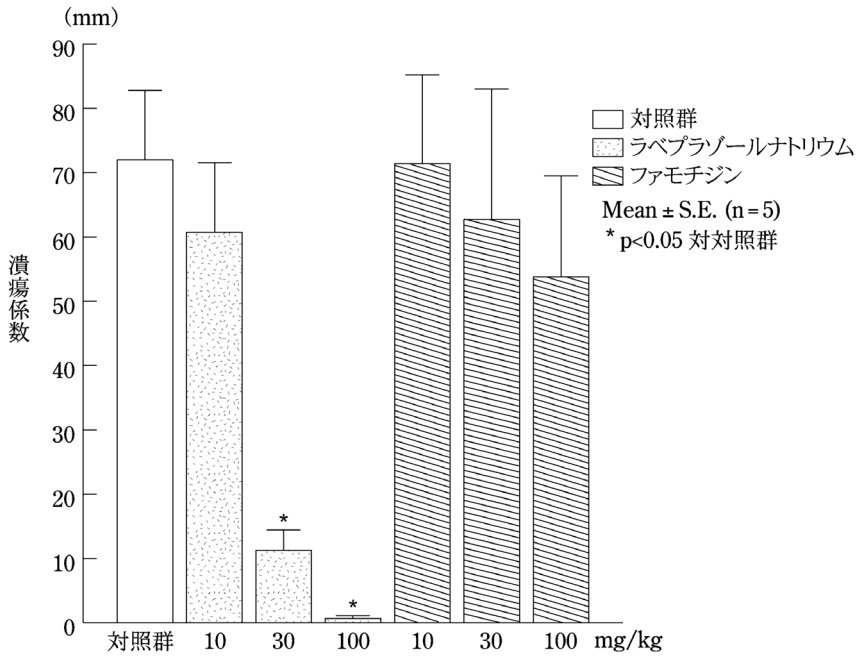
ラットにおけるシステアミン誘発十二指腸潰瘍に対する
ラベプラゾールナトリウム及びオメプラゾールの抑制作用

薬剤はシステアミンを投与する10分前に皮下投与した。



ラットにおける水浸拘束ストレス潰瘍に対するラベプラゾールナトリウム及びファモチジンの効果

薬剤はストレス負荷30分前に経口投与した。

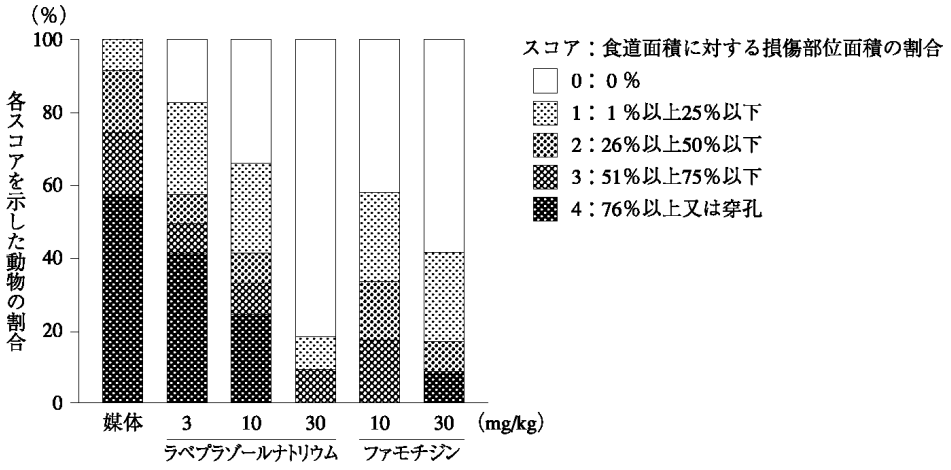


ラットにおける塩酸-エタノール誘発胃粘膜障害に対するラベプラゾールナトリウム及びファモチジンの抑制作用

薬剤は塩酸-エタノール投与30分前に経口投与した。

4）逆流性食道炎に対する作用

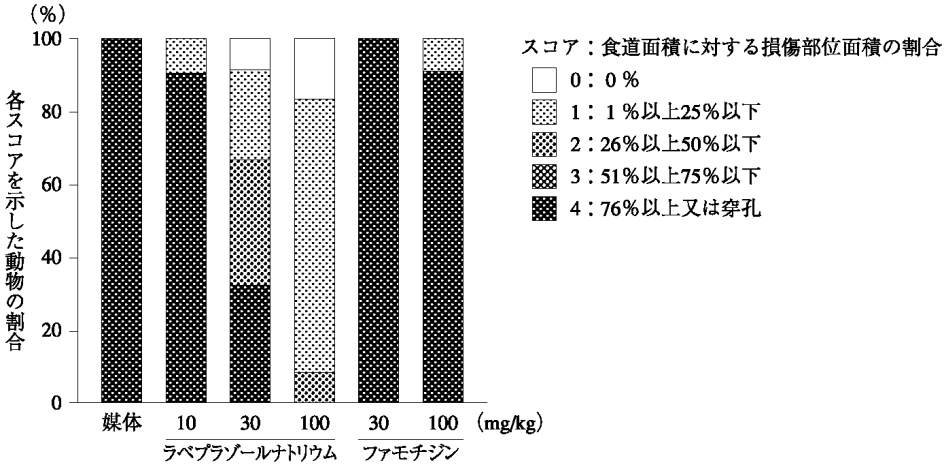
ラットの逆流性食道炎モデル(前胃－幽門結紮ラット)に対し、ラベプラゾールナトリウムは用量依存的に発生を抑制した。 (37)



ラットにおける逆流性食道炎に対するラベプラゾールナトリウム及びファモチジンの作用－5時間法モデル－

ラットの前胃と腺胃の境界部及び幽門部と十二指腸の境界部を結紮した後、検体あるいは媒体を十二指腸内に投与し、5時間後に胃と食道を摘出した。食道の全面積及び損傷部位の面積を測定し、食道の全面積に対する損傷部位の面積の割合を計算し、Inatomiら*)の基準に基づいて5段階に分類し、0から4のスコアを付けた。各群の例数はラベプラゾールナトリウム30mg／kg群のみ11例、他の群はいずれも12例。

＊：p＜0.05(対照との比較、Dunnett型の多重比較検定)



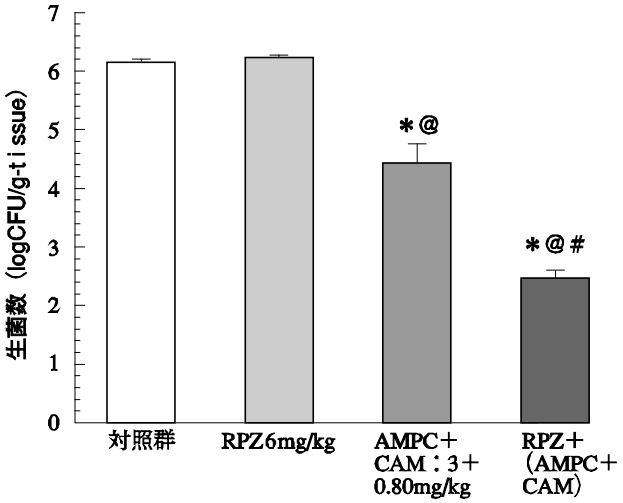
ラットにおける逆流性食道炎に対するラベプラゾールナトリウム及びファモチジンの作用－10時間法モデル－

ラットの前胃と腺胃の境界部及び幽門部と十二指腸の境界部を結紮した後、検体あるいは媒体を十二指腸内に投与し、10時間後に胃と食道を摘出した。食道の全面積及び損傷部位の面積を測定し、食道の全面積に対する損傷部位の面積の割合を計算し、Inatomiら*)の基準に基づいて5段階に分類し、0から4のスコアを付けた。各群の例数は12例。

＊：p＜0.05(対照との比較、Dunnett型の多重比較検定)

5）ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用[注)]

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

注：『パリエット錠5mg、パリエット錠10mg』

4．効能又は効果（抜粋）

○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

6）ヒトでの臨床薬理試験

1. 24時間連続胃内pHモニタリング

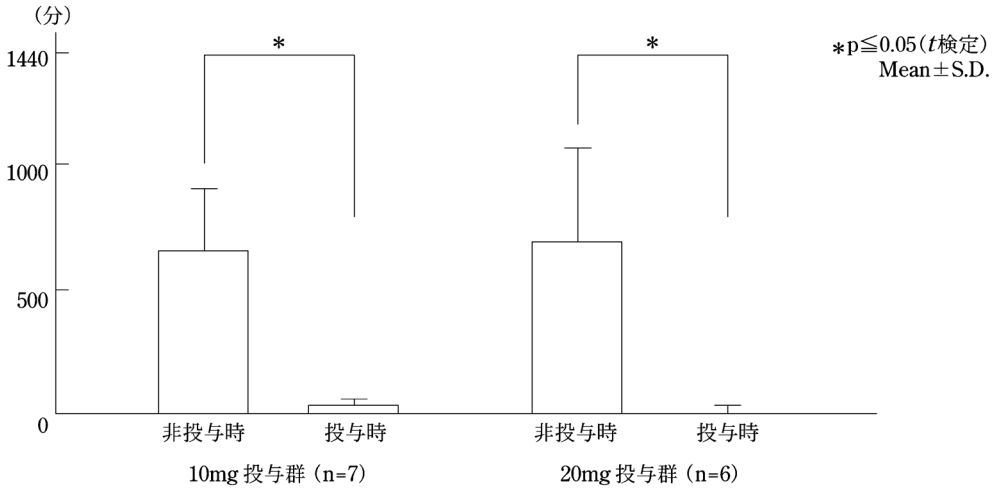
胃潰瘍患者13例にパリエット錠1日1回10mg（7例）又は20mg（6例）を投与し、24時間連続胃内pHモニタリングにより胃内pH3又はpH4未満を示す時間の総和（pH＜3 holding time又はpH＜4 holding time）を算出し、各pHでの抑制率[注)]を求めた。

24時間でのpH＜3 holding time、pH＜4 holding timeは両投与群ともにパリエット投与により有意に減少した。

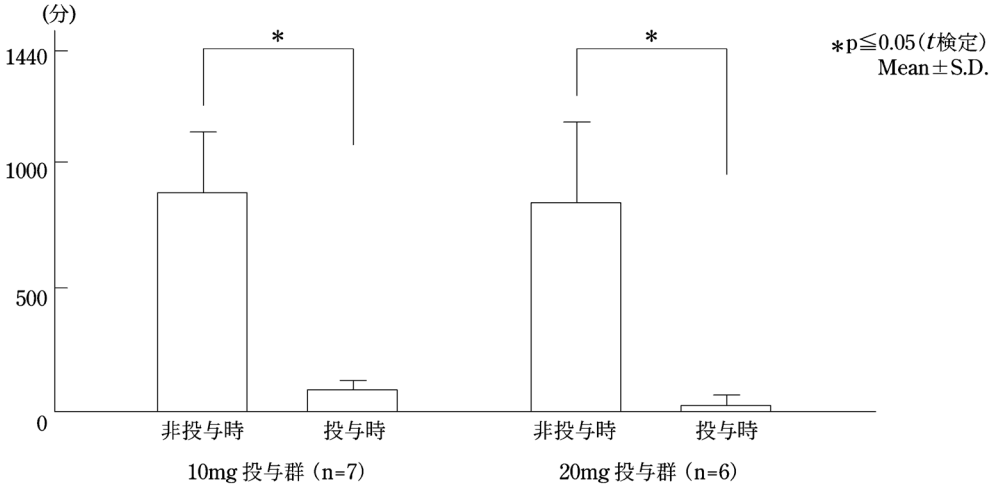
また、各pHでの24時間の抑制率（平均値）は、pH＜3で10mg投与群が94.8%、20mg投与群が98.8%、pH＜4で10mg投与群が90.8%、20mg投与群が97.1%であった。なお、本試験において副作用は認められなかった。（③）

注）抑制率（%）$= \left(1 - \frac{\text{薬剤投与時のholding time}}{\text{薬剤非投与時のholding time}}\right) \times 100$

pH＜3 holding time（24時間の中でpH3未満を示す時間の総和）



pH＜4 holding time（24時間の中でpH4未満を示す時間の総和）

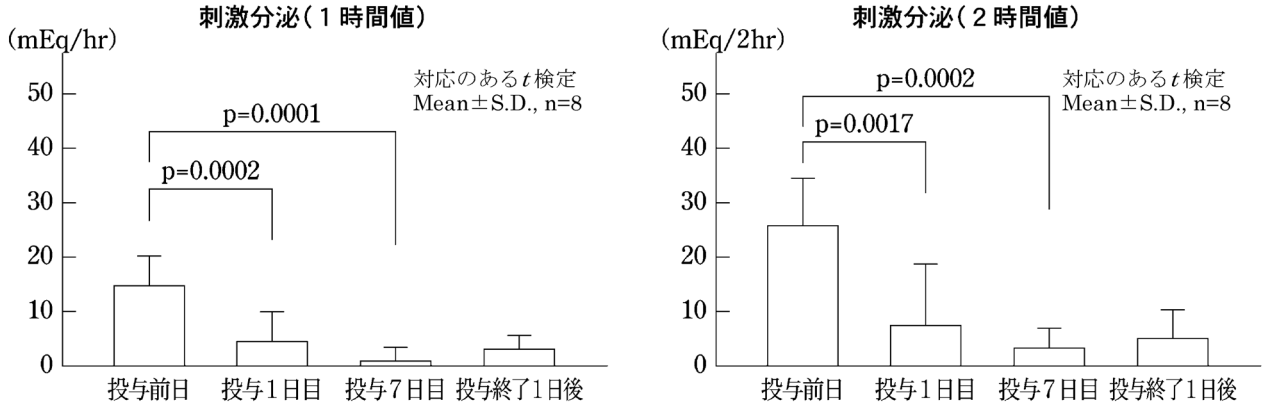


2. 胃酸分泌抑制作用

1)パリエット錠10mg投与による胃酸分泌抑制作用

健康成人男性8例を対象に胃液検査を実施して、パリエット錠10mg 1日1回朝食後7日間連続投与によるテトラガストリン刺激酸分泌量の変化を検討した。その結果、刺激分泌における酸分泌量の1時間値及び2時間値はともに、パリエット投与1日目、投与7日目のいずれにおいても投与前日と比較して有意に低下した。なお、本試験において副作用は認められなかった。 (㊽)

刺激分泌における酸分泌量



刺激分泌における酸分泌量の減少率[注)](%)

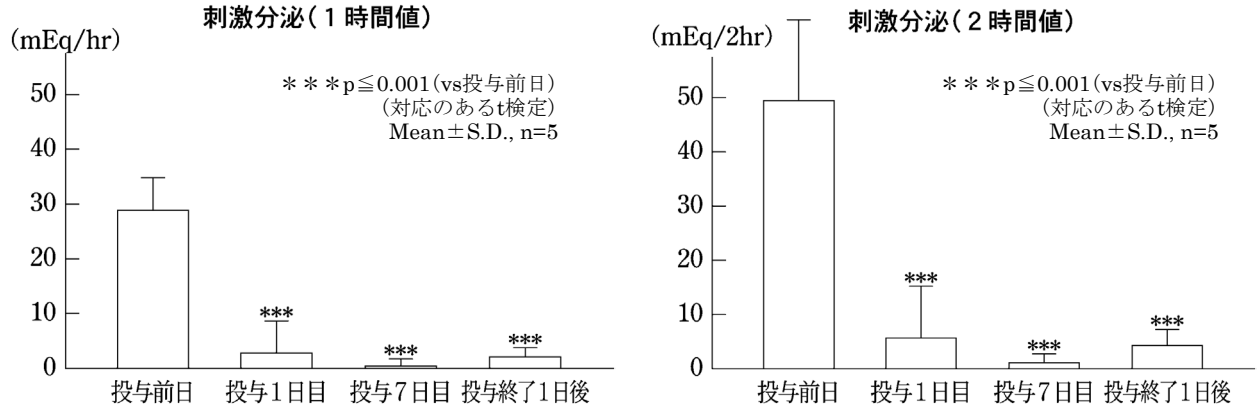
		投与1日目	投与7日目	投与終了1日後
酸分泌量	刺激分泌1時間値	75.5±26.9	95.8±7.7	83.2±17.3
	刺激分泌2時間値	71.6±31.9	90.4±17.4	76.5±17.4

注)投与前日を基準とした減少率 (Mean±S.D., n=8)

2)パリエット錠20mg投与による胃酸分泌抑制作用

健康成人男性5例を対象に胃液検査を実施して、パリエット錠20mg 1日1回朝食後7日間連続投与によるアモガストリン刺激酸分泌量の変化を検討した。その結果、刺激分泌における酸分泌量の1時間値及び2時間値はともに、パリエット投与1日目、投与7日目、投与終了1日後のいずれにおいても投与前日と比較して有意に低下した。なお、本試験において副作用は認められなかった。 (㊴)

刺激分泌における酸分泌量



刺激分泌における酸分泌量の減少率[注)] (%)

		投与1日目	投与7日目	投与終了1日後
酸分泌量	刺激分泌1時間値	88.7±14.5	99.0±1.6	88.6±3.1
	刺激分泌2時間値	88.1±13.8	98.6±1.3	89.1±3.3

注)投与前日を基準とした減少率 (Mean±S.D., n=5)

3. 24時間胃内pHモニタリング

1)パリエット錠5mg、10mg、20mg投与によるpHモニタリング

ヘリコバクター・ピロリ陰性の健康成人男子24例を対象として、ラベプラゾールナトリウム5mg、10mg、20mgを1日1回5日間反復経口投与した際の薬力学的効果をクロスオーバー法にて検討した。

投与前及び投与後5日目における24時間中に胃内pH4以上を示す時間の割合（pH4 Holding time）は、EM※、PM※いずれにおいても投与後に上昇が認められ、その上昇の程度は用量依存的であった（次頁の表）。 (㊾)

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

homo EM（extensive metabolizer）：CYP2C19*1/*1

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

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

(EMとの表記はhomo EMとhetero EMをまとめて表記する場合とする)

<EM>			
投与量	5mg (n=16)	10mg (n=16)	20mg (n=16)
投与前	12.57 ± 7.55 (2.3 – 30.2)		
投与後[a)]	45.63±19.17 (16.9−81.3)	57.81±12.93 (31.9−85.4)	61.36±9.72 (46.0−78.9)
変化量[b)]	33.06±16.69 (4.5−63.3)	45.24±10.73 (28.6−63.9)	48.79±10.50 (16.8−59.4)
<PM>			
投与量	5mg (n=8)	10mg (n=8)	20mg (n=8)
投与前	9.91 ± 8.50 (2.7 – 26.7)		
投与後[a)]	62.51±14.79 (45.5−86.4)	71.83±14.64 (53.5−97.6)	75.74±20.62 (30.3−97.9)
変化量[b)]	52.60±10.74 (41.7−73.6)	61.91±11.36 (48.4−81.3)	65.83±17.55 (27.6−81.3)

Mean±S.D. （最小値−最大値）

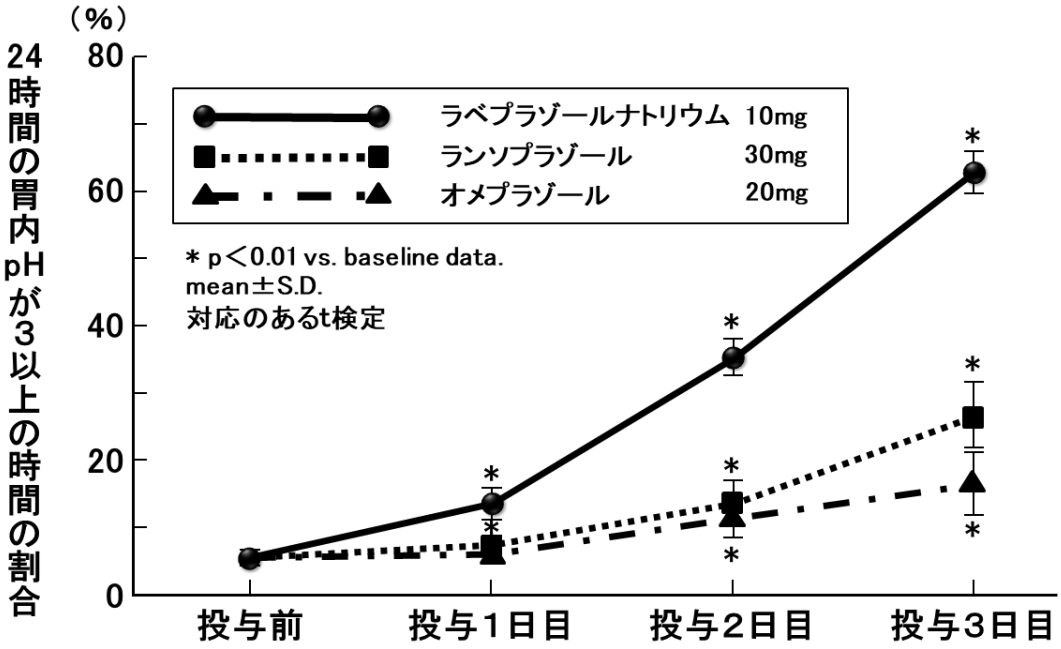
a)投与5日目

b)各評価時期の測定値−I期治験薬投与前の測定値

2) CYP2C19遺伝子多型EMにおけるプロトンポンプインヒビター投与によるpHモニタリング

ヘリコバクター・ピロリ陰性の健康成人男性8例（CYP2C19遺伝子多型EM）を対象として、ラベプラゾールナトリウム10mg、ランソプラゾール30mg、オメプラゾール20mgを1日1回3日間経口投与した際の薬力学的効果を無作為にクロスオーバー法にて検討した。

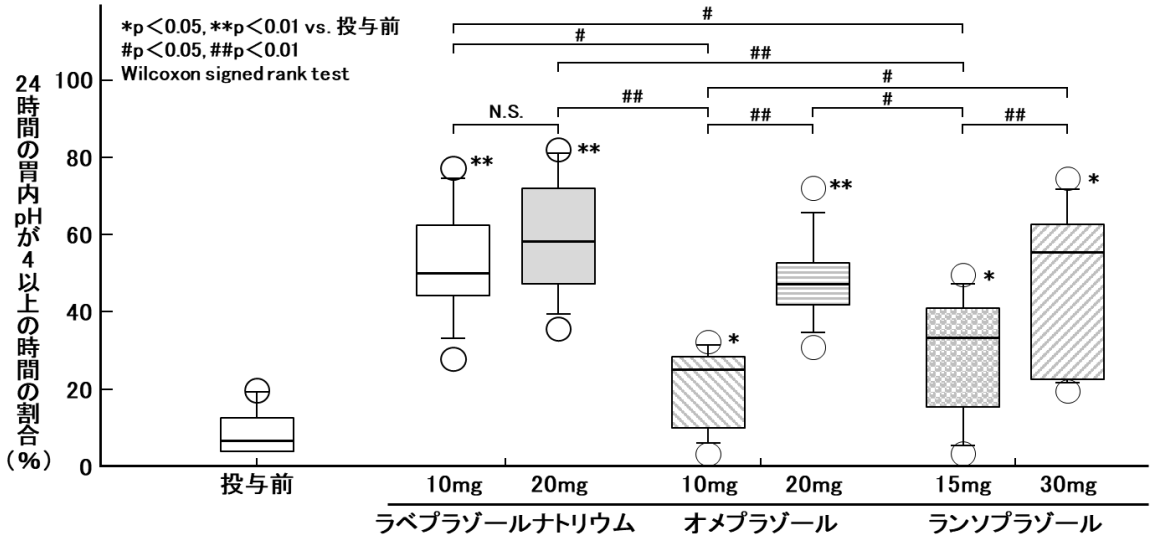
ラベプラゾールナトリウムの投与前及び投与1日目・2日目・3日目における24時間中に胃内pH3以上を示す時間の割合（pH3 Holding time）は、投与前に比べ投与1日目から有意な上昇が認められた。 （66）



3) CYP2C19遺伝子多型homoEMにおけるプロトンポンプインヒビター投与によるpHモニタリング

ヘリコバクター・ピロリ陰性の健康成人男性9名（CYP2C19遺伝子多型homoEM）を対象に、ラベプラゾールナトリウム、オメプラゾール、ランソプラゾールそれぞれの2用量を無作為

にクロスオーバー法にて1日1回投与し、7日目に胃内pHモニタリング検査を実施した。
その結果、投与７日目における24時間中に胃内pH4以上を示す時間の割合（pH4 Holding time）は、ラベプラゾールナトリウム10mg、20mg投与ともに投与前より有意に高い値を示した。
また、ラベプラゾールナトリウム10mg投与はオメプラゾール10mg投与、ランソプラゾール15mg投与に比べ有意に高い値を示した。（67）



（3）作用発現時間・持続時間

「Ⅵ.-2.-(2)-6)-1．24時間連続胃内pHモニタリング」の項参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

ラベプラゾールナトリウムの胃酸分泌抑制作用は血中濃度には相関しないため、この項目には該当しない。

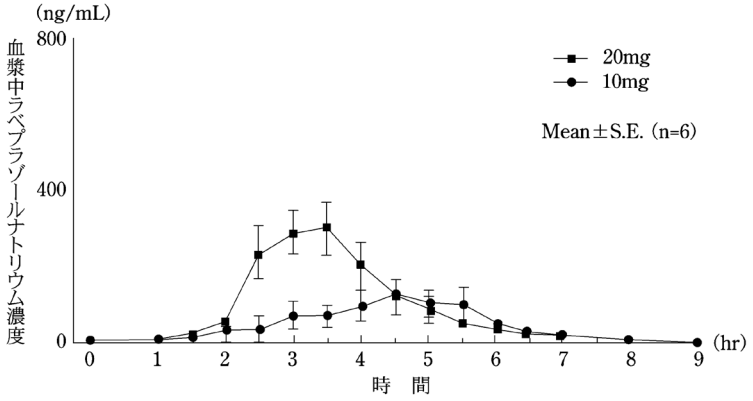
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) ラベプラゾールナトリウム単剤投与

健康成人男子を対象とした単回投与試験及び反復投与試験における血中濃度を以下に示す。
なお、いずれの検討においても吸収に個体差が認められた。

①単回投与試験

健康成人男子6名にラベプラゾールナトリウムとして1回10mg及び20mgを絶食下経口投与した場合の血漿中濃度の時間的推移は下図のとおりである。血漿中ラベプラゾールナトリウム濃度は、それぞれ投与後3.8時間及び3.1時間でピークに達し、C_{max}及びAUCは投与量に依存して増加した。(⑬)



単回投与した時の血漿中ラベプラゾールナトリウム濃度

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

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

(Mean±S.E., n=6)

②反復投与試験

健康成人男子6名にラベプラゾールナトリウムとして20mgを1日1回7日間反復経口投与(絶食下投与)した試験において、初回投与後と最終回投与後の血漿中ラベプラゾールナトリウム濃度推移を比較したところ、反復投与による蓄積性は認められなかった。(⑬)

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

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

(Mean±S.E., n=6)

③日本人健康成人男性（*Helicobacter pylori［H. pylori］*陰性）を対象として、ラベプラゾールナトリウム5、10、20、40[注)] mgを1日1回5日間反復経口投与した際の薬物動態を4剤4期クロスオーバー法にて検討した。肝代謝酵素チトクロームP450 2C19遺伝子型（EM：extensive metabolizer、PM：poor metabolizer）別の投与第1日目及び第5日目の薬物動態パラメータは次のとおりであった。(59)

表1　投与第1日目のラベプラゾールナトリウムの薬物動態パラメータ

<EM>				
薬物動態パラメータ	5mg (n＝16)	10mg (n＝16)	20mg (n＝16)	40mg[注)] (n＝16)
C_{max}（ng/mL）	137.7±55.7	253.6±120.2	520.0±267.7	1007.6±513.1
$AUC_{(0\text{-}t)}$（ng･hr/mL）	215.5±88.4	429.7±209.4	866.9±385.6	1807.2±949.2
t_{max}（hr）	4.0（2.0－8.0）	4.0（1.5－8.0）	4.0（3.0－8.0）	4.5（2.5－6.0）
$t_{1/2}$（hr）	1.5±0.5 a)	1.7±0.8 a)	2.1±1.2 a)	2.1±1.1
CL/F（L/hr）	28.2±13.2 a)	26.7±11.9 a)	26.8±13.7 a)	27.2±12.7
Vz/F（L）	54.9±15.3 a)	60.0±34.8 a)	72.8±51.6 a)	70.5±26.1
<PM>				
薬物動態パラメータ	5mg (n＝8)	10mg (n＝8)	20mg (n＝8)	40mg[注)] (n＝8)
C_{max}（ng/mL）	185.1±79.0	434.7±98.5	891.9±210.8	1574.2±596.6
$AUC_{(0\text{-}t)}$（ng･hr/mL）	455.0±137.7	1029.6±293.9	2112.9±628.8	4002.3±1216.0
t_{max}（hr）	2.3（2.0－5.5）	3.3（1.5－4.5）	3.0（2.0－5.0）	3.0（2.5－5.5）
$t_{1/2}$（hr）	3.8±1.8	3.6±0.3	3.5±0.4	3.6±0.4
CL/F（L/hr）	11.7±3.7	10.4±3.0	10.2±3.0	10.8±3.3
Vz/F（L）	60.6±30.6	54.2±16.8	51.0±13.0	54.4±13.9

値はMean±S.D. を示す。ただし、t_{max}は中央値（最小値－最大値）を示す。

a）n＝15：最終消失相を評価するために十分なポイント数がなかった被験者については，λz関連パラメータを算出しなかった。

表2　投与第5日目のラベプラゾールナトリウムの薬物動態パラメータ

<EM>				
薬物動態パラメータ	5mg (n＝16)	10mg (n＝16)	20mg (n＝16)	40mg[注)] (n＝16)
Cmax（ng/mL）	146.0±56.4	382.8±82.9	654.1±348.4	1018.5±516.9
$AUC_{(0\text{-}t)}$（ng･hr/mL）	235.7±97.1	539.1±199.6	993.7±476.9	1929.6±884.1
t_{max}（hr）	3.0（2.0－4.5）	3.3（2.0－5.0）	4.0（2.5－8.0）	4.3（2.0－6.0）
$t_{1/2}$（hr）	1.8±0.9	1.5±0.4	2.3±1.4	2.7±1.0 a
<PM>				
薬物動態パラメータ	5mg (n＝8)	10mg (n＝8)	20mg (n＝8)	40mg[注)] (n＝8)
C_{max}（ng/mL）	251.9±55.1	508.5±63.8	821.9±231.7	1986.5±439.1
$AUC_{(0\text{-}t)}$（ng･hr/mL）	584.6±137.1	1230.4±200.0	2330.6±662.9	4627.9±1296.0
t_{max}（hr）	2.5（1.5－5.5）	2.8（2.0－4.5）	3.3（3.0－6.0）	4.3（2.5－6.0）
$t_{1/2}$（hr）	4.2±0.5	3.8±0.3	3.7±0.3	3.6±0.4

値はMean±S.D. を示す。ただし、t_{max}は中央値（最小値－最大値）を示す。

a：n＝15：最終消失相を評価するために十分なポイント数がなかった被験者については、λz関連パラメータを算出しなかった。

※肝代謝酵素チトクロームP450 2C19（CYP２C19）表現型は、下記遺伝子型より分類される。
EM（extensive metabolizer）：CYP2C19*1／*1、CYP2C19*1／*2又はCYP2C19*1／*3
PM（poor metabolizer）：CYP2C19*2／*2、CYP2C19*2／*3又はCYP2C19*3／*3

注）40mg 1日1回投与は承認外用量である

2）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った。

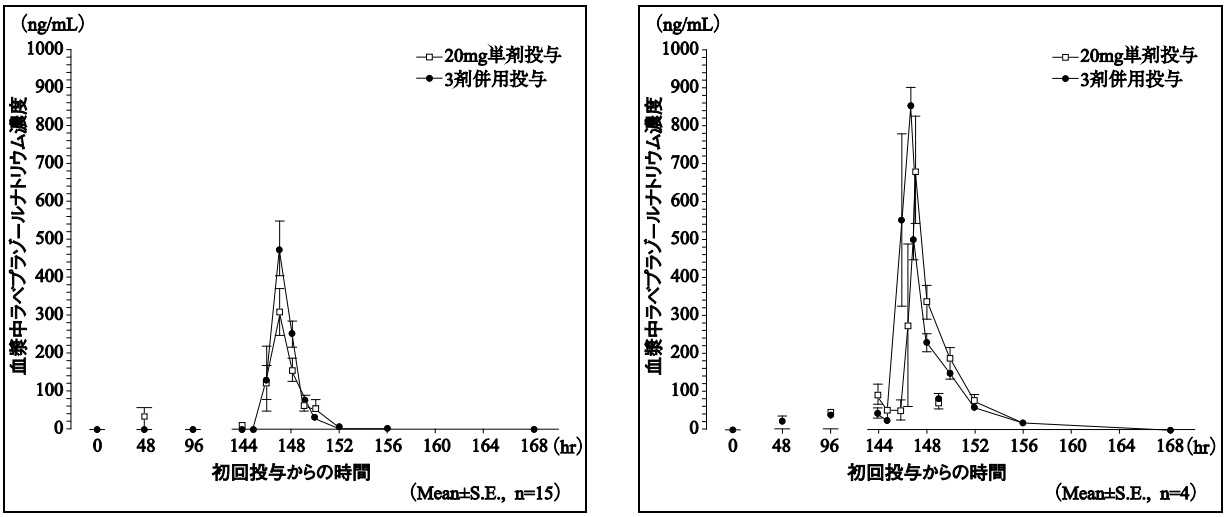
注）承認用法及び用量と異なる（「V.-3. 用法及び用量」の項参照）。

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

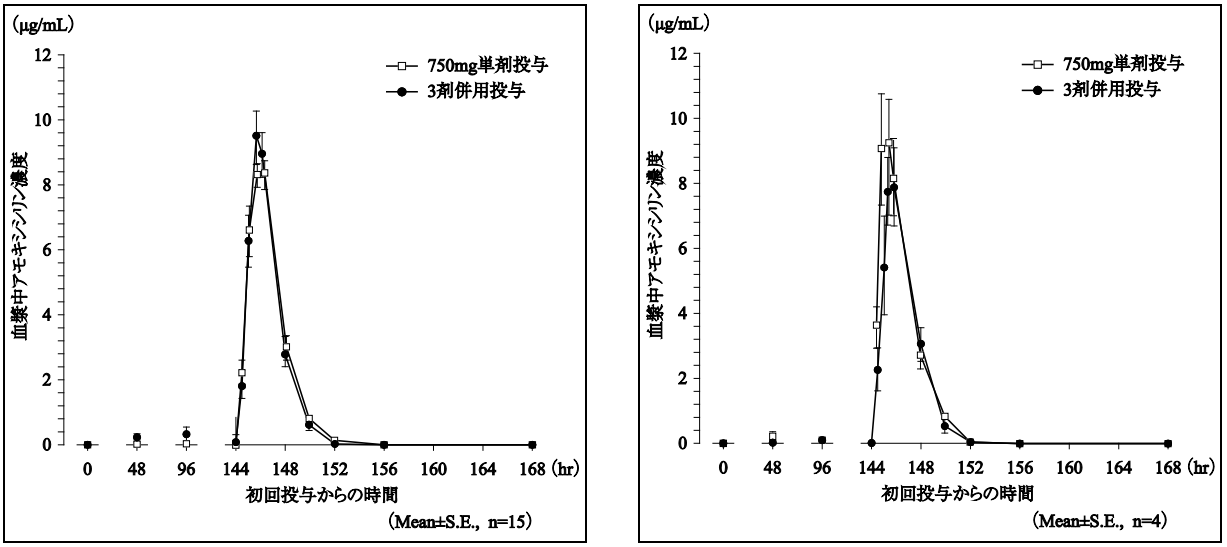
健康成人男子における3剤併用反復投与時の血漿中アモキシシリン水和物の薬物動態パラメータ

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）

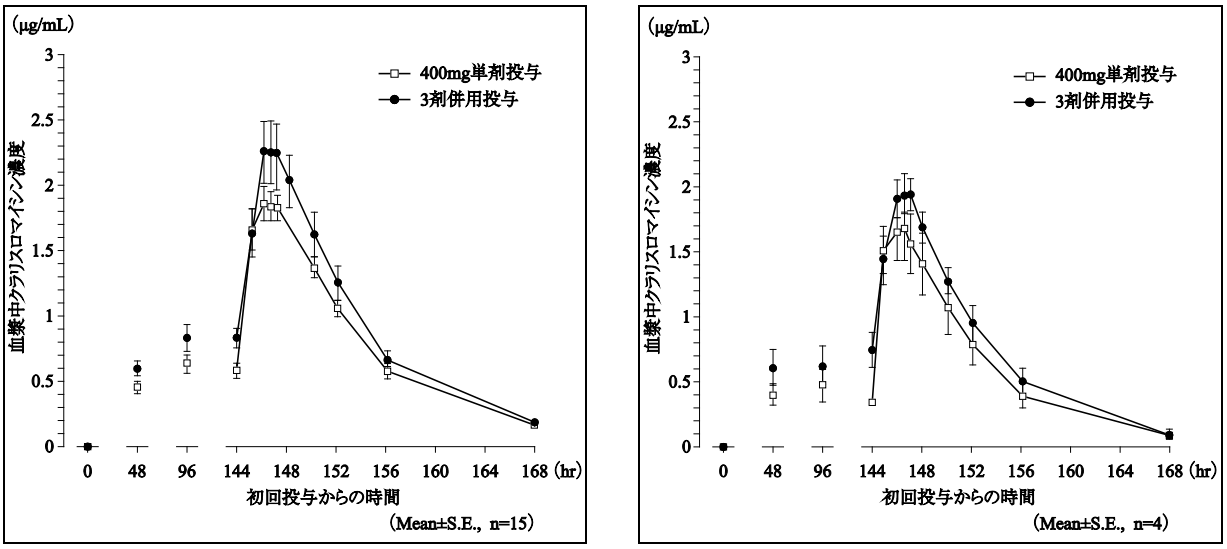
③クラリスロマイシン

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)	$AUC_{0\text{-}12}$ (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)



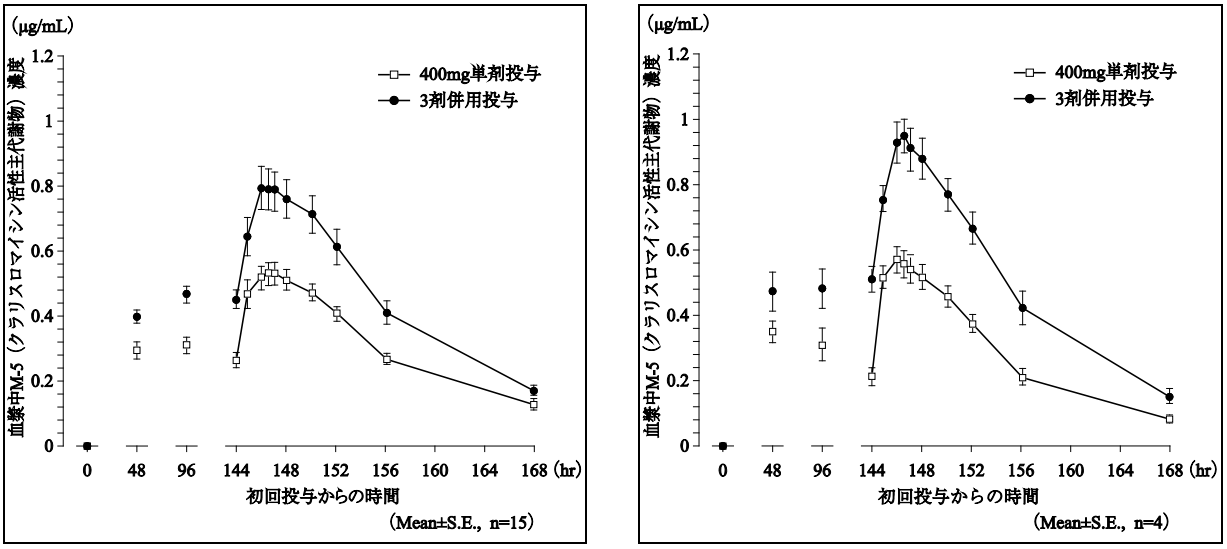
健康成人男子にクラリスロマイシンを単剤投与又は3剤併用投与した時の
クラリスロマイシンの平均血漿中濃度推移（左：EM、右：PM）

④M-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)	$AUC_{0\text{-}12}$ (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
活性主代謝物M-5の平均血漿中濃度推移（左：EM、右：PM）

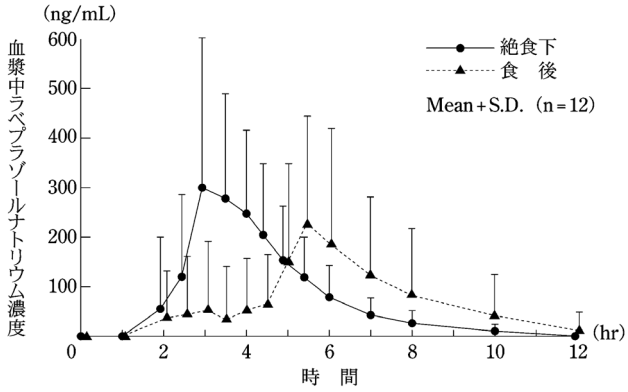
(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事効果試験

健康成人男子12名にラベプラゾールナトリウムとして1回20mgを絶食下あるいは食後に投与した場合の血漿中濃度の時間的推移を下図に示す。食後投与では、絶食下投与に比しt_{max}は1.7時間遅延し、吸収に個体差が認められたが、C_{max}及びAUCにおいて差は認められなかった。 (41)



ラベプラゾールナトリウム20mgの摂食下及び絶食下投与時の血漿中濃度

食事効果試験時の薬物動態パラメータ

投与条件	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
絶食下	437±237	3.6±0.9	937±617	1.49±0.68
食 後	453±138	5.3±1.4	901±544	1.07±0.47

2) 併用薬の影響

16.7 薬物相互作用

類薬（オメプラゾール）で肝代謝酵素チトクロームP450 2C19（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）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。また、類薬（ランソプラゾール）で肝代謝酵素チトクロームP450 1A2（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。 (44)(65)

「Ⅶ－6.(2)①相互作用、 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

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

0.814hr^{-1}(10mg単回経口投与時)

(4) クリアランス

6.46mL／min／kg(10mg単回経口投与時) (㊶)

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ

〈参考〉外国人のデータ

51.8% (㊷)

(2) 吸収部位

十二指腸を含む腸管部(ラット)

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

「Ⅶ.-5.(5) その他の組織への移行性」の項参照

(2) 血液－胎盤関門通過性

〈参考〉

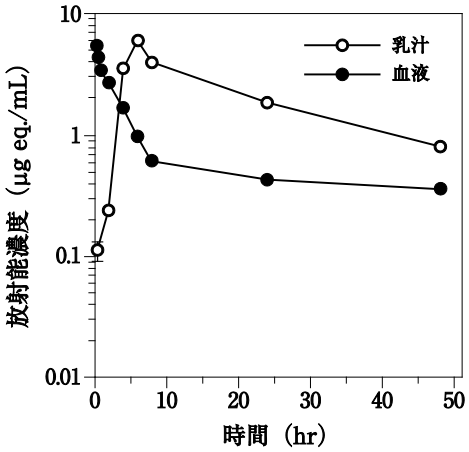
妊娠12日目及び19日目のラットに^{14}C-ラベプラゾールナトリウムを絶食下経口投与(20mg／kg)したときの放射能の胎児移行について検討した。妊娠12日目及び19日目における母動物組織中濃度は、投与後15分及び2時間で消化管を除いて肝、腎で高く、投与後24時間では甲状腺の濃度が高かった。

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。

(3) 乳汁への移行性

〈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Mean±S.D.を示す。

(4) 髄液への移行性

「Ⅶ.-5.(5)　その他の組織への移行性」の項参照

(5) その他の組織への移行性

〈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。

(6) 血漿蛋白結合率

94.8%～97.5%(平均値96.3%) (㊶)

6. 代謝

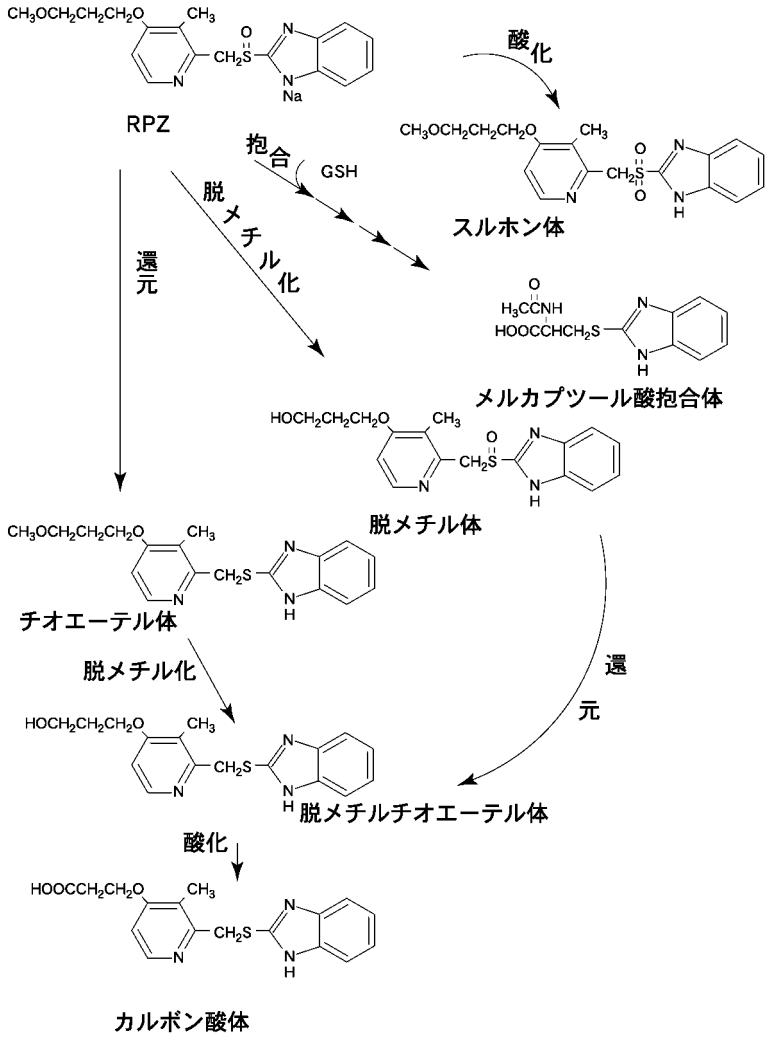
16.4 代謝

健康成人男子に10mg、20mgを経口投与した時の血漿中の代謝物は、主に非酵素的な還元反応により生成したチオエーテル体であった。その他に肝代謝酵素チトクロームP450 2C19（CYP2C19）が関与する脱メチル化反応により生成した脱メチル体、3A4（CYP3A4）が関与するスルホン化反応により生成したスルホン体が認められた。［10. 参照］ （㊶㊸㊺）

(1) 代謝部位及び代謝経路

〈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。



(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

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。（㊵㊸㊹㊺）

②胃酸分泌抑制作用に与えるCYP2C19 genotypeの影響の検討

本剤投与時の胃内pHと血清ガストリン値を測定し、CYP2C19遺伝子多型の薬物動態学的影響を調べた。対象は事前にCYP2C19遺伝子多型を調べた18名の健康成人。18名を6名ずつ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名の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。（㊻）

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

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。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

16.5 排泄

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。（㊸）

(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。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 高齢者における薬物動態(外国人データ)

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。 (㊵)

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。 (㊵)

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。（㊵）

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

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

『パリエット錠5mg、パリエット錠10mg、パリエット錠20mg』

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 リルピビリン塩酸塩を投与中の患者［10.1 参照］

（解説）

（1）本剤に対し、ショック、湿疹、瘙痒等の過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、より重篤な過敏症の発現につながるおそれがある。

（2）本剤とリルピビリン塩酸塩を併用した場合、本剤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するおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

『パリエット錠5mg、パリエット錠10mg』

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与中には、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。

8.2 本剤の長期投与により低マグネシウム血症があらわれることがあるので、本剤を長期投与する際は、定期的に血中マグネシウム濃度を測定すること。［11.1.11 参照］

〈胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症〉

8.3 長期の使用経験が十分でないので、維持療法には用いないことが望ましい。

〈逆流性食道炎の維持療法〉

8.4 再発・再燃を繰り返す患者やプロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な患者に対し行うこととし、本来、維持療法の必要のない患者に行うことのないよう留意すること。また、食事制限、アルコール摂取制限等の生活習慣の改善が図られ、寛解状態が長期にわたり継続する場合には休薬又は減量を考慮すること。なお、維持療法中は定期的に内視鏡検査を実施するなど観察を十分に行うことが望ましい。

〈非びらん性胃食道逆流症〉

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

『パリエット錠20mg』

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与中には、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。

8.2 本剤の長期投与により低マグネシウム血症があらわれることがあるので、本剤を長期投与する際は、定期的に血中マグネシウム濃度を測定すること。［11.1.11 参照］

〈胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍〉

8.3 長期の使用経験が十分でないので、維持療法には用いないことが望ましい。

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

『パリエット錠5mg、パリエット錠10mg、パリエット錠20mg』

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者

（解説）

薬物過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、より重篤な過敏症の発現につながるおそれがある。

本剤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

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

『パリエット錠5mg、パリエット錠10mg、パリエット錠20mg』

9.3 肝機能障害患者

肝硬変患者で肝性脳症の報告がある。

（解説）

肝障害のある患者では、高い血中濃度を維持して副作用が発現する可能性があり、肝硬変患者におい

て肝性脳症が報告されている。
外国において実施した肝障害(肝硬変)患者における薬物動態的な検討の結果、健康成人男子に比較してCmaxが約1.5倍、AUCが約2倍に増加し、t1/2が2～3倍に延長することが報告されている。 (40)

健康成人男子と肝障害患者の薬物動態パラメータの比較

	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t1/2 (hr)	AUC (ng･hr/mL)	Cl (mL/min)	
健康成人男子	401±246	3.7±1.0	1.7±1.7	809±544	550±260	(Mean±S.D., n=13)
肝障害患者	635±199	4.6±2.8	3.7±2.2	1776±496	201±57	(Mean±S.D., n=10)

(4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦
『パリエット錠5mg、パリエット錠10mg』

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。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。

(解説)
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〔「Ⅸ.-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照〕。 (49)(50)
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〕。

『パリエット錠20mg』

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。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。

(解説)
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〔「Ⅸ.-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照〕。 (49)(50)

(6) 授乳婦
『パリエット錠5mg、パリエット錠10mg、パリエット錠20mg』

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。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。

(解説)
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。
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) 乳汁中

への移行性」の項参照〕。

(7) 小児等

『パリエット錠5mg、パリエット錠10mg、パリエット錠20mg』

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

『パリエット錠5mg、パリエット錠10mg、パリエット錠20mg』

9.8 高齢者

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。本剤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。

(解説)

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

副作用の種類	年齢性	診断名	合併症	投与量 投与日数	併用薬	発現時間	本剤の処置	転帰
下痢	66歳 男	十二指腸潰瘍	なし	20mg 43日	ブチルスコポラミン臭化物 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

注) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinge-Ellison症候群承認時

7. 相互作用

『パリエット錠5mg、パリエット錠10mg、パリエット錠20mg』

10. 相互作用

本剤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。[16.4 参照]

また、本剤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。

(1) 併用禁忌とその理由

『パリエット錠5mg、パリエット錠10mg、パリエット錠20mg』

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	本剤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)

リルピビリン塩酸塩との相互作用について

本剤とリルピビリン塩酸塩を併用した場合、本剤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。

(2) 併用注意とその理由

『パリエット錠5mg、パリエット錠10mg、パリエット錠20mg』

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン 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。	本剤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。	本剤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	本剤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、一時的に本剤の投与を中止することを考慮すること。	機序は不明である。

(解説)

①ジゴキシン、メチルジゴキシンとの相互作用について

〈参考〉(外国人のデータ)

健康成人男子16名にジゴキシンを初日0.375mg、以降0.25mg／日を24日間投与し、11日目から無作為にラベプラゾールナトリウム20mg／日またはプラセボを併用した時のジゴキシン単独投与時(第10日)、ラベプラゾールナトリウムまたはプラセボ併用時(第24日)のジゴキシンの体内動態パラメータを比較した。その結果、ラベプラゾールナトリウム併用時はプラセボ併用時に比し、ジゴキシンのAUC、最高血中濃度が有意に高く、半減期は有意に長かった。 (㊼)

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、本剤と併用した場合、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

これらの薬剤を本剤と併用した場合、本剤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。(㊽)

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。

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

『パリエット錠5mg、パリエット錠10mg、パリエット錠20mg』

11.1 重大な副作用

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、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

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。

11.1.11 **低マグネシウム血症**（頻度不明）

本剤の長期投与により、QT延長、痙攣、しびれ等を伴う低マグネシウム血症があらわれることがある。また、低マグネシウム血症に起因した低カルシウム血症、低カリウム血症等の電解質異常を伴う場合がある。これらの電解質異常が疑われる症状があらわれた場合には、血中マグネシウム濃度の測定を行い、異常が認められた場合は、マグネシウムの補充等の適切な処置を行うこと。[8.2 参照]。

(2) その他の副作用

『パリエット錠5mg、パリエット錠10mg』

11.2その他の副作用

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

	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、女性化乳房

注）発現頻度は製造販売後調査を含む。

〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉

	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。

『パリエット錠20mg』

11.2 その他の副作用

	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、女性化乳房

注）発現頻度は製造販売後調査を含む。

◆副作用発現頻度一覧表等

1）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

『パリエット錠10mg、パリエット錠20mg』

〈胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger−Ellison症候群、非びらん性胃食道逆流症[注)]〉

注）非びらん性胃食道逆流症の適応は、パリエット錠5mg・錠10mgのみ。

副作用発現頻度状況　(MedDRA ver20.0)

	承認時		製造販売後		総計	
調査症例数（例）	2509		7020		9529	
副作用発現症例数（例）	277		299		576	
副作用発現件数（件）	438		397		835	
副作用発現症例率（例／例%）	11.04		4.26		6.04	
感染症および寄生虫症	6	0.24	4	0.06	10	0.11
カンジダ感染	2	0.08	0	0.00	2	0.02
口角口唇炎	1	0.04	0	0.00	1	0.01
食道カンジダ症	3	0.12	1	0.01	4	0.04
真菌感染	0	0.00	2	0.03	2	0.02
慢性副鼻腔炎	0	0.00	1	0.01	1	0.01
膀胱炎	1	0.04	0	0.00	1	0.01
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1	0.04	3	0.04	4	0.04
胃新生物	0	0.00	1	0.01	1	0.01
胃腺腫	0	0.00	2	0.03	2	0.02
大腸腺腫	1	0.04	0	0.00	1	0.01
血液およびリンパ系障害	1	0.04	31	0.44	32	0.35
リンパ球増加症	0	0.00	1	0.01	1	0.01
血小板減少症	0	0.00	4	0.06	4	0.04
好塩基球増加症	0	0.00	1	0.01	1	0.01
好酸球増加症	0	0.00	5	0.07	5	0.06
鉄欠乏性貧血	1	0.04	0	0.00	1	0.01
白血球減少症	0	0.00	10	0.14	10	0.11
白血球増加症	0	0.00	6	0.09	6	0.07
貧血	0	0.00	4	0.06	4	0.04
代謝および栄養障害	5	0.20	8	0.11	13	0.14
高脂血症	1	0.04	4	0.06	5	0.06
高尿酸血症	1	0.04	3	0.04	4	0.04
脂質異常症	1	0.04	0	0.00	1	0.01
食欲減退	2	0.08	1	0.01	3	0.03
痛風	0	0.00	1	0.01	1	0.01
精神障害	0	0.00	2	0.03	2	0.02
易刺激性	0	0.00	1	0.01	1	0.01
失見当識	0	0.00	1	0.01	1	0.01
睡眠障害	0	0.00	1	0.01	1	0.01
神経系障害	16	0.64	16	0.23	32	0.35
ジスキネジア	1	0.04	0	0.00	1	0.01
会話障害	0	0.00	1	0.01	1	0.01
感覚鈍麻	1	0.04	0	0.00	1	0.01
肝性脳症	0	0.00	1	0.01	1	0.01
傾眠	1	0.04	1	0.01	2	0.02
構音障害	0	0.00	1	0.01	1	0.01
坐骨神経痛	0	0.00	1	0.01	1	0.01
振戦	0	0.00	1	0.01	1	0.01
頭痛	8	0.32	9	0.13	17	0.19
浮動性めまい	5	0.20	3	0.04	8	0.09
味覚異常	3	0.12	1	0.01	4	0.04
眼障害	2	0.08	3	0.04	5	0.06
眼乾燥	0	0.00	1	0.01	1	0.01
眼瞼そう痒症	0	0.00	1	0.01	1	0.01
結膜出血	1	0.04	0	0.00	1	0.01
視力障害	0	0.00	1	0.01	1	0.01
網膜症	1	0.04	0	0.00	1	0.01
耳および迷路障害	3	0.12	0	0.00	3	0.03
回転性めまい	1	0.04	0	0.00	1	0.01
耳鳴	1	0.04	0	0.00	1	0.01
突発性難聴	1	0.04	0	0.00	1	0.01
心臓障害	4	0.16	2	0.03	6	0.07
心不全	1	0.04	1	0.01	2	0.02
動悸	3	0.12	1	0.01	4	0.04
血管障害	4	0.16	2	0.03	6	0.07
ほてり	0	0.00	1	0.01	1	0.01
高血圧	4	0.16	1	0.01	5	0.06
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	0.16	1	0.01	5	0.06
くしゃみ	0	0.00	1	0.01	1	0.01
間質性肺疾患	1	0.04	0	0.00	1	0.01
逆流性喉頭炎	1	0.04	0	0.00	1	0.01
胸膜障害	1	0.04	0	0.00	1	0.01
口腔咽頭不快感	1	0.04	0	0.00	1	0.01
胃腸障害	72	2.87	131	1.87	203	2.25
おくび	1	0.04	0	0.00	1	0.01
クローン病	1	0.04	0	0.00	1	0.01
レッチング	0	0.00	3	0.04	3	0.03
悪心	3	0.12	11	0.16	14	0.16
胃ポリープ	2	0.08	46	0.66	48	0.53
胃腸音異常	0	0.00	1	0.01	1	0.01

	承認時		製造販売後		総計	
下痢	13	0.52	15	0.21	28	0.31
鼓腸	1	0.04	3	0.04	4	0.04
口の感覚鈍麻	1	0.04	0	0.00	1	0.01
口の錯感覚	1	0.04	0	0.00	1	0.01
口腔内出血	1	0.04	0	0.00	1	0.01
口腔内不快感	0	0.00	1	0.01	1	0.01
口内炎	9	0.36	1	0.01	10	0.11
口内乾燥	1	0.04	0	0.00	1	0.01
高ガストリン血症	0	0.00	37	0.53	37	0.41
痔核	1	0.04	0	0.00	1	0.01
十二指腸ポリープ	1	0.04	1	0.01	2	0.02
上腹部痛	1	0.04	3	0.04	4	0.04
心窩部不快感	1	0.04	0	0.00	1	0.01
舌痛	0	0.00	1	0.01	1	0.01
大腸ポリープ	1	0.04	0	0.00	1	0.01
腸炎	1	0.04	0	0.00	1	0.01
腸閉塞	0	0.00	1	0.01	1	0.01
軟便	5	0.20	4	0.06	9	0.10
腹痛	1	0.04	0	0.00	1	0.01
腹部不快感	4	0.16	2	0.03	6	0.07
腹部膨満	13	0.52	8	0.11	21	0.23
便秘	19	0.76	16	0.23	35	0.39
嚥下障害	1	0.04	0	0.00	1	0.01
肝胆道系障害	2	0.08	18	0.26	20	0.22
肝機能異常	1	0.04	15	0.21	16	0.18
肝細胞損傷	0	0.00	1	0.01	1	0.01
肝障害	1	0.04	1	0.01	2	0.02
肝嚢胞	0	0.00	1	0.01	1	0.01
胆嚢ポリープ	0	0.00	1	0.01	1	0.01
皮膚および皮下組織障害	25	1.00	18	0.26	43	0.48
アレルギー性皮膚炎	1	0.04	1	0.01	2	0.02
そう痒症	3	0.12	5	0.07	8	0.09
紅斑	2	0.08	1	0.01	3	0.03
紫斑	0	0.00	1	0.01	1	0.01
湿疹	3	0.12	2	0.03	5	0.06
脱毛症	1	0.04	0	0.00	1	0.01
中毒性皮疹	0	0.00	2	0.03	2	0.02
発疹	8	0.32	5	0.07	13	0.14
皮下出血	0	0.00	1	0.01	1	0.01
皮膚炎	2	0.08	0	0.00	2	0.02
薬疹	2	0.08	1	0.01	3	0.03
蕁麻疹	4	0.16	3	0.04	7	0.08
筋骨格系および結合組織障害	5	0.20	2	0.03	7	0.08
筋力低下	1	0.04	1	0.01	2	0.02
骨痛	1	0.04	0	0.00	1	0.01
四肢痛	1	0.04	0	0.00	1	0.01
背部痛	2	0.08	1	0.01	3	0.03
腎および尿路障害	2	0.08	3	0.04	5	0.06
腎機能障害	1	0.04	1	0.01	2	0.02
腎嚢胞	0	0.00	1	0.01	1	0.01
尿閉	0	0.00	1	0.01	1	0.01
排尿困難	1	0.04	0	0.00	1	0.01
頻尿	0	0.00	1	0.01	1	0.01
一般・全身障害および投与部位の状態	15	0.60	6	0.09	21	0.23
胸部不快感	1	0.04	0	0.00	1	0.01
倦怠感	2	0.08	2	0.03	4	0.04
限局性浮腫	0	0.00	1	0.01	1	0.01
口渇	5	0.20	1	0.01	6	0.07
早期満腹	2	0.08	0	0.00	2	0.02
発熱	1	0.04	1	0.01	2	0.02
不快感	1	0.04	0	0.00	1	0.01
浮腫	2	0.08	0	0.00	2	0.02
末梢腫脹	0	0.00	1	0.01	1	0.01
末梢性浮腫	1	0.04	0	0.00	1	0.01
臨床検査	165	6.58	83	1.18	248	2.75
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	18	0.72	12	0.17	30	0.33
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	21	0.84	14	0.20	35	0.39
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	29	1.16	15	0.21	44	0.49
ヘマトクリット減少	4	0.16	0	0.00	4	0.04
ヘマトクリット増加	1	0.04	0	0.00	1	0.01
ヘモグロビン減少	5	0.20	1	0.01	6	0.07
ヘモグロビン増加	1	0.04	0	0.00	1	0.01
リンパ球数減少	4	0.16	0	0.00	4	0.04
リンパ球数増加	1	0.04	0	0.00	1	0.01
握力低下	1	0.04	0	0.00	1	0.01
肝機能検査異常	0	0.00	1	0.01	1	0.01

下腹部痛	2	0.08	0	0.00	2	0.02	血圧上昇	4	0.16	3	0.04	7	0.08

	承認時		製造販売後		総計	
血小板数減少	3	0.12	3	0.04	6	0.07
血小板数増加	1	0.04	0	0.00	1	0.01
血中アルカリホスファターゼ増加	10	0.40	19	0.27	29	0.32
血中ガストリン増加	0	0.00	11	0.16	11	0.12
血中クレアチニン増加	5	0.20	3	0.04	8	0.09
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0.00	1	0.01	1	0.01
血中コレステロール増加	8	0.32	2	0.03	10	0.11
血中トリグリセリド減少	4	0.16	0	0.00	4	0.04
血中トリグリセリド増加	9	0.36	6	0.09	15	0.17
血中ビリルビン増加	3	0.12	3	0.04	6	0.07
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	0.04	0	0.00	1	0.01
血中甲状腺刺激ホルモン増加	19	0.76	1	0.01	20	0.22
血中乳酸脱水素酵素増加	19	0.76	5	0.07	24	0.27
血中尿素増加	9	0.36	6	0.09	15	0.17
好酸球数増加	14	0.56	0	0.00	14	0.16
好中球数減少	2	0.08	0	0.00	2	0.02
好中球数増加	4	0.16	0	0.00	4	0.04
赤血球数減少	3	0.12	3	0.04	6	0.07
体重増加	0	0.00	1	0.01	1	0.01
単球数減少	1	0.04	0	0.00	1	0.01
単球数増加	4	0.16	0	0.00	4	0.04
尿蛋白	7	0.28	0	0.00	7	0.08
尿中ウロビリノーゲン増加	2	0.08	0	0.00	2	0.02
尿中ブドウ糖陽性	2	0.08	0	0.00	2	0.02
尿中蛋白陽性	7	0.28	0	0.00	7	0.08
白血球数減少	14	0.56	2	0.03	16	0.18
白血球数増加	12	0.48	1	0.01	13	0.14
遊離トリヨードチロニン減少	1	0.04	0	0.00	1	0.01

（2017年7月 エーザイ集計）

（実施した調査・試験）
＊使用成績調査
＊特別調査（特定使用成績調査）
①逆流性食道炎の患者を対象とした調査
②高齢者を対象とした調査
③肝機能障害を有する患者を対象とした調査
④Zollinger-Ellison症候群の患者を対象とした調査
⑤逆流性食道炎の予後因子に関する調査
＊市販後臨床試験（製造販売後臨床試験）
①胃酸分泌に与える影響の検討
②胃潰瘍の患者におけるS2期移行率の検討
③胃・十二指腸潰瘍の患者における自覚症状の消失に与える影響の検討
④胃酸分泌抑制作用に与えるCYP2C19 genotypeの影響の検討
⑤逆流性食道炎維持療法における長期投与の検討

『パリエット錠5mg、パリエット錠10mg』

〈低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉

承認時の臨床試験総症例405例中、副作用が44例（10.9%）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
	パリエット錠 5mg	パリエット錠 10mg	合計	パリエット錠 5mg, 10mg	
調査症例数	201	204	405	1513	1918
副作用の発現症例数	16	28	44	11	55
副作用の発現件数	19	37	56	11	67
副作用の発現症例率	7.96	13.73	10.86	0.73	2.87

副作用の種類(MedDRA /J Version 23.0)	副作用の種類別発現症例率%				
	承認時			製造販売後	総計
	パリエット錠 5mg	パリエット錠 10mg	総計	パリエット錠 5mg, 10mg	
感染症および寄生虫症	4 (1.99)	4 (1.96)	8 (1.98)	—	8 (0.42)
せつ	0 (0.00)	1 (0.49)	1 (0.25)	—	1 (0.05)
胃腸炎	1 (0.50)	0 (0.00)	1 (0.25)	—	1 (0.05)
上咽頭炎	2 (1.00)	2 (0.98)	4 (0.99)	—	4 (0.21)
食道カンジダ症	1 (0.50)	2 (0.98)	3 (0.74)	—	3 (0.16)
鼻炎	0 (0.00)	1 (0.49)	1 (0.25)	—	1 (0.05)
血液およびリンパ系障害	0 (0.00)	1 (0.49)	1 (0.25)	—	1 (0.05)
貧血	0 (0.00)	1 (0.49)	1 (0.25)	—	1 (0.05)
代謝および栄養障害	1 (0.50)	0 (0.00)	1 (0.25)	—	1 (0.05)
高尿酸血症	1 (0.50)	0 (0.00)	1 (0.25)	—	1 (0.05)
眼障害	0 (0.00)	1 (0.49)	1 (0.25)	—	1 (0.05)
霧視	0 (0.00)	1 (0.49)	1 (0.25)	—	1 (0.05)
耳および迷路障害	0 (0.00)	1 (0.49)	1 (0.25)	—	1 (0.05)
回転性めまい	0 (0.00)	1 (0.49)	1 (0.25)	—	1 (0.05)
心臓障害	1 (0.50)	1 (0.49)	2 (0.49)	—	2 (0.10)
心房細動	1 (0.50)	0 (0.00)	1 (0.25)	—	1 (0.05)
頻脈	0 (0.00)	1 (0.49)	1 (0.25)	—	1 (0.05)
血管障害	0 (0.00)	2 (0.98)	2 (0.49)	—	2 (0.10)
高血圧	0 (0.00)	1 (0.49)	1 (0.25)	—	1 (0.05)
末梢冷感	0 (0.00)	1 (0.49)	1 (0.25)	—	1 (0.05)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.50)	0 (0.00)	1 (0.25)	1 (0.07)	2 (0.10)
鼻閉	1 (0.50)	0 (0.00)	1 (0.25)	—	1 (0.05)
咳嗽	—	—	—	1 (0.07)	1 (0.05)
胃腸障害	3 (1.49)	11 (5.39)	14 (3.46)	7 (0.46)	21 (1.09)
下腹部痛	0 (0.00)	1 (0.49)	1 (0.25)	—	1 (0.05)
便秘	0 (0.00)	5 (2.45)	5 (1.23)	2 (0.13)	7 (0.36)
下痢	3 (1.49)	3 (1.47)	6 (1.48)	1 (0.07)	7 (0.36)
胃ポリープ	0 (0.00)	1 (0.49)	1 (0.25)	—	1 (0.05)
胃腸出血	0 (0.00)	1 (0.49)	1 (0.25)	—	1 (0.05)
口内炎	1 (0.50)	2 (0.98)	3 (0.74)	—	3 (0.16)
痔出血	0 (0.00)	1 (0.49)	1 (0.25)	—	1 (0.05)
腹部不快感	—	—	—	1 (0.07)	1 (0.05)
悪心	—	—	—	1 (0.07)	1 (0.05)
食道潰瘍	—	—	—	1 (0.07)	1 (0.05)
舌紅斑	—	—	—	1 (0.07)	1 (0.05)
肝胆道系障害	3 (1.49)	1 (0.49)	4 (0.99)	—	4 (0.21)
急性胆嚢炎	0 (0.00)	1 (0.49)	1 (0.25)	—	1 (0.05)
肝機能異常	3 (1.49)	0 (0.00)	3 (0.74)	—	3 (0.16)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.50)	4 (1.96)	5 (1.23)	1 (0.07)	6 (0.31)
湿疹	0 (0.00)	2 (0.98)	2 (0.49)	—	2 (0.10)
そう痒症	0 (0.00)	1 (0.49)	1 (0.25)	—	1 (0.05)
脂漏性皮膚炎	1 (0.50)	0 (0.00)	1 (0.25)	—	1 (0.05)
皮脂欠乏症	0 (0.00)	1 (0.49)	1 (0.25)	—	1 (0.05)
皮膚炎	—	—	—	1 (0.07)	1 (0.05)
腎および尿路障害	0 (0.00)	1 (0.49)	1 (0.25)	1 (0.07)	2 (0.10)
緊張性膀胱	0 (0.00)	1 (0.49)	1 (0.25)	—	1 (0.05)
腎機能障害	—	—	—	1 (0.07)	1 (0.05)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.00)	1 (0.49)	1 (0.25)	—	1 (0.05)
胸椎骨折	0 (0.00)	1 (0.49)	1 (0.25)	—	1 (0.05)
臨床検査	3 (1.49)	3 (1.47)	6 (1.48)	—	6 (0.31)
血中ビリルビン増加	0 (0.00)	1 (0.49)	1 (0.25)	—	1 (0.05)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.00)	1 (0.49)	1 (0.25)	—	1 (0.05)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	3 (1.49)	0 (0.00)	3 (0.74)	—	3 (0.16)
リンパ球数減少	0 (0.00)	1 (0.49)	1 (0.25)	—	1 (0.05)
白血球数増加	0 (0.00)	1 (0.49)	1 (0.25)	—	1 (0.05)
遊離サイロキシン減少	1 (0.50)	0 (0.00)	1 (0.25)	—	1 (0.05)
一般・全身障害および投与部位の状態	—	—	—	1 (0.07)	1 (0.05)
血管ステント狭窄	—	—	—	1 (0.07)	1 (0.05)

（2020 年 6 月エーザイ集計）

『パリエット錠10mg』

〈胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉

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

承認時及び製造販売後における副作用・感染症の発現状況一覧

	承認時	製造販売後	合計
調査症例数	508	3,789	4,297
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

『パリエット錠10mg、パリエット錠20mg』

〈胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger−Ellison症候群〉

承認時の臨床試験1,244例における患者背景別副作用発現頻度を示した。

患者背景別副作用発現頻度

背景因子		副作用発現例数(%)
性別	男	12/892(1.35)
	女	10/352(2.84)
年齢別	～44歳	6/468(1.28)
	45～64歳	11/582(1.89)
	65歳～	5/194(2.58)
入外区分	入院	0/228(0.00)
	外来	19/903(2.10)
	入院⟷外来	3/113(2.65)
使用理由[注1)]	胃潰瘍	9/634(1.42)
	十二指腸潰瘍	11/536(2.05)
	逆流性食道炎	1/59(1.69)
	吻合部潰瘍	1/12(8.33)
合併症	なし	17/952(1.79)
	あり	5/292(1.71)
併用薬剤	なし	17/1,058(1.61)
	あり	5/186(2.69)
一日投与量	5mg	0/135(0/00)
	10mg	3/145(2.07)
	20mg	17/919(1.85)
	40mg[注2)]	2/45(4.44)
投与期間	4週以下	9/575(1.57)
	8週以下	8/556(1.44)
	8週超[注3)]	5/113(4.42)

（1993年12月エーザイ集計）

注1）この他にZollinger−Ellison症候群の症例が3例あるが、副作用は発現していない。
注2）1日40mgは承認外用量である。
注3）本剤の投与期間は胃潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までである。

『パリエット錠10mg、パリエット錠20mg』

〈通常用法・用量のプロトンポンプインヒビター治療に抵抗性の逆流性食道炎〉

通常用法・用量のプロトンポンプインヒビター治療に抵抗性の逆流性食道炎患者を対象とした二重盲検比較試験の、安全性解析対象集団における患者背景別副作用発現頻度を以下に示す。

背景因子		副作用発現頻度(%)
性別	男	20/158（12.7）
	女	31/179（17.3）
年齢別	65歳未満	20/126（15.9）
	65歳以上	31/211（14.7）
体重別	60 kg未満	29/178（16.3）
	60 kg以上	22/159（13.8）
CYP2C19遺伝子型別	homo EM	14/119（11.8）
	hetero EM	27/178（15.2）
	PM	10/40（25.0）

背景因子		副作用発現頻度(%)
喫煙習慣	なし	46/283（16.3）
	あり	5/54 （9.3）
飲酒習慣	なし	31/181（17.1）
	あり	20/156（12.8）
カフェイン摂取	なし	15/90（16.7）
	あり	36/247（14.6）
1日投与量[注)]	20 mg 1日1回	11/112 （9.8）
	10 mg 1日2回	17/111（15.3）
	20 mg 1日2回	23/114（20.2）

（2010年4月エーザイ集計）

注）プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な逆流性食道炎に対する用法・用量は、「1回10mg又は1回20mgを1日2回、さらに8週間経口投与することができる」である。

『パリエット錠10mg』

〈非びらん性胃食道逆流症〉

非びらん性胃食道逆流症患者を対象とした二重盲検比較試験の、安全性解析対象集団（5mg群及び10mg群の計195例）における患者背景別副作用発現頻度を以下に示す（治療期に発現した副作用のみを集計）。

注）1日1回5mgは承認外用量である。

背景因子		発現頻度（%）
性別	男	7/ 88 （8.0）
	女	16/107（15.0）
年齢別	65歳未満	18/167（10.8）
	65歳以上	5/ 28（17.9）
体重別	55kg未満	10/ 70（14.3）
	55kg以上	13/125（10.4）
CYP2C19遺伝子型別	Home EM	6/ 66 （9.1）
	Hetero EM	13/ 93（14.0）
	PM	4/ 36（11.1）
合併症	なし	8/ 71（11.3）
	あり	15/124（12.1）
喫煙習慣	なし	19/122（15.6）
	あり	4/ 73 （5.5）
飲酒習慣	なし	15/ 69（21.7）
	あり	8/126 （6.3）
1日投与量	5mg[注)]	11/ 93（11.8）
	10mg	12/102（11.8）

注）1日5mgは承認外用量である。

（2009年9月エーザイ集計）

『パリエット錠10mg』

〈胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリによる除菌の補助〉

背景因子		副作用発現頻度(%)
性別	男	149/367 (40.6)
	女	56/141 (39.7)
年齢別	65歳未満	182/440 (41.4)
	65歳以上	23/68 (33.8)
体重別	50kg未満	40/86 (46.5)
	50kg以上	165/422 (39.1)
使用理由	胃潰瘍	132/300 (44.0)
	十二指腸潰瘍	73/208 (35.1)
	胃潰瘍/open ulcer	44/109 (40.4)
	胃潰瘍/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)

『パリエット錠5mg、パリエット錠10mg』

〈低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉

承認時の臨床試験総症例405例における患者背景別副作用発現頻度を以下に示した。

患者背景別副作用発現頻度

背景因子		発現頻度	
		5mg/日(N=201)	10mg/日(N=204)
性別	男	13/153(8.5)	19/152(12.5)
	女	3/48(6.3)	9/52(17.3)
年齢別	65歳未満	5/61(8.2)	7/55(12.7)
	65歳以上	11/140(7.9)	21/149(14.1)
CYP2C19 遺伝子型別	Home EM	4/65(6.2)	10/79(12.7)
	Hetero EM	10/104(9.6)	13/90(14.4)
	PM	2/32(6.3)	5/35(14.3)

(2014年4月エーザイ集計)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

『パリエット錠5mg、パリエット錠10mg』

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

〈ヘリコバクター・ピロリによる除菌の補助〉

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及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、^{13}C-尿素呼気試験の判定が偽陰性になる可能性があるため、^{13}C-尿素呼気試験による除菌判定を行う場合は、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。

（解説）

ヘリコバクター・ピロリの除菌治療を実施する場合、本剤や除菌治療に用いられる他の薬剤（アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン、メトロニダゾール）の服用中や投与終了直後では、^{13}C-尿素呼気試験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

『パリエット錠5mg、パリエット錠10mg、パリエット錠20mg』

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に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

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

（解説）

（1） PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔を起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。

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

『パリエット錠5mg、パリエット錠10mg、パリエット錠20mg』

15. その他の注意

15.1臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤の長期投与中に良性の胃ポリープを認めたとの報告がある。

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）

（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。

（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。

（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

『パリエット錠5mg、パリエット錠10mg、パリエット錠20mg』

15.2非臨床試験に基づく情報

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。

（解説）

（1） SD系ラットに本薬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、マウスに本薬を2年間経口投与した毒性試験では認められていない。〔「Ⅸ.-2(4)がん原生試験」の項参照〕

（2） 本薬をラットに13及び52週間経口投与した毒性試験において、それぞれ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、本薬をイヌに13及び52週間経口投与した毒性試験では認められていない。〔「Ⅸ.-2. (2)反復投与毒性試験」の項参照〕

『パリエット錠5mg、パリエット錠10mg』

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。

（解説）

類薬であるランソプラゾールにおいて、ラットにアモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンと併用投与した試験で、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) ラベプラゾールナトリウムの一般薬理作用

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。 (51)

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。

2）ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン併用時の一般薬理作用

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

(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

1）ラベプラゾールナトリウム単剤投与

ラベプラゾールナトリウムの単回投与毒性試験の結果は以下のとおりである。 (52)

LD_{50}(mg/kg)

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

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

(2) 反復投与毒性試験

1）ラベプラゾールナトリウム単剤投与

①亜急性毒性

ラットに1、5、25、100mg／kg／日を13週間経口投与した結果、25mg／kg以上で血中コレステロール及びリン脂質の増加、胸腺の萎縮、100mg／kgで血中サイロキシンの増加、甲状腺濾胞上皮の肥大等が認められ、毒性学的無影響量は5mg／kgであった。（㊸）

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

上記の変化は、ラットの血中サイロキシンの増加を除き5週間あるいは13週間の休薬により回復あるいは回復傾向が認められた。（㊹）

②慢性毒性

ラットに1、5、25mg／kg／日を52週間経口投与した結果、1mg／kg以上で胃重量の増加、腺胃部粘膜の過形成が認められたが、いずれも本薬の主作用に基づく変化であった。25mg／kgでは、血中サイロキシンの増加、肝細胞の肥大、腎及び甲状腺重量の増加等が認められ、毒性学的無影響量は5mg／kgであった。（㊺）

イヌに0.2、1、5mg／kgを52週間経口投与した結果、1mg／kg以上で血中ガストリンの増加、胃重量の増加、胃の主細胞萎縮、胃粘膜の過形成等が認められたが、いずれも本薬の主作用に基づく変化であった。5mg／kgでは、ヘマトクリット及びヘモグロビンの減少が認められ、毒性学的無影響量は1mg／kgであった。（㊻）

上記の変化は、26週間の休薬により回復あるいは回復傾向が認められた。

2）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

1) ラベプラゾールナトリウム単剤投与

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

2) 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

ラベプラゾールナトリウム単剤投与

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、本薬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。

(5) 生殖発生毒性試験

ラベプラゾールナトリウム単剤投与

①妊娠前、妊娠初期投与試験

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

②器官形成期投与試験

ラットに25、100、400mg／kg／日を経口投与した結果、400mg／kgでは母動物の自発運動低下、胎児の化骨遅延、出生児の体重増加抑制が認められたが、母動物の生殖能への影響、胚致死作用、催奇形性は認められなかった。(49)

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。（㊿）

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。（㊽）

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

ラベプラゾールナトリウム単剤投与

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。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：パリエット錠5mg・錠10mg・錠20mg　　該当なし

有効成分：ラベプラゾールナトリウム　　該当なし

2. 有効期間

有効期間：3年（パリエット錠5mg・錠10mg・錠20mg）

3. 包装状態での貯法

室温保存（パリエット錠5mg・錠10mg・錠20mg）

4. 取扱い上の注意

『パリエット錠5mg、パリエット錠10mg』

20. 取扱い上の注意

20.1 PTP包装はアルミ袋開封後、バラ包装は開栓後、湿気を避けて保存すること（含量が低下することがある）。

『パリエット錠20mg』

20. 取扱い上の注意

20.1アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること（含量が低下することがある）。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:有　　くすりのしおり:有

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬

商品名	
ラベプラゾールNa錠10mg	
ラベプラゾールNa錠20mg	
ラベプラゾールナトリウム錠10mg	
ラベプラゾールナトリウム錠20mg	等

同　効　薬

一般名	商品名
オメプラゾール	オメプラール オメプラゾン
ランソプラゾール	タケプロン
エソメプラゾールマグネシウム水和物	ネキシウム
ボノプラザンフマル酸塩	タケキャブ

7. 国際誕生年月日

1997年10月14日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製品名	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
パリエット錠5mg	2014年12月26日	22600AMX01382000	2015年2月24日	2015年2月26日
パリエット錠10mg	1997年10月14日	20900AMZ00603000	1997年12月12日	1997年12月12日
パリエット錠20mg	1997年10月14日	20900AMZ00602000	1997年12月12日	1997年12月12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

『パリエット錠10mg』

(1) 再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法
用法・用量の一部変更承認：2003年7月17日

(2) 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
効能・効果、用法・用量の一部変更承認：2007年1月26日

(3) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
用法・用量の一部変更承認：2007年8月23日

(4) 胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病（現：免疫性血小板減少症）、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
効能・効果、用法・用量の一部変更承認：2010年6月18日

(5) 非びらん性胃食道逆流症
効能・効果、用法・用量の一部変更承認：2010年6月18日

(6) プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な逆流性食道炎
用法・用量の一部変更承認：2010年12月21日

(7) ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
効能・効果の一部変更承認：2013年2月21日

(8) 低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制
効能・効果、用法・用量の一部変更承認：2014年12月26日

(9) プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な逆流性食道炎の維持療法
用法・用量の一部変更承認：2017年9月22日

『パリエット錠20mg』

プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な逆流性食道炎
用法・用量の一部変更承認：2010年12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

『パリエット錠5mg』

（1）低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

再審査結果通知年月日：2020年6月10日

再審査結果の内容：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない
効能・効果、用法・用量変更なし

『パリエット錠10mg』

（1）胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger−Ellison症候群

再審査結果通知年月日：2008年2月26日

再審査結果の内容：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない
効能・効果、用法・用量変更なし

（2）再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法

再審査結果通知年月日：2009年12月21日

再審査結果の内容：薬事法第14条第2項各号（承認拒否理由）のいずれにも該当しない
効能・効果、用法・用量変更なし

（3）胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助（一次除菌）

再審査結果通知年月日：2013年4月4日

再審査結果の内容：薬事法第14条第2項各号（承認拒否理由）のいずれにも該当しない
効能・効果、用法・用量変更なし

（4）低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

再審査結果通知年月日：2020年6月10日

再審査結果の内容：薬事法第14条第2項各号（承認拒否理由）のいずれにも該当しない
効能・効果、用法・用量変更なし

『パリエット錠20mg』

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger−Ellison症候群

再審査結果通知年月日：2008年2月26日

再審査結果の内容：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない
効能・効果、用法・用量変更なし

11. 再審査期間

『パリエット錠5mg』

低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

再審査期間：4年間（2014年12月26日～2018年12月25日：終了）

『パリエット錠10mg』

（1）胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger−Ellison症候群

再審査期間：6年間（1997年10月14日～2003年10月13日：終了）

（2）再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法

再審査期間：4年間（2003年7月17日～2007年7月16日：終了）

（3）胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助（一次除菌）

再審査期間：4年間（2007年1月26日～2011年1月25日：終了）

（4）低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

再審査期間：4年間（2014年12月26日～2018年12月25日：終了）

『パリエット錠20mg』

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群

再審査期間：6年間（1997年10月14日～2003年10月13日：終了）

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

包装	HOT(13桁)番号	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）	レセプト電算コード
パリエット錠5mg				
PTP100T	1240269 02 0101	2329 028F 3026	2329 028F 3026	622402601
バラ100T	1240269 02 0301			
パリエット錠10mg				
PTP100T	1045390 02 0101			
PTP500T	1045390 02 0102	2329 028F 1023	2329 028F 1023	610412202
バラ100T	1045390 02 0301			
パリエット錠20mg				
PTP100T	1045406 02 0101	2329 028F 2020	2329 028F 2020	610412203

14. 保険給付上の注意

該当しない

1．引用文献

	文献請求番号	PMID
①中澤三郎ら：Modern Physician、1994；14(臨時増刊号)：1	PRT－0089	
②中澤三郎ら：Modern Physician、1994；14(臨時増刊号)：38	PRT－0090	
③本村　明ら：Modern Physician、1994；14(臨時増刊号)：23	PRT－0105	
④八尾恒良ら：Modern Physician、1994；14(臨時増刊号)：85	PRT－0094	
⑤篠村恭久ら：Modern Physician、1994；14(臨時増刊号)：69	PRT－0095	
⑥中川充文ら：Modern Physician、1994；14(臨時増刊号)：100	PRT－0096	
⑦吉田　豊ら：Modern Physician、1994；14(臨時増刊号)：108	PRT－0097	
⑧吉田　豊ら：Modern Physician、1994；14(臨時増刊号)：137	PRT－0098	
⑨谷内　昭ら：Modern Physician、1994；14(臨時増刊号)：124	PRT－0099	
⑩中野　哲ら：Modern Physician、1994；14(臨時増刊号)：116	PRT－0100	
⑪Kuwayama, H., et al.：Aliment. Pharmacol., Ther., 2007；25：1105	PRT－0531	17439512
⑫Isomoto, H., et al.：Aliment. Pharmacol. Ther., 2003；18：101	PRT－0340	12848631
⑬大西明弘ら：G. I. Res., 1993；1：667	PRT－0086	
⑭Birbara, C. et al.：Eur. J. Gastroenterol., 2000；12：889	PRT－0246	10958216
⑮Caos, A. et al.：Am. J. Gastroenterol., 2000；95：3081	PRT－0262	11095321
⑯Thjodleifsson, B. et al.：Dig. Dis. Sci., 2000；45：845	PRT－0218	10795744
⑰Thjodleifsson, B. et al.：Aliment. Pharmacol. Ther., 2003：17：343	PRT－0313	12562446
⑱Miner, P. Jr. et al.：Am. J. Gastroenterol., 2002；97：1332	PRT－0700	12094846
⑲阪田幸則ら：Ther. Res., 2005；26：1309	PRT－0453	
⑳Fujioka, T. et al.：J. Gastroenterol., 2012；47：276	PRT－0919	22065160
㉑Sugizaki, K. et al.：Intern. Med., 2012；51：3103	PRT－0974	23154713
㉒Kinoshita, Y. et al.：Curr. Ther. Res., 2002；63：810	PRT－0309	
㉓藤田力也ら：薬理と治療，2002；30：539	PRT－0292	
㉔Makino, I. et al.：Curr. Ther. Res., 2006；67：1	PRT－0470	
㉕今村正之ら：Ther. Res., 2005；26：1287	PRT－0452	
㉖藤本一真：薬理と治療，2009；37：829	PRT－0729	
㉗Mizokami, Y.：World J. Gastroenterol., 2009；15：5097	PRT－0723	19860005
㉘西元寺克禮ら：薬理と治療，2002；30：675	PRT－0302	
㉙横山　泉ら：薬理と治療，2003；31：93	PRT－0311	
㉚藤崎秀明ら：日本薬理学雑誌，1993；102：389	PRT－0035	8282270
㉛Morii, M. et al.：Biochem. Pharmacol., 1990；39：661	PRT－0136	2154989
㉜Fujisaki, H. et al.：Biochem. Pharmacol., 1991；42：321	PRT－0036	1650210
㉝Fujisaki, H. et al.：Drug Invest., 1991；3：328	PRT－0039	
㉞村上　学ら：G. I. Res., 1993；1：493	PRT－0038	
㉟河合　隆ら：G. I. Res., 1993；1：274	PRT－0043	
㊱村上　学ら：G. I. Res., 1993；1：497	PRT－0128	
㊲藤崎秀明ら：新薬と臨牀，2003；52：752	PRT－0329	
㊳岩崎有良ら：薬理と治療，1999；27：705	PRT－0205	
㊴井上正規ら：内科宝函，1994；41：143	PRT－0107	
㊵安田早苗ら：Bio Clinica, 2000；15：482	PRT－0217	
㊶Yasuda, S. et al.：Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 1994；32：466	PRT－0081	7820329
㊷Setoyama, T. et al.：Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 2005；43：37	PRT－0468	15704613
㊸Yasuda, S. et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 1995；58：143	PRT－0154	7648764

㊹Ishizaki, T. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 1999 ; 13(Suppl. 3) : 27	PRT－0212	10491726
㊺Humphries, T. J., et al. : Am. J. Gastroentrol., 1996 ; 91 : 1914	PRT－0173	
㊻Horai, Y. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 2001 ; 15 : 793	PRT－0308	11380317
㊼Humphries, T. J. et al. : Am. J. Gastroenterol.， 1996 ; 91 : 1914	PRT－0171	
㊽Yasuda, S. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 1999 ; 37 : 249	PRT－0214	10363624
㊾大角　勇ら：G. I. Res.、1993 ; 1 : 615	PRT－0014	
㊿岡田文弘ら：G. I. Res.、1993 ; 1 : 647	PRT－0015	
(51)小野英樹ら：G. I. Res.、1993 ; 1 : 655	PRT－0057	
(52)本岡　覚ら：G. I. Res.、1993 ; 1 : 501	PRT－0007	
(53)渡辺武仁ら：G. I. Res.、1993 ; 1 : 514	PRT－0008	
(54)野口正義ら：G. I. Res.、1993 ; 1 : 527	PRT－0009	
(55)Danks A. et al. : G. I. Res.、1993 ; 1 : 557	PRT－0011	
(56)Danks A. et al. : G. I. Res.、1993 ; 1 : 574	PRT－0012	
(57)清水雅良ら：G. I. Res.、1993 ; 1 : 601	PRT－0013	
(58)清水雅良ら：G. I. Res.、1993 ; 1 : 633	PRT－0016	
(59)社内資料：日本人健康成人男性を対象としたE3810の臨床薬理試験（2011）	PRT－1342	
(60)Kinoshita, Y.,et al. : Am. J. Gastroenterol., 2012 ; 107 : 522	PRT－0910	22433921
(61)Kinoshita, Y.,et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 2011 ; 33 : 213	PRT－0868	21083596
(62)Iwakiri, R.,et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 2014 ; 40 : 780	PRT－1326	25100080
(63)社内資料：Effect of Rabeprazole Sodium on Aspirin induced Gastric Mucosal Lesion in Rats（2012）	PRT－1343	
(64)Kinoshita,Y. et al.: J. Gastroenterol.， 2018 ; 53 : 834	PRT－1424	29188387
(65)Ishizaki, T. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 1995 ; 58 : 155	PRT－0155	7648765
(66)Saitoh, T. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 2002 ; 16 : 1811	PRT－0300	12269976
(67)Shimatani, T. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 2006 ; 79 : 144	PRT－0467	16413249

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2026年7月現在、アメリカ、イギリス、ドイツ等多数の国で発売しており、主要国での承認状況は次頁のとおりである。なお、本邦における効能・効果及び用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

『パリエット錠5mg、パリエット錠10mg』

4. 効能又は効果

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

○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

6. 用法及び用量

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

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mgを1日1回経口投与するが、病状により1回20mgを1日1回経口投与することができる。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

〈逆流性食道炎〉

・治療

逆流性食道炎の治療においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mgを1日1回経口投与するが、病状により1回20mgを1日1回経口投与することができる。なお、通常、8週間までの投与とする。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合、1回10mg又は1回20mgを1日2回、さらに8週間経口投与することができる。ただし、1回20mg 1日2回投与は重度の粘膜傷害を有する場合に限る。

・維持療法

再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mgを1日1回経口投与する。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な逆流性食道炎の維持療法においては、1回10mgを1日2回経口投与することができる。

〈非びらん性胃食道逆流症〉

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mgを1日1回経口投与する。なお、通常、4週間までの投与とする。

〈低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回5mgを1日1回経口投与するが、効果不十分の場合は1回10mgを1日1回経口投与することができる。

〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉

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。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mg、アモキシシリン水和物として1回750mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

『パリエット錠20mg』

4. 効能又は効果

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群

6. 用法及び用量

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

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mgを1日1回経口投与するが、病状により1回20mgを1日1回経口投与することができる。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

〈逆流性食道炎〉

逆流性食道炎の治療においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mgを1日1回経口投与するが、病状により1回20mgを1日1回経口投与することができる。なお、通常、8週間までの投与とする。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合、1回10mg又は1回20mgを1日2回、さらに8週間経口投与することができる。ただし、1回20mg 1日2回投与は重度の粘膜傷害を有する場合に限る。

国　　名	アメリカ
会 社 名	Woodward Pharma Services LLC
販 売 名	Aciphex
剤形・規格	1錠中にラベプラゾールナトリウム20mg を含有する腸溶錠
改訂年月	2023年7月
効能・効果の抜粋 （日本での効能・効果とは異なる）	**1 INDICATIONS AND USAGE** **1.1 Healing of Erosive or Ulcerative GERD in Adults** ACIPHEX delayed-release tablets are indicated for short-term (4 to 8 weeks) treatment in the healing and symptomatic relief of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease (GERD). For those patients who have not healed after 8 weeks of treatment, an additional 8-week course of ACIPHEX may be considered. **1.2 Maintenance of Healing of Erosive or Ulcerative GERD in Adults** ACIPHEX delayed-release tablets are indicated for maintaining healing and reduction in relapse rates of heartburn symptoms in patients with erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease (GERD Maintenance). Controlled studies do not extend beyond 12 months. **1.3 Treatment of Symptomatic GERD in Adults** ACIPHEX delayed-release tablets are indicated for the treatment of daytime and nighttime heartburn and other symptoms associated with GERD in adults for up to 4 weeks. **1.4 Healing of Duodenal Ulcers in Adults** ACIPHEX delayed-release tablets are indicated for short-term (up to four weeks) treatment in the healing and symptomatic relief of duodenal ulcers. Most patients heal within four weeks. **1.5 *Helicobacter pylori* Eradication to Reduce the Risk of Duodenal Ulcer Recurrence in Adults** ACIPHEX delayed-release tablets, in combination with amoxicillin and clarithromycin as a three drug regimen, are indicated for the treatment of patients with *H. pylori* infection and duodenal ulcer disease (active or history within the past 5 years) to eradicate *H. pylori*. Eradication of *H. pylori* has been shown to reduce the risk of duodenal ulcer recurrence. In patients who fail therapy, susceptibility testing should be done. If resistance to clarithromycin is demonstrated or susceptibility testing is not possible, alternative antimicrobial therapy should be instituted. **1.6 Treatment of Pathological Hypersecretory Conditions, Including Zollinger-Ellison Syndrome in Adults** ACIPHEX delayed-release tablets are indicated for the long-term treatment of pathological hypersecretory conditions, including Zollinger-Ellison syndrome. **1.7 Treatment of Symptomatic GERD in Adolescent Patients 12 Years of Age and Older** ACIPHEX delayed-release tablets are indicated for the treatment of symptomatic GERD in adolescents 12 years of age and above for up to 8 weeks.

国　　名	アメリカ
用法・用量の抜粋 （日本での用法・用量とは異なる）	**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION** Table 1 shows the recommended dosage of ACIPHEX delayed-release tablets in adults and adolescent patients 12 years of age and older. The use of ACIPHEX delayed-release tablets is not recommended for use in pediatric patients 1 year to less than 12 years of age because the lowest available tablet strength (20 mg) exceeds the recommended dose for these patients. Use another rabeprazole formulation for pediatric patients 1 year to less than 12 years of age.

Table 1: Recommended Dosage and Duration of ACIPHEX Delayed-Release Tablets in Adults and Adolescents 12 Years of Age and Older

Indication	Dosage of ACIPHEX delayed-release tablets	Treatment Duration
Adults		
Healing of Erosive or Ulcerative Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)	20 mg once daily	4 to 8 weeks*
Maintenance of Healing of Erosive or Ulcerative GERD	20 mg once daily	Controlled studies do not extend beyond 12 months
Symptomatic GERD in Adults	20 mg once daily	Up to 4 weeks**
Healing of Duodenal Ulcers	20 mg once daily after the morning meal	Up to 4 weeks***
Helicobacter pylori Eradication to Reduce the Risk of Duodenal Ulcer Recurrence	ACIPHEX 20 mg Amoxicillin 1000 mg Clarithromycin 500 mg Take all three medications twice daily with morning and evening meals; it is important that patients comply with the full 7-day regimen	7 days
Pathological Hypersecretory Conditions, Including Zollinger-Ellison Syndrome	Starting dose 60 mg once daily then adjust to patient needs; some patients require divided doses Dosages of 100 mg once daily and 60 mg twice daily have been administered	As long as clinically indicated Some patients with Zollinger-Ellison syndrome have been treated continuously for up to one year
Adolescents 12 Years of Age and Older		
Symptomatic GERD	20 mg once daily	Up to 8 weeks

* For those patients who have not healed after 8 weeks of treatment, an additional 8-week course of ACIPHEX may be considered.

** If symptoms do not resolve completely after 4 weeks, an additional course of treatment may be considered.

*** Most patients heal within 4 weeks; some patients may require additional therapy to achieve healing.

国　　名	イギリス
会　社　名	Eisai
販　売　名	Pariet
剤形・規格	1錠中にラベプラゾールナトリウム10mg、20mgを含有する腸溶錠
改訂年月	2026年5月
効能・効果の抜粋 （日本での効能・効果とは異なる）	**Therapeutic indications** **PARIET tablets are indicated for the treatment of:** ・ Active duodenal ulcer ・ Active benign gastric ulcer ・ Symptomatic erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease (GORD). ・ Gastro-Oesophageal Reflux Disease Long-term Management (GORD Maintenance) ・ Symptomatic treatment of moderate to very severe gastro-oesophageal reflux disease (symptomatic GORD) ・ Zollinger-Ellison Syndrome. ・ In combination with appropriate antibacterial therapeutic regimens for the eradication of Helicobacter pylori (H. pylori) in patients with peptic ulcer disease.
用法・用量の抜粋 （日本での用法・用量とは異なる）	**Posology and method of administration** **Adults/older people:** Active Duodenal Ulcer and Active Benign Gastric Ulcer: The recommended oral dose for both

国　　名	イギリス
	active duodenal ulcer and active benign gastric ulcer is 20mg to be taken once daily in the morning. Most patients with active duodenal ulcer heal within four weeks. However a few patients may require an additional four weeks of therapy to achieve healing. Most patients with active benign gastric ulcer heal within six weeks. However again a few patients may require an additional six weeks of therapy to achieve healing. Erosive or Ulcerative Gastro-Oesophageal Reflux Disease (GORD): The recommended oral dose for this condition is 20mg to be taken once daily for four to eight weeks. Gastro-Oesophageal Reflux Disease Long-term Management (GORD Maintenance): For long-term management, a maintenance dose of PARIET 20mg or 10mg once daily can be used depending upon patient response. Symptomatic treatment of moderate to very severe gastro-oesophageal reflux disease (symptomatic GORD): 10mg once daily in patients without oesophagitis. If symptom control has not been achieved during four weeks, the patient should be further investigated. Once symptoms have resolved, subsequent symptom control can be achieved using an on-demand regimen taking 10mg once daily when needed. Zollinger-Ellison Syndrome: The recommended adult starting dose is 60mg once a day. The dose may be titrated upwards to 120mg/day based on individual patient needs. Single daily doses up to 100mg/day may be given. 120mg dose may require divided doses, 60mg twice daily. Treatment should continue for as long as clinically indicated. Eradication of H. pylori: Patients with H. pylori infection should be treated with eradication therapy. The following combination given for 7 days is recommended. PARIET 20mg twice daily + clarithromycin 500mg twice daily and amoxicillin 1g twice daily. For indications requiring once daily treatment PARIET tablets should be taken in the morning, before eating; and although neither the time of day nor food intake was shown to have any effect on rabeprazole sodium activity, this regimen will facilitate treatment compliance. **Renal and hepatic impairment** No dosage adjustment is necessary for patients with renal or hepatic impairment. **Children:** PARIET is not recommended for use in children, as there is no experience of its use in this group.

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5妊婦」、「9.6授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、英国の添付文書記載内容とは異なる。

『パリエット錠5mg、パリエット錠10mg』

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。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。

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。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。

『パリエット錠20mg』

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。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。

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。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。

米国の添付文書、英国の添付文書における記載を下表に示した。

出典	記載内容
米国の添付文書 Aciphex (2023年7月)	**Pregnancy** Risk Summary There are no available human data on ACIPHEX use in pregnant women to inform the drug associated risk. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations are unknown. However, the background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2 to 4% and of miscarriage is 15 to 20% of clinically recognized pregnancies. No evidence of adverse developmental effects were seen in animal reproduction studies with rabeprazole administered during organogenesis at 13 and 8 times the human area under the plasma concentration-time curve (AUC) at the recommended dose for GERD, in rats and rabbits, respectively *[see Data]*. Changes in bone morphology were observed in offspring of rats treated with oral doses of a different PPI through most of pregnancy and lactation When maternal administration was confined to gestation only, there were no effects on bone physeal morphology in the offspring at any age [see Data]. Data *Animal Data* Embryo-fetal developmental studies have been performed in rats during organogenesis at intravenous doses of rabeprazole up to 50 mg/kg/day (plasma AUC of 11.8 µg･hr/mL, about 13 times the human exposure at the recommended oral dose for GERD) and rabbits at intravenous doses up to 30 mg/kg/day (plasma AUC of 7.3 µg･hr/mL, about 8 times the human exposure at the recommended oral dose for GERD) and have revealed no evidence of harm to the fetus due to rabeprazole. Administration of rabeprazole to rats in late gestation and during lactation at an oral dose of 400 mg/kg/day (about 195-times the human oral dose based on mg/m^2) resulted in decreases in body weight gain of the pups. A pre-and postnatal developmental toxicity study in rats with additional endpoints to evaluate bone development was performed with a different PPI at about 3.4 to 57 times an oral human dose on a body surface area basis. Decreased femur length, width and thickness of cortical bone, decreased thickness of the tibial growth plate, and minimal to mild bone marrow hypocellularity were noted at doses of this PPI equal to or greater than 3.4 times an oral human dose on a body surface area basis. Physeal dysplasia in the femur was also observed in offspring after in utero and lactational exposure to the PPI at doses equal to or greater than 33.6 times an oral human dose on a body surface area basis. Effects on maternal bone were observed in pregnant and lactating rats in a pre-and postnatal toxicity study when the PPI was administered at oral doses of 3.4 to 57 times an oral human dose on a body surface area basis. When rats were dosed from gestational day 7 through weaning on postnatal day 21, a statistically significant decrease in maternal femur weight of up to 14% (as compared to placebo treatment) was observed at doses equal to or greater than 33.6 times an oral human dose on a body surface area basis. A follow-up developmental toxicity study in rats with further time points to evaluate pup bone development from postnatal day 2 to adulthood was performed with a different PPI at

出典	記載内容
	oral doses of 280 mg/kg/day (about 68 times an oral human dose on a body surface area basis) where drug administration was from either gestational day 7 or gestational day 16 until parturition. When maternal administration was confined to gestation only, there were no effects on bone physeal morphology in the offspring at any age. **Lactation** Risk Summary Lactation studies have not been conducted to assess the presence of rabeprazole in human milk, the effects of rabeprazole on the breastfed infant, or the effects of rabeprazole on milk production. Rabeprazole is present in rat milk. The development and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ACIPHEX and any potential adverse effects on the breastfed infant from ACIPHEX or from the underlying maternal condition.
英国の添付文書 Pariet 10mg Pariet 20mg （2026年5月）	**Pregnancy** A large amount of epidemiological data on pregnant women (more than 1000 exposed outcomes) do not indicate a relevant increased risk for major congenital malformations. Studies in animals have shown reproductive toxicity. PARIET should be used in pregnancy only if the potential benefit outweighs remaining uncertainty regarding potential adverse foetal effects. **Breast feeding** It is not known whether rabeprazole sodium is excreted in human breast milk. No studies in breast-feeding women have been performed. Rabeprazole sodium is however excreted in rat mammary secretions. Therefore PARIET should not be used during breast feeding.

(2) 小児等に関する海外情報

日本の添付文書の「9.7小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、英国の添付文書記載内容とは異なる。

『パリエット錠5mg、パリエット錠10mg、パリエット錠20mg』

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。

米国の添付文書、英国の添付文書における記載を下表に示した。

出典	記載内容
米国の添付文書 Aciphex （2023年7月）	**Pediatric Use** The safety and effectiveness of ACIPHEX delayed-release tablets have been established in pediatric patients for adolescent patients 12 years of age and older for the treatment of symptomatic GERD. Use of ACIPHEX delayed-release tablets in this age group is supported by adequate and well controlled studies in adults and a multicenter, randomized, open-label, parallel-group study in 111 adolescent patients 12 to 16 years of age. Patients had a clinical diagnosis of symptomatic GERD, or suspected or endoscopically proven GERD and were randomized to either 10 mg or 20 mg once daily for up to 8 weeks for the evaluation of safety and efficacy. The adverse reaction profile in adolescent patients was similar to that of adults. The related reported adverse reactions that occurred in ≥2% of patients were headache (5%) and nausea (2%). There were no adverse reactions reported in these studies that were not previously observed in adults. The safety and effectiveness of ACIPHEX delayed-release tablets have not been established in pediatric patients for: ·Healing of Erosive or Ulcerative GERD ·Maintenance of Healing of Erosive or Ulcerative GERD ·Treatment of Symptomatic GERD ·Healing of Duodenal Ulcers ·*Helicobacter pylori* Eradication to Reduce the Risk of Duodenal Ulcer Recurrence

出典	記載内容
	·Treatment of Pathological Hypersecretory Conditions, Including Zollinger-Ellison Syndrome ACIPHEX delayed-release 20 mg tablets are not recommended for use in pediatric patients less than 12 years of age because the tablet strength exceeds the recommended dose for these patients. For pediatric patients 1 year to less than 12 years of age consider another rabeprazole formulation. The safety and effectiveness of a different dosage form and dosage strength of rabeprazole has been established in pediatric patients 1 to 11 years for the treatment of GERD. <u>Juvenile Animal Data</u> Studies in juvenile and young adult rats and dogs were performed. In juvenile animal studies rabeprazole sodium was administered orally to rats for up to 5 weeks and to dogs for up to 13 weeks, each commencing on Day 7 post-partum and followed by a 13-week recovery period. Rats were dosed at 5, 25, or 150 mg/kg/day and dogs were dosed at 3, 10, or 30 mg/kg/day. The data from these studies were comparable to those reported for young adult animals. Pharmacologically mediated changes, including increased serum gastrin levels and stomach changes, were observed at all dose levels in both rats and dogs. These observations were reversible over the 13-week recovery periods. Although body weights and/or crown-rump lengths were minimally decreased during dosing, no effects on the development parameters were noted in either juvenile rats or dogs. When juvenile animals were treated for 28 days with a different PPI at doses equal to or greater than 34 times the daily oral human dose on a body surface area basis, overall growth was affected and treatment-related decreases in body weight (approximately 14%) and body weight gain, and decreases in femur weight and femur length were observed.
英国の添付文書 Pariet 10mg Pariet 20mg （2026年5月）	*Children* PARIET is not recommended for use in children, as there is no experience of its use in this group.

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