

貯 法：室温保存
有効期間：3年

承認番号	22500AMX01535000
販売開始	2014年2月

ヘリコバクター・ピロリ除菌治療剤
ラベプラゾールナトリウム錠、アモキシシリン水和物錠、日本薬局方メトロニダゾール錠

処方箋医薬品^註 **ラベファイ**® パック
Rabefine® PACK

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- ***
- 2.1 本製品に包装されている各製剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [8.3、9.1.2、11.1.11、11.1.12参照]
 - 2.2 アタザナビル硫酸塩、リルピピリン塩酸塩を投与中の患者 [10.1参照]
 - 2.3 伝染性単核症の患者 [アモキシシリン水和物で発疹の発現頻度を高めるおそれがある。]
 - 2.4 高度の腎障害のある患者 [9.2.1参照]
 - 2.5 脳、脊髄に器質的疾患のある患者 (脳膿瘍の患者を除く) [メトロニダゾールで中枢神経系症状があらわれることがある。] [9.1.6、11.1.21参照]
 - 2.6 妊娠3ヵ月以内の女性 [9.5.1参照]

3. 組成・性状

本製品は以下の3製剤を組み合わせたものである。

1シート (1日分) 中	パリエット錠10mg	2錠
	サワシリン錠250	6錠
	フラジール内服錠250mg	2錠







3.1 組成

3製剤各々の組成は次のとおりである。

販売名	パリエット錠 10mg	サワシリン錠 250	フラジール内服錠 250mg
有効成分	1錠中 ラベプラゾールナトリウム10mg	1錠中 アモキシシリン水和物250mg (力価)	1錠中 メトロニダゾール250mg
添加剤	エチルセルロース、黄色三酸化鉄、カルナウバロウ、カルメロースカルシウム、グリセリン脂肪酸エステル、酸化チタン、酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、D-マンニトール	白糖、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、サツカリンナトリウム水和物、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、香料、デキストリン、黄色5号アルミニウムレーキ	コムギデンプン、グリセリン、メチルセルロース、水アメ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、白糖、デンプン、グリコール酸ナトリウム末、ゼラチン、沈降炭酸カルシウム、安息香酸ナトリウム、カルナウバロウ

3.2 製剤の性状

3製剤各々の性状は次のとおりである。

販売名	パリエット錠 10mg	サワシリン錠 250	フラジール内服錠 250mg
剤形	フィルムコーティング錠 (腸溶錠)	素錠	糖衣錠
識別コード	パリエット10	250 SAW	763
外形	表		
	裏		
	側面		
直径	6.7mm	約10.0mm	約10.8mm
質量	132mg	約380mg	約0.6g
厚さ	3.6mm	約4.7mm	約6.0mm
色	淡黄色	うすい だいたい色	白色

4. 効能又は効果

〈適応菌種〉

アモキシシリン、メトロニダゾールに感性的ヘリコバクター・ピロリ

〈適応症〉

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

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 ラベプラゾールナトリウムの投与が胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認のうえ投与すること (胃MALTリンパ腫、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助を除く)。
- 5.2 進行期胃MALTリンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。
- 5.3 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
- 5.4 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。
- 5.5 ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる際には、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認すること。

6. 用法及び用量

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

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

8. 重要な基本的注意

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

〈ラベプラゾールナトリウム〉

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

〈アモキシシリン水和物〉

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

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

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

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

〈メトロニダゾール〉

8.7 白血球減少、好中球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.5、11.1.25参照]

8.8 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を実施するなど、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.7、11.1.26参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈ラベプラゾールナトリウム〉

9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者

〈アモキシシリン水和物〉

* **9.1.2 ペニシリン系又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者（ただし、アモキシシリン水和物に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと）[2.1、8.3、11.1.11、11.1.12参照]

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

9.1.4 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者
観察を十分に行うこと。ビタミンK欠乏症状があらわれることがある。

〈メトロニダゾール〉

9.1.5 血液疾患のある患者

白血球減少、好中球減少があらわれることがある。[8.7、11.1.25参照]

9.1.6 脳腫瘍の患者

中枢神経系症状があらわれることがある。[2.5、11.1.21参照]

9.1.7 コケイン症候群の患者

重度の肝毒性又は急性肝不全が発現し死亡に至ることがある。[8.8、11.1.26参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 高度の腎機能障害のある患者

投与しないこと。アモキシシリン水和物の血中濃度が上昇することがあり、本製品では各製剤の投与量を調節できない。[2.4参照]

〈メトロニダゾール〉

9.2.2 血液透析患者

メトロニダゾールの注射剤において、メトロニダゾール500mgの単回点滴静注直後の血液透析により、投与量の約45%が除去されたとの報告がある⁴⁾。

9.3 肝機能障害患者

ラベプラゾールナトリウムにおいて、肝硬変患者で肝性脳症の報告がある。

メトロニダゾールの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。

9.5 妊婦

9.5.1 妊娠3ヵ月以内の女性

投与しないこと。ただし有益性が危険性を上回ると判断される疾患の場合は除く。[2.6、16.3.1参照]

9.5.2 妊娠3ヵ月を過ぎた女性

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。[16.3.1参照]

〈ラベプラゾールナトリウム〉

9.5.3 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

授乳しないことが望ましい。

〈ラベプラゾールナトリウム〉

9.6.1 動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。

〈アモキシシリン水和物、メトロニダゾール〉

9.6.2 母乳中へ移行することが報告されている。[16.3.2参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

〈ラベプラゾールナトリウム〉

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

〈アモキシシリン水和物〉

9.8.2

- (1) 生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすい。
- (2) ビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。

〈メトロニダゾール〉

9.8.3 一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

〈ラベプラゾールナトリウム〉

ラベプラゾールナトリウムの代謝には肝代謝酵素チトクロームP450 2C19（CYP2C19）及び3A4（CYP3A4）の関与が認め

られている。また、ラベプラゾールナトリウムの胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を促進又は抑制することがある。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

〈ラベプラゾールナトリウム〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩 (レイアタツ) [2.2参照]	アタザナビルの作用が 減弱するおそれがある。	ラベプラゾールナトリウムの胃酸分泌抑制作用により、胃内pHが上昇し、アタザナビルの溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下するおそれがある。
リルピピリン塩酸塩 (エジュラント) [2.2参照]	リルピピリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。	ラベプラゾールナトリウムの胃酸分泌抑制作用により、胃内pHが上昇し、リルピピリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピピリンの血中濃度が低下することがある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

〈ラベプラゾールナトリウム〉

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

〈アモキシシリン水和物〉

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

〈メトロニダゾール〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール	腹部の痙攣、嘔吐、潮紅があらわれることがあるので、投与期間中は飲酒を避けること。	メトロニダゾールはアルコールの代謝過程にあるので、投与期間中はアルコールの脱水素酵素を阻害し、血中アセトアルデヒド濃度を上昇させる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビル含有製剤 (内用液)	ジスルフィラム-アルコール反応を起こすおそれがある。	リトナビル含有製剤(内用液)はエタノールを含有するのでメトロニダゾールにより血中アセトアルデヒド濃度を上昇させる。
ジスルフィラム	精神症状（錯乱等）が出現することがある。	機序は不明である。
ワルファリン	ワルファリンの抗凝血作用を増強し、出血等があらわれることがある。	メトロニダゾールはワルファリンの代謝を阻害し、その血中濃度を上昇させる。
リチウム	リチウムの血中濃度が上昇し、リチウム中毒があらわれることがある。	機序は不明である。
ブスルファン	ブスルファンの作用が増強されることがある。	メトロニダゾールはブスルファンの血中濃度を上昇させることがある。
5-フルオロウラシル	5-フルオロウラシルの作用が増強される可能性がある。	メトロニダゾールは5-フルオロウラシルの血中濃度を上昇させることがある。
シクロスポリン	シクロスポリンの作用が増強される可能性がある。	メトロニダゾールはシクロスポリンの血中濃度を上昇させることがある。
フェノバルビタール	メトロニダゾールの作用が減弱する可能性がある。	フェノバルビタールはメトロニダゾールの代謝酵素を誘導し、その血中濃度を低下させることがある。

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。

11.1 重大な副作用

〈ラベプラゾールナトリウム〉

- 11.1.1 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）
- 11.1.2 汎血球減少（頻度不明）、無顆粒球症（頻度不明）、血小板減少（0.1%未満）、溶血性貧血（頻度不明）
- 11.1.3 劇症肝炎（頻度不明）、肝機能障害（0.1～5%未満）、黄疸（頻度不明）
- 11.1.4 間質性肺炎（0.1%未満）
発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線等の検査を実施し、投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 11.1.5 皮膚障害（頻度不明）
中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑等があらわれることがある。
- 11.1.6 急性腎障害（頻度不明）、間質性腎炎（頻度不明）
腎機能検査（BUN、クレアチニン等）に注意すること。
- 11.1.7 低ナトリウム血症（頻度不明）
- 11.1.8 横紋筋融解症（頻度不明）
筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。
- 11.1.9 視力障害（頻度不明）
- 11.1.10 錯乱状態（頻度不明）
せん妄、異常行動、失見当識、幻覚、不安、焦燥、攻撃性等があらわれることがある。

〈アモキシシリン水和物〉

＊ ＊ 11.1.11 ショック、アナフィラキシー（各0.1%未満）

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

＊ ＊ 11.1.12 アレルギー反応に伴う急性冠症候群（頻度不明）

[2.1、8.3、9.1.2参照]

11.1.13 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（各0.1%未満）、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、紅皮症（剥脱性皮膚炎）（いずれも頻度不明）

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

11.1.14 顆粒球減少（0.1%未満）、血小板減少（頻度不明）

[8.4参照]

11.1.15 肝障害（頻度不明）

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

11.1.16 腎障害（0.1%未満）

急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.6参照]

11.1.17 大腸炎（0.1%未満）

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

11.1.18 間質性肺炎、好酸球性肺炎（いずれも頻度不明）

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

11.1.19 無菌性髄膜炎（頻度不明）

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

〈メトロニダゾール〉

11.1.20 末梢神経障害（頻度不明）

四肢のしびれ、異常感等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.21 中枢神経障害（頻度不明）

脳症、痙攣、錯乱、幻覚、小脳失調等があらわれることがある。ふらつき、歩行障害、意識障害、構語障害、四肢のしびれ等の初期症状があらわれ、本剤による脳症が疑われた場合には、本剤の投与を中止すること。[2.5、9.1.6参照]

11.1.22 無菌性髄膜炎（頻度不明）

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

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

11.1.24 急性膵炎（頻度不明）

腹痛、背部痛、悪心・嘔吐、血清アマラーゼ値の上昇等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.25 白血球減少、好中球減少（いずれも頻度不明）

[8.7、9.1.5参照]

11.1.26 肝機能障害（頻度不明）

[8.8、9.1.7参照]

11.1.27 出血性大腸炎（頻度不明）

腹痛、血便、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

＊ 11.1.28 QT延長、心室頻拍（Torsade de pointesを含む）

（いずれも頻度不明）

11.2 その他の副作用

〈ラベプラゾールナトリウム〉

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、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、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、高アンモニウム血症、低マグネシウム血症、女性化乳房

注）発現頻度は製造販売後調査を含む。

〈アモキシシリン水和物〉

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

〈メトロニダゾール〉

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

	頻度不明
過敏症	発疹
消化器	舌苔、食欲不振、悪心、胃不快感、下痢、腹痛、味覚異常
肝臓	AST上昇、ALT上昇、総ビリルビン上昇、Al-P上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇
生殖器	<i>Candida albicans</i> の出現
その他	暗赤色尿、発熱

〈ヘリコバクター・ピロリ感染症）

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意

ラベプラゾールナトリウム等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼気試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼気試験による除菌判定を行う場合は、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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

〈ラベプラゾールナトリウム〉

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈ラベプラゾールナトリウム〉

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

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

15.1.3 海外における主に入院患者を対象とした複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターを投与した患者においてクロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染のリスク増加が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

〈ラベプラゾールナトリウム〉

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

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

〈メトロニダゾール〉

15.2.3 マウスに長期経口投与した場合、肺腫瘍が、またラットでは乳房腫瘍の発生が報告されているが、ハムスターの生涯投与試験では腫瘍はみられていないとの報告がある^{1)~3)}。

16. 薬物動態

16.3 分布

16.3.1 胎児への移行

〈メトロニダゾール〉

分娩開始初期からメトロニダゾール内服錠200mg^{註)}を3時間ごとに投与して、母子の血中濃度を測定したとき、胎盤関門を通過して胎児に移行することが認められた⁶⁾（外国人データ）。[9.5.1、9.5.2参照]

16.3.2 乳汁中移行

〈アモキシシリン水和物〉

授乳婦6名にアモキシシリン水和物として500mg（力価）^{註)}単回経口投与後の乳汁中移行は投与後2~6時間後でtrace~0.6µg/mLであった^{7)、8)}。[9.6.2参照]

〈メトロニダゾール〉

平均年齢22.5歳の母親及び生後5日の新生児10例を選び、母親にメトロニダゾール内服錠200mg^{註)}を単回経口投与し、4時間ごとに授乳して母乳中及び新生児の血中への移行を測定した。母乳中の平均濃度は投与後4時間目では3.4µg/mL、8時間目では2.2µg/mL、12時間目では1.3µg/mLで母親の血中と同程度に移行したが、新生児の血中濃度は検出限界以下~0.4µg/mLと極めて微量であった⁹⁾（測定法：polarography）（外国人データ）。[9.6.2参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

〈アモキシシリン水和物〉

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

注）本製品の承認された用法及び用量は、「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。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

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¹⁰⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アモキシシリン水和物は細菌の細胞壁合成を阻害する。メトロニダゾールは菌体内の酸化還元系によって還元を受け、ニトロソ化合物（R-NO）に変化する。このR-NOが抗菌作用を示す。また、反応の途中で生成したヒドロキシラジカルがDNAを切断し、DNAらせん構造の不安定化を招く^{11)~13)}。ラベプラゾールナトリウム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することにより、酸分泌を抑制し胃内pHを上昇させる。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の抗菌活性を高めることにあると考えられる。

18.2 抗菌作用

アモキシシリン水和物はヘリコバクター・ピロリに対し殺菌的な抗菌作用を示す。

19. 有効成分に関する理化学的知見

〈ラベプラゾールナトリウム〉

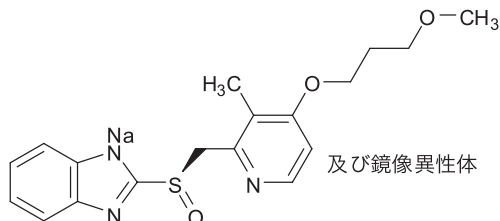
一般名：ラベプラゾールナトリウム（Rabeprazole Sodium）
化学名：Monosodium(RS)-2-([4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]methyl)sulfinyl)-1H-benzimidazolide

分子式：C₁₈H₂₀N₃NaO₃S

分子量：381.42

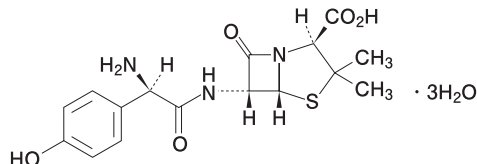
性状：ラベプラゾールナトリウムは白色～微黄白色の粉末である。
 本品は水に極めて溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けやすい。
 本品は0.01mol/L水酸化ナトリウム試液に溶ける。
 本品は吸湿性である。
 本品の水溶液（1→20）は旋光性を示さない。
 本品は結晶多形が認められる。

構造式：



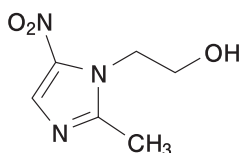
融点：225℃（分解）
 分配係数：約214（pH7.0、水-1-オクタノール系）
〈アモキシシリン水和物〉
 一般名：アモキシシリン水和物（Amoxicillin Hydrate）
 略号：AMPC
 化学名：(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*R*)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetylamino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid trihydrate
 分子式：C₁₆H₁₉N₃O₅S · 3H₂O
 分子量：419.45
 性状：アモキシシリン水和物は白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。水又はメタノールに溶けにくく、エタノール（95）に極めて溶けにくい。

構造式：



融点：約195℃（分解）
〈メトロニダゾール〉
 一般名：メトロニダゾール（Metronidazole）(JAN) [日局]
 化学名：2-(2-Methyl-5-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)ethanol
 分子式：C₆H₉N₃O₃
 分子量：171.15
 性状：メトロニダゾールは、白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。酢酸（100）に溶けやすく、エタノール（99.5）又はアセトンにやや溶けにくく、水に溶けにくい。
 希塩酸に溶ける。
 光によって黄褐色になる。

構造式：



融点：159～163℃
 分配係数：0.81（pH7.4、1-オクタノール／緩衝液）

20. 取扱い上の注意

- 20.1 本製品はアルミ袋及び乾燥剤により品質保持をはかっている。調剤直前にアルミ袋を開封しPTPシートを取り出すこと。
 20.2 アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること。

22. 包装

PTP入り7シート（1シート×7）（アルミ袋内に乾燥剤封入）

23. 主要文献

- 1) Rustia M. et al.: J. Natl. Cancer Inst., 1972; 48 (3) : 721-729 [PRT-1062]
- 2) Roe F. J. C. et al.: Surgery, 1983; 93 (1) : 158-164 [PRT-1063]
- 3) Rustia M. et al.: J. Natl. Cancer Inst., 1979; 63 (3) : 863-868 [PRT-1064]
- 4) Somogyi A. et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 1983; 25 (5) : 683-687 [PRT-1376]
- 5) 楠信男ら：Chemotherapy, 1978; 26 (3) : 311-316 [PRT-1056]
- 6) Gray M. S.: J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw., 1961; 68 (5) : 723-729 [PRT-1065]
- 7) 古谷博ら：Chemotherapy, 1973; 21 (8) : 1752-1758 [PRT-1059]
- 8) 青河寛次ら：Chemotherapy, 1973; 21 (8) : 1780-1786 [PRT-1060]
- 9) Gray M. S. et al.: Br. J. Vener. Dis., 1961; 37 (4) : 278-279 [PRT-1066]
- 10) Isomoto H. et al.: Aliment. Pharmacol. Ther., 2003; 18 (1) : 101-107 [PRT-0340]
- 11) Osato M. S.: Curr. Pharm. Des., 2000; 6 (15) : 1545-1555 [PRT-1067]
- 12) 山本達男ら：日本臨牀, 2005; 63 (S.11) : 376-381 [PRT-1068]
- 13) Upcroft P. et al.: Clin. Microbiol. Revs., 2001; 14 (1) : 150-164 [PRT-1069]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

EAファーマ株式会社
 くすり相談室
 〒104-0042 東京都中央区入船二丁目1番1号
 フリーダイヤル 0120-917-719

26. 製造販売業者等

26.1 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

26.2 販売元

EAファーマ株式会社
 東京都中央区入船二丁目1番1号