

プロトンポンプ阻害剤

パリエット[®]錠20mg Pariet[®]

〈ラベプラゾールナトリウム製剤〉

【貯法】 室温保存

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)。

【使用期限】 外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。

(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	20900AMZ00602000
薬価収載	1997年12月
販売開始	1997年12月
再審査結果	2008年2月
国際誕生	1997年10月

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. アタザナビル硫酸塩を投与中の患者
〔「相互作用」の項参照〕

****【組成・性状】**

1. 組成

本剤は、1錠中にラベプラゾールナトリウム20mgを含有する淡黄色のフィルムコート錠 (腸溶錠) である。添加物としてエチルセルロース、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-マンニトールを含有する。

2. 製剤の性状

販売名	剤形 識別コード	外形			性状
		表	裏	側面	
** パリエット錠20mg	フィルムコート錠 (腸溶錠)				淡黄色
Eパリエット20		直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 7.2 163 3.6			

【効能・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

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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。

【用法・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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群の治療において、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。
2. 逆流性食道炎の治療において、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〔「臨床成績」の項参照〕。

***【使用上の注意】**

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2) 肝障害のある患者
〔肝硬変患者で肝性脳症の報告がある。〕
- (3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 治療にあたっては経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめること。
- (2) 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。また、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (3) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍については、長期の使用経験は十分でないので、維持療法には用いないことが望ましい。

3. 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。〔「薬物動態」の項参照〕
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 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩 (レイアッツ)	アタザナビルの作用が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、アタザナビルの溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下するおそれがある。

(裏面につづく)

(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。	

4. 副作用

承認時までの試験では、総症例1,992例中、241例(12.1%)の副作用(臨床検査値異常を含む)が報告されている。その主なものはALT(GPT)の上昇29件(1.5%)、AST(GOT)の上昇21件(1.1%)、LDHの上昇18件(0.9%)であった(承認時：パリエット錠10mgの再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法及び非びらん性胃食道逆流症の承認時に実施した試験の症例を含む)。

製造販売後の調査・試験では、総症例7,020例中、299例(4.3%)の副作用(臨床検査値異常を含む)が報告されている。その主なものは下痢19件(0.3%)、Al-Pの上昇19件(0.3%)、便秘16件(0.2%)であった(再審査終了時：パリエット錠10mgの再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法の再審査期間中に実施した製造販売後調査・試験の症例を含む)。

(1)重大な副作用

- 1) **ショック、アナフィラキシー様症状** ショック(頻度不明)、アナフィラキシー様症状(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 2) **汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、溶血性貧血** 汎血球減少(頻度不明)、無顆粒球症(頻度不明)、血小板減少(0.1~5%未満)、溶血性貧血(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 3) **劇症肝炎、肝機能障害、黄疸** 劇症肝炎(頻度不明)、肝機能障害(0.1~5%未満)、黄疸(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 4) **間質性肺炎** 間質性肺炎(0.1%未満)があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部X線等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 5) **中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑** 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(頻度不明)、多形紅斑等(頻度不明)の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

6) **急性腎不全、間質性腎炎** 急性腎不全(頻度不明)、間質性腎炎(頻度不明)があらわれることがあるので、腎機能検査(BUN、クレアチニン等)に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

7) **低ナトリウム血症** 低ナトリウム血症(頻度不明)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

8) **横紋筋融解症** 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症(頻度不明)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

(2)重大な副作用(類薬)

類薬(オメプラゾール)で以下の副作用が報告されている。

- 1) **視力障害** 視力障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 2) **血管浮腫、気管支痙攣** 血管浮腫、気管支痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 3) **錯乱状態** せん妄、異常行動、失見当識、幻覚、不安、焦燥、攻撃性等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

(3)その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、痒痒感	蕁麻疹	
血液	白血球減少、白血球増加、好酸球増多、貧血	赤血球減少、好中球増多、リンパ球減少	
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、γ-GTP、LDHの上昇	総ビリルビンの上昇	
循環器		血圧上昇、動悸	
消化器	便秘、下痢、腹部膨満感、嘔気	腹痛、苦味、口内炎、カンジダ症、胃もたれ、口渇、食欲不振、鼓腸	舌炎、嘔吐
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	浮腫、倦怠感、発熱、脱毛症、しびれ感、CK(CPK)の上昇	かすみ目、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

表中の頻度表示は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の成績に基づく。

5. 高齢者への投与

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ので、消化器症状等の副作用(「副作用」の項参照)があらわれた場合は休薬するなど慎重に投与すること。



6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

〔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。〕

(2)授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。

〔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。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 適用上の注意

(1)服用時

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、のみくたすよう注意すること。

(2)薬剤交付時

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

9. その他の注意

(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。

(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。

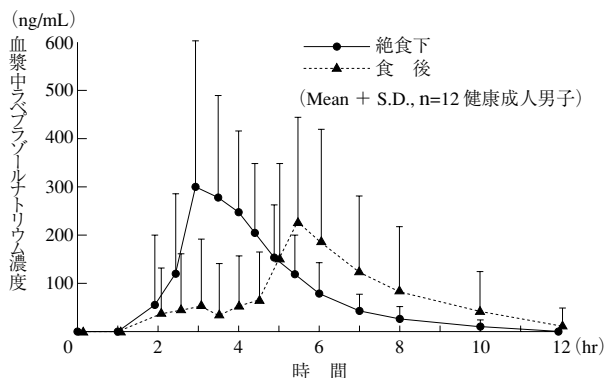
(3)本剤の長期投与中に良性の胃ポリープを認めたとの報告がある。

* (4)海外における複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターによる治療において骨粗鬆症に伴う股関節骨折、手関節骨折、脊椎骨折のリスク増加が報告されている。特に、高用量及び長期間（1年以上）の治療を受けた患者で、骨折のリスクが増加した。

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人男子に20mgを絶食下又は食後に経口投与した時の各時間における平均血漿中濃度推移を下図に示す。また、絶食下、食後投与での被験者毎に算出した薬物動態パラメータの平均値を表に示す。食後投与では絶食下投与に比し t_{max} が1.7時間遅延するとともに吸収に個体差が認められている。(①)



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

(Mean±S.D., n=12)

また、健康成人男子に10mg、20mgを絶食下で単回経口投与した時の薬物動態パラメータは以下のとおりである。

(②)

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. 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P4502C19（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。(①③④)

3. 尿中排泄

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コ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。(③)

4. 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P4502C19（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P4501A2（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。(④⑤)

【臨床成績】

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と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。

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。(⑥～⑭)

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^⑮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。

	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)

(裏面につづく)

注)：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

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。(7)(9)

【薬効薬理】

1. 作用機序

本剤は酸分泌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。

2. ヒトでの作用

(1)胃酸分泌抑制作用

健康成人男子におけるガストリン刺激酸分泌に対し、1日1回10mg投与、1日1回20mg投与でともに投与初日から著明な抑制作用を示し、投与1日目及び7日目の酸分泌量の減少率は1日1回10mg投与で72~76%、90~96%、1日1回20mg投与で88~89%、99%である。(15)(16)

(2)胃内pH上昇作用

健康成人男子における胃内pHに対し、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4日目の24時間中にpH4あるいはpH3以上を示す時間の割合は1日1回10mg投与で73%、80%、1日1回20mg投与で78%、83%である。(17)

3. 動物での作用

(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。(18)(19)

(2)胃酸分泌抑制作用

1)ウサギ摘出胃腺標本における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)。(20)

2)慢性胃ろう管装着犬におけるヒスタミン、ペント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。(20)(21)(22)

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。(20)(23)

(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、システアミン及び塩酸-エタノール)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。(21)(24)

*【有効成分に関する理化学的知見】

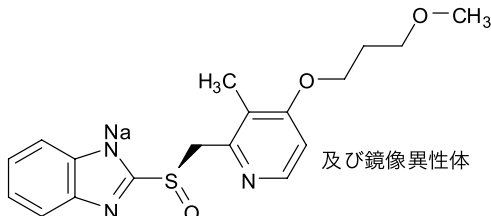
一般名：ラベプラゾールナトリウム (Rabeprazole Sodium)

化学名：Monosodium(RS)-2-([4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]methyl)sulfinyl)-1H-benzimidazolide

分子式：C₁₈H₂₀N₃NaO₃S

分子量：381.42

構造式：



物理化学的性状：

ラベプラゾールナトリウムは白色~微黄白色の粉末である。
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。
本品は0.01mol/L水酸化ナトリウム試液に溶ける。
本品は吸湿性である。
本品の水溶液(1→20)は旋光性を示さない。

融点：225℃(分解)

分配係数：約214(pH7.0、水-1-オクタノール系)

【包装】

パリエット錠20mg……………100錠(PTP)・140錠(PTP14T×10)
500錠(PTP)

【主要文献】

文献請求番号

- ① Yasuda, S., et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 32, 466 (1994) PRT-0081
- ② 大西明弘ら : G. I. Res., 1, 667 (1993) PRT-0086
- ③ Yasuda, S., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 58, 143 (1995) PRT-0154
- ④ Ishizaki, T., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 58, 155 (1995) PRT-0155
- ⑤ Ishizaki, T., et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 13(Supple. 3), 27 (1999) PRT-0212
- ⑥ 中澤三郎ら : Modern Physician, 14, 38 (1994) PRT-0090
- ⑦ 本村明ら : Modern Physician, 14, 23 (1994) PRT-0105
- ⑧ 篠村恭久ら : Modern Physician, 14, 69 (1994) PRT-0095
- ⑨ 八尾恒良ら : Modern Physician, 14, 85 (1994) PRT-0094
- ⑩ 中川充文ら : Modern Physician, 14, 100 (1994) PRT-0096
- ⑪ 吉田豊ら : Modern Physician, 14, 108 (1994) PRT-0097
- ⑫ 中野哲ら : Modern Physician, 14, 116 (1994) PRT-0100
- ⑬ 谷内昭ら : Modern Physician, 14, 124 (1994) PRT-0099
- ⑭ 吉田豊ら : Modern Physician, 14, 137 (1994) PRT-0098
- ⑮ 岩崎有良ら : 薬理と治療, 27, 705 (1999) PRT-0205
- ⑯ 井上正規ら : 内科室函, 41, 143 (1994) PRT-0107
- ⑰ Hongo, M., et al. : Tohoku J. Exp. Med., 186, 43 (1998) PRT-0201
- ⑱ 藤崎秀明ら : 日本薬理学雑誌, 102, 389 (1993) PRT-0035
- ⑲ Morii, M., et al. : Biochem. Pharmacol., 39, 661 (1990) PRT-0136
- ⑳ Fujisaki, H., et al. : Biochem. Pharmacol., 42, 321 (1991) PRT-0036
- ㉑ Fujisaki, H., et al. : Drug Invest., 3, 328 (1991) PRT-0039
- ㉒ 村上学ら : G. I. Res., 1, 493 (1993) PRT-0038
- ㉓ 河合隆ら : G. I. Res., 1, 274 (1993) PRT-0043
- ㉔ 村上学ら : G. I. Res., 1, 497 (1993) PRT-0128

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 お客様ホットライン
フリーダイヤル 0120-419-497

製造販売元



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

