

貯法：室温保存
有効期間：3年

プロトンポンプ・インヒビター
エソメプラゾールマグネシウムカプセル

処方箋医薬品^(注)

エソメプラゾールカプセル 10mg「サワイ」
エソメプラゾールカプセル 20mg「サワイ」
ESOMEPRAZOLE Capsules [SAWAI]

	10mg	20mg
承認番号	30400AMX00356000	30400AMX00357000
販売開始	2023年1月	2023年1月

(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)

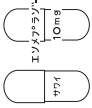
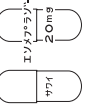
- 2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 アタザナビル硫酸塩、リルピピリン塩酸塩を投与中の患者[10.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

品名	エソメプラゾールカプセル 10mg「サワイ」	エソメプラゾールカプセル 20mg「サワイ」
有効成分 [1カプセル中]	エソメプラゾールマグネシウム水和物 (エソメプラゾールとして)	
	11.1mg (10mg)	22.3mg (20mg)
添加剤 カプセル 内容物	クエン酸トリエチル、ステアリン酸Mg、タルク、トウモロコシデンプン、二酸化ケイ素、白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポリソルベート80、メタクリル酸コポリマーLD、モノステアリン酸グリセリン、ラウリル硫酸Na	
カプセル 本体	塩化K、カラギーナン、酸化チタン、三二酸化鉄、ジメチルポリシロキサン、ソルビタン脂肪酸エステル、ヒプロメロース	酸化鉄
	酸化鉄	青色1号、赤色102号

3.2 製剤の性状

品名	エソメプラゾールカプセル 10mg「サワイ」	エソメプラゾールカプセル 20mg「サワイ」
外形	 5号	 5号
剤形	硬カプセル剤	
性状	頭部：灰紫色 胴部：うすい黄色 内容物：白色～ごくうすい黄色の腸溶性顆粒である。褐色の腸溶性顆粒を認めることがある。	頭部：濃い青色 胴部：ごくうすい黄赤色 内容物：白色～ごくうすい黄色の腸溶性顆粒である。褐色の腸溶性顆粒を認めることがある。
全長(mm)	11.3	11.3
重量(mg)	約69	約111

4. 効能又は効果

〈カプセル10mg〉

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

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

〈カプセル20mg〉

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

○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉

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

〈低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉

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

〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉

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

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

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

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

*6. 用法及び用量

〈カプセル10mg〉

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

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

小児

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

逆流性食道炎

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回10～20mgを1日1回経口投与する。

小児

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

非びらん性胃食道逆流症

成人

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

小児

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

非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。

低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回200mg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg(力価)1日2回を上限とする。プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mg、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。

〈カプセル20mg〉

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群

成人

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

小児

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

逆流性食道炎

成人

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

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

小児

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

非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。

低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈逆流性食道炎〉

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

〈非びらん性胃食道逆流症〉

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

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 血液像、肝機能、腎機能等に注意すること。

〈逆流性食道炎〉

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

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

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

8.2.3 定期的に血液像、肝機能、腎機能等の検査を行うことが望ましい。

〈非びらん性胃食道逆流症〉

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

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

9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.3 肝機能障害患者

肝代謝型であり、血中濃度が高くなるおそれがある。[16.4参照]

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

*9.7 小児等

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

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

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

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩 (レイアタツ) [2.2参照]	アタザナビル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下することがある。
リルビピリン塩酸塩 (エジュラント) [2.2参照]	リルビピリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりリルビピリン塩酸塩の吸収が低下し、リルビ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)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジアゼパム フェントイン シロスタゾール [16.7.1参照]	これらの薬剤の作用を増強することがある。	本剤は主に肝臓のチトクロームP450系薬物代謝酵素CYP2C19で代謝されるため、本剤と同じ代謝酵素で代謝される薬物の代謝、排泄を遅延させるおそれがある。
ワルファリン [16.7.1参照]	抗凝血作用を増強し、出血に至るおそれがある。プロトロンビン時間国際標準比(INR)値等の血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	代謝酵素で代謝される薬物の代謝、排泄を遅延させるおそれがある。
タクロリムス水和物	タクロリムスの作用を増強することがある。	相互作用の機序は不明である。
メトトレキサート	高用量のメトトレキサートを投与する場合は、一時的に本剤の投与を中止することを考慮すること。	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
ジゴキシシン メチルジゴキシシン	これらの薬剤の作用を増強することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりジゴキシシンの加水分解が抑制され、ジゴキシシンの血中濃度が上昇することがある。
イトラコナゾール チロシンキナーゼ阻害剤 ゲフィチニブ ニロチニブ エルロチニブ	これらの薬剤の作用を減弱することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりこれらの薬剤の溶解性が低下し、これらの薬剤の血中濃度が低下することがある。
ポリコナゾール	本剤の作用を増強することがある。	本剤のC _{max} 及びAUCが増加するおそれがある。ポリコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP2C19及びCYP3A4)を阻害することが考えられる。
ネルフィナビルメシル酸塩	ネルフィナビルの作用を減弱することがある。	相互作用の機序は不明である。ネルフィナビルの血中濃度が低下することがある。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の作用を減弱することがある。	セイヨウオトギリソウが本剤の代謝酵素(CYP2C19及びCYP3A4)を誘導し、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下することが考えられる。

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

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

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

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

11.1.3 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全(いずれも頻度不明)

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

11.1.5 間質性肺炎(頻度不明)

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

11.1.6 間質性腎炎、急性腎障害(いずれも頻度不明)

腎機能検査値(BUN、クレアチニン等)に注意すること。

11.1.7 横紋筋融解症(頻度不明)

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

11.1.8 低ナトリウム血症(頻度不明)

11.1.9 錯乱状態(頻度不明)

錯乱、激越、攻撃性、幻覚等があらわれることがある。

11.1.10 視力障害(頻度不明)

11.2 その他の副作用

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

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

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

〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉

副作用の頻度については、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍における、本剤のラセミ体のオメプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与の成績に基づく。

	5%以上	1~5%未満	1%未満 ^(注)
過敏症		発疹	
消化器	下痢・軟便(33.4%)、味覚異常(10.5%)	口内炎、腹痛、食道炎、悪心、腹部膨満感、便秘	舌炎、口渇、十二指腸炎
肝臓		AST上昇	肝機能異常、ALT上昇、Al-P上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇
血液			好酸球数増多、血小板数減少、貧血、白血球数増多、白血球分画異常
精神神経系			頭痛、しびれ感、めまい、睡眠障害

	5%以上	1~5%未満	1%未満 ^{注)}
その他		尿糖陽性	尿蛋白陽性、尿酸上昇、総コレステロール上昇、QT延長、発熱、倦怠感、カンジダ症、動悸、霧視

注)頻度不明を含む。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

15.1.1 本剤の長期投与中に良性の胃ポリープを認めたとの報告がある。

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

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

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

〈非びらん性胃食道逆流症〉

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

15.2.2 ラットに類薬であるランソプラゾール(50mg/kg/日)、アモキシシリン水和物(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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性被験者(n=24、CYP2C19のhomo EM、hetero EM及びPM^{注)}が同数)にエソメプラゾール10mg及び20mgを空腹時に単回経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータは以下のとおりである¹⁾。

投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC(ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
10mg	247	1.00-5.00	565 ^{a)}	1.19 ^{a)}
20mg	489	0.75-6.00	1085	1.08

T_{max}は最小値-最大値、それ以外は幾何平均、

a)n=23

16.1.2 反復投与

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

投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC(ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
10mg	376	1.00-5.00	825 ^{a)}	1.16 ^{a)}
20mg	883	1.00-4.00	2083	1.23

T_{max}は最小値-最大値、それ以外は幾何平均、

a)n=23

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

*16.1.3 幼児及び小児

幼児及び小児患者にエソメプラゾール10mg及び20mgを1日1回5日間以上反復経口投与したところ、未変化体の薬物動態パラメータは以下のとおりであった²⁾。

被験者の年齢及び体重	投与量	n	エソメプラゾールの薬物動態パラメータ			
			C _{max} (ng/mL) ^{a)}	T _{max} (hr) ^{b)}	AUC _τ (ng·hr/mL) ^{a)}	T _{1/2} (hr) ^{c)}
1歳以上 10kg以上 20kg未満	10mg	9	853 (141.7%)	1.58 (1.03-5.92)	2259 (42.6%) ^{d)}	0.80±0.18 ^{d)}
	20mg	10	1907 (41.5%)	1.47 (0.93-1.52)	3454 (50.9%) ^{e)}	1.08±0.44
12~14歳 20kg以上	10mg	9	311 (91.7%)	1.57 (0.93-2.95)	618 (105.5%)	1.37±0.88
	20mg	10	981 (51.3%)	1.75 (0.95-3.00)	1917 (33.6%)	1.06±0.25

a)幾何平均値(変動係数) b)中央値(最小値-最大値)

c)平均値±標準偏差 d)n=7 e)n=9

16.1.4 生物学的同等性試験

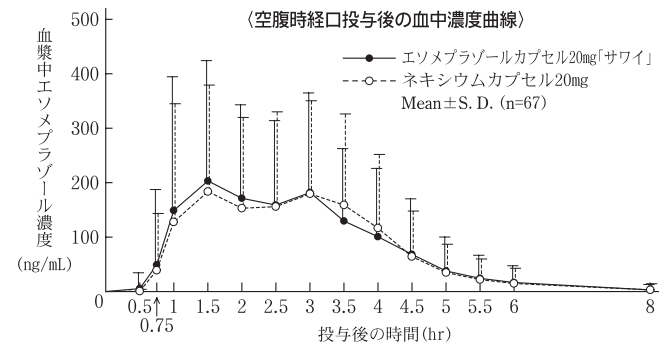
エソメプラゾールカプセル20mg「サワイ」とネキシウムカプセル20mgを健康成人男性(CYP2C19のhomo EM^{注)})にそれぞれ1カプセル(エソメプラゾールとして20mg)空腹時及び食後単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中エソメプラゾール濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された³⁾。

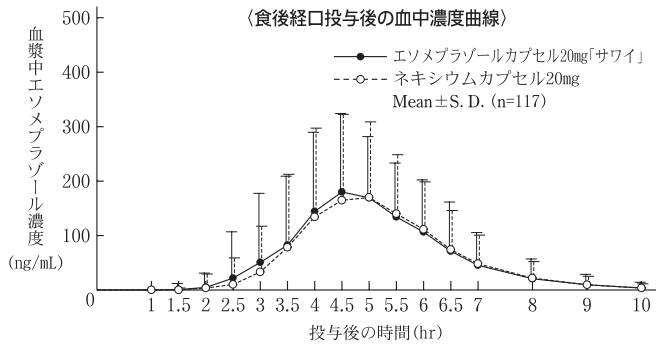
なお、エソメプラゾールカプセル10mg「サワイ」は、容れ目違いであるエソメプラゾールカプセル20mg「サワイ」と溶出挙動が同等であり、製剤間に差がないことが確認された³⁾。

各製剤1カプセル投与時の薬物動態パラメータ

		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC [*] (ng·hr/mL)
空腹時投与 (n=67)	エソメプラゾールカプセル20mg「サワイ」	445.8±190.9	2.1±1.0	0.7±0.3	630.2±383.7
	ネキシウムカプセル20mg	422.3±180.6	2.2±1.0	0.7±0.2	612.8±374.8
食後投与 (n=117)	エソメプラゾールカプセル20mg「サワイ」	294.6±153.2	4.6±1.0	0.8±0.6	548.9±310.6
	ネキシウムカプセル20mg	298.8±158.2	4.8±1.0	0.7±0.2 ^{**}	528.6±296.4

*空腹時：AUC_{0-8hr}、食後：AUC_{0-10hr} **n=116 (Mean±S.D.)





血漿中濃度ならびにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

注) homo EM: CYP2C19*1/*1
hetero EM: CYP2C19*1/*2又はCYP2C19*1/*3
PM: CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3又はCYP2C19*3/*3

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合

エソメプラゾール(添加濃度: 2又は20 μ mol/L)のヒト血漿蛋白結合率(*in vitro*)は97%であった⁴⁾。

16.4 代謝

*in vitro*肝代謝試験の結果から、ヒドロキシ体、5-O-脱メチル体の生成にはCYP2C19、スルホン体の生成にはCYP3A4が関与し、これら3種の代謝物への代謝クリアランスは同程度であると報告されている⁵⁾。エソメプラゾールの*in vitro*肝代謝において、ヒドロキシ体及び5-O-脱メチル体の生成に関与するCYP2C19の寄与率(代謝固有クリアランス: CL_{int})は73%であった⁵⁾。外国人のデータでは、健康成人に¹⁴C標識エソメプラゾールを単回経口投与したとき、血漿中の主代謝物はスルホン体及びヒドロキシ体であった⁴⁾。[9.3、10.参照]

16.5 排泄

外国人のデータでは、¹⁴C標識エソメプラゾールを単回経口投与したとき、投与放射能の約95%が48時間までに尿中及び糞中に排泄され、尿中排泄量と糞中排泄量の比は約4対1であった⁴⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者

外国人のデータでは、エソメプラゾールを健康高齢被験者に1日1回5日間反復経口投与したとき、投与5日目のAUC及びC_{max}は非高齢の症候性胃食道逆流症患者よりも高い傾向を示し、幾何平均の比(健康高齢/非高齢患者)は各々1.25(95%信頼区間: 0.94-1.67)、1.18(同: 0.91-1.52)であった⁶⁾。

16.6.2 肝機能障害患者

外国人のデータでは、エソメプラゾールを肝機能障害患者に1日1回5日間反復経口投与したとき、AUC₀₋₂₄は、肝機能低下のない症候性胃食道逆流症患者に比べ、重度の肝機能障害患者では約2.3倍高く、軽度~中程度の肝機能障害患者でもその比は1.4~1.8であった⁷⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ジアゼパム、フェニトイン又はワルファリン

発現系CYP2C19及びヒト肝ミクロソームを用いる*in vitro*試験においてエソメプラゾールはCYP2C19の活性を阻害した(Ki値: 7.9及び8.6 μ M)が、CYP2A6、CYP1A2、CYP2D6、CYP2E1、CYP2C9及びCYP3A4の活性については阻害しないかわずかな阻害作用を示した^{8)、9)}。

外国人のデータでは、ジアゼパム、フェニトイン又はワルファリン(R-ワルファリン)(以上、CYP2C19の基質)とエソメプラゾールの併用により、ジアゼパム、フェニトインのAUCはそれぞれ81%、13%増大し、R-ワルファリンの血漿中トラフ濃度は13%上昇した¹⁰⁾。[10.2参照]

16.7.2 その他の薬剤

エソメプラゾールとクラリスロマイシン及びアモキシシリン水和物の併用により、クラリスロマイシン及びアモキシシリン水和物の血漿中濃度に影響しなかったが、クラリスロマイシンの14位水酸化代謝物のAUCは増大した。また、エソメプラゾールのAUCは非併用時の約2倍に増大した¹⁰⁾。キニジン¹⁰⁾、ナプロキセン¹¹⁾、ロキソプロフェンナトリウム¹²⁾、アスピリン¹³⁾とエソメプラゾールの併用では相互作用は認められなかった。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(逆流性食道炎)

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(成人)

逆流性食道炎を対象とした二重盲検比較試験では、オメプラゾール20mg、エソメプラゾール20mg又は40mgが1日1回最大8週間投与され、投与8週時のそれぞれの治癒率[95%信頼区間]は87.4%(166/190例)[81.9%、91.4%]、87.3%(165/189例)[81.8%、91.3%]及び90.0%(171/190例)[84.9%、93.5%]であり、オメプラゾール20mgに対するエソメプラゾール20mg及び40mgの非劣性が認められている。

副作用発現頻度は、エソメプラゾール20mg群で7.9%(15/189例)であった。主な副作用は下痢2例(1.1%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加2例(1.1%)及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加2例(1.1%)であった¹⁴⁾。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(成人)

逆流性食道炎の治療患者を対象とした二重盲検比較試験において、オメプラゾール10mgと比較したエソメプラゾール10mg及び20mgの1日1回24週間投与時における逆流性食道炎の再発抑制効果が認められている。

	エソメプラゾール20mg(188例)	エソメプラゾール10mg(188例)	オメプラゾール10mg(187例)
再発例数	14例	22例	31例
投与24週後の非再発率 ^{a)} [95%信頼区間]	92.0% [88.0~96.0%]	87.5% [82.7~92.4%]	82.7% [77.2~88.3%]
ハザード比 [95%信頼区間]	0.62[0.32~1.21] (エソメプラゾール20mg群vsエソメプラゾール10mg群) 0.43[0.23~0.80] (エソメプラゾール20mg群vsオメプラゾール10mg群)		
p値 ^{b)}	p=0.158 (エソメプラゾール20mg群vsエソメプラゾール10mg群) p=0.007 (エソメプラゾール20mg群vsオメプラゾール10mg群)		

a) Kaplan-Meier法による推定

b) Log-rank検定、有意水準 両側5%、Hochbergの方法による検定の多重性の調整
副作用発現頻度は、エソメプラゾール20mg群で9.0%(17/188例)及びエソメプラゾール10mg群で8.0%(15/188例)であった。主な副作用はエソメプラゾール20mg群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加2例(1.1%)であり、エソメプラゾール10mg群で下痢2例(1.1%)及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加2例(1.1%)であった^{15)、16)}。

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

17.1.3 国内第Ⅲ相試験(成人)

消化性潰瘍の既往を有するNSAID継続服用患者を対象とした二重盲検比較試験においてエソメプラゾール20mgの1日1回24週間投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制効果が認められている。

	エソメプラゾール20mg(173例)	プラセボ(168例)
発症例数	6例	56例
投与24週間の非発症率 ^{a)} [95%信頼区間]	96.0% [92.8~99.1%]	64.4% [56.8~71.9%]
ハザード比 [95%信頼区間]	0.09[0.04~0.20]	
p値 ^{b)}	p<0.001	

a) Kaplan-Meier法による推定 b) Log-rank検定、有意水準 両側5%

副作用発現頻度は、エソメプラゾール20mg群で13.9%(24/173例)であった。主な副作用は上腹部痛2例(1.2%)、下痢2例(1.2%)、便秘2例(1.2%)、嘔吐2例(1.2%)及び肝機能異常2例(1.2%)であった¹⁷⁾。

17.1.4 国内長期投与試験(成人)

消化性潰瘍の既往を有するNSAID継続服用患者を対象としたエソメプラゾール20mgの1日1回52週間投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率は以下のとおりである。

投与群	52週後非発症率(Kaplan-Meier法)
エソメプラゾール20mg群(130例)	95.9%

副作用発現頻度は、エソメプラゾール20mg群で16.9%(22/130例)であった。主な副作用は筋痙縮2例(1.5%)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加2例(1.5%)、頭痛2例(1.5%)及び肝機能異常2例(1.5%)であった¹⁸⁾。

(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)

17.1.5 アジア共同第Ⅲ相試験(成人)

消化性潰瘍の既往を有する低用量アスピリン(81~324mg)継続服用患者(日本人患者含む)を対象としたアジア共同第Ⅲ相比較試験の中間解析における結果において、エソメプラゾール20mgの1日1回48週間投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制効果が認められている。さらに、中間解析以降、エソメプラゾール群の被験者のみ投与が継続され、エソメプラゾール20mgを1日1回最長72週間投与時において、投与72週後の非発症率は96.4%であった。なお、本試験においてはエソメプラゾール群、プラセボ群ともに全例ゲファルナートを併用していた。

	エソメプラゾール20mg(182例)	プラセボ(182例)
発症例数	2例	22例
投与48週間の非発症率 ^{a)} [96.65%信頼区間]	98.3% [95.7~100%]	81.2% [72.7~89.7%]
ハザード比 [96.65%信頼区間]	0.09[0.02~0.41]	
p値 ^{b)}	p<0.001	

a) Kaplan-Meier法による推定 b) Log-rank検定、有意水準 両側3.35%

エソメプラゾール20mg投与例数214例中31例(14.5%)の副作用が報告されている。主な副作用は、下痢2例(0.9%)、びらん性胃炎2例(0.9%)、腹部膨満2例(0.9%)、胃ボリーブ2例(0.9%)、貧血2例(0.9%)等であった^{19)、20)}。

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

国内において成人対象の臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。

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

*17.1.6 国内第Ⅰ/Ⅲ相試験(幼児及び小児)

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症、逆流性食道炎、又はZollinger-Ellison症候群を有する又は有する疑いのある1~14歳の患者50例を対象とした非盲検試験では、体重10kg以上20kg未満(10例[第1群])にエソメプラゾール1回10mgを、20kg以上に1回10mg(1~11歳10例[第2群]、12~14歳10例[第4群])又は1回20mg(1~11歳10例[第3群]、12~14歳10例[第5群])を1日1回最大8週間投与した。各投与群の上部消化器症状(胸やけ、呑酸、心窩部痛、及び上腹部不快感)は、投与前に症状を有していた患者の40%以上の割合で消失した。また、投与前に内視鏡的評価が実施できた患者のうち病理学的所見が認められた3例すべてにおいて投与後に所見が消失した。

投与群 (投与例数)	第1群 (10例)	第2群 (10例)	第3群 (10例)	第4群 (10例)	第5群 (10例)
年齢	1歳以上	1~11歳		12~14歳	
体重	10kg以上 20kg未満	20kg以上			
投与量	10mg	10mg	20mg	10mg	20mg
Kaplan-Meier法による最終時点の累積持続消失率					
胸やけ	100%(2例)	66.7%(3例)	100%(1例)	50%(2例)	75%(4例)
呑酸	75%(4例)	100%(3例)	80%(5例)	50%(4例)	100%(4例)
心窩部痛	100%(2例)	50%(6例)	100%(6例)	40%(5例)	57.1%(7例)
上腹部不快感	100%(3例)	66.7%(6例)	100%(4例)	60%(5例)	50%(6例)

(-)投与前に症状を有していた例数

1~14歳の患者50例中2例(4.0%)の副作用が報告されている。その内訳は、下痢及び腹痛、光線過敏性反応各1例(2.0%)であった²⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

胃壁細胞の細胞膜上に存在する受容体へ各種酸分泌刺激物質が結合することにより、胃壁細胞内において一連の胃酸分泌反応がおきる。この反応の最終過程では、胃壁細胞内からH⁺を放出し、代わりにK⁺を取り込むプロトンポンプと呼ばれる酵素が働いている。エソメプラゾールは、このプロトンポンプの動きを阻害することによって、胃酸分泌を抑制する²¹⁾。

18.2 ヒトでの作用

*18.2.1 胃内pHに及ぼす影響

健康成人において、エソメプラゾール10mg、20mg及び40mg投与により24時間中に胃内pHが4以上を示す時間の割合は、それぞれ48±23%、62±14%及び68±8%であった²²⁾。

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

18.3 非臨床試験における作用

18.3.1 プロトンポンプ阻害作用

ウサギ胃粘膜由来のプロトンポンプ(H⁺, K⁺-ATPase)に対して阻害作用を示した²³⁾。

18.3.2 胃酸分泌抑制作用

単離ウサギ胃底腺における胃酸産生に対して抑制作用を示した²⁴⁾。
胃瘻ラット及びHeidenhain Pouchイヌにおいて、刺激薬に惹起された胃酸分泌に対して抑制作用を示した^{25)、26)}。
本剤の有効成分であるエソメプラゾールは、ラセミ体であるオメプラゾールの一方の光学異性体(S体)である。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

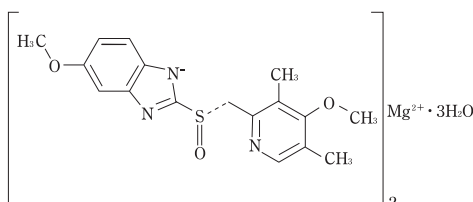
(Esomeprazole Magnesium Hydrate)

化学名：Bis[5-methoxy-2-[(5)-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methanesulfinyl]-1H-benzimidazol-1-yl]monomagnesium trihydrate

分子式：C₃₄H₃₆N₆O₆S₂Mg · 3H₂O

分子量：767.17

構造式：



性状：白色〜ごく薄い灰色又はごく薄い黄色の粉末である。メタノールにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

*21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈エソメプラゾールカプセル10mg「サワイ」〉

PTP：100カプセル(10Cap×10)、500カプセル(10Cap×50)

バラ[乾燥剤入り]：200カプセル

〈エソメプラゾールカプセル20mg「サワイ」〉

PTP：100カプセル(10Cap×10)、500カプセル(10Cap×50)

バラ[乾燥剤入り]：200カプセル

*23. 主要文献

- 1) 日本人健康成人被験者における反復投与試験(ネキシウムカプセル：2011年7月1日承認、申請資料概要2.7.2.2、2.7.2.3、2.7.6.2)
- 2) 日本人小児患者における第Ⅰ/Ⅲ相試験(ネキシウムカプセル/懸濁用顆粒分包：2018年1月19日承認、申請資料概要2.7.6.2)
- 3) 社内資料：生物学的同等性試験
- 4) Andersson, T. et al. : Clin. Pharmacokinet., 2001 ; 40(6) : 411-426
- 5) Åbelö, A. et al. : Drug Metab. Dispos., 2000 ; 28(8) : 966-972
- 6) Hasselgren, G. et al. : Clin. Pharmacokinet., 2001 ; 40(2) : 145-150
- 7) Sjövall, H. et al. : Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2002 ; 14(5) : 491-496
- 8) Li, X. Q. et al. : Drug Metab. Dispos., 2004 ; 32(8) : 821-827
- 9) *in vitro*代謝酵素阻害(ネキシウムカプセル：2011年7月1日承認、申請資料概要2.7.2.3)
- 10) Andersson, T. et al. : Clin. Pharmacokinet., 2001 ; 40(7) : 523-537
- 11) Hassan-Alin, M. et al. : Clin. Drug Investig., 2005 ; 25(11) : 731-740
- 12) 八木道夫：臨床医薬, 2011 ; 27(10) : 747-756
- 13) Niazi, M. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 2009 ; 47(9) : 564-569
- 14) 木下芳一他：日消誌, 2013 ; 110(2) : 234-242
- 15) 木下芳一他：日消誌, 2013 ; 110(8) : 1428-1438
- 16) 国内第Ⅲ相試験(成人)(ネキシウムカプセル：2011年7月1日承認、申請資料概要2.7.6.2)
- 17) Sugano, K. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 2012 ; 36(2) : 115-125
- 18) Sugano, K. et al. : BMC Gastroenterology, 2013 ; 13 : 54
- 19) Sugano, K. et al. : Gut, 2014 ; 63(7) : 1061-1068
- 20) アジア共同第Ⅲ相試験(成人)(ネキシウムカプセル：2012年6月22日承認、審査報告書)
- 21) 作用機序(ネキシウムカプセル：2011年7月1日承認、申請資料概要2.6.2.1)
- 22) 長嶋浩貴他：臨床医薬, 2011 ; 27(10) : 735-746
- 23) ウサギH⁺, K⁺-ATPaseに対する作用(ネキシウムカプセル：2011年7月1日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- 24) 単離ウサギ胃底腺における作用(ネキシウムカプセル：2011年7月1日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- 25) 胃瘻ラットにおける作用(ネキシウムカプセル：2011年7月1日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- 26) Heidenhain Pouchイヌにおける作用(ネキシウムカプセル：2011年7月1日承認、申請資料概要2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL：0120-381-999 FAX：06-7708-8966

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30