

# 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

## プロトンポンプインヒビター

日本薬局方 ランソプラゾール腸溶カプセル

**タケプロン<sup>®</sup>カプセル 15**

**タケプロン<sup>®</sup>カプセル 30**

日本薬局方 ランソプラゾール腸溶性口腔内崩壊錠

**タケプロン<sup>®</sup>OD錠 15**

**タケプロン<sup>®</sup>OD錠 30**

*Takepron<sup>®</sup> capsules & Takepron<sup>®</sup>OD Tablets*

剤形	カプセル：腸溶性顆粒を含む硬カプセル剤 OD錠：素錠（腸溶性細粒を含む口腔内崩壊錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	カプセル：1カプセル中ランソプラゾール15mg及び30mg含有 OD錠：1錠中ランソプラゾール15mg及び30mg含有
一般名	和名：ランソプラゾール（JAN） 洋名：Lansoprazole（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	カプセル15及び30 OD錠15及び30 製造販売承認年月日：1992年10月2日 2002年3月11日 薬価基準収載年月日：1992年11月27日 2002年6月14日 販売開始年月日：1992年12月2日 2002年6月25日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：武田テバ薬品株式会社 販売：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田テバ薬品株式会社 武田テバDIセンター TEL：0120-923-093 受付時間 9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.med.takeda-teva.com">https://www.med.takeda-teva.com</a>

本IFは2023年10月改訂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。

# IF 利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

## 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て、「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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

# 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 .....	4
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	4
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....	5
(1) 承認条件 .....	5
(2) 流通・使用上の制限事項 .....	5
6. RMP の概要 .....	5

## II. 名称に関する項目

1. 販売名 .....	6
(1) 和 名 .....	6
(2) 洋 名 .....	6
(3) 名称の由来 .....	6
2. 一般名 .....	6
(1) 和 名 (命名法) .....	6
(2) 洋 名 (命名法) .....	6
(3) ステム (stem) .....	6
3. 構造式又は示性式 .....	6
4. 分子式及び分子量 .....	7
5. 化学名 (命名法) 又は本質 .....	7
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	7

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 .....	8
(1) 外観・性状 .....	8
(2) 溶解性 .....	8
(3) 吸湿性 .....	8
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 .....	9
(5) 酸塩基解離定数 .....	9
(6) 分配係数 .....	9
(7) その他の主な示性値 .....	9
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	10
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	10

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形 .....	11
(1) 剤形の区別 .....	11
(2) 製剤の外観及び性状 .....	11
(3) 識別コード .....	11
(4) 製剤の物性 .....	12
(5) その他 .....	12
2. 製剤の組成 .....	12
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤 .....	12
(2) 電解質等の濃度 .....	12

(3) 熱 量 .....	13
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	13
4. 力 価 .....	13
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	13
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	14
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	16
8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) .....	16
9. 溶 出 性 .....	17
10. 容器・包装 .....	17
(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 .....	17
(2) 包装 .....	17
(3) 予備容量 .....	17
(4) 容器の材質 .....	18
11. 別途提供される資材類 .....	18
12. その他 .....	18

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 .....	19
2. 効能又は効果に関連する注意 .....	19
3. 用法及び用量 .....	20
(1) 用法及び用量の解説 .....	20
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 .....	21
4. 用法及び用量に関連する注意 .....	21
5. 臨床成績 .....	21
(1) 臨床データパッケージ .....	21
(2) 臨床薬理試験 .....	30
(3) 用量反応探索試験 .....	30
(4) 検証的試験 .....	36
(5) 患者・病態別試験 .....	45
(6) 治療的使用 .....	46
(7) その他 .....	47

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	48
2. 薬理作用 .....	48
(1) 作用部位・作用機序 .....	48
(2) 薬効を裏付ける試験成績 .....	49
(3) 作用発現時間・持続時間 .....	59

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 .....	60
(1) 治療上有効な血中濃度 .....	60
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 .....	60
(3) 中毒域 .....	67
(4) 食事・併用薬の影響 .....	67
2. 薬物速度論的パラメータ .....	67
(1) 解析方法 .....	67
(2) 吸収速度定数 .....	67
(3) 消失速度定数 .....	68

(4) クリアランス .....	68
(5) 分布容積 .....	68
(6) その他 .....	68
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析 .....	69
(1) 解析方法 .....	69
(2) パラメータ変動要因 .....	69
4. 吸 収 .....	69
5. 分 布 .....	69
(1) 血液-脳関門通過性 .....	69
(2) 血液-胎盤関門通過性 .....	70
(3) 乳汁への移行性 .....	70
(4) 髄液への移行性 .....	71
(5) その他の組織への移行性 .....	71
(6) 血漿蛋白結合率 .....	74
6. 代 謝 .....	75
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	75
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率 .....	76
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	76
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 .....	76
7. 排 泄 .....	77
8. トランスポーターに関する情報 .....	78
9. 透析等による除去率 .....	78
10. 特定の背景を有する患者 .....	79
11. その他 .....	82

## 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 .....	83
2. 禁忌内容とその理由 .....	83
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	83
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	83
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	83
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	84
(1) 合併症・既往歴等のある患者 .....	84
(2) 腎機能障害患者 .....	84
(3) 肝機能障害患者 .....	84
(4) 生殖能を有する者 .....	84
(5) 妊 婦 .....	84
(6) 授 乳 婦 .....	84
(7) 小 児 等 .....	84
(8) 高 齢 者 .....	84
7. 相互作用 .....	85
(1) 併用禁忌とその理由 .....	85
(2) 併用注意とその理由 .....	85
8. 副 作 用 .....	87
(1) 重大な副作用と初期症状 .....	87
(2) その他の副作用 .....	88
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	101
10. 過量投与 .....	101
11. 適用上の注意 .....	101

12. その他の注意 .....	102
(1) 臨床使用に基づく情報 .....	102
(2) 非臨床試験に基づく情報 .....	102

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 .....	103
(1) 薬効薬理試験 .....	103
(2) 安全性薬理試験 .....	103
(3) その他の薬理試験 .....	104
2. 毒性試験 .....	104
(1) 単回投与毒性試験 .....	104
(2) 反復投与毒性試験 .....	105
(3) 遺伝毒性試験 .....	107
(4) がん原性試験 .....	107
(5) 生殖発生毒性試験 .....	108
(6) 局所刺激性試験 .....	109
(7) その他の特殊毒性 .....	109

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 .....	110
2. 有効期間 .....	110
3. 包装状態での貯法 .....	110
4. 取扱い上の注意 .....	110
5. 患者向け資材 .....	110
6. 同一成分・同効薬 .....	111
7. 国際誕生年月日 .....	111
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 .....	111
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 .....	111
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	112
11. 再審査期間 .....	113
12. 投薬期間制限に関する情報 .....	113
13. 各種コード .....	113
14. 保険給付上の注意 .....	113

## XI. 文 献

1. 引用文献 .....	114
2. その他の参考文献 .....	117

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 .....	118
2. 海外における臨床支援情報 .....	118

## 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 .....	126
(1) 粉碎 .....	126
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 .....	126
2. その他の関連資料 .....	126

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

---

タケプロンは、武田薬品工業株式会社研究所において側鎖に含フッ素置換基を有する一連の(RS)-2-[(2-pyridyl) methyl] sulfinyl benzimidazole 誘導体に関する研究の結果、開発されたプロトンポンプインヒビター、ランソプラゾールの製剤である。

臨床的には胃潰瘍、十二指腸潰瘍をはじめ、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群に対して有用性が認められ、1992年10月に承認を受けた。

その後、2000年9月に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の効能・効果、2000年12月に再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法の用法・用量が、更に2002年3月に水なしでも服用可能な口腔内崩壊錠であるタケプロン OD 錠 15 及び 30 が承認された。

2004年にカプセル 30 を 1 号カプセルから 3 号カプセルに変更し、2006年6月カプセル 15 及び OD 錠 15 に非びらん性胃食道逆流症の効能・効果が追加承認された。

2007年8月に公知申請によりプロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合に、本剤、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールを投与する用法・用量が承認された。

2010年6月に公知申請により胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の効能・効果が承認された。

2010年7月にカプセル 15 及び OD 錠 15 に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・効果が承認された。

2010年8月にカプセル 15 及び OD 錠 15 に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の効能・効果が承認された。

2011年3月に OD 錠の 200 錠バラ包装が追加承認された。

2013年2月に公知申請によりヘリコバクター・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・効果が承認された。

また、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群に対し 2002年3月、ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に対し 2008年3月、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法に対し 2008年6月、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、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に対し 2017年6月に再審査結果が公表され、有用性が再確認された。

2019年5月に武田テバ薬品株式会社が武田薬品工業株式会社より製造販売承認を承継した。



## 2. 製品の治療学的特性

---

(1) 速やかな自覚症状の消失、高い治癒率

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎の心窩部痛、胸やけなどの自覚症状を速やかに消失させ、高い治癒率（それぞれ 88.6%、93.9%、92.4%）を示す。

(2) 再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法<sup>\*1</sup>に1日1回15mg投与で臨床効果

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15mgの投与で有用性が認められている。なお、効果不十分の場合は、1日1回30mgの投与も可能である。

(3) 非びらん性胃食道逆流症に4週間投与<sup>\*2</sup>で臨床効果

(カプセル15及びOD錠15のみ)

非びらん性胃食道逆流症患者に、1日1回15mgの4週間投与で、プラセボに比べ胸やけの無症状日数の割合（中央値）が有意に増加した。

(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<sup>\*3</sup>

(カプセル15及びOD錠15のみ)

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有し、低用量アスピリンの長期投与を必要とする患者を対象とした臨床試験で、治療開始361日時点の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率は3.7%であった。

(5) 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<sup>\*4</sup>

(カプセル15及びOD錠15のみ)

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有し、非ステロイド性抗炎症薬の長期投与を必要とする患者を対象とした臨床試験で、治療開始361日時点の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率は12.7%であった。

(6) 日本初のヘリコバクター・ピロリ除菌の補助

日本で初めて胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌に対して、アモキシシリン水和物<sup>\*5</sup>、クラリスロマイシン<sup>\*5</sup>にランソプラゾールを加えた3剤併用療法が認められ、除菌治療不成功例には、アモキシシリン水和物<sup>\*5</sup>、メトロニダゾール<sup>\*5</sup>にランソプラゾールを加えた3剤併用療法が認められた。

また、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が認められた。

(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

(7) 1日1回投与で日中、夜間の胃酸分泌を抑制

プロトンポンプに作用し、1日1回投与で日中及び夜間の胃酸分泌を抑制する。

(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)

## (8) 副作用

重大な副作用としてアナフィラキシー、ショック、汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、顆粒球減少、血小板減少、貧血、肝機能障害、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)、間質性肺炎、尿細管間質性腎炎、視力障害が、また、ヘリコバクター・ピロリの除菌に用いるアモキシシリン水和物<sup>\*5</sup>、クラリスロマイシン<sup>\*5</sup>では、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎が報告されている。

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：

承認時までの試験で 2,295 例中 349 例 (15.2%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は ALT 上昇 (2.4%)、AST 上昇 (1.7%) であった (承認時)。製造販売後調査 (非びらん性胃食道逆流症を除く) で 6,543 例中 141 例 (2.2%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は ALT 上昇 (0.6%)、AST 上昇 (0.4%) であった (再審査終了時点)。

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：

承認時までの試験で 339 例中 55 例 (16.2%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は便秘 (4.1%)、下痢 (3.2%) であった (承認時)。製造販売後調査で 3,255 例中 60 例 (1.8%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢 (0.7%)、悪心 (0.1%) であった (再審査終了時点)。

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：

承認時までの試験で 223 例中 36 例 (16.1%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢 (4.5%)、便秘 (1.3%) であった (承認時)。製造販売後調査で 3,302 例中 34 例 (1.0%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢 (0.2%)、腹部不快感 (0.1%) であった (再審査終了時点)。

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：

ランソプラゾール、アモキシシリン水和物<sup>\*5</sup>及びクラリスロマイシン<sup>\*5</sup>の3剤投与については、国内で行われた承認時までの試験で 430 例中 217 例 (50.5%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は軟便 (13.7%)、下痢 (9.1%) であった (承認時)。製造販売後調査で 3,491 例中 318 例 (9.1%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢 (3.6%)、軟便 (2.1%) であった (再審査終了時点)。

また、プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物<sup>\*5</sup>及びメトロニタゾール<sup>\*5</sup>の3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない (承認時)。

なお、外国で行われた試験 (ランソプラゾール、アモキシシリン水和物<sup>\*5</sup>及びクラリスロマイシン<sup>\*5</sup>又はメトロニタゾール<sup>\*5</sup>の3剤投与) では 680 例中 239 例 (35.1%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

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：  
 プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物\*<sup>5</sup> 及びクラリスロマイシン\*<sup>5</sup>  
 又はメトロニダゾール\*<sup>5</sup> の 3 剤投与については、国内において臨床試験等の副作用  
 発現頻度が明確となる試験を実施していない（承認時）。

〔Ⅷ. 8. 副作用〕の項参照)

- \*1：逆流性食道炎の維持療法において、1日1回30mgの投与は、1日1回15mg投与中に再発した例など15mgでは効果が不十分な場合に限る。また、1日1回30mg又は15mgの投与により寛解状態が長期にわたり継続する症例で、減量又は投与中止により再発するおそれがないと判断される場合は1日1回15mgに減量又は中止すること。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。
- \*2：(1) 非びらん性胃食道逆流症の治療については、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。  
 (2) 非びらん性胃食道逆流症の治療については、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。
- \*3：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。
- \*4：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。
- \*5：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。

### 3. 製品の製剤学的特性

- ・腸溶性顆粒を充填したカプセル剤及び、水なしで服用可能な口腔内崩壊錠がある。

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP（医薬品リスク管理計画）	無し
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無し
最適使用推進ガイドライン	無し
保険適用上の留意事項通知	無し

(2023年11月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

---

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

---

該当しない

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

タケプロン® カプセル 15

タケプロン® カプセル 30

タケプロン® OD 錠 15

タケプロン® OD 錠 30

#### (2) 洋名

Takepron® capsules 15

Takepron® capsules 30

Takepron® OD Tablets 15

Takepron® OD Tablets 30

#### (3) 名称の由来

タケプロン：タケダのプロトンポンプインヒビター

OD 錠：Orally Dispersing Tablets

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ランソプラゾール (JAN)

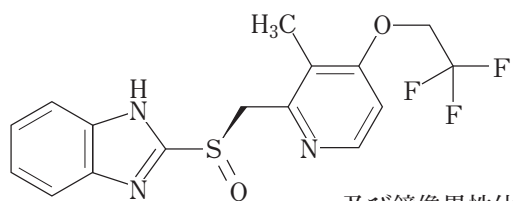
#### (2) 洋名 (命名法)

Lansoprazole (JAN)

#### (3) ステム (stem)

プロトンポンプ阻害薬：-prazole

### 3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量 \_\_\_\_\_

分子式：C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S

分子量：369.36

5. 化学名（命名法）又は本質 \_\_\_\_\_

(*RS*)-2-([3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy) pyridin-2-yl]methyl)sulfinyl)-1*H*-benzimidazole  
(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号 \_\_\_\_\_

開発コード：AG-1749

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～帯褐色の結晶性の粉末である。

(日本薬局方)

##### (2) 溶解性

*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(日本薬局方)

##### ■各種溶媒に対する溶解性

溶媒名	本品1gを溶かすのに要する溶媒量 (mL)	溶解性の表現
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	3	溶けやすい
メタノール	22～23	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	57～58	やや溶けにくい
ジエチルエーテル	2400	極めて溶けにくい
水	29000～31000	ほとんど溶けない

(武田薬品・品質保証部)

##### ■各種 pH における溶解性 (約 25℃)

水溶液のpH*	溶解度 (g/mL)	水溶液のpH*	溶解度 (g/mL)
1	$1.3 \times 10^{-2**}$	9.0 ( 9.0)	$8.0 \times 10^{-5***}$
3.0	$3.0 \times 10^{-3**}$	11.0 (10.4)	$1.3 \times 10^{-3***}$
5.0	$< 5.0 \times 10^{-5**}$	13 (11.6)	$3.2 \times 10^{-2***}$
7.0 (7.0)	$3.2 \times 10^{-5***}$		

\* : pH調整のために以下の緩衝液を使用した。また、( )内はランソプラゾールを飽和した溶液が示したpHを示す。

pH1 : 0.1mol/L塩酸、pH3.0～11.0 : Britton-Robinson緩衝液、pH13 : 0.1mol/L水酸化ナトリウム

\*\* : 酸性条件下ではランソプラゾールは分解するため、肉眼で観察した見かけの溶解度を示す。

\*\*\* : 液体クロマトグラフィーにより測定

(武田薬品・研究所)

##### (3) 吸湿性

25℃、75% RH の条件下に7日間保存したが、吸湿性は認められなかった。

(武田薬品・研究所)

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 166°C (分解)

(日本薬局方)

(5) 酸塩基解離定数

$pK_a = 8.87$  (吸光度測定法)、 $8.82$  (溶解度法) [ベンズイミダゾリル基 (酸性基)]

$pK_a = \text{約 } 1.3$  [ベンズイミダゾリル基 (塩基性基)]\*

$pK_a = \text{約 } 4.5$  [ピリジル基 (塩基性基)]\*

\*：本品は酸性溶液中で不安定なため、酸に安定な類似化合物を用い推定した。

(武田薬品・研究所)

(6) 分配係数

25°Cにおける有機溶媒と各種 pH の水溶液との間の分配係数は下記のとおりである。

■ランソプラゾールの分配係数\*

水溶液のpH	オクタノール	酢酸エチル	ジクロロメタン	ジエチルエーテル
7.0	240	230	180	20
9.0	120	110	90	8
11.0	10	—	2	0.2
13	0.8	—	0.02	0.004

\*：分配係数=有機層中の濃度/水層中の濃度、—：測定せず

(武田薬品・研究所)

(7) その他の主な示性値

旋光性：N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (1 → 10) は旋光性を示さない。

結晶多形：結晶多形が認められる。

(日本薬局方)

吸光度  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (284nm)：約 414 [メタノール溶液 (1 → 100000)]

(武田薬品・研究所)



## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

### ■固体状態での安定性

(3ロット平均)

	保存条件	保存期間	保存形態	結 果	
				外 観	含量(残存率) (%)
規格	—	—	—	白色～帯褐色の結晶性の粉末	99.0～101.0
—	—	イニシャル	—	白色の結晶性の粉末	99.6 (100 )
長期保存試験	室温(4～33℃)、暗所、18～95%RH	39ヵ月	無色ガラス瓶(密栓、乾燥剤入り)	帯褐色の結晶性の粉末	99.7 (100.1)
苛 度	温 40℃、暗所	12ヵ月	無色ガラス瓶 (密栓)	ごくうすい褐色の結晶性の粉末	99.6 (100.0)
	度 50℃、暗所	9ヵ月		うすい褐色～褐色の結晶性の粉末	96.7 ( 97.1)
酷 度	湿 25℃、75%RH	18ヵ月	無色ガラス瓶 (開栓)	うすい褐色の結晶性の粉末	98.4 ( 98.8)
	度 40℃、75%RH	6ヵ月		黄褐色の結晶性の粉末	88.5 ( 88.9)
試 験	光 25℃、白色蛍光灯 (1000lx) 25℃、フェードメータ [キセノンランプ8× 10 <sup>4</sup> lx]	8週間	シャーレ(ポリ塩化ビ ニリデン製フィルムで 覆う)	微黄白色の結晶性の粉末	99.6 (100.0)
		18.75時間		微黄白色の結晶性の粉末	99.3 ( 99.7)

### ■水溶液中での安定性

弱酸性～アルカリ性溶液

(20µg/mL, 約25℃)

pH	時間(h)	残存率 (%)
5.0	0.5	50.1
6.0	1	80.9
7.0	2	90.3
8.0	8	89.2
9.0	8	98.0

酸性溶液

(1mg/mL, 24℃)

1	0.5	約1.7
---	-----	------

(武田薬品・研究所)

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

### 確認試験法

日局「ランソプラゾール」確認試験による。

### 定量法

日局「ランソプラゾール」定量法による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

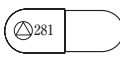
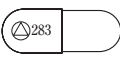
#### (1) 剤形の区別

タケプロンカプセル：硬カプセル剤







タケプロン OD 錠：素錠（口腔内崩壊錠）

#### (2) 製剤の外観及び性状

##### ■タケプロンカプセル

	タケプロンカプセル 15	タケプロンカプセル 30
色・剤形	白色～わずかに褐色を帯びた白色の腸溶性顆粒を含む白色の硬カプセル剤	白色～わずかに褐色を帯びた白色の腸溶性顆粒を含む頭部がうすい橙色の不透明、胴部がうすい黄色の不透明の硬カプセル剤
形状	 3号カプセル 重量 235mg	 3号カプセル 重量 250mg
長径 (mm)	15.8	15.8
短径 (mm)	5.8	5.8

##### ■タケプロン OD 錠

	タケプロン OD 錠 15	タケプロン OD 錠 30
色・剤形	白色～帯黄白色の素錠で赤橙色～暗褐色の斑点がある（腸溶性細粒を含む口腔内崩壊錠）	
形状	  	  
直径 (mm)	8.5	11.5
厚さ (mm)	4.6	4.9
重量 (mg)	285	570

#### (3) 識別コード

◇タケプロンカプセル 15：△ 281

◇タケプロンカプセル 30：△ 283

◇タケプロン OD 錠 15：△ 212

◇タケプロン OD 錠 30：△ 213

(4) 製剤の物性 \_\_\_\_\_  
 該当資料なし

(5) その他 \_\_\_\_\_  
 該当しない

2. 製剤の組成 \_\_\_\_\_

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 \_\_\_\_\_

■タケプロンカプセル

販売名	タケプロンカプセル 15	タケプロンカプセル 30
有効成分	1 カプセル中： ランソプラゾール 15mg	1 カプセル中： ランソプラゾール 30mg
添加剤	精製白糖、トウモロコシデンプン、炭酸マグネシウム、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、メタクリル酸コポリマー LD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、タルク、マクロゴール 6000、酸化チタン、軽質無水ケイ酸 (カプセル本体) ゼラチン、酸化チタン、マクロゴール 4000、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン	精製白糖、トウモロコシデンプン、炭酸マグネシウム、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、メタクリル酸コポリマー LD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、タルク、マクロゴール 6000、酸化チタン、軽質無水ケイ酸 (カプセル本体) ゼラチン、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、マクロゴール 4000、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、三二酸化鉄

■タケプロン OD 錠

販売名	タケプロン OD 錠 15	タケプロン OD 錠 30
有効成分	1 錠中： ランソプラゾール 15mg	1 錠中： ランソプラゾール 30mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、炭酸マグネシウム、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、タルク、酸化チタン、D-マンニトール、メタクリル酸コポリマー LD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、クエン酸トリエチル、マクロゴール 6000、モノステアリン酸グリセリン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、無水クエン酸、クロスポビドン、アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)、香料、ステアリン酸マグネシウム	

(2) 電解質等の濃度 \_\_\_\_\_  
 該当しない

(3) 熱 量 \_\_\_\_\_

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量 \_\_\_\_\_

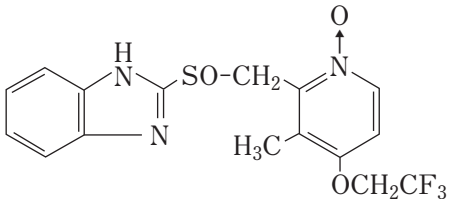
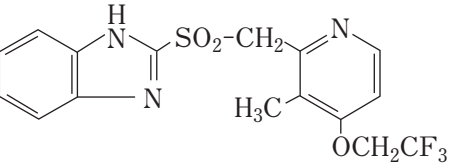
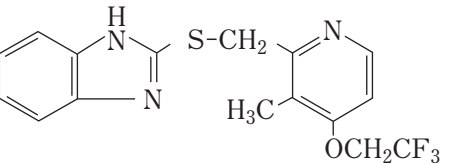
該当しない

4. 力 価 \_\_\_\_\_

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物 \_\_\_\_\_

主たる夾雑物は下記のとおりである。

N-オキシド体	
スルホン体	
スルフィド体	

(武田薬品・研究所)

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

### (1) 長期保存試験

#### ■タケプロンカプセル 15

(保存条件：室温、保存形態：PTP + 内袋 + 紙箱)

3ロット平均

項目	イニシャル	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	42ヵ月
外観	白色～わずかに褐色を帯びた白色の顆粒を含む白色の硬カプセル剤	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
残存率(%)	100	100.7	99.9	100.5	100.3

#### ■タケプロンカプセル 30\*

(保存条件：25℃、60% RH、保存形態：PTP + 内袋 + 紙箱)

2ロット平均

項目	イニシャル	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	42ヵ月
外観	わずかに褐色を帯びた白色の顆粒を含む頭部がうすい橙色の不透明、胴部がうすい黄色の不透明の硬カプセル剤	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
残存率(%)	100	100.0	100.0	100.0	100.0

(保存条件：25℃、60% RH、保存形態：ガラス瓶 + 紙箱)

1ロット

項目	イニシャル	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	42ヵ月
外観	わずかに褐色を帯びた白色の顆粒を含む頭部がうすい橙色の不透明、胴部がうすい黄色の不透明の硬カプセル剤	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
残存率(%)	100	100.0	99.0	99.0	100.0

(武田薬品・品質保証部)

#### ■タケプロン OD錠 15

(保存条件：25℃、60% RH、暗所、保存形態：PTP + 内袋 + 紙箱)

6ロット平均

項目	イニシャル	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月
外観	白色の素錠で赤橙色の斑点がある	変化なし	変化なし	変化なし
残存率(%)	100	100.1	98.4	99.3

#### ■タケプロン OD錠 30

(保存条件：25℃、60% RH、暗所、保存形態：PTP + 内袋 + 紙箱)

6ロット平均

項目	イニシャル	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月
外観	白色の素錠で赤橙色の斑点がある	変化なし	変化なし	変化なし
残存率(%)	100	101.3	99.0	100.1

(武田薬品・研究所)

## (2) 加速試験

(保存条件：40℃、75% RH、保存形態：ポリエチレン瓶＋乾燥剤)

### ■タケプロン OD 錠 15

3ロット平均

項目	イニシャル	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外観	白色の素錠で赤橙色の斑点がある	変化なし	変化なし	変化なし
残存率(%)	100	99.5	99.6	99.1

### ■タケプロン OD 錠 30

3ロット平均

項目	イニシャル	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外観	白色の素錠で赤橙色の斑点がある	変化なし	変化なし	変化なし
残存率(%)	100	100.0	100.4	99.5

(武田薬品・研究所)

## (3) PTP 状態での安定性

(保存条件：25℃、75% RH、保存形態：PTP)

### ■タケプロンカプセル 15

1ロット

項目	イニシャル	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月
外観	白色～わずかに褐色を帯びた白色の顆粒を含む白色の硬カプセル剤	変化なし	変化なし	変化なし
残存率(%)	100	99.7	100.0	99.8

### ■タケプロンカプセル 30\*

1ロット

項目	イニシャル	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月
外観	白色～わずかに褐色を帯びた白色の顆粒を含む白色の硬カプセル剤	変化なし	変化なし	変化なし
残存率(%)	100	100.2	101.0	100.5

(武田薬品・品質保証部)

(保存条件：25℃、75% RH、暗所、保存形態：PTP)

### ■タケプロン OD 錠 15

1ロット

項目	イニシャル	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外観	白色～帯黄白色の素錠で赤橙色の斑点がある	変化なし	変化なし	変化なし
残存率(%)	100	101.2	101.4	100.8

### ■タケプロン OD 錠 30

1ロット

項目	イニシャル	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外観	白色～帯黄白色の素錠で赤橙色の斑点がある	変化なし	変化なし	変化なし
残存率(%)	100	99.9	100.0	100.1

(武田薬品・研究所)

※この成績は1号カプセルの成績であるが、相対比較試験により3号カプセルの安定性は1号カプセルと同様であることが確認されている。

(武田薬品・研究所)

(4) 苛酷試験

1) 湿度安定性 (保存条件：25℃、60% RH、暗所、保存状態：無色ガラス瓶 (開栓))

■タケプロン OD 錠 15

1ロット

項目	イニシャル	3ヵ月
外観	白色の素錠で赤橙色の斑点がある	変化なし
残存率(%)	100	98.8

■タケプロン OD 錠 30

1ロット

項目	イニシャル	3ヵ月
外観	白色の素錠で赤橙色の斑点がある	変化なし
残存率(%)	100	100.3

2) 光安定性 (保存条件：25℃、キセノンランプ (8万lx)、

保存状態：シャーレ (ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う))

■タケプロン OD 錠 15

1ロット

項目	イニシャル	120万lx・h
外観	白色の素錠で赤橙色の斑点がある	変化なし
残存率(%)	100	100.6

■タケプロン OD 錠 30

1ロット

項目	イニシャル	120万lx・h
外観	白色の素錠で赤橙色の斑点がある	変化なし
残存率(%)	100	100.9

(武田薬品・研究所)

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 (物理化学的变化)

該当資料なし

## 9. 溶出性

---

### ◇タケプロンカプセル

日局・一般試験法・溶出試験法（パドル法）により、回転数 150回/分で、耐酸性試験では日局・一般試験法の溶出試験第 1 液 500mL を、薬物放出性試験では日局・一般試験法の崩壊試験第 2 液 900mL を用いて行う。

### ◇タケプロン OD 錠

日局・一般試験法・溶出試験法（パドル法）により、回転数 75回/分で、耐酸性試験では 0.1mol/L 塩酸 500mL を、薬物放出性試験では 5m mol/L SLS を含むリン酸塩緩衝液 900mL を用いて行う。

（武田薬品・研究所）

## 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

#### ◇タケプロンカプセル 15

100 カプセル [10 カプセル (PTP) × 10]、  
140 カプセル [14 カプセル (PTP) × 10]、  
500 カプセル [10 カプセル (PTP) × 50]、  
700 カプセル [14 カプセル (PTP) × 50]、  
500 カプセル [ガラス瓶、バラ]

#### ◇タケプロンカプセル 30

100 カプセル [10 カプセル (PTP) × 10]、  
500 カプセル [10 カプセル (PTP) × 50]

#### ◇タケプロン OD 錠 15

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]、140 錠 [14 錠 (PTP) × 10]、  
500 錠 [10 錠 (PTP) × 50]、700 錠 [14 錠 (PTP) × 50]、  
200 錠 [プラスチックボトル、バラ、乾燥剤入り]

#### ◇タケプロン OD 錠 30

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]、500 錠 [10 錠 (PTP) × 50]、  
700 錠 [14 錠 (PTP) × 50]、  
200 錠 [プラスチックボトル、バラ、乾燥剤入り]

### （3）予備容量

該当しない



(4) 容器の材質

◇タケプロンカプセル

PTP 包装：PTP シート、内袋、紙箱

バラ包装：褐色ガラス瓶、金属キャップ、紙箱

◇タケプロン OD 錠

PTP 包装：PTP シート、内袋、紙箱

バラ包装：ポリエチレン瓶、乾燥剤、ポリプロピレンキャップ、紙箱

11. 別途提供される資材類

---

該当しない

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

#### 〈カプセル 15 及び OD 錠 15〉

○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、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

○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 30 及び OD 錠 30〉

○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

○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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

##### 〈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場合〉

5.1 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。

##### 〈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の場合〉

5.2 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。

##### 〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合〉

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。

#### 留意点

##### 1) 胃 MALT リンパ腫

- ①ヘリコバクター・ピロリ除菌療法の適応となる胃 MALT リンパ腫は限局期 (Lugano 国際会議分類の stage I もしくは II<sub>1</sub>) 症例です。進行期症例におけるヘリコバクター・ピロリ除菌療法の有効性は確立されていません。
- ②ヘリコバクター・ピロリ除菌治療抵抗例が報告されていることや、除菌療法による長期間の寛解維持については有効性が不明確であるため、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療後も経過観察を十分に行い、必要に応じて適切な追加治療を行ってください。
- ③除菌療法後も定期的な受診をするよう患者さんにご指導ください。

##### 2) 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)

- ① ITP の治療にあたっては、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「血液凝固異常症に関する調査研究班」による「成人 ITP 治療ガイドライン (2004 年度)」<sup>105)</sup> をご参照ください。
- ②上記ガイドラインでは、ヘリコバクター・ピロリ除菌療法の適応症例は、ヘリコバクター・ピロリ陽性の原則として 18 歳以上の血小板数が 1 万/μL を超える慢性 ITP 症例です。除菌療法の副作用 (皮疹、消化器症状、出血傾向の悪化など) に注意し、除菌療法を行うことが望ましいとされています。
- ③除菌療法後も定期的な受診をするよう患者さんにご指導ください。

### 3. 用法及び用量

---

#### (1) 用法及び用量の解説

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

通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30mg 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〉

通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30mg 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 15mg を 1 日 1 回経口投与するが、効果不十分の場合は、1 日 1 回 30mg を経口投与することができる。

##### 〈非びらん性胃食道逆流症 (カプセル 15 及び OD 錠 15 のみ)〉

通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 15mg 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 (カプセル 15 及び OD 錠 15 のみ)〉

通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 15mg を 1 日 1 回経口投与する。

##### 〈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 (カプセル 15 及び OD 錠 15 のみ)〉

通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 15mg 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、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30mg、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、成人にはランソプラゾールとして1回30mg、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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〔V. 5. (3)用量反応探索試験〕参照

4. 用法及び用量に関連する注意

<p>7. 用法及び用量に関連する注意          〈逆流性食道炎〉          7.1 維持療法において、1日1回30mgの投与は、1日1回15mg投与中に再発した例など15mgでは効果が不十分な場合に限る。          〈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。          [15.1.5 参照]</p>
---

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

○胃潰瘍又は十二指腸潰瘍における除菌の補助

日本でのランソプラゾール、アモキシシリン水和物の2剤併用の第Ⅱ相試験に、海外での4つの第Ⅲ相試験を外挿し、国内で第Ⅲ相試験を実施して承認された。

国内での試験

試験の区分	対 象	試験の種類	用法・用量	投与期間
第Ⅰ相	単回	健康成人	オープン (無作為割付) LPZ30mg、AMPC500mg LPZ30mg、AMPC1000mg	1日
	反復	健康成人	単盲検 (無作為割付) LPZ30mg 2回、AMPC1000mg 2回 プラセボ	9日
	単回	健康成人	オープン LPZ30mg、AMPC1000mg、CAM400mg	1日
	反復	健康成人	単盲検 (無作為割付) LPZ30mg 2回、AMPC1000mg 2回、CAM400mg 2回 プラセボ	7日
第Ⅱ相	胃潰瘍又は 十二指腸潰瘍	オープン (無作為割付)	LPZ30mg 1回、AMPC500mg 2回 LPZ30mg 1回、AMPC750mg 2回 LPZ30mg 2回、AMPC500mg 2回 LPZ30mg 2回、AMPC750mg 2回	14日
	胃潰瘍又は 十二指腸潰瘍	二重盲検	LPZ30mg 2回、AMPC750mg 2回 LPZ30mg 2回、AMPC1000mg 2回	14日
第Ⅲ相	胃潰瘍又は 十二指腸潰瘍	二重盲検	LPZ30mg 2回 LPZ30mg 2回、AMPC750mg 2回、CAM200mg 2回 LPZ30mg 2回、AMPC750mg 2回、CAM400mg 2回	7日

## 海外での試験

試験の種類		対 象	試験の種類	用法・用量	投与期間
米 国	第 Ⅲ 相	十二指腸潰瘍又は 過去1年以内の病歴	二重盲検	LPZ30mg 2回、AMPC1000mg 2回、CAM500mg 2回 LPZ30mg 3回	14日
				LPZ30mg 2回、CAM500mg 2回 LPZ30mg 2回、CAM500mg 3回 LPZ30mg 2回、AMPC1000mg 3回 LPZ30mg 3回、AMPC1000mg 3回	
		十二指腸潰瘍又は 過去1年以内の病歴	二重盲検	LPZ30mg 2回、AMPC1000mg 2回、CAM500mg 2回 AMPC1000mg 2回、CAM500mg 2回	14日
		十二指腸潰瘍又は 過去1年以内の病歴	二重盲検	LPZ30mg 2回、AMPC1000mg 2回、CAM500mg 2回 プラセボ	14日 4日
				LPZ30mg 2回、AMPC1000mg 2回、CAM500mg 2回	14日
英 国	第 Ⅲ 相	十二指腸潰瘍又は 胃炎	単盲検 (無作為割付)	LPZ30mg 2回、AMPC1000mg 2回、CAM250mg 2回 LPZ30mg 2回、AMPC1000mg 2回、MTZ400mg 2回 LPZ30mg 2回、CAM250mg 2回、MTZ400mg 2回 OPZ20mg 2回、AMPC1000mg 2回、MTZ400mg 2回	7日

LPZ：ランソプラゾール、AMPC：アモキシシリン水和物、CAM：クラリスロマイシン、MTZ：メロニダゾール、OPZ：オメプラゾール

(承認時資料：2000年9月)

### ○胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

胃 MALT リンパ腫では、国内 18 文献（用法・用量内 3 文献、用法・用量外 15 文献）、海外 10 文献、特発性血小板減少性紫斑病では国内 19 文献（用法・用量内 13 文献、用法・用量外 6 文献）、海外 4 文献、早期胃癌の内視鏡的治療後胃では、国内 7 文献（用法・用量内 5 文献、用法・用量外 2 文献）が評価され承認を受けた。

### ◇胃 MALT リンパ腫

- 1) Ono S, et al. : Characteristics of magnified endoscopic images of gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue, including changes after treatment. *Gastrointest Endosc.* 2008 ; **68** : 624<sup>1)</sup>
- 2) Shiozawa E, et al. : Clinicopathological comparison of the World Health Organization/ Wotherspoon score to the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adult grade for the post-treatment evaluation of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009 ; **24** : 307<sup>2)</sup>
- 3) 大楽尚弘, 他 : 胃 MALT リンパ腫除菌後の長期経過と予後 [Long-term observation and prognosis of gastric MALT lymphomas after *H.pylori* eradication]. *胃と腸.* 2004 ; **39** : 277<sup>3)</sup>
- 4) Urakami Y, et al. : Endoscopic characteristics of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000 ; **15** : 1113<sup>4)</sup>
- 5) Nakamura T, et al. : Gastric low-grade B-cell MALT lymphoma : treatment, response, and genetic alteration. *J Gastroenterol.* 2003 ; **38** : 921<sup>5)</sup>
- 6) 加藤俊幸, 他 : 除菌無効胃 MALT リンパ腫と rituximab 抗体療法 [Clinical findings of gastric MALT lymphoma not eligible for *Helicobacter pylori*, eradication with rituximab as second-line treatment]. *胃と腸.* 2007 ; **42** : 1217<sup>6)</sup>

- 7) 小野裕之, 他 : *Helicobacter pylori* 除菌非奏効病変の特徴 [Clinical management for non-responders with gastric low-grade MALT lymphoma after *H.pylori* eradication therapy]. 胃と腸. 2002 ; **37** : 521 <sup>7)</sup>
- 8) 目良清美 : 胃原発 MALT リンパ腫に対する非外科的治療の多施設共同研究—中間解析結果報告から— [Non-surgical treatment for localized gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma : interim analysis of a multicenter prospective study in Japan]. 癌の臨床. 2004 ; **50** : 565 <sup>8)</sup>
- 9) 西崎 朗, 他 : 胃 MALToma に対する内科的治療施行例の検討— 一次治療除菌療法、二次療法放射線療法による非外科的治療の有用性と問題点 [Conservative management of primary gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma]. 癌の臨床. 2004 ; **50** : 539 <sup>9)</sup>
- 10) Hiyaama T, et al. : *c-myc* gene mutation in gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. Oncol Rep. 2001 ; **8** : 289 <sup>10)</sup>
- 11) Takenaka R, et al. : Serum antibodies to *Helicobacter pylori* and its heat-shock protein 60 correlate with the response of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to eradication of *H. pylori*. Helicobacter. 2004 ; **9** : 194 <sup>11)</sup>
- 12) Nakamura S, et al. : Long-term clinical outcome of *Helicobacter pylori* eradication for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a reference to second-line treatment. Cancer. 2005 ; **104** : 532 <sup>12)</sup>
- 13) Ohashi S, et al. : Gastrin and *Helicobacter pylori* in low-grade MALT. lymphoma patients. Scand J Gastroenterol. 2002 ; **37** : 279 <sup>13)</sup>
- 14) 加藤俊幸, 他 : 胃 MALT リンパ腫における *Helicobacter pylori* 除菌治療の効果とその後の経過 [Regression of gastric low-grade MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*]. 胃と腸. 1999 ; **34** : 1345 <sup>14)</sup>
- 15) Terai S, et al. : Long-term outcomes of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication therapy. Tohoku J Exp Med. 2008 ; **214** : 79 <sup>15)</sup>
- 16) 北台靖彦, 他 : 胃悪性リンパ腫における API2-MALT1 キメラ遺伝子の発現と *H. pylori* 除菌療法に対する反応性 [API2-MALT1 chimeric transcript and response to *H.pylori* eradication in gastric low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type]. 消化器科. 2004 ; **38** : 46 <sup>16)</sup>
- 17) 炭田知宜, 他 : 限局期胃 MALT リンパ腫に対する治療法の選択 [The strategy of the treatment for localized gastric MALT lymphoma]. 消化器科. 2009 ; **48** : 33 <sup>17)</sup>
- 18) 郷田憲一, 他 : *Helicobacter pylori* 除菌後の胃 MALT リンパ腫の長期経過—除菌後、3年以上経過観察しえた24例の検討— [Long-term follow up of low-grade gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication therapy]. Gastroenterol Endosc. 2003 ; **45** : 1881 <sup>18)</sup>
- 19) Yeh HZ, et al. : Long-term follow up of gastric low-grade mucosa-associated lymphoid

tissue lymphoma by endosonography emphasizing the application of a miniature ultrasound probe. J Gastroenterol Hepatol. 2003 ; **18** : 162<sup>19)</sup>

- 20) Nobre-Leitão C, et al. : Treatment of gastric MALT lymphoma by *Helicobacter pylori* eradication : a study controlled by endoscopic ultrasonography. Am J Gastroenterol. 1998 ; **93** : 732<sup>20)</sup>
- 21) Kim YS, et al. : Regression of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* : possible association with *p16* hypermethylation. J Gastroenterol. 2002 ; **37** : 17<sup>21)</sup>
- 22) Lévy M, et al. : Prognostic value of translocation t(11 ; 18) in tumoral response of low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type to oral chemotherapy. J Clin Oncol. 2005 ; **23** : 5061<sup>22)</sup>
- 23) Yi ZH, et al. : Combined histology and molecular biology for diagnosis of early stage gastric MALT lymphoma. Chin J Dig Dis. 2006 ; **7** : 12<sup>23)</sup>
- 24) Lee SK, et al. : Low grade gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma : treatment strategies based on 10 year follow-up. World J Gastroenterol. 2004 ; **10** : 223<sup>24)</sup>
- 25) Diz-Lois Palomares MT, et al. : Early-stage gastric MALT lymphomas : eradication of *H. pylori* and outcome. Rev Esp Enferm Dig. 2002 ; **94** : 674<sup>25)</sup>
- 26) Montalbán C, et al. : Treatment of low grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in stage I with *Helicobacter pylori* eradication. Long-term results after sequential histologic and molecular follow-up. Haematologica. 2001 ; **86** : 609<sup>26)</sup>
- 27) Chen LT, et al. : Long-term results of anti-*Helicobacter pylori* therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma. J Natl Cancer Inst. 2005 ; **97** : 1345<sup>27)</sup>
- 28) Levy M, et al. : Conservative treatment of primary gastric low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue : predictive factors of response and outcome. Am J Gastroenterol. 2002 ; **97** : 292<sup>28)</sup>

◇特発性血小板減少性紫斑病

- 1) Suzuki T, et al. : Effect of *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura - a randomized controlled trial. Am J Gastroenterol. 2005 ; **100** : 1265<sup>29)</sup>
- 2) Sato R, et al. : Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Arch Intern Med. 2004 ; **164** : 1904<sup>30)</sup>
- 3) Inaba T, et al. : Eradication of *Helicobacter pylori* increases platelet count in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura in Japan. Eur J Clin. Invest. 2005 ; **35** : 214<sup>31)</sup>



- 4) Asahi A, et al. : Effects of a *Helicobacter pylori* eradication regimen on anti-platelet autoantibody response in infected and uninfected patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2006 ; **91** : 1436 <sup>32)</sup>
- 5) Kodama M, et al. : Immune response to CagA protein is associated with improved platelet count after *Helicobacter pylori* eradication in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Helicobacter*. 2007 ; **12** : 36 <sup>33)</sup>
- 6) Ando K, et al. : Can eradication therapy for *Helicobacter pylori* really improve the thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura ? Our experience and a literature review. *Int J Hematol*. 2003 ; **77** : 239 <sup>34)</sup>
- 7) Fujimura K, et al. : Is eradication therapy useful as the first line of treatment in *Helicobacter pylori*-positive idiopathic thrombocytopenic purpura ? Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan. *Int J Hematol*. 2005 ; **81** : 162 <sup>35)</sup>
- 8) Hashino S, et al. : Platelet recovery in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura after eradication of *Helicobacter pylori*. *Int J Hematol*. 2003 ; **77** : 188 <sup>36)</sup>
- 9) Ishiyama M, et al. : Clonally expanded T-cells in the peripheral blood patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and *Helicobacter pylori* infection. *Int J Hematol*. 2006 ; **83** : 147 <sup>37)</sup>
- 10) Satake M, et al. : The long-term efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 ; **22** : 2233 <sup>38)</sup>
- 11) 野村昌作, 他 : 特発性血小板減少性紫斑病におけるヘリコバクター・ピロリ菌除菌療法とHLAクラスIIアリルとの関係 [Correlation with HLA class II alleles and eradication treatment for *Helicobacter pylori* infection in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura]. *MHC*. 2007 ; **14** : 201 <sup>39)</sup>
- 12) 稲垣直子, 他 : 特発性血小板減少性紫斑病に対する H.pylori 除菌療法の有効性に関する前方視的無作為化試験 [Prospective randomized study of *Helicobacter pylori* eradication therapy for ITP]. *臨床血液*. 2007 ; **48** : 1145 <sup>40)</sup>
- 13) 末盛晋一郎, 他 : 成人特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対する *Helicobacter pylori* 除菌療法の臨床病理学的検討 [Clinicopathological study of *Helicobacter pylori* eradication in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura]. *川崎医学会誌*. 2005 ; **31** : 243 <sup>41)</sup>
- 14) Hino M, et al. : Platelet recovery after eradication of *Helicobacter pylori* in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol*. 2003 ; **82** : 30 <sup>42)</sup>
- 15) Kohda K, et al. : Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in Japanese patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and secondary autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2002 ; **118** : 584 <sup>43)</sup>
- 16) 加藤功大, 他 : 特発性血小板減少症に対する *Helicobacter pylori* 除菌療法の有用性の検討. *日本消化器病学会雑誌*. 2004 ; **101** : 1209 <sup>44)</sup>



- 17) Ando T, et al. : Characteristics of *Helicobacter pylori*-induced gastritis and the effect of *H.pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Helicobacter*. 2004 ; **9** : 443 <sup>45)</sup>
- 18) Nomura S, et al. : The effects of *Helicobacter pylori* eradication on chemokine production in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. 2004 ; **72** : 304 <sup>46)</sup>
- 19) 福山隆之, 他 : *Helicobacter pylori* 除菌療法による ITP の寛解 [Resolution of idiopathic thrombocytopenic purpura after eradication of *Helicobacter pylori*]. *消化器科*. 2005 ; **40** : 47 <sup>47)</sup>
- 20) Rostami R, et al. : Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura : a controlled trial. *Am J Hematol*. 2008 ; **83** : 376 <sup>48)</sup>
- 21) Stasi R, et al. : *Helicobacter pylori* eradication in the management patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med*. 2005 ; **118** : 414 <sup>49)</sup>
- 22) Jarque I, et al. : Absence of platelet response after eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2001 ; **115** : 1002 <sup>50)</sup>
- 23) Scandellari R, et al. : Platelet response to *Helicobacter pylori* eradication therapy in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura seems to be related to the presence of anticytotoxin-associated gene A antibodies. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009 ; **20** : 108 <sup>51)</sup>

◇早期胃癌の内視鏡的治療後胃

- 1) Fukase K, et al. : Effect of eradication *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer : an open-label, randomized controlled trial. *Lancet*. 2008 ; **372** : 392 <sup>52)</sup>
- 2) Nakagawa S, et al. : *Helicobacter pylori* eradication and metachronous gastric cancer after endoscopic mucosal resection of early gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 ; **24** (Suppl 4) : 214 <sup>53)</sup>
- 3) Tashiro J, et al. : Gastric cancer detected after *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Endosc*. 2007 ; **19** : 167 <sup>54)</sup>
- 4) Shiotani A, et al. : Predictive factors for metachronous gastric cancer in high-risk patients after successful *Helicobacter pylori* eradication. *Digestion*. 2008 ; **78** : 113 <sup>55)</sup>
- 5) Kamada T, et al. : Clinical features of gastric cancer discovered after successful eradication of *Helicobacter pylori* : results from a 9-year prospective follow-up in Japan. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 ; **21** : 1121 <sup>56)</sup>
- 6) 早川 誠, 他 : *Helicobacter pylori* と EMR 後の早期胃癌発生に関する検討. *日本消化器内視鏡学会雑誌*. 2001 ; **43** (Suppl 2) : 1731 <sup>57)</sup>

- 7) Uemura N, et al.:Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997 ; **6** : 639<sup>58)</sup>

(承認時資料 : 2010 年 6 月)

○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 2 文献及び海外 7 文献が評価され承認を受けた。

- 1) Watanabe H, et al. : Improvement in gastric histology following *Helicobacter pylori* eradication therapy in Japanese peptic ulcer patients. *J Int Med Res.* 2003 ; **31**(5) : 362<sup>115)</sup>
- 2) Kodama M, et al. : Ten-year prospective follow-up of histological changes at five points on the gastric mucosa as recommended by the updated Sydney system after *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol.* 2012 ; **47** (4) : 394<sup>116)</sup>
- 3) Sung JJ, et al. : Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H.pylori* infection: a prospective, randomized study. *Gastroenterology.* 2000 ; **119** (1) : 7<sup>117)</sup>
- 4) Mazzoleni LE, et al. : Clinical outcomes of eradication of *Helicobacter pylori* in nonulcer dyspepsia in a population with a high prevalence of infection: results of a 12-month randomized, double blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci.* 2006 ; **51** (1) : 89<sup>118)</sup>
- 5) Vakil N, et al. : Patterns of gastritis and the effect of eradicating *Helicobacter pylori* on gastro-oesophageal reflux disease in Western patients with non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 ; **24** (1) : 55<sup>119)</sup>
- 6) Koskenpato J, et al. : *Helicobacter pylori* and different topographic types of gastritis: treatment response after successful eradication therapy in functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol.* 2002 ; **37** (7) : 778<sup>120)</sup>
- 7) Ercin CN, et al. : The effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy on dyspepsia and histopathologic score in patients with *Helicobacter pylori* positive nonulcer dyspepsia. *Anatol J ClinInvestig.* 2008 ; **2** (3) : 118<sup>121)</sup>
- 8) Milutinovic AS, et al. : Somatostatin and D cells in patients with gastritis in the course of *Helicobacter pylori* eradication: a six-month, follow-up study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003 ; **15** (7) : 755<sup>122)</sup>
- 9) van der Schaar PJ, et al. : Does *Helicobacter pylori* gastritis affect motor function of proximal stomach in dyspeptic patients ? *Dig Dis Sci.* 2001 ; **46** (9) : 1833<sup>123)</sup>

(承認時資料 : 2013 年 2 月)

○逆流性食道炎の維持療法

日本の第Ⅲ相試験、海外の第Ⅲ相試験を利用して承認された。

国内での第Ⅲ相試験

対 象	試験の種類	用法・用量	投与期間
H2受容体拮抗剤で効果が認められない又はH2受容体拮抗剤投与中に再発した患者でランソプラゾール30mgを8週間投与して治癒した逆流性食道炎患者	二重盲検	ランソプラゾール30mg ランソプラゾール15mg ファモチジン 40mg	24週間

海外での第Ⅲ相試験

対 象	試験の種類	用法・用量	投与期間
ランソプラゾール30mg又はラニチジン塩酸塩300mgを8週間投与して治癒した逆流性食道炎患者	二重盲検	ランソプラゾール30mg ランソプラゾール15mg プラセボ	1年間
ランソプラゾール30mg又はラニチジン塩酸塩300mgを8週間投与して治癒した逆流性食道炎患者	二重盲検	ランソプラゾール30mg ランソプラゾール15mg プラセボ	1年間

(承認時資料：2000年12月)

○非びらん性胃食道逆流症

日本の第Ⅲ相試験を評価資料に、海外の第Ⅲ相試験を参考資料にして承認された。

国内での第Ⅲ相試験

対 象	試験の種類	用法・用量	投与期間
症候性胃食道逆流症(色調変化型)	二重盲検	ランソプラゾール30mg ランソプラゾール15mg プラセボ	8週間

海外での第Ⅲ相試験 (参考資料)

対 象	試験の種類	用法・用量	投与期間
非びらん性胃食道逆流症	二重盲検	ランソプラゾール30mg ランソプラゾール15mg ラニチジン塩酸塩300mg プラセボ	8週間
非びらん性胃食道逆流症	二重盲検	ランソプラゾール30mg ランソプラゾール15mg ラニチジン塩酸塩300mg	8週間

(承認時資料：2006年6月)

○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

日本の第Ⅲ相試験を評価資料に、海外の第Ⅱ相試験を参考資料にして承認された。

国内での第Ⅲ相試験

対 象	試験の種類	用法・用量	投与期間
低用量アスピリン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	二重盲検	ランソプラゾール 15mg 1回 対照群	12ヵ月以上、 最大30ヵ月
低用量アスピリンの長期投与が必要な患者であり、かつ先行する潰瘍予防効果検証試験を終了した患者	長期投与 非盲検試験	ランソプラゾール 15mg 1回	24週間

海外での第Ⅱ相試験（参考資料）

対 象	試験の種類	用法・用量	投与期間
NSAIDs継続投与を必要とし、かつ胃潰瘍の既往歴を有する患者	二重盲検*	ランソプラゾール 15mg 1回 ランソプラゾール 30mg 1回 ミソプロストール 200 $\mu$ g 4回 プラセボ	12週

\* ミソプロストールのみ非盲検

(承認時資料：2010年7月)

○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

日本の第Ⅲ相試験を評価資料に、海外の第Ⅱ相試験を参考資料にして承認された。

国内での第Ⅲ相試験

対 象	試験の種類	用法・用量	投与期間
非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)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	二重盲検	ランソプラゾール 15mg 1回 対照群	6ヵ月以上、 最大24ヵ月
NSAIDsの長期投与が必要であり、かつ先行する潰瘍予防効果検証試験を終了した患者	長期投与 非盲検試験	ランソプラゾール 15mg 1回	24週間

海外での第Ⅱ相試験（参考資料）

対 象	試験の種類	用法・用量	投与期間
NSAIDs継続投与を必要とし、かつ胃潰瘍の既往歴を有する患者	二重盲検*	ランソプラゾール 15mg 1回 ランソプラゾール 30mg 1回 ミソプロストール 200 $\mu$ g 4回 プラセボ	12週

\* ミソプロストールのみ非盲検

(承認時資料：2010年8月)

## (2) 臨床薬理試験

---

### ◇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

健康成人男性 42 例を対象に、本剤 1 回 15mg、30mg 及び 60mg を単回経口投与並びに 1 回 15mg 及び 30mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した結果、本剤に起因すると考えられる自覚症状及び他覚所見の異常は認められなかった。<sup>59)</sup>

立野政雄, 他: 臨床医薬 1991, 7: 51

### ◇胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染

健康成人男性 6 例を対象に、本剤 30mg、アモキシシリン水和物 (AMPC) 1,000mg (力価) 及びクラリスロマイシン (CAM) 400mg (力価) を単回経口投与した結果、忍容性に大きな問題はみられなかった。また、健康成人男子 7 例を対象に、本剤 30mg、AMPC 1,000mg (力価) 及び CAM 400mg (力価) を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与した結果、蓄積性や相互作用は認められなかった。

(承認時資料: 2000 年 9 月)

## (3) 用量反応探索試験

---

### ◇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 96 例、十二指腸潰瘍 97 例を対象に、本剤 1 回 7.5mg、15mg 及び 30mg を 1 日 1 回就寝前に、胃潰瘍では 8 週間、十二指腸潰瘍では 6 週間経口投与した。

その結果、最終内視鏡判定による治癒率は、胃潰瘍で 7.5mg 群 82%、15mg 群 80%、30mg 群 87%、また、十二指腸潰瘍では 7.5mg 群 79%、15mg 群 88%、30mg 群 97% でいずれも 3 群間に有意差は認められなかった ( $\chi^2$  検定)。

自他覚的副作用は胃潰瘍で 7.5mg 群 1 例 (3.2%)、15mg 群 3 例 (9.4%)、30mg 群 1 例 (3.0%)、十二指腸潰瘍では 7.5mg 群 0 例、15mg 群 2 例 (5.6%)、30mg 群 1 例 (3.1%) であった。臨床検査値異常は胃潰瘍で 7.5mg 群 4 例 (12.9%)、15mg 群 2 例 (6.3%)、30mg 群 3 例 (9.1%)、十二指腸潰瘍では 7.5mg 群 1 例 (3.4%)、15mg 群 3 例 (8.3%)、30mg 群 3 例 (9.4%) であった。これらの異常はいずれも軽度～中等度であった。

以上の成績から、本剤は 1 回 7.5～30mg を 1 日 1 回就寝前投与で有用性が期待された。<sup>60)</sup>

竹本忠良, 他: 臨床成人病 1991, 21: 769

注意: 本剤の承認用法・用量は V. 3. (1) の項参照

◇胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染

迅速ウレアーゼ試験でヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍 140 例及び十二指腸潰瘍 126 例を対象に、ランソプラゾール (LPZ) 及びアモキシシリン水和物 (AMPC) を 14 日間経口投与し、その後、胃潰瘍では LPZ 30mg × 1 回/日を 6 週間、十二指腸潰瘍では 4 週間投与して、有効性及び安全性を検討した。

A - I 群：本剤 30mg × 1 回/日及び AMPC 500mg (力価) × 2 回/日

A - II 群：本剤 30mg × 1 回/日及び AMPC 750mg (力価) × 2 回/日

B - I 群：本剤 30mg × 2 回/日及び AMPC 500mg (力価) × 2 回/日

B - II 群：本剤 30mg × 2 回/日及び AMPC 750mg (力価) × 2 回/日

その結果、ヘリコバクター・ピロリ除菌率は胃潰瘍で最高用量である B-II 群で最も高く、十二指腸潰瘍では A-I 群で最も低かった。潰瘍再発率 (投与終了 12 月後：保険統計法) は胃潰瘍で除菌成功群 19.0%、除菌失敗群 79.8%、十二指腸潰瘍では除菌成功群 11.4%、除菌失敗群 76.2% で、除菌成功群の再発率は除菌失敗群に比べ有意に低かった (ログラック検定)。

自覚的副作用及び臨床検査値異常を併せた副作用の発現率は胃潰瘍で A-I 群 31.3% (10/32 例)、A-II 群 40.0% (14/35 例)、B-I 群 36.4% (12/33 例)、B-II 群 34.2% (13/38 例) で用量の増加に伴い発現率が高くなる傾向はみられなかったが、十二指腸潰瘍では A-I 群 27.3% (9/33 例)、A-II 群 27.6% (8/29 例)、B-I 群 38.7% (12/31 例)、B-II 群 46.4% (13/28 例) で用量の増加に伴い発現率が増加した。

以上の成績から、本剤及び AMPC2 剤 14 日間併用療法の用量は、胃潰瘍では、本剤又は AMPC の用量増加に伴って除菌率が上昇し用量相関性が認められたが、十二指腸潰瘍では明らかな用量相関性はみられなかった。<sup>61)</sup>

■ヘリコバクター・ピロリ除菌率

治療群 対象	除菌率 (除菌例数/有効性採用例数) %			
	A群 (本剤1日1回投与)		B群 (本剤1日2回投与)	
	A-I 群	A-II 群	B-I 群	B-II 群
胃潰瘍	40.0(8/20)	50.0(12/24)	68.4(13/19)	72.0(18/25)
十二指腸潰瘍	30.4(7/23)	57.9(11/19)	57.1(12/21)	44.4( 8/18)

木村 健, 他: 第4回日本ヘリコバクター学会学術集会抄録集 1998, 73

迅速ウレアーゼ試験でヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍 151 例及び十二指腸潰瘍 166 例を対象に、本剤 30mg × 2 回/日及びアモキシシリン水和物 (AMPC) 750mg (力価) × 2 回/日 (A 群)、本剤 30mg × 2 回/日及び AMPC 1,000mg (力価) × 2 回/日 (B 群) を 14 日間経口投与し、その後、胃潰瘍では本剤 30mg × 1 回/日を 6 週間、十二指腸潰瘍では 4 週間投与し、至適用量を検討した。

その結果、ヘリコバクター・ピロリ除菌率は胃潰瘍で A 群 76.9%、B 群 74.0%、十二指腸潰瘍では A 群 59.3%、B 群 60.7%と、治療群間で有意差は認められなかった ( $\chi^2$  検定)。自他覚的副作用及び臨床検査値異常を併せた副作用の発現率は胃潰瘍で A 群 26.4% (19/72 例)、B 群 30.8% (24/78 例)、十二指腸潰瘍では A 群 29.5% (23/78 例)、B 群 37.6% (32/85 例) で AMPC の用量の多い群 (B 群) で高い傾向がみられたが、治療群間で有意差は認められなかった ( $\chi^2$  検定)。

以上の成績から、本剤及び AMPC 2 剤 14 日間併用療法における AMPC の用量は、750mg (力価) × 2 回/日と 1,000mg (力価) × 2 回/日で有効性、安全性に差のないことが示唆された。

#### ■ヘリコバクター・ピロリ除菌率

治療群 対象	除菌率(除菌例数/有効性採用例数) %	
	A群[AMPC750mg(力価)投与]	B群[AMPC1,000mg(力価)投与]
胃潰瘍	76.9(40/52)	74.0(37/50)
十二指腸潰瘍	59.3(35/59)	60.7(34/56)

(承認時資料：2000 年 9 月)

[外国で行われた臨床試験成績 (ブリッジングデータ)]

十二指腸潰瘍又は過去 1 年以内に十二指腸潰瘍の既往を有し、迅速ウレアーゼ試験及び組織学的検査でヘリコバクター・ピロリ陽性の患者 396 例を対象に、ランソプラゾール (LPZ)、アモキシシリン水和物 (AMPC) 及びクラリスロマイシン (CAM) を 14 日間経口投与し、有効性及び安全性を検討した。

3 剤併用群 (I 群) : LPZ 30mg × 2 回/日、AMPC 1,000mg (力価) × 2 回/日及び  
CAM 500mg (力価) × 2 回/日

2 剤併用群 (II-1 群) : LPZ 30mg × 2 回/日及び CAM 500mg (力価) × 2 回/日

2 剤併用群 (II-2 群) : LPZ 30mg × 2 回/日及び CAM 500mg (力価) × 3 回/日

2 剤併用群 (II-3 群) : LPZ 30mg × 2 回/日及び AMPC 1,000mg (力価) × 2 回/日

2 剤併用群 (II-4 群) : LPZ 30mg × 2 回/日及び AMPC 1,000mg (力価) × 3 回/日

単独投与群 (III 群) : LPZ 30mg × 3 回/日

その結果、ヘリコバクター・ピロリ除菌率は 3 剤併用群、2 剤併用群、単独投与群の順に有意差が認められ、3 剤併用群で最も除菌率が高かった。

試験薬剤との因果関係の否定できない有害事象の発現率は 3 剤併用群 (I 群) 23.4% (15/64 例)、2 剤併用群では II-1 群 22.7% (15/66 例)、II-2 群 33.3% (22/66 例)、II-3 群



16.7% (11/66 例)、II-4 群 26.2% (17/65 例)、単独投与群 (III 群) 13.0% (9/69 例) で、有害事象としては下痢、味覚異常が多かった。

以上の成績から、3 剤併用療法はヘリコバクター・ピロリ除菌に最も有効と考えられた。<sup>62)</sup>

#### ■ヘリコバクター・ピロリ除菌率

対象	除菌率(除菌例数/有効性採用例数) %					
	3剤併用群	2剤併用群				単独投与群
	I 群	II-1群	II-2群	II-3群	II-4群	III 群
十二指腸潰瘍	93.6(44/47)*	57.1(28/49)	75.0(36/48)	53.1(26/49)	76.5(39/51)***	1.9(1/53)**

\* :  $p \leq 0.006$  (vs.2剤併用各群)、\*\*: $p \leq 0.001$  (vs.2剤併用各群)、\*\*\*: $p \leq 0.01$  (vs. II-3群)  
Cochran-Mantel-Haenszel検定

Schwartz H., et al. : Am. J. Gastroenterol. 1998, **93** : 584

[外国で行われた臨床試験成績 (ブリッジングデータ)]

十二指腸潰瘍又は過去1年以内に十二指腸潰瘍の既往を有し、迅速ウレアーゼ試験及び組織学的検査でヘリコバクター・ピロリ陽性患者157例を対象に、[アモキシシリン水和物 (AMPC) 1,000mg (力価) × 2回/日及びクラリスロマイシン (CAM) 500mg × 2回/日 (2剤併用群)]、[ランソプラゾール 30mg × 2回/日、AMPC 1,000mg (力価) × 2回/日及びCAM 500mg (力価) × 2回/日 (3剤併用群)] を14日間経口投与し、2剤併用療法と3剤併用療法の有効性及び安全性を検討した。

その結果、ヘリコバクター・ピロリ除菌率は2剤併用群と3剤併用群で有意差が認められた。試験薬剤との因果関係の否定できない有害事象としては味覚倒錯及び下痢等がみられ、3剤併用群より2剤併用群が多かった。

以上の結果から、3剤併用療法はヘリコバクター・ピロリ除菌に対し安全かつ有効と考えられた。

#### ■ヘリコバクター・ピロリ除菌率

対象	除菌率(除菌例数/有効性採用例数) %	
	2剤併用群	3剤併用群
十二指腸潰瘍	73.5(50/68)	87.7(57/65)*

\*: $p < 0.05$  (vs.2剤併用群)、Cochran-Mantel-Haenszel検定

(承認時資料 : 2000年9月)



[外国で行われた臨床試験成績 (ブリッジングデータ)]

十二指腸潰瘍又は過去1年以内に十二指腸潰瘍の既往を有し、迅速ウレアーゼ試験及び組織学的検査でヘリコバクター・ピロリ陽性患者284例を対象に、ランソプラゾール30mg×2回/日、アモキシシリン水和物1,000mg(力価)×2回/日及びクラリスロマイシン500mg(力価)×2回/日を10日間(10日投与群)又は14日間(14日投与群)経口投与し、有効性及び安全性を検討した。

その結果、ヘリコバクター・ピロリ除菌率は両群間に有意差は認められなかった(Cochran-Mantel-Haenszel検定)。試験薬剤との因果関係の否定できない有害事象の発現率は10日投与群37.8%(56/148例)、14日投与群33.8%(46/136例)で、有害事象としては下痢及び味覚倒錯等がみられた。

以上の成績から、3剤併用療法はヘリコバクター・ピロリ除菌に有効であり、また、投与期間は10日投与で14日投与と同様の治療効果が期待できると考えられた。<sup>63)</sup>

#### ■ヘリコバクター・ピロリ除菌率

治療群 対象	除菌率(除菌例数/有効性採用例数)%	
	10日投与群	14日投与群
十二指腸潰瘍	83.7(103/123)	85.0(96/113)

Fennerty M.B., et al. : Arch.Intern.Med. 1998, 158 : 1651

[外国で行われた臨床試験成績 (ブリッジングデータ)]

迅速ウレアーゼ試験及び組織学的検査でヘリコバクター・ピロリ陽性の十二指腸潰瘍又は胃炎患者496例を対象に、[ランソプラゾール(LPZ)30mg×2回/日、アモキシシリン水和物(AMPC)1,000mg(力価)×2回/日及びクラリスロマイシン(CAM)250mg(力価)×2回/日(LAC群)]、[LPZ30mg×2回/日、AMPC1,000mg(力価)×2回/日及びメトロニダゾール(MNZ)400mg×2回/日(LAM群)]、[LPZ30mg×2回/日、CAM250mg(力価)×2回/日及びMNZ400mg×2回/日(LCM群)]、[オメプラゾール20mg×2回/日、AMPC1,000mg(力価)及びMNZ400mg×2回/日(OAM群)]を7日間経口投与し、有効性及び安全性を検討した。

その結果、ヘリコバクター・ピロリ除菌率はLAC群、LCM群でLAM群に対し有意差が認められた( $p < 0.001$ 、 $\chi^2$ 検定)。また、MNZの感受性別ではLAM群、LCM群及びOAM群のヘリコバクター・ピロリ除菌率は、MNZ耐性( $MIC \geq 8\mu g/mL$ )群に比べて感受性群でより高かった。有害事象としては下痢、頭痛及び味覚倒錯等がみられたが、それぞれの治療群間で有意差は認められなかった( $\chi^2$ 検定)。

以上の成績から、AMPC、LPZ及びCAMの7日間3剤併用療法は有用と考えられたが、MNZ感受性のヘリコバクター・ピロリに対してはMNZを含む7日間3剤併用療法も有用と考えられた。<sup>64)</sup>

■ヘリコバクター・ピロリ除菌率

対象	除菌率(除菌例数/有効性採用例数) %			
	LAC群	LAM群	LCM群	OAM群
全症例	90.4 (103/114)	73.5 (83/113)	90.8 (99/109)	83.2 (89/107)
MNZ耐性	92.3 (36/39)	46.2 (18/39)	76.0 (19/25)	67.9 (19/28)
MNZ感受性	88.5 (54/61)	90.5 (57/63)	94.5 (69/73)	93.8 (60/64)

Misiewicz J. J., et al. : Gut 1997, 41 : 735

注意：本剤の承認用法・用量はV. 3. (1)の項参照

◇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併用による除菌治療不成功の場合の除菌治療（文献報告）

プロトンポンプインヒビター（ランソプラゾール（LPZ）又はオメプラゾール）、アモキシシリン水和物（AMPC）及びクラリスロマイシン（CAM）を1週間経口投与してヘリコバクター・ピロリ除菌に失敗した患者53例を対象にLPZ 30mg × 2回/日、AMPC 750mg（力価）× 2回/日及びメトロニダゾール（MNZ）250mg × 2回/日を7日間経口投与して、有効性及び安全性を検討した。その結果、ヘリコバクター・ピロリ除菌率は96.2%（51/53例）であり、特記すべき有害事象も認められなかった。

以上の成績からLPZ、AMPC及びMNZの3剤併用療法は、プロトンポンプインヒビター、AMPC及びCAM3剤併用による除菌失敗例に有用と考えられた。<sup>65)</sup>

Shimoyama T., et al. : J.Gastroterol. 2004, 39 : 927

ランソプラゾール（LPZ）、アモキシシリン水和物（AMPC）及びクラリスロマイシン（CAM）を1週間経口投与してヘリコバクター・ピロリ除菌に失敗した患者87例を対象に、[LPZ 30mg × 2回/日、AMPC 750mg（力価）× 2回/日、CAM 200mg（力価）× 2回/日（LAC群）]、[LPZ 30mg × 2回/日、AMPC 750mg（力価）× 2回/日及びメトロニダゾール（MNZ）250mg × 2回/日（LAM群）]を1週間経口投与して、有効性を検討した。その結果、ヘリコバクター・ピロリ除菌率はLAM群がLAC群に比べ有意に高かった。

以上の成績からLPZ、AMPC及びMNZの3剤併用療法は、LPZ、AMPC、CAMの3剤併用による除菌失敗例に有効と考えられた。<sup>66)</sup>

■ヘリコバクター・ピロリ除菌率

除菌率(除菌例数/有効性採用例数) %	
LAC群	LAM群
33.3 (6/18)	98.4 (63/64) *

\*:p<0.001(vs. LAC群)、Fisher's exact test

横地 眞 : Frontiers Gastroenterol. 2004, 9 : 264

注意：本剤の承認用法・用量はV. 3. (1)の項参照

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

###### ◇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 352 例、十二指腸潰瘍 256 例を対象に、本剤 1 回 7.5mg 又は 15mg を 1 日 1 回就寝前に胃潰瘍では 8 週間、十二指腸潰瘍では 6 週間経口投与し、H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤を対照薬として至適用量を検討した。

その結果、最終内視鏡判定による治癒率は、胃潰瘍で 7.5mg 群 76.1%、15mg 群 75.0% で 2 群間に有意差は認められなかった ( $\chi^2$  検定)。十二指腸潰瘍では 7.5mg 群 67.1%、15mg 群 80.0% で 15mg 群で有意に治癒率が高かった ( $p \leq 0.05$ ,  $\chi^2$  検定)。自他覚的副作用及び臨床検査値異常を併せた副作用の発現率は胃潰瘍で 7.5mg 群 13.9%、15mg 群 5.4%、十二指腸潰瘍では 7.5mg 群 11.5%、15mg 群 9.9% であった。以上の成績から、十二指腸潰瘍では 15mg/日投与が 7.5mg/日投与より優れているが、胃潰瘍では差はないものと判断された。<sup>67)</sup>

竹本忠良, 他: 臨床成人病 1991, 21: 743

胃潰瘍 149 例、十二指腸潰瘍 153 例を対象に、本剤 1 回 30mg を 1 日 1 回朝食後又は就寝前に胃潰瘍では 8 週間、十二指腸潰瘍では 6 週間経口投与し、H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤を対照薬として至適用法・用量を検討した。

その結果、最終内視鏡判定による治癒率は、胃潰瘍で 30mg 朝群 89%、30mg 夜群 94%、十二指腸潰瘍では 30mg 朝群 91%、30mg 夜群 96% であった。全般安全度が「問題あり」と評価された症例は胃潰瘍で 30mg 朝群 2 例、30mg 夜群 2 例、十二指腸潰瘍では 30mg 朝群 1 例、30mg 夜群 2 例で、発現頻度に差はみられず、重篤な副作用もみられなかった。

以上の成績から、本剤は 30mg/日投与で胃潰瘍及び十二指腸潰瘍に対し、有用性を有することが示唆され、また、朝食後投与と就寝前投与では有用性に差はみられなかった。<sup>68)</sup>

竹本忠良, 他: 臨床成人病 1991, 21: 975

胃潰瘍 148 例、十二指腸潰瘍 153 例を対象に、本剤 1 回 30mg 又は 60mg を 1 日 1 回朝食後又は就寝前に胃潰瘍では 8 週間、十二指腸潰瘍では 6 週間経口投与し、至適用法・用量を検討した。

その結果、最終内視鏡判定による治癒率は、胃潰瘍で 30mg 朝群 81%、30mg 夜群 84%、60mg 朝群 85%、60mg 夜群 73%、十二指腸潰瘍では 30mg 朝群 94%、30mg 夜群 86%、60mg 朝群 92%、60mg 夜群 92% で胃潰瘍、十二指腸潰瘍とも各群間に有意差は認められなかった (Tukey の多重比較法)。全般安全度が「問題あり」と評価された症例は胃潰瘍で 30mg 朝群 1 例、30mg 夜群 2 例、60mg 朝群 0 例、60mg 夜群 5 例、十二指腸潰瘍では 30mg 朝群 1 例、30mg 夜群 2 例、60mg 朝群 1 例、60mg 夜群 1 例で、用量間の発現頻度に差はみられなかった。

以上の成績から、本剤は 30mg/日投与と 60mg/日投与で胃潰瘍及び十二指腸潰瘍に

対し、有用性に差はみられず、また、朝食後投与、就寝前投与のいずれにおいても高い治療効果がえられるものと考えられた。<sup>69)</sup>

竹本忠良, 他: 臨床成人病 1991, 21: 995

主な二重盲検比較対照試験は下記のとおりである。

対象疾患	対照薬	用法・用量	投与期間	書誌事項
胃潰瘍 <sup>75)</sup>	H <sub>2</sub> 受容体拮抗薬	タケプロン: 30mg・分1朝食後 H <sub>2</sub> 受容体拮抗薬: 常用量	8週間	竹本忠良, 他: 臨床成人病 1991, 21: 327
十二指腸潰瘍 <sup>76)</sup>	H <sub>2</sub> 受容体拮抗薬	タケプロン: 30mg・分1朝食後 H <sub>2</sub> 受容体拮抗薬: 常用量	6週間	竹本忠良, 他: 臨床成人病 1991, 21: 613

#### ◇逆流性食道炎における維持療法

びらん潰瘍型の逆流性食道炎で、H<sub>2</sub>受容体拮抗剤の常用量での治療を2ヵ月間にわたり行っても未治癒（白苔の消失が認められない）の患者及び常用量のH<sub>2</sub>受容体拮抗剤投与中に再発・再燃（悪化）が内視鏡的に確認された（白苔を有する）患者に本剤1回30mgを1日1回朝食後8週間経口投与し、治癒（白苔の消失）が認められた症例を対象とした本剤1回30mgを1日1回朝食後8週間経口投与した際の内視鏡治癒率は77.3%（75/97例）であった。<sup>70)</sup>

維持療法は、本剤1回15mg又は30mgを1日1回朝食後に24週間経口投与し、H<sub>2</sub>受容体拮抗剤を対照薬として有用性を検討した。

その結果、維持期終了時（24週後）の再発率は、15mg群30.4%（7/23例）、30mg群13.6%（3/22例）で両群間に有意差は認められなかった（ $\chi^2$ 検定）。また、維持療法期間中にみられた自覚的副作用は、15mg群2例（7.7%）、30mg群2例（8.0%）に血圧上昇、下痢の増悪等がみられた。臨床検査値異常は15mg群2例（7.7%）、30mg群7例（28.0%）に白血球数減少、ALP上昇等がみられた。因果関係が否定できない有害事象による中止例は30mg群で2例（下痢の増悪及び肝機能異常）みられたが、これらは投与中止後消失あるいは投与前値に低下した。

以上の成績から、本剤15mg/日及び30mg/日の投与は、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。<sup>71)</sup>

遠藤光夫, 他: 臨床成人病 1999, 29: 805

遠藤光夫, 他: 臨床成人病 1999, 29: 959

#### [外国人データ]

逆流性食道炎患者にランソプラゾール30mg/日又はラニチジン塩酸塩300mg/日を8週間投与し、内視鏡的に治癒の認められた症例を対象とした。

維持療法は、ランソプラゾール15mg/日、30mg/日又はプラセボを1年間経口投与し、有用性を検討した。

その結果、評価が可能であった170例の1年後の非再発率は、15mg群79%、30mg群90%、プラセボ群24%で、ランソプラゾール投与群とプラセボ群の間に有意差が認められた ( $p < 0.001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。しかし、ランソプラゾール両群間には有意差は認められなかった (Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。また、治療によると考えられる自覚的副作用は、ランソプラゾール投与群で下痢 (5例)、プラセボ群で便秘 (2例) 等がみられた。臨床検査値は、ランソプラゾール投与群で血清ガストリン値の上昇がみられた。血清ガストリン値は、ランソプラゾール投与1ヵ月後に約55%の症例で上昇したが、その後同じレベルを維持し、投与終了1ヵ月後に試験前値に低下した。

以上の成績から、ランソプラゾール15mg/日及び30mg/日の投与は、ともに逆流性食道炎の維持療法に有用であると考えられた。<sup>72)</sup>

Robinson M., et al. : Ann.Intern.Med. 1996, 124 : 859

#### [外国人データ]

逆流性食道炎で、 $H_2$ 受容体拮抗剤による治療 (ラニチジン塩酸塩300mg/日又はこれに相当する $H_2$ 受容体拮抗剤の投与) を3ヵ月間行っても内視鏡所見で治癒の認められない患者 ( $H_2$ 受容体拮抗剤抵抗例) にランソプラゾール30mg/日 (60mg/日への増量例あり) 又はラニチジン塩酸塩300mg/日を8週間 (8週間の投与で治癒の認められなかった場合はランソプラゾールに切りかえてさらに8週間) 投与し、治癒が認められた症例を対象とした。

維持療法は、ランソプラゾール15mg/日、30mg/日又はプラセボを1年間経口投与し、有用性を検討した。

その結果、評価が可能であった146例の1年後の非再発率は、15mg群67%、30mg群55%、プラセボ群13%で、ランソプラゾール投与群とプラセボ群の間に有意差が認められた ( $p < 0.001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。しかし、ランソプラゾール両群間には有意差は認められなかった (Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。また、治療によると考えられる自覚的副作用は、ランソプラゾール投与群で5例に頭痛、2例に下痢が、プラセボ群で2例に下痢がみられた。

臨床検査値は、ランソプラゾール投与群で血清ガストリン値の上昇がみられた。

血清ガストリン値は、ランソプラゾール投与群ではプラセボ群の1.5~2倍であったが、中央値は維持療法の終了時点でも正常範囲内であり、投与終了1ヵ月後に試験前値に低下した。

以上の成績から、ランソプラゾール15mg/日及び30mg/日の投与は、 $H_2$ 受容体拮抗剤抵抗性逆流性食道炎の維持療法に有用であると考えられた。<sup>73)</sup>

Sontag S.J., et al. : Am.J.Gastroenterol. 1996, 91 : 1758

注意：本剤の承認用法・用量はV. 3. (1)の項参照



## ◇非びらん性胃食道逆流症

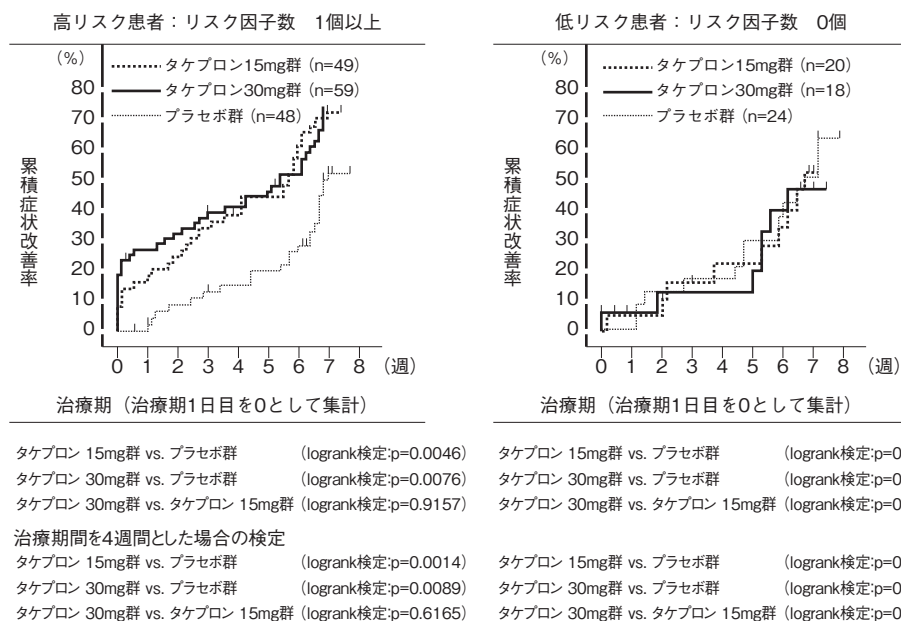
### 国内第Ⅲ相試験（二重盲検試験）

非びらん性胃食道逆流症成人患者（投与開始前3週間に1週間に2日以上頻度で胸やけを繰り返し、その後、制酸剤を服用する1週間の観察期間においても2日以上頻度で胸やけを繰り返す患者）220例を対象に、本剤15mg/日、30mg/日又はプラセボを1日1回朝食後に経口投与して、胸やけの無症状日数の割合を主要評価項目にした二重盲検比較試験を実施した。

その結果、胸やけの無症状日数の割合（中央値）は、投与開始後4週間では、15mg群67.9%、30mg群53.6%、プラセボ群42.9%で、8週間では、15mg群76.8%、30mg群66.7%、プラセボ群53.6%であり、いずれも本剤投与群とプラセボ群の間に有意差（4週後： $p=0.0037$ 、8週後 $p=0.0034$ 、片側Shirley-Williams検定）が認められたが、15mg群と30mg群の間には有意な差はみられなかった。また、層別解析した結果、中高齢者、肥満者、裂孔ヘルニア所見ありのリスクを一つでも有する患者では、胸やけの無症状日数の割合（中央値）は、投与開始後4週間では、15mg群71.4%、30mg群71.4%、プラセボ群37.5%であり、上記のリスクのない場合は、15mg群37.5%、30mg群32.1%、プラセボ群46.4%であった。なお、累積症状改善率（Kaplan-Meier法）は、リスクを一つでも有する患者では、本剤投与群で投与早期から高かった。治験薬との因果関係の否定できない自他覚的副作用は、プラセボ群1例で下痢が、15mg群1例で腹痛・下痢・嘔吐が、30mg群5例で上腹部痛等がみられた。治験薬との因果関係の否定できない臨床検査値異常はプラセボ群1例、15mg群5例、30mg群5例にみられた。

以上の成績から、本剤15mg/日の4週間投与は、非びらん性胃食道逆流症患者に有用と考えられた。

### ■累積症状改善率（Kaplan-Meier法）



（承認時資料：2006年6月）

◇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\*

国内第Ⅲ相試験（二重盲検試験）及び長期継続投与試験

低用量アスピリン（1日81～324mg）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成人患者を対象とした本剤群（1日1回15mg経口投与）と対照群との二重盲検比較対照試験の結果、中間解析時におけるKaplan-Meier法により推定した治療開始361日時点の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率は、本剤群9.5%（95%信頼区間：0.00～23.96）、対照群57.7%（95%信頼区間：29.33～85.98）であり、対照群に対するハザード比は0.0793（95%信頼区間：0.0239～0.2631）（logrank検定： $p < 0.00001$ ）であった。また、最終解析時におけるKaplan-Meier法により推定した治療開始361日時点の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率は、本剤群3.7%（95%信頼区間：0.69～6.65）、対照群31.7%（95%信頼区間：23.86～39.57）であり、対照群に対するハザード比は0.0989（95%信頼区間：0.0425～0.2300）（logrank検定： $p < 0.0001$ ）であった。

因果関係が否定できない有害事象は本剤群で11.5%（26/226例）に認められ、主なものは便秘であった。

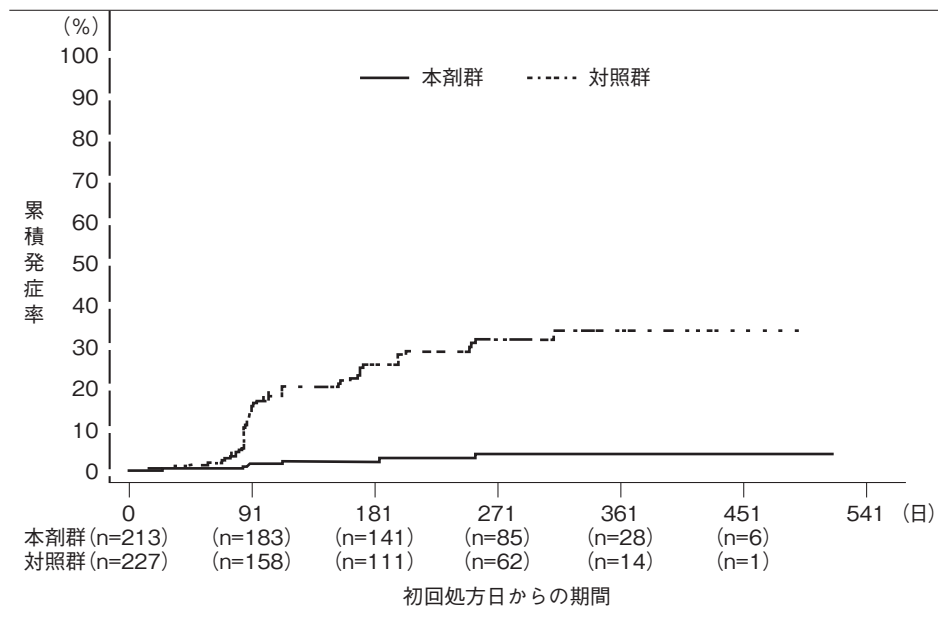
以上の成績から、本剤の1回15mg、1日1回投与は、低用量アスピリンの長期投与患者における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制に有用と考えられた。

■胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症例数及び累積発症率（Kaplan-Meier法）

初回処方日からの期間（日）	本剤群（n=226）						対照群（n=234）					
	累積発症率（%）	標準誤差（%）	95%信頼区間（%）	累積発症例数	累積打ち切り例数	対象例数（at risk）*	累積発症率（%）	標準誤差（%）	95%信頼区間（%）	累積発症例数	累積打ち切り例数	対象例数（at risk）*
0	0.0	0.00	0.00～0.00	0	0	213	0.0	0.00	0.00～0.00	0	0	227
91	1.5	0.86	0.00～3.20	3	29	183	15.2	2.56	10.17～20.22	30	42	158
181	2.1	1.03	0.06～4.08	4	68	141	24.0	3.16	17.84～30.21	45	71	111
271	3.7	1.52	0.69～6.65	6	122	85	29.7	3.59	22.68～36.74	52	113	62
361	3.7	1.52	0.69～6.65	6	179	28	31.7	4.01	23.86～39.57	53	160	14
451	3.7	1.52	0.69～6.65	6	201	6	31.7	4.01	23.86～39.57	53	173	1
541	3.7	1.52	0.69～6.65	6	207	0	31.7	4.01	23.86～39.57	53	174	0

※当該日の前日まで、「胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症」又は「打ち切り」が無く観察継続中の被験者数。ただし、「最大の解析対象集団」のうち、「初回処方日以降に1度も内視鏡検査の実施がない被験者」又は「治療期開始時に胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症のあったことが投与開始後に中央判定委員会によって確認された被験者」は対象外とした。

■最終解析時における Kaplan-Meier 法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率



また、上記試験を終了した患者に本剤 15mg を 1 日 1 回 24 週間継続経口投与し<sup>\*1,2</sup>、安全性を主要評価項目、有効性を副次評価項目にした長期併用投与試験を実施した。本試験の結果、本剤群の累積発症率 (Kaplan-Meier 法) は、治療期間の延長に伴った累積発症率の上昇はみられなかった。

なお、本剤継続群<sup>\*1</sup> および本剤新規投与群<sup>\*2</sup> のいずれも本試験の治療期間中に新たな発症は認められなかった。

本剤との因果関係が否定できない有害事象は 16.2% (55/339 例) であり、主なものは便秘 4.1% (14/339 例) 及び下痢 3.2% (11/339 例) であった。

以上の成績から、本剤の 1 回 15mg、1 日 1 回投与は長期投与時においても安全性が認められ、低用量アスピリンの長期投与患者における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制を維持できると考えられた。

\* 1 : 本剤群のうち本剤を継続投与 (149 例)

\* 2 : 対照群のうち本剤に切換え投与 (113 例)

※非ステロイド性抗炎症薬長期投与時の試験成績は含まれていない。

(承認時資料 : 2010 年 7 月)



◇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

国内第Ⅲ相試験（二重盲検試験）及び長期継続投与試験

関節リウマチ、変形性関節症等の疼痛管理のために、非ステロイド性抗炎症薬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成人患者を対象とした本剤群（1日1回15mg経口投与）と対照群との二重盲検比較対照試験の結果、Kaplan-Meier法により推定した治療開始361日時点の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率は、本剤群12.7%（95%信頼区間：5.85～19.59）、対照群36.9%（95%信頼区間：27.51～46.35）であり、対照群に対するハザード比は0.2510（95%信頼区間：0.1400～0.4499）（logrank検定： $p < 0.0001$ ）であった。

因果関係が否定できない有害事象は本剤群で15.3%（28/183例）に認められ、主なものは下痢4.4%（8/183例）、高ガストリン血症2.7%（5/183例）、及び便秘1.6%（3/183例）であった。

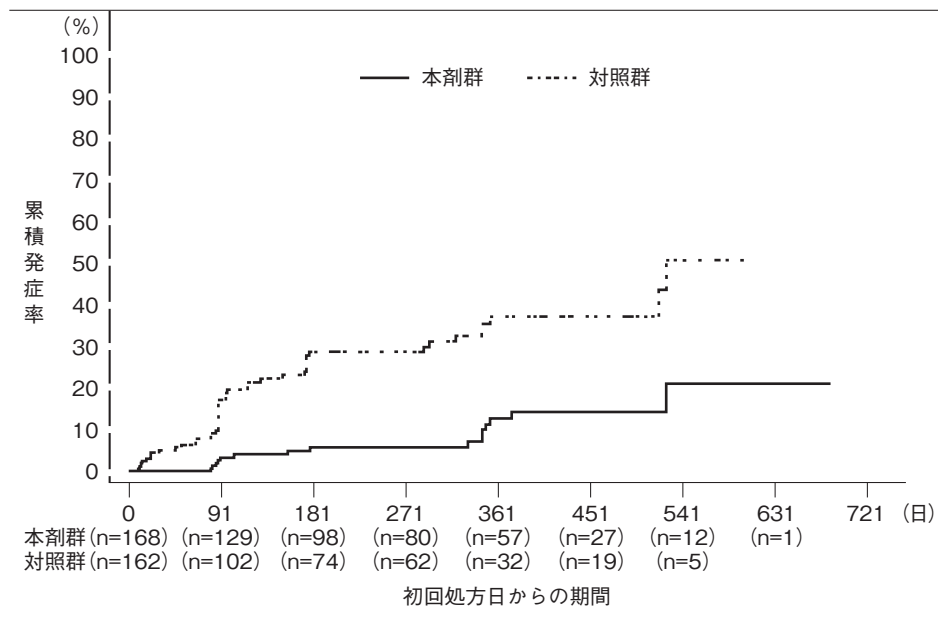
以上の成績から、本剤の1回15mg、1日1回投与はNSAIDsの長期投与患者における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制に有用と考えられた。

■胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症例数及び累積発症率（Kaplan-Meier法）

初回処方日からの期間（日）	本剤群（n=183）						対照群（n=181）					
	累積発症率（%）	標準誤差（%）	95%信頼区間（%）	累積発症例数	累積打ち切り例数	対象例数（at risk）*	累積発症率（%）	標準誤差（%）	95%信頼区間（%）	累積発症例数	累積打ち切り例数	対象例数（at risk）*
0	0.0	0.00	0.00～0.00	0	0	168	0.0	0.00	0.00～0.00	0	0	162
91	3.3	1.46	0.45～6.18	5	38	129	18.7	3.26	12.27～25.07	27	39	102
181	5.9	2.03	1.87～9.83	8	62	98	28.5	4.00	20.69～36.39	38	50	74
271	5.9	2.03	1.87～9.83	8	80	80	28.5	4.00	20.69～36.39	38	62	62
361	12.7	3.51	5.85～19.59	13	99	57	36.9	4.81	27.51～46.35	44	86	32
451	14.3	3.80	6.90～21.77	14	127	27	36.9	4.81	27.51～46.35	44	99	19
541	20.9	7.24	6.74～35.11	15	141	12	50.3	9.26	32.18～68.49	46	111	5
631	20.9	7.24	6.74～35.11	15	152	1	50.3	9.26	32.18～68.49	46	116	0
721	20.9	7.24	6.74～35.11	15	153	0	50.3	9.26	32.18～68.49	46	116	0

※当該日の前日まで、「胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症」又は「打ち切り」が無く観察継続中の被験者数。ただし、「最大の解析対象集団」のうち、「初回処方日以降に一度も内視鏡検査の実施がない被験者」又は「治療期開始時に胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症のあったことが投与開始後に確認された被験者」は対象外とした。

■ Kaplan-Meier 法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率



また、上記試験を終了した患者に本剤 15mg を 1 日 1 回 24 週間継続経口投与し<sup>\*1,2</sup>、安全性を主要評価項目、有効性を副次評価項目にした長期併用投与試験を実施した。本試験の結果、治療期間の延長に伴う本剤群の累積発症率<sup>\*</sup>は、二重盲検比較対照試験の治療開始から 91 日時点で 3.3% (95% 信頼区間: 0.45~6.06、以下同様)、361 日時点で 14.4% (7.89~20.85)、631 日時点で 19.6% (11.10~28.05) であった (Kaplan-Meier 法)。また、本剤新規投与群<sup>\*2</sup>の累積発症率は治療開始 181 日時点で 12.7% (0.00~30.47) であった (Kaplan-Meier 法)。

本剤との因果関係が否定できない有害事象は 16.1% (36/223 例) であり、主なものは下痢及び便秘であった。

以上の成績から、本剤の 1 回 15mg、1 日 1 回投与は長期投与時においても安全性が認められ、NSAIDs の長期投与患者における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制を低減できると考えられた。

\* 1: 本剤群のうち本剤を継続投与 (73 例)

\* 2: 対照群のうち本剤に切換え投与 (40 例)

※二重盲検比較対照試験における本剤群のうち長期継続投与試験に移行しなかった患者、及び二重盲検比較対照試験における本剤群のうち長期継続投与試験に移行した患者を合算して算出した。

(承認時資料: 2010 年 8 月)

[外国人データ]

NSAIDS 継続投与を必要とし、かつ胃潰瘍の既往歴を有する患者 535 例 (ITT 解析対象集団) を対象に、本剤 1 回 15mg 又は 30mg を 1 日 1 回朝食前に、又はミソプロストール 1 回 200  $\mu$ g を 1 日 4 回毎食中又は毎食後及び就寝前に、又はプラセボ 1 日 1 回を 12 週間経口投与して、胃潰瘍の発症抑制率を主要評価項目とした二重盲検比較試験\*を実施した。

その結果、投与後 12 週まで胃潰瘍を発症しなかった割合は、本剤 15mg 群 79% (95% 信頼区間: 72.1~86.4、以下同じ)、本剤 30mg 群 83% (76.7~90.3)、プラセボ群 51% (41.4~60.7) であり、本剤 15mg 群及び 30mg 群はプラセボ群より有意に胃潰瘍の発症を抑制 ( $p < 0.001$ ) した。また、本剤 15mg 群と 30mg 群の間には有意差は認められなかった (Cochran-Mantel-Haenszel 法による生命表解析)。

因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は本剤 15mg 群で 7% (10/136 例)、本剤 30mg 群で 16% (21/132 例)、プラセボ群で 10% (13/133 例) であった。

以上の成績から、本剤 15mg/日投与は NSAIDS 継続服用中の患者における胃潰瘍の発症抑制に対して有用と考えられた。

\* ミソプロストールのみ非盲検

(承認時資料: 2010 年 7 月)

◇胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染

内視鏡検査で潰瘍と診断され、迅速ウレアーゼ試験でヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍 280 例、十二指腸潰瘍 256 例を対象に、[本剤 30mg  $\times$  2回/日 (LPZ 単独群)]、[本剤 30mg  $\times$  2回/日、アモキシシリン水和物 (AMPC) 750mg (力価)  $\times$  2回/日及びクラリスロマイシン (CAM) 200mg (力価)  $\times$  2回/日 (CAM 低用量群)]、[本剤 30mg  $\times$  2回/日、AMPC 750mg (力価)  $\times$  2回/日及び CAM 400mg (力価)  $\times$  2回/日 (CAM 高用量群)] を 7 日間経口投与し、その後、胃潰瘍では本剤 30mg  $\times$  1回/日を 7 週間、十二指腸潰瘍では 5 週間投与し、有用性を検討した。

その結果、ヘリコバクター・ピロリ除菌率 (培養法及び組織診断法の結果がいずれも陰性) は胃潰瘍で LPZ 単独群 0%、CAM 低用量群 87.5%、CAM 高用量群 89.2%、十二指腸潰瘍では LPZ 単独群 4.4%、CAM 低用量群 91.1%、CAM 高用量群 83.7% と、3 剤併用療法は、胃潰瘍、十二指腸潰瘍に対し、いずれも LPZ 単独群に比べ有意に高い除菌率が認められた。

胃潰瘍及び十二指腸潰瘍を併せた副作用の発現率は、LPZ 単独群 39.6% (42/106 例)、CAM 低用量群 46.7% (100/214 例)、CAM 高用量群 54.2% (117/216 例) で、各治療群間で有意差は認められなかった ( $\chi^2$  検定)。

以上の成績から、本剤、AMPC 及び CAM の 3 剤併用療法は高いヘリコバクター・ピロリ除菌率が得られ有用であると考えられた。<sup>74)</sup>

■ヘリコバクター・ピロリ除菌率

治療群 対象	除菌率 <sup>*</sup> (除菌例数/有効性採用例数)%		
	LPZ単独群	CAM低用量群	CAM高用量群
胃潰瘍	0 (0/48)	87.5(84/96) <sup>*</sup>	89.2(83/93) <sup>*</sup>
十二指腸潰瘍	4.4(2/45)	91.1(82/90) <sup>*</sup>	83.7(82/98) <sup>*</sup>

※基本解析対象集団についての集計、\*: $p \leq 0.0001$  (vs.LPZ単独群、 $\chi^2$ 検定)

Asaka M., et al. : Helicobacter 2001, 6 : 254

なお、米国及び英国で行われたヘリコバクター・ピロリ陽性の十二指腸潰瘍等に対する除菌の臨床試験<sup>\*</sup>においても、同程度の成績が認められている。

※各薬剤の投与量、投与期間は下記のとおりであり、国内の承認用法・用量と異なる。(「用法・用量」の項参照)

米国：ランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリン水和物として1回1,000mg(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、10日間又は14日間経口投与

英国：ランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリン水和物として1回1,000mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回250mg(力価)の3剤を1日2回、7日間経口投与

注意：本剤の承認用法・用量はV. 3. (1)の項参照

◇血清ガストリンに及ぼす影響

1日1回30mgを、胃潰瘍患者には8週間、十二指腸潰瘍患者には6週間経口投与した場合、血清ガストリン値の有意な上昇が認められるが、投与終了4週後に回復する。

2) 安全性試験

「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照

(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

◇再審査結果公表年月日

2002年3月18日（胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger - Ellison 症候群）

2008年3月24日（胃潰瘍又は十二指腸潰瘍における除菌の補助）

2008年6月17日（再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法）

内容：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

2017年6月29日（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）

2017年6月29日（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）

内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

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

再審査結果（2008年3月24日）により「市販後調査によって、ヘリコバクター・ピロリ除菌療法における安全性に関するデータを集積すること。」の承認条件は解除された。  
なお、副作用発現状況はⅧ. 8の項参照。

(7) その他

◇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

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（一般臨床試験及び二重盲検試験）

成人患者を対象に、1日1回30mgを一般臨床試験では主として2～8週間、二重盲検比較対照試験では8週間（胃潰瘍）及び6週間（十二指腸潰瘍）経口投与した臨床試験において、最終内視鏡判定が行われた本剤投与群1,137例の疾患別治癒率は下表のとおりである。

疾患名	例数	治癒例数(治癒率)
胃潰瘍	604	535(88.6)
十二指腸潰瘍	445	418(93.9)
吻合部潰瘍	19	17(89.5)
逆流性食道炎	66	61(92.4)
Zollinger-Ellison症候群	3	3(100)
計	1,137	1,034(90.9)

数字は例数、( )内は%

なお、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者を対象とした二重盲検比較対照試験の結果、本剤の有用性が認められている。

また、1日1回30mgを8週間経口投与することにより治癒と判定された逆流性食道炎の患者を対象に、さらに維持療法として1日1回15mgを24週間経口投与した二重盲検比較対照試験の結果、本剤の有用性が確認されている。

副作用発現頻度は本剤投与群で自覚的徴候として3.0% (35/1175) であり、主な副作用は臨床検査値異常変動としてALT上昇3.1% (30/982)、AST上昇2.2% (22/982)であった。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

プロトンポンプ阻害剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

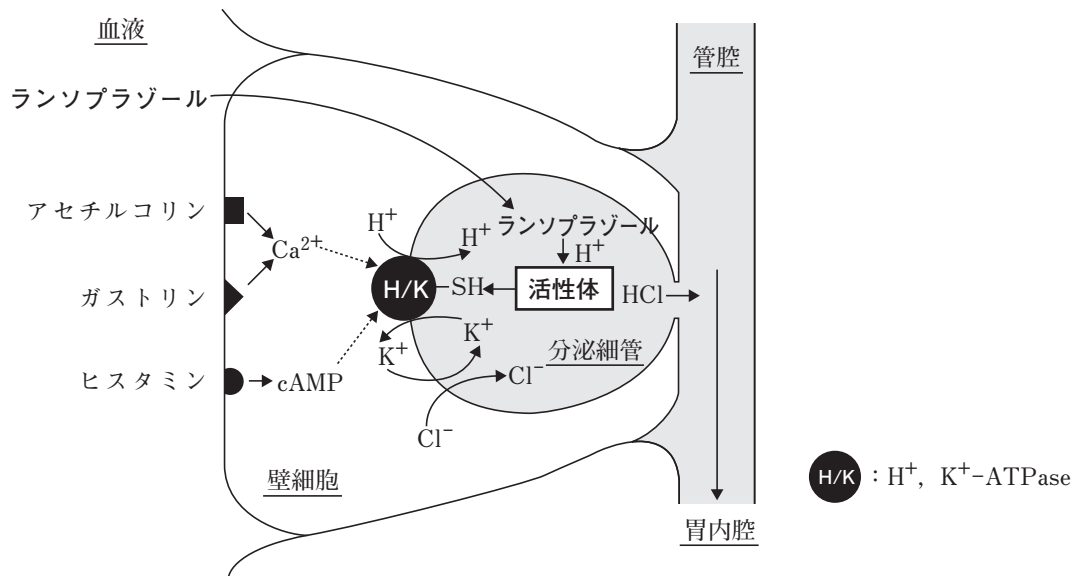
### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

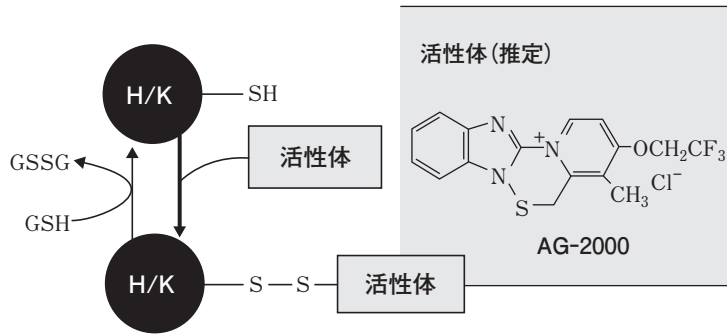
本剤は胃粘膜壁細胞の酸生成部位へ移行した後、酸による転移反応を経て活性体へと構造変換され、この活性体が酸生成部位に局在してプロトンポンプとしての役割を担っている  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase の SH 基と結合し、酵素活性を抑制することにより、酸分泌を抑制すると考えられる。<sup>77~79)</sup>

なお、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療におけるランソプラゾールの役割は胃内の pH を上昇させることにより、併用される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。<sup>80, 81)</sup>

#### ■壁細胞における酸分泌機構とランソプラゾールの作用機序



なお、ランソプラゾールにより活性を抑制されたプロトンポンプ活性は、内因性のグルタチオン (GSH) あるいは de novo の蛋白合成により回復すると推定されている。

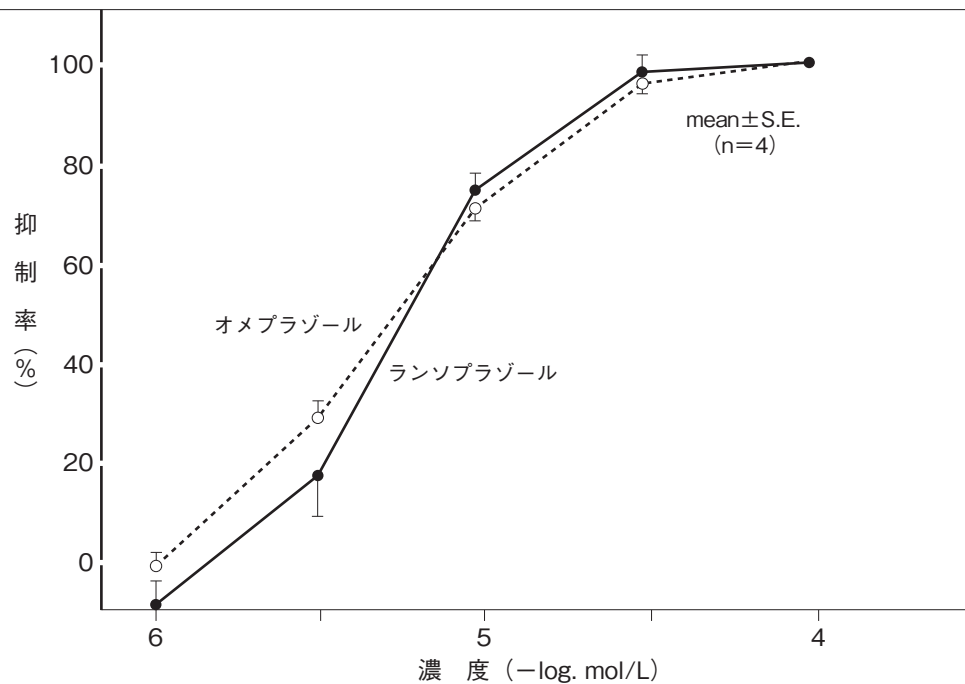


## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1) $H^+$ , $K^+$ -ATPase 活性抑制作用 (*in vitro*)

イヌ胃粘膜マイクロソームを分離し、 $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase 活性を測定したところ、ランソプラゾールは濃度依存的に  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase 活性を阻害し、 $IC_{50}$  値 (50% 阻害濃度) は  $6.3\mu\text{mol/L}$  であった。<sup>82)</sup>

#### ■ イヌ胃粘膜マイクロソームの $H^+$ , $K^+$ -ATPase 活性抑制作用



#### [試験方法]

イヌ胃粘膜マイクロソームを分離・精製し、KCl 及びバリノマイシン存在下、添加した ATP の加水分解により生じた無機リン酸を定量することにより求めた。



## 2) 胃粘膜壁細胞における酸生成抑制作用 (in vitro)

ランソプラゾールは、イヌの分離壁細胞におけるヒスタミン、カルバコール及びジブチリルサイクリック AMP 刺激による酸生成を濃度依存的に抑制し、IC<sub>50</sub> 値 (50% 阻害濃度) はいずれも 0.09µmol/L 以下であった。<sup>73, 83)</sup>

### ■ イヌ胃粘膜壁細胞における酸生成抑制作用 (IC<sub>50</sub> : µmol/L)

刺激の種類	ランソプラゾール <sup>78,83)</sup>	オメプラゾール <sup>78)</sup>	ファモチジン <sup>83)</sup>
ヒスタミン刺激	0.09	0.16	0.60
カルバコール刺激	0.08	0.10	—*
ジブチリルサイクリックAMP刺激	0.09	0.15	—*

n=4、\* : 100µmol/L 以下の濃度で抑制せず。

#### [試験方法]

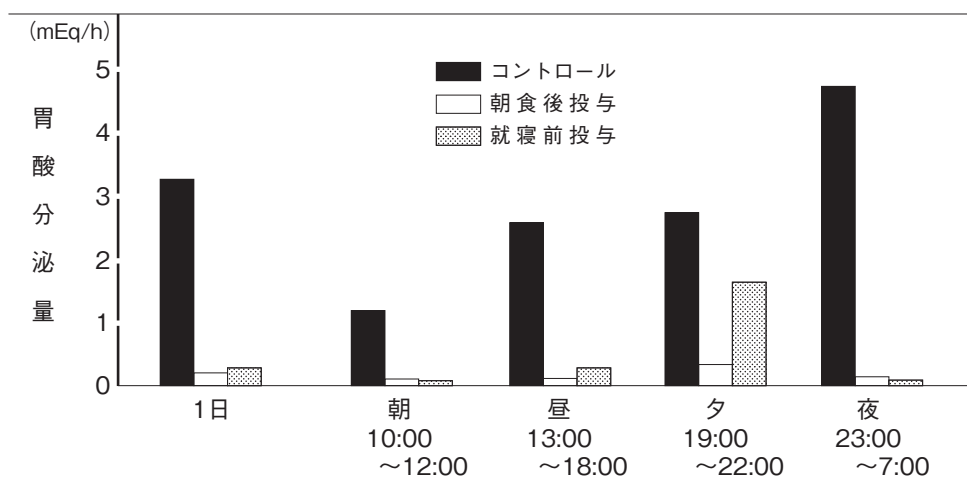
イヌ胃粘膜より壁細胞を分離し、弱塩基である [<sup>14</sup>C] アミノピリン (AP) の壁細胞への蓄積を酸生成の指標とみなし、壁細胞内の [<sup>14</sup>C] AP 濃度と反応液中 [<sup>14</sup>C] AP 濃度の比から算出した。

## 3) 胃酸分泌抑制作用

### 1) 健康成人における胃酸分泌抑制作用

タケプロンは、健康成人の胃酸分泌を朝食後又は就寝前投与のいずれにおいても著明に抑制した。<sup>84)</sup>

### ■ 1日及び各時間帯の1時間平均の胃酸分泌量に及ぼす影響



#### [試験方法]

健康成人 5 例を対象に、コントロール値を得るための試験及びタケプロン 30mg を 1 日 1 回朝食後又は就寝前、7 日間経口投与し、1 時間毎に胃液を採取し、胃酸分泌量を求めた。

## 2) 刺激胃酸分泌抑制作用

### ①ペンタガストリン刺激に対する抑制作用

タケプロンは、ペンタガストリン刺激による胃酸分泌を著明に抑制した。<sup>59)</sup>

#### ■ペンタガストリン刺激胃酸分泌抑制作用

胃酸分泌量(mEq/h)		
対照(プラセボ)	投与後2~3時間	投与後24~25時間
14.8±11.2	0.3±0.2 (97.4±1.0)	4.3±2.5 (52.1±57.8)

mean±SD、n=5、( )内は抑制率%

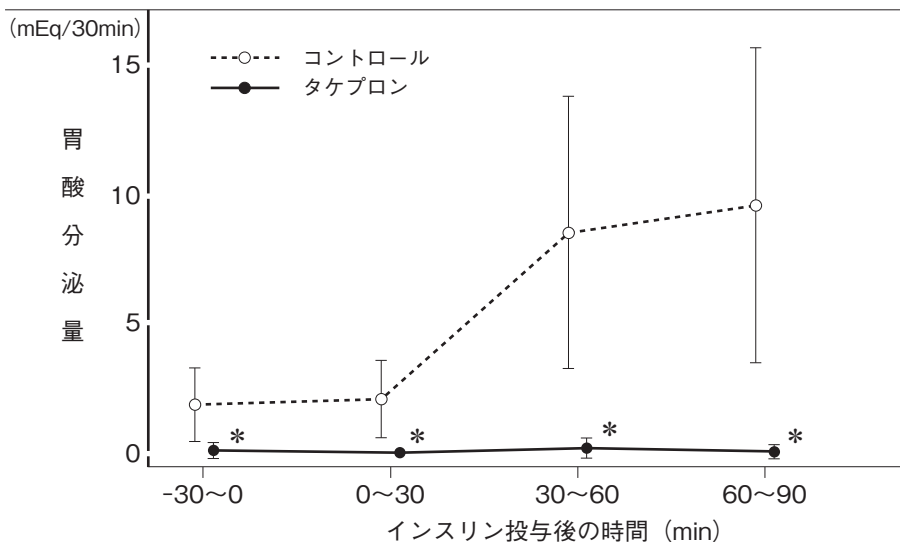
#### [試験方法]

健康成人5例を対象に、プラセボ又はタケプロン 30mg を朝絶食下に経口投与し、2時間後にペンタガストリン 6μg/kg を筋肉内投与し、その後1時間にわたり15分毎に胃液を採取し(タケプロン投与時には24時間後も採取)、胃酸分泌量を求めた。

### ②インスリン刺激に対する抑制作用

タケプロンは、インスリン投与後の低血糖刺激による迷走神経を介した胃酸分泌を著明に抑制した。<sup>85)</sup>

#### ■インスリン刺激胃酸分泌抑制作用



mean±SD、n=9、\* : p≤0.01 (コントロールとの比較、paired t-test)

#### [試験方法]

健康成人9例を対象に、タケプロン 30mg を1日1回朝食後、7日間経口投与(ただし、7日目は朝絶食下に投与)後、インスリン 0.2単位/kg を静脈内投与し、その後90分にわたり15分毎に胃液を採取し、胃酸分泌量を求めた。同一被験者で薬剤非投与時にインスリンを静脈内に投与し、同様に胃液を採取し、コントロール値とした。

③基礎胃酸分泌及び各種刺激に基づく胃酸分泌に対する抑制作用（ラット）

ランソプラゾールは、ラットの基礎胃酸分泌及び各種刺激胃酸分泌を著明に抑制し、その ID<sub>50</sub> 値（50%阻害濃度）は 1.0～3.6mg/kg であった。<sup>82, 83)</sup>

■ラットにおける各種刺激胃酸分泌に対する抑制作用（ID<sub>50</sub>：mg/kg）

刺激の種類	ランソプラゾール <sup>82,83)</sup>	オメプラゾール <sup>82)</sup>	ファモチジン <sup>83)</sup>
基礎分泌	3.6	8.5	0.3
ヒスタミン刺激	1.6	3.3	0.5
ペントガストリン刺激	1.6	—	0.8
2-デオキシ-D-グルコース刺激	2.7	—	～30*
水浸ストレス負荷	1.0	—	75.7

n=11～13、\*：計算不能のため

[試験方法]

ラットの幽門を結紮後、被検薬を十二指腸内に投与し、30分後に各種刺激薬を投与又は水浸ストレスを負荷し、3時間後に胃を摘出し、胃酸分泌量を求めた。

3) 胃液 pH に及ぼす影響（24 時間下部食道内 pH モニタリング）

逆流性食道炎患者を対象に、下部食道内の pH が 4 未満に低下した場合を「胃食道逆流現象（GER：Gastro esophageal reflux あり）」とし、胃食道逆流現象に及ぼす影響を検討した。投与前及びタケプロン 30mg を 1 日 1 回、7～9 日間投与後に pH を 24 時間測定した結果、下記の各測定項目は抑制された。<sup>86)</sup>

- 「GER あり」と判定された合計時間（分）
- 「GER あり」が 5 分以上持続する頻度（回）
- 「GER あり」の最長時間（分）

■胃食道逆流現象（GER）に及ぼす影響

胃食道逆流現象					
GER(分)		5分以上のGER(回)		GERの最長時間(分)	
投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後
979.9±108.2 (68.0±7.5%)	35.1±49.9* (2.4±3.5%)	28.3±13.7	2.0±3.5	183.2±102.1	4.0±4.4

mean±SD、n=3、\*：p=0.004（対応のあるt検定）

GER(分)の( )内の数値(%)は24時間に占める割合を示す。

[試験方法]

びらん潰瘍型逆流性食道炎患者 3 例を対象に、タケプロン 30mg を 1 日 1 回朝食後、7～9 日間経口投与し、下部食道内の pH を微小ガラス電極にて 24 時間測定した。

#### 4) 慢性潰瘍の治癒促進作用 (ラット)

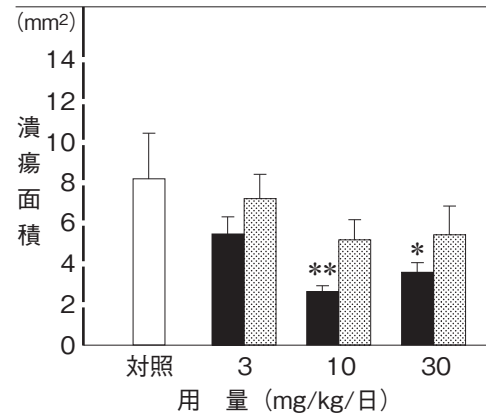
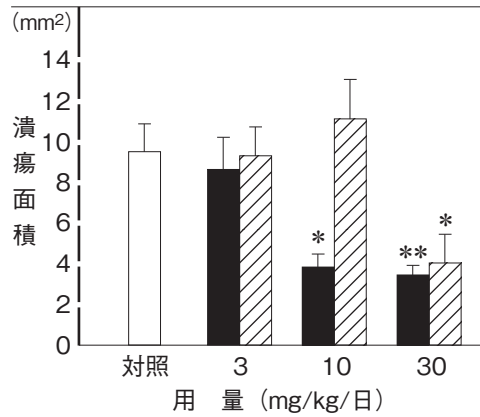
ランソプラゾールは、ラットの酢酸による胃潰瘍及び十二指腸潰瘍に対し、1日1回10~30mg/kgの経口投与で潰瘍の治癒を促進した。<sup>82, 87)</sup>

##### ■ラットにおける酢酸潰瘍の治癒に及ぼす影響

###### 胃潰瘍

<ランソプラゾール、オメプラゾールの試験><sup>82)</sup>

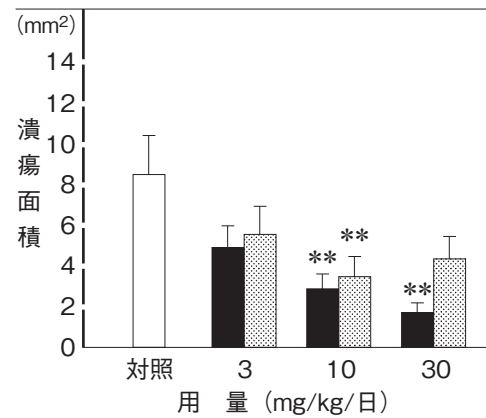
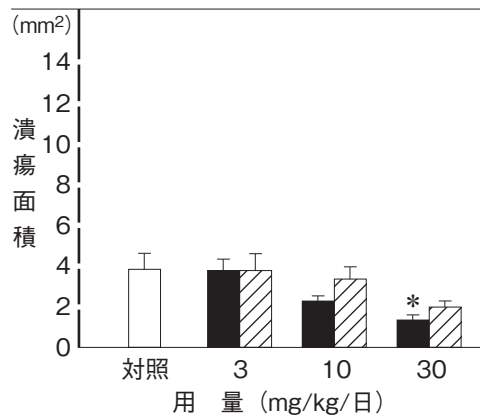
<ランソプラゾール、ファモチジンの試験><sup>87)</sup>



###### 十二指腸潰瘍

<ランソプラゾール、オメプラゾールの試験><sup>82)</sup>

<ランソプラゾール、ファモチジンの試験><sup>87)</sup>



□ 対 照    ■ ランソプラゾール    ▨ オメプラゾール    ▩ ファモチジン

mean±SD、n=7~12、\*: p<0.05    \*\*: p<0.01 (対照群との比較、Dunnett検定)

##### [試験方法]

ラットの胃又は十二指腸の漿膜下に酢酸を注入あるいは塗布して潰瘍を作成し、術後2日後から被検薬3、10及び30mg/kgを1日1回朝、14日間経口投与し、潰瘍部位の面積を測定した。

## 5) 潰瘍形成抑制作用 (ラット)

### 1) 急性潰瘍モデルによる形成抑制

ランソプラゾールは、ラットのストレスやアスピリン等による胃粘膜損傷及びシステアミンやメピリゾールによる十二指腸潰瘍の形成を抑制し、その ID<sub>50</sub> 値 (50% 抑制用量) は 0.3~8.5mg/kg であった。<sup>82, 87)</sup>

#### ■ラットにおける各種試験潰瘍に対する抑制作用 (ID<sub>50</sub>: mg/kg)

潰瘍モデル		ランソプラゾール <sup>82,87)</sup>	オメプラゾール <sup>82)</sup>	ファモチジン <sup>87)</sup>
胃粘膜損傷モデル	水浸ストレス	2.4	7.0	1.4
	アスピリン	0.7	3.1	0.6
	エタノール	8.5	15.3	>100
十二指腸潰瘍モデル	システアミン	1.1	5.7	0.5
	メピリゾール	0.3	3.0	0.3

#### [試験方法]

##### 胃潰瘍

水浸ストレスによる胃粘膜損傷：被検薬を経口投与し、30分後にストレスケージに入れ、23℃に保った水槽中に剣状突起部のレベルにまで立位で浸漬して、5時間後に胃の損傷を調べた。

アスピリンによる胃粘膜損傷：エーテル麻酔下に幽門を結紮した後、被検薬を十二指腸内に投与し、幽門結紮10分後にアスピリンを経口投与して、5時間後に胃の損傷を調べた。

エタノールによる胃粘膜損傷：被検薬を経口投与し、30分後に純エタノールを経口投与して、1時間後に胃の損傷を調べた。

##### 十二指腸潰瘍

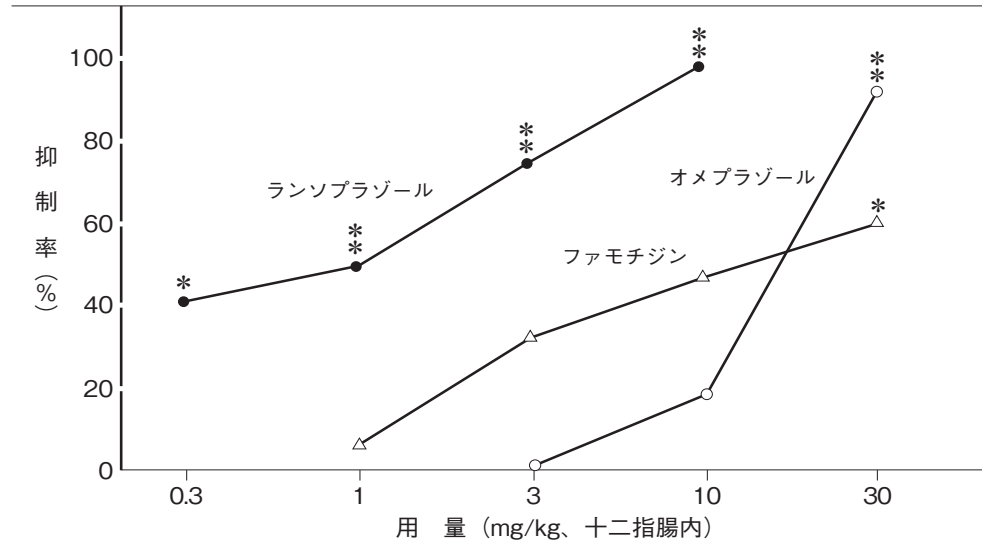
システアミンによる十二指腸潰瘍：被検薬を経口投与し、30分後にシステアミンを経口投与して、18時間後に十二指腸粘膜の損傷を調べた。

メピリゾールによる十二指腸潰瘍：被検薬を経口投与し、30分後にメピリゾールを皮下投与して、24時間後に十二指腸粘膜の損傷を調べた。

## 2) 逆流性食道炎モデルにおける形成抑制

ラットの幽門輪と前胃を結紮すると、胸部食道部のほぼ全域に出血性の損傷が認められるが、ランソプラゾールは0.3mg/kg以上の十二指腸内投与で、用量依存的に損傷を抑制し、そのID<sub>50</sub>値(50%抑制用量)は0.7mg/kgであった。<sup>87)</sup>

### ■ラットの逆流性食道炎モデルに対する抑制作用



n = 10、\* : p < 0.05、\*\* : p < 0.01 (対照群との比較、Dunnnett 検定)

#### [試験方法]

ラットを麻酔下に開腹し、幽門輪及び前胃を結紮した後、被検薬を十二指腸内に投与し、4時間後に胸部食道部に見られる損傷の程度から抑制作用を求めた。

- 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作用 (*in vitro*)  
アモキシシリン水和物、クラリスロマイシンの抗菌力に及ぼすランソプラゾールの影響  
アモキシシリン水和物 (AMPC) 又はクラリスロマイシン (CAM) の抗菌力は、ランソプラゾールとの併用により相乗又は相加作用が認められ、いずれの菌株においても拮抗作用は認められなかった。<sup>80)</sup>

■ランソプラゾールと AMPC 又は CAM の併用効果

薬 剤	菌株数	ランソプラゾールとの併用効果(菌株数)			
		相乗作用	相加作用	無関係	拮抗作用
AMPC	18	2	15	1	0
CAM	18	5	13	0	0

[判定基準]

相乗作用：FIC $\leq$ 0.5、相加作用：0.5<FIC $\leq$ 1、無関係：1<FIC $\leq$ 2、拮抗作用：FIC>2

$$\text{FIC指数} = \frac{\text{併用時のランソプラゾールのMIC}}{\text{ランソプラゾール単独のMIC}} + \frac{\text{併用時のアモキシシリン水和物のMIC}}{\text{アモキシシリン水和物単独のMIC}}$$

$$\text{FIC指数} = \frac{\text{併用時のランソプラゾールのMIC}}{\text{ランソプラゾール単独のMIC}} + \frac{\text{併用時のクラリスロマイシンのMIC}}{\text{クラリスロマイシン単独のMIC}}$$

[試験方法]

*H.pylori* 18 株を用い、チェッカーボード法で併用効果を求めた。

[参考 アモキシシリン水和物、クラリスロマイシンの抗菌力に及ぼす pH の影響]

アモキシシリン水和物 (AMPC) の抗菌力は、pH7.2 の場合 0.004~0.12 $\mu$ g/mL、pH5.5 の場合 0.015~0.25 $\mu$ g/mL であり、また、クラリスロマイシン (CAM) の抗菌力は、pH7.2 の場合 0.004~0.06 $\mu$ g/mL、pH5.5 の場合 0.06~1.0 $\mu$ g/mL に低下した。<sup>81)</sup>

■ pH7.2、pH5.5 における AMPC 及び CAM の MIC 分布

薬 剤	菌株数	MIC ( $\mu$ g/mL)	
		pH7.2	pH5.5
AMPC	18	0.004~0.12	0.015~0.25
CAM	25	0.004~0.06	0.06~1.0

[試験方法]

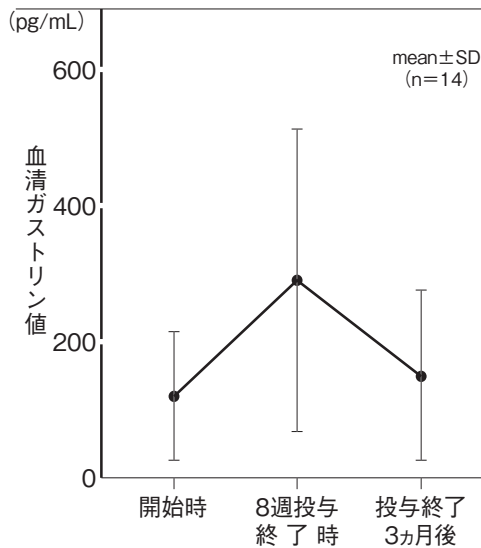
*H.pylori* 25 株を用い、GAB-camp 培地を用いた寒天平板希釈法 (菌量 10<sup>8</sup>CFU/mL) により MIC を測定した。

## 7) その他の作用

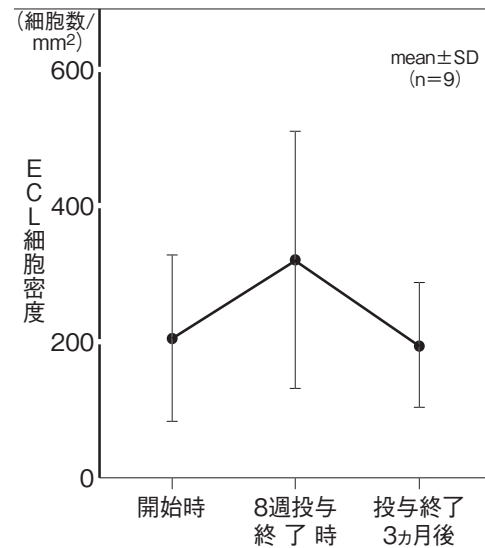
### 1) 血清ガストリン値及び胃粘膜 ECL 細胞に及ぼす影響

血清ガストリン値はタケプロンの投与により上昇したが、投与終了3ヵ月後は投与前とほぼ同じ値となった。胃粘膜 ECL 細胞密度は投与による有意の変動は認められなかった (対応のある t 検定)。<sup>88)</sup>

■血清ガストリン値の推移



■胃粘膜 ECL 細胞密度の推移



#### [試験方法]

消化性潰瘍患者を対象に、タケプロン 30mg を 1 日 1 回朝食後に 8 週間投与した。

血清ガストリン値：タケプロン投与前、投与 8 週間後、投与終了 3 ヶ月後に RI 法にて測定した。

ECL 細胞 (Enterochromaffin-like cell) 数：タケプロン投与前、投与 8 週間後、投与終了 3 ヶ月後の内視鏡検査時に胃粘膜組織を採取して検討した。



2) 内分泌機能に及ぼす影響

タケプロン投与により、下記の各種内分泌ホルモンにはほとんど影響を及ぼさなかった。<sup>89)</sup>

■内分泌ホルモン検査値の推移

項目		開始時	最終時点	項目	開始時	最終時点
プロ ラ ク チ ン	男					
	RIA法 (ng/mL)	10.3±3.6 (35)	10.4±3.0 Δ0.1±4.5 (35)	T <sub>3</sub> (ng/mL)	1.12±0.23 (79)	1.18±0.20 Δ0.05±0.21* (79)
	IRMA法 (ng/mL)	4.3±2.6 (16)	3.5±1.7 Δ-0.9±2.5 (16)	T <sub>4</sub> (μg/dL)	9.3±2.0 (79)	9.0±2.0 Δ-0.3±1.6 (79)
女	RIA法 (ng/mL)	13.0±7.5 (23)	14.0±8.5 Δ1.1±7.6 (23)	LH(男) (mIU/mL)	5.1±3.4 (51)	4.8±3.1 -0.3±1.8 (51)
	IRMA法 (ng/mL)	3.6±1.0 (4)	3.3±1.2 Δ-0.3±0.9 (4)	FSH(男) (mIU/mL)	10.0±7.0 (50)	10.4±7.8 Δ0.4±2.6 (50)
コルチゾール (μg/dL)		15.0±5.3 (78)	14.7±4.8 Δ-0.3±6.3 (78)	DHEA-S(男) (μg/dL)	118.56±57.47 (50)	110.80±62.42 Δ-7.76±34.92 (50)
TSH (μU/mL)		1.44±1.01 (79)	1.56±1.00 Δ0.12±0.75 (79)	テストステロン(男) (ng/dL)	690±220 (48)	670±210 Δ-20±190 (48)

mean ± SD、( ) 内は症例数、Δの後に示した値は対応する開始時との差を示す、  
\* : p ≤ 0.05 (対応のある t 検定)

[試験方法]

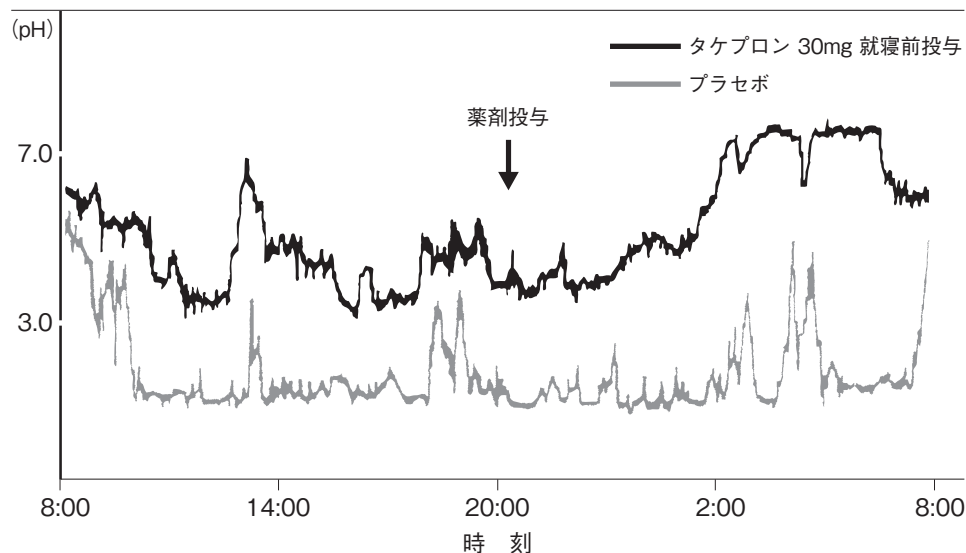
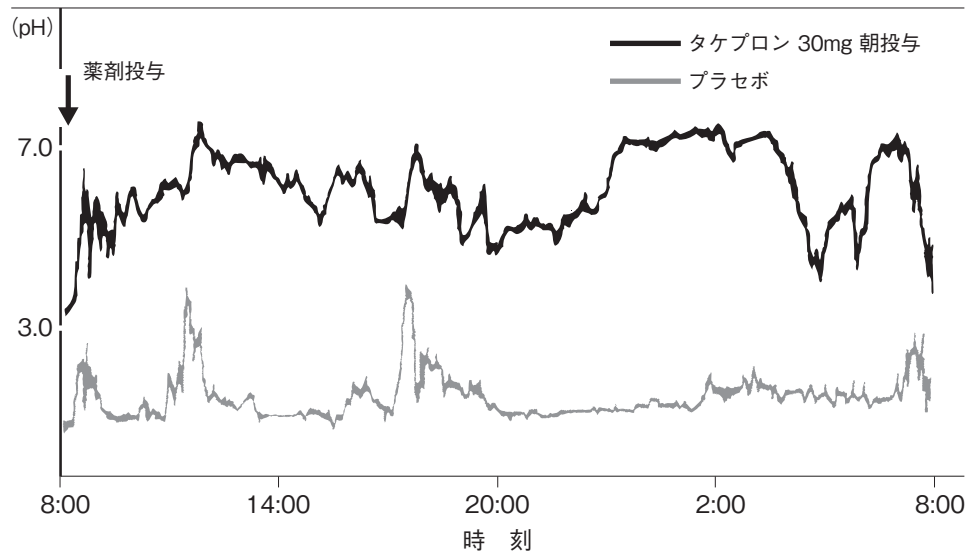
消化性潰瘍患者を対象に、タケプロン 30mg を 1 日 1 回就寝前に 8 週間経口投与し、投与開始時並びに各症例における測定最終時点の検査値を比較した。

### (3) 作用発現時間・持続時間

#### 24時間胃内pHモニタリング

十二指腸潰瘍癒痕期の患者8例にタケプロンを朝又は就寝前投与（30mg/回/日×5日）した結果、pH $\geq$ 3のHolding Timeはそれぞれ89%（21.3 $\pm$ 4.0時間）、69%（16.6 $\pm$ 6.6時間）と良好な酸分泌抑制作用を示し、両群間に有意差はみられなかった（対応のあるt検定）。<sup>90)</sup>

#### ■ 24時間胃内pHモニタリング



#### [試験方法]

十二指腸潰瘍癒痕期の患者8例（朝投与群4例、就寝前投与群4例）を対象に、タケプロン30mgを朝又は就寝前に1日1回5日間経口投与して、胃内pHを24時間連続測定した。

## 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

本剤の薬理作用は、ランソプラゾールが血中からほとんど消失した後も持続しており、血中濃度の推移と薬理作用との間には相関は認められていない。これは、ランソプラゾールが胃粘膜壁細胞に取り込まれた後に薬理作用を発揮するためと考えられている。<sup>91)</sup>

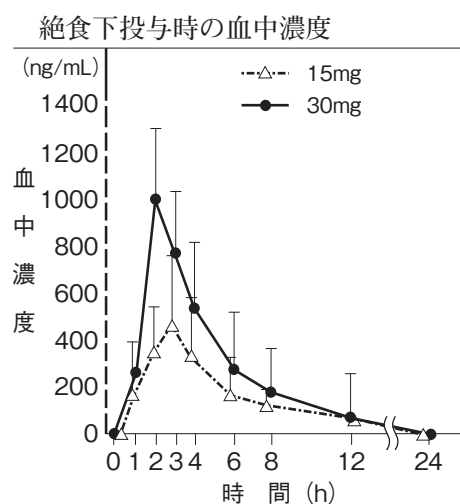
#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) タケプロンカプセルでの検討

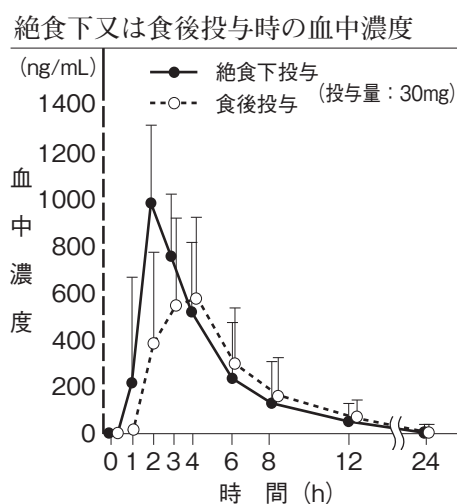
###### ◇単回投与時の血中濃度

健康成人6例にタケプロン1回30mg（1号カプセル）をクロスオーバー法にて絶食下又は食後に、また、別の健康成人6例に1回15mgを絶食下に経口投与した場合、血中にはランソプラゾールの未変化体が主として検出され、他に代謝物も検出された。タケプロンは絶食下投与において速やかに吸収され、未変化体の血中濃度は約2時間後に最高血中濃度に達し、 $C_{max}$ 及びAUCは投与量に比例して高値を示した。食後投与においては絶食下投与に比べ、 $T_{max}$ は延長し、 $C_{max}$ は低値を示したが、AUCにおいては大きな差はみられなかった。<sup>59)</sup>

#### ■血中濃度の推移



mean±SD, n=6



mean±SD, n=6

#### ■薬物動態パラメータ

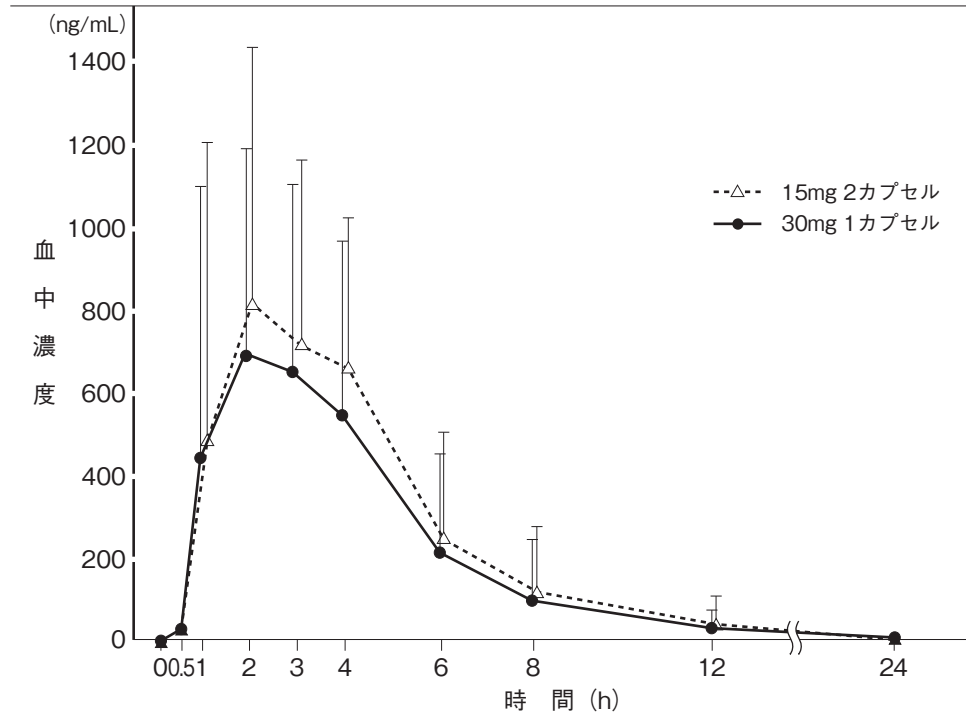
投与量	投与方法	$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)
15mg	絶食下	2.2±0.8	530±267	1.37±1.09	2,183±2,195
30mg	絶食下	2.2±0.4	1,038±323	1.44±0.94	3,890±2,484
	食後	3.5±0.8	679±359	1.60±0.90	3,319±2,651

mean±SD, n=6

◇カプセル 15 とカプセル 30 の生物学的同等性

健康成人 20 例にタケプロンカプセル 15 を 2 カプセル又はカプセル 30 (1 号カプセル) を 1 カプセルをクロスオーバー法で絶食下にて 1 回経口投与した時の未変化体の血中濃度は、下記のとおりであり、生物学的に同等であると判断された。

■血中濃度の推移



mean±SD、n=20

■薬物動態パラメータ

投与製剤	投与カプセル数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)
カプセル15	2カプセル	1,140±561	3,892±3,079
カプセル30	1カプセル	1,127±481	3,490±2,283

mean±SD、n=20

(承認時資料：1992年10月)

◇ 3号カプセルと1号カプセルの生物学的同等性

ランソプラゾールの代謝型がEM (Extensive Metabolizer) の健康成人48例に、1回30mg (3号カプセルあるいは1号カプセル) をクロスオーバー法にて絶食下に経口投与した時の未変化体の薬物動態パラメータは下記のとおりであり、3号カプセルと1号カプセルは生物学的に同等であることが確認された。

■薬物動態パラメータ

投与製剤	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)
3号カプセル	907±334	2,444±1,080
1号カプセル	1,022±442	2,475±1,241

mean±SD、n=48

[生物学的同等性の確認方法]

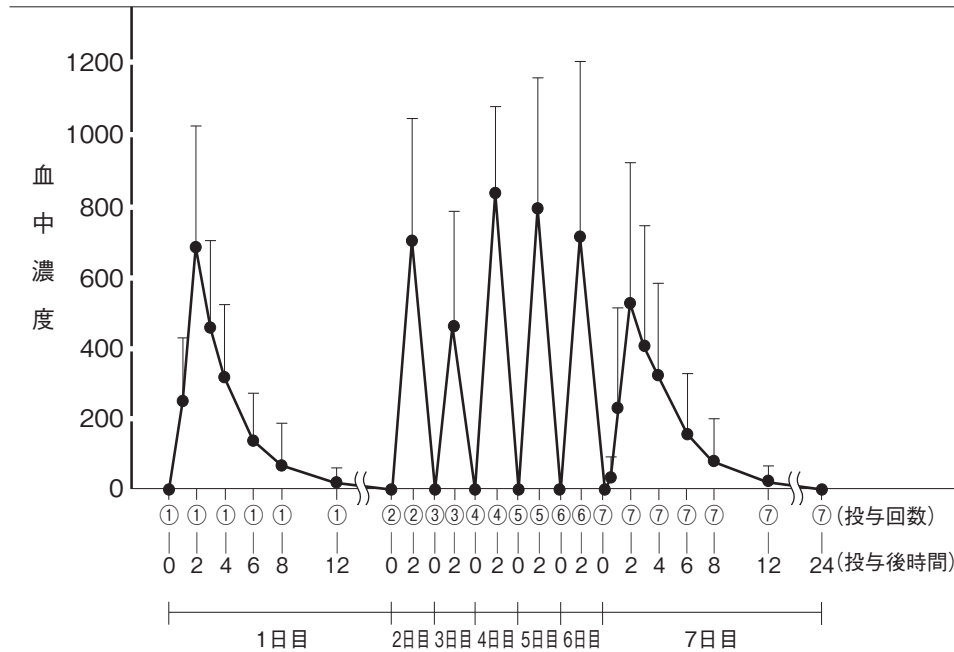
両剤投与後のランソプラゾール未変化体血中濃度の実測値に基づく AUC<sub>0-24</sub>、C<sub>max</sub> の常用対数変換後の平均値の差の両側信頼区間 (信頼係数: 90%) が log (0.8) ~ log (1.25) の範囲にあるとき両剤は生物学的に同等であると判断した。

(承認時資料: 2004年1月)

◇ 反復投与時の血中濃度

健康成人6例にタケプロン1回30mgを1日1回絶食下に7日間経口投与した時の未変化体の血中濃度は下記のとおりであった。<sup>59)</sup>

■血中濃度の推移



mean±SD、n=6

■薬物動態パラメータ

測定日	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)
第1日目	2.0±0.0	690±328	1.54±0.99	2,406±1,606
第7日目	1.8±0.4	552±387	1.55±0.86	2,342±2,183

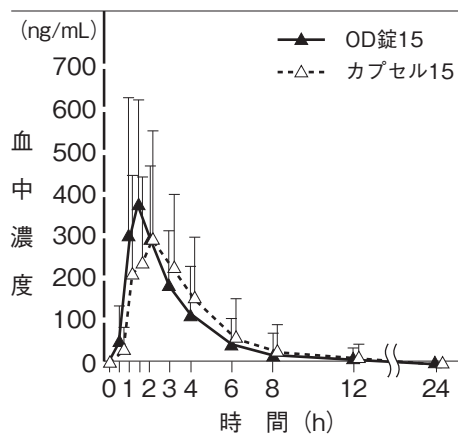
mean±SD、n=6

## 2) タケプロン OD錠での検討

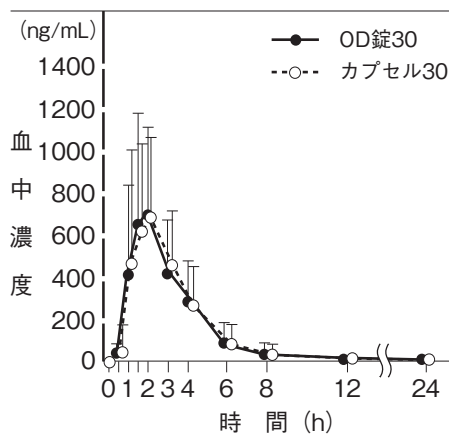
### ◇タケプロン OD錠とタケプロンカプセルの生物学的同等性

ランソプラゾールの代謝型がEM (Extensive Metabolizer) の健康成人 24 例に、タケプロン OD錠 15 又はタケプロンカプセル 15 を、また、別の健康成人 24 例に、タケプロン OD錠 30 又はタケプロンカプセル 30 (1号カプセル) をそれぞれクロスオーバー法にて、絶食下に単回経口投与した時の未変化体の血中濃度は下記のとおりで、OD錠とカプセルは生物学的に同等であることが確認された。

#### ■血中濃度の推移



mean±SD、n=24



mean±SD、n=24

#### ■薬物動態パラメータ

投与製剤	投与量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)
OD錠15	15mg	474±254	1,105±1,101
カプセル15		443±232	1,136±1,186
OD錠30	30mg	993±384	2,217±1,270
カプセル30		949±362	2,224±1,203

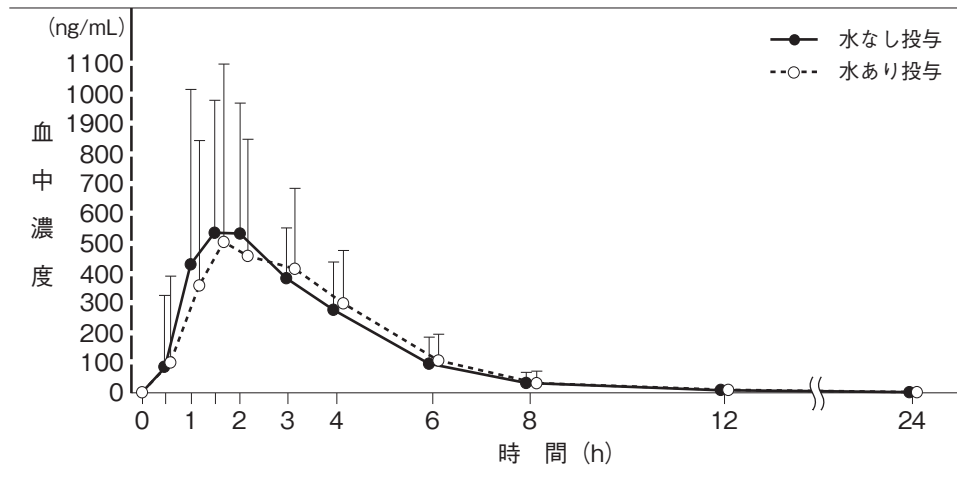
mean±SD、n=24

(承認時資料：2002年3月)

◇水なしで服用した時と水と共に服用した時の薬物動態に及ぼす影響

ランソプラゾールの代謝型がEM (Extensive Metabolizer) の健康成人12例に、タケプロン OD 錠30をクロスオーバー法にて、唾液のみで嚥下した時(水なし投与)と水150mLと共に服用した時(水あり投与)の未変化体の血中濃度は下記のとおりで、水なし投与と水あり投与でランソプラゾールの薬物動態に大きな違いはないと考えられた。

■血中濃度の推移



mean±SD, n=12

■薬物動態パラメータ

投与方法	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)
水なし	852±451	2,004±974
水あり	831±457	2,019±1,160

mean±SD, n=12

(承認時資料：2002年3月)

◇口腔粘膜からの吸収性

ランソプラゾールの代謝型がEM (Extensive Metabolizer) の健康成人12例に、タケプロン OD 錠30をクロスオーバー法にて、朝絶食下に水15mLで経口投与した時(嚥下投与時)の血中濃度と朝絶食下に水なしで口腔内に2分間含んだ後、飲み込まずに唾液と共に回収した時(回収投与時)の唾液中への回収率及び血中濃度を測定した結果、回収投与時に投与したタケプロンはほぼ完全に唾液中に回収され(唾液中への回収率100.8±2.3%)、本剤の口腔粘膜からの吸収はないと判断された。

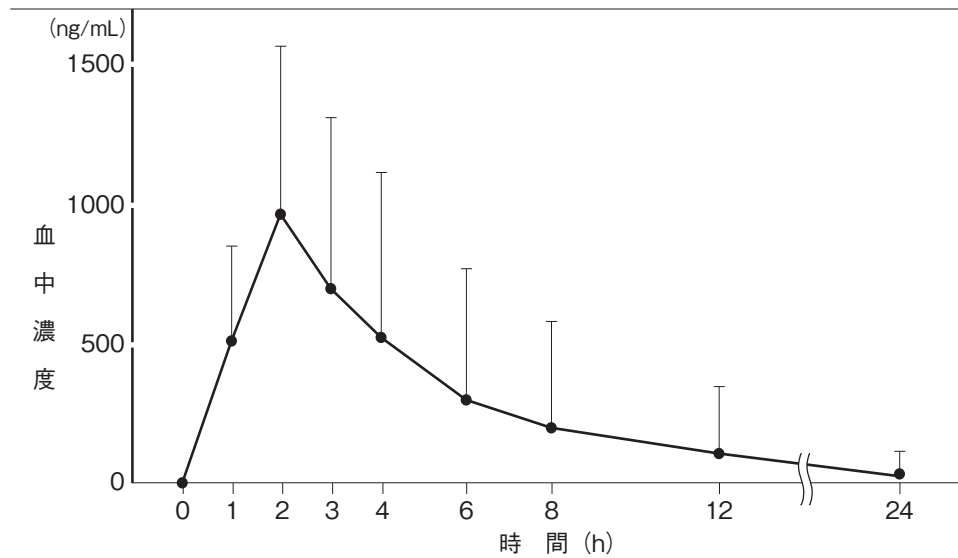
(承認時資料：2002年3月)

### 3) ランソプラゾール、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン併用時の血中濃度

#### ◇単回投与時の血中濃度

健康成人 6 例にランソプラゾール 1 回 30mg、アモキシシリン水和物 (AMPC) 1 回 1,000mg (力価) 及びクラリスロマイシン (CAM) 1 回 400mg (力価) の 3 剤を絶食下で同時に経口投与した時のランソプラゾール未変化体の血中濃度は、下記のとおりであった。なお、3 剤併用時の 3 剤各々の血中濃度は、単独投与時の血中濃度とほぼ同様の推移を示した。

#### ■ランソプラゾール未変化体の血中濃度の推移



mean±SD、n=6

#### ■ランソプラゾール未変化体の薬物動態パラメータ

$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-24}$ (ng·h/mL)
1.7±0.5	1,104±481	1.88±1.88	5,218±6,284

mean±SD、n=6

(承認時資料：2000 年 9 月)

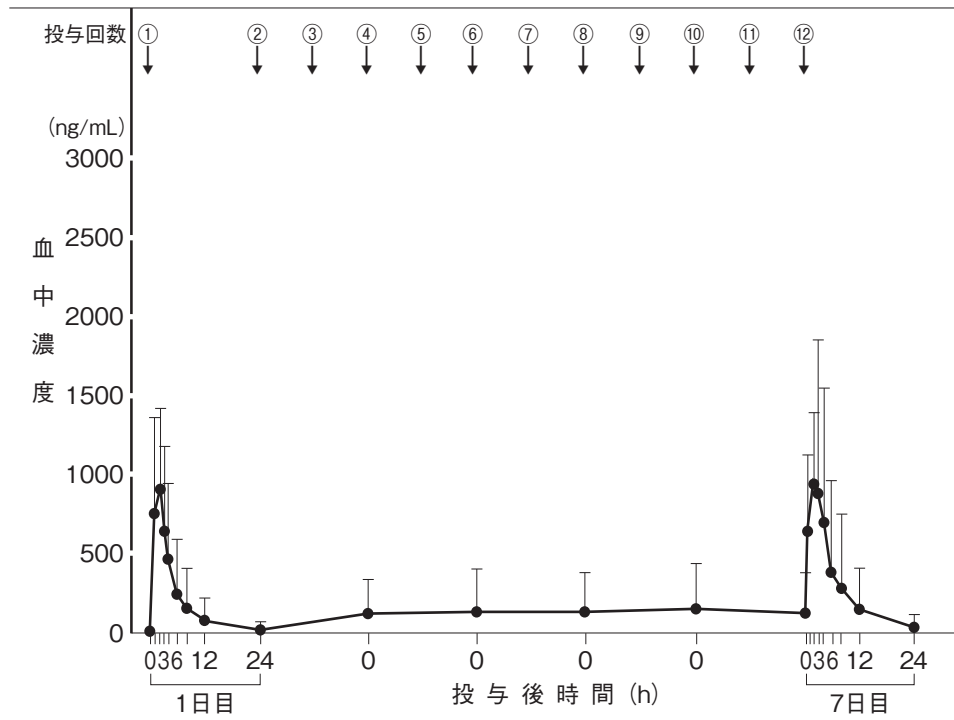
注意：本剤の承認用法・用量は V. 3. (1) の項参照



◇反復投与時の血中濃度

健康成人7例にランソプラゾール1回30mg、アモキシシリン水和物（AMPC）1回1,000mg（力価）及びクラリスロマイシン（CAM）1回400mgを第1日目及び第7日目は1日1回絶食下に、第2～6日目は朝食後及び夕食後に経口投与した時のランソプラゾール未変化体の血中濃度は下記のとおりで、蓄積性に問題はないと考えられた。

■ランソプラゾール未変化体の血中濃度の推移



mean±SD、n=7

■ランソプラゾール未変化体の薬物動態パラメータ

測定日	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)
第1日目	1.6±0.5	1,019±447	1.69±1.37	4,630±4,835
第7日目	1.9±0.9	1,374±678	1.94±1.72	5,516±5,869

mean±SD、n=7

(承認時資料：2000年9月)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

制酸剤との併用時の血中濃度

[外国人データ]

健康成人12例にランソプラゾール1回30mgを絶食下単独又は制酸剤（水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム）と同時に経口投与した時の血中濃度は、制酸剤の同時投与により、ランソプラゾールの  $C_{max}$  が有意に低下した。<sup>96)</sup>

■薬物動態パラメータ

投与時期	$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-24}$ (ng·h/mL)
絶食下単独投与	1.5±0.5	1,151±344	1.6±0.9	2,982±1,780
制酸剤同時投与	1.6±0.6	842±447*	1.4±0.6	2,595±1,970
制酸剤投与1時間後投与	1.7±0.6	1,070±340	1.3±0.5	2,983±1,706

mean±SD、n=12、\* : p<0.01 (vs.絶食下単独投与、ANOVA)

なお、食事の影響についてはVII. 1. (2)の項参照。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

1コンパートメントモデルで解析した。

(2) 吸収速度定数

健康成人6例にタケプロン1回15mgを絶食下に、また、30mgを絶食下又は食後に経口投与した時の吸収速度定数は、それぞれ  $1.71 \pm 0.71h^{-1}$ 、 $1.80 \pm 0.97h^{-1}$ 、 $0.97 \pm 0.49h^{-1}$ であった。

(承認時資料：1992年10月)

[外国人データ]

中国の健康成人18例をランソプラゾールの代謝型からEM群9例、PM群9例に分けてランソプラゾール30mgを絶食下に単回経口投与した時の吸収速度定数は、EM群  $0.92 \pm 0.41h^{-1}$ 、PM群  $1.27 \pm 1.12h^{-1}$ であった。<sup>97)</sup>

(3) 消失速度定数

---

健康成人6例にタケプロン1回15mgを絶食下に、また、30mgを絶食下又は食後に経口投与した時の消失速度定数は、それぞれ $0.72 \pm 0.35\text{h}^{-1}$ 、 $0.64 \pm 0.32\text{h}^{-1}$ 、 $0.61 \pm 0.44\text{h}^{-1}$ であった。

(承認時資料：1992年10月)

[外国人データ]

中国の健康成人18例をランソプラゾール代謝型からEM群9例、PM群9例に分けてランソプラゾール30mgを絶食下に単回経口投与した時の消失速度定数は、EM群 $0.38 \pm 0.10\text{h}^{-1}$ 、PM群 $0.17 \pm 0.02\text{h}^{-1}$ であった。<sup>97)</sup>

(4) クリアランス

---

健康成人6例にタケプロン15mgを絶食下に、また、30mgを絶食下あるいは食後に単回経口投与したときのクリアランスは、それぞれ $217.7 \pm 149.3\text{mL}/\text{min}$ 、 $180.8 \pm 123.0\text{mL}/\text{min}$ 、 $354.9 \pm 410.9\text{mL}/\text{min}$ であった。

(承認時資料：1992年10月)

[外国人データ]

健康成人12例にランソプラゾール1回30mgを絶食下又は制酸剤と同時に経口投与した時のクリアランス(CI/F)は、それぞれ $13.3 \pm 6.8\text{L}/\text{h}$ 、 $19.7 \pm 16.5\text{L}/\text{h}$ であった。<sup>96)</sup>

[外国人データ]

中国の健康成人18例をランソプラゾールの代謝型からEM群9例、PM群9例に分けてランソプラゾール30mgを絶食下に単回経口投与した時のクリアランス(CI/F)は、EM群 $16.55 \pm 6.38\text{L}/\text{h}$ 、PM群 $3.58 \pm 1.00\text{L}/\text{h}$ であった。<sup>97)</sup>

(5) 分布容積

---

健康成人6例にタケプロン15mgを絶食下に、また、30mgを絶食下あるいは食後に単回経口投与した時のみかけの分布容積は、それぞれ $17.2 \pm 6.9\text{L}$ 、 $16.5 \pm 3.5\text{L}$ 、 $37.1 \pm 41.1\text{L}$ であった。

(承認時資料：1992年10月)

[外国人データ]

健康成人12例にランソプラゾール1回30mgを絶食下又は制酸剤と同時に経口投与した時の分布容積(Vd/F)は、それぞれ $24.1 \pm 8.0\text{L}$ 、 $31.8 \pm 23.2\text{L}$ であった。<sup>96)</sup>

[外国人データ]

中国の健康成人18例をランソプラゾールの代謝型からEM群9例、PM群9例に分けてランソプラゾール30mgを絶食下に単回経口投与した時の分布容積(V/F)は、EM群 $47.56 \pm 21.61\text{L}$ 、PM群 $23.59 \pm 7.59\text{L}$ であった。<sup>97)</sup>

(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

---

#### ◇バイオアベイラビリティ

ランソプラゾールの代謝型が EM の健康成人 18 例に、1 回 30mg をクロスオーバー法にて、静脈内投与又は経口投与した時の AUC からみたバイオアベイラビリティは 66.2%であった。

(タケプロン静注用承認時資料：2006 年 10 月)

(参考) [マウス、ラット、イヌ]

#### ◇吸収部位 (ラット)

[<sup>14</sup>C] ランソプラゾールを幽門結紮ラットの胃内又は十二指腸内に投与して <sup>14</sup>C の血漿中濃度を測定した結果、主として小腸から吸収された。<sup>98)</sup>

#### ◇吸収経路 (ラット)

[<sup>14</sup>C] ランソプラゾールを空腸ループ形成ラットのループ内に投与すると、2 時間で投与した放射能の 58% が門脈経由で吸収された。 [<sup>14</sup>C] ランソプラゾールを胸管ろう形成ラットに経口投与すると、<sup>14</sup>C のリンパ液中への吸収率は、24 時間で投与量の 0.4% にすぎなかった。

これらの結果から、ラットに経口投与したランソプラゾールは小腸から門脈を介して吸収されることが確認された。<sup>98)</sup>

#### ◇吸収率 (マウス、ラット、イヌ)

[<sup>14</sup>C] ランソプラゾールを経口及び静脈内投与した時の <sup>14</sup>C の AUC 比から、吸収率はマウスで 28%、ラットで 37%、イヌで 63% と計算された。<sup>98)</sup>

### 5. 分 布

---

#### (1) 血液-脳関門通過性

---

(参考) [ラット]

ラットに [<sup>14</sup>C] ランソプラゾールを経口投与した時、脳への移行が示されている。<sup>98)</sup>

## (2) 血液-胎盤関門通過性

(参考) [ラット]

妊娠 20 日目のラットに [ $^{14}\text{C}$ ] ランソプラゾール 2mg/kg を経口投与した時、投与 30 分、2 時間、6 時間後の  $^{14}\text{C}$  は胎児の血漿中に検出され、その濃度はいずれの時点においても母動物血漿中濃度より高かった。 $^{14}\text{C}$  は羊水中にも移行したが、その濃度は胎盤中濃度より低く、胎児への移行は主に胎盤を介して行われるものと考えられた。<sup>98)</sup>

### ■胎児への移行性

試料	成分	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ or g)		
		30分	2時間	6時間
母動物血漿	総 $^{14}\text{C}$	0.52±0.19	0.16±0.03	0.10±0.00
	未変化体	0.11	0.01	<0.01
	代謝物	0.41	0.15	0.10
胎 盤	総 $^{14}\text{C}$	0.42±0.18	0.22±0.06	0.19±0.03
羊 水	総 $^{14}\text{C}$	0.04±0.02	0.18±0.07	0.26±0.06
胎 児 血 漿	総 $^{14}\text{C}$	1.00±0.34	0.84±0.29	0.54±0.11
	未変化体	0.70	0.30	0.12
	代謝物	0.30	0.54	0.42
胎 児 組 織	総 $^{14}\text{C}$	0.48±0.19	0.48±0.15	0.36±0.06

mean±SD、n=3

## (3) 乳汁への移行性

(参考) [ラット]

出産 14 日目のラットに [ $^{14}\text{C}$ ] ランソプラゾール 2mg/kg を経口投与した時、 $^{14}\text{C}$  は血漿中よりも高い濃度で乳汁中へ移行した<sup>98)</sup>。

### ■乳汁中への移行性

試料	成分	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ or g)		
		30分	2時間	6時間
血 漿	総 $^{14}\text{C}$	0.33±0.04	0.14±0.04	0.08±0.03
	未変化体	0.04	0.01	<0.01
	代謝物	0.29	0.13	0.08
乳 汁	総 $^{14}\text{C}$	0.58±0.09	0.52±0.05	0.48±0.05
	未変化体	0.04	0.01	0.01
	代謝物	0.54	0.51	0.47

mean±SD、n=4

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

1) 胃粘膜への移行性

(参考) [ラット]

ラットに [<sup>14</sup>C] ランソプラゾール 2mg/kg を静脈内投与した時、<sup>14</sup>C は胃粘膜に血漿中よりも高い濃度で移行し、これらの組織中濃度は持続性を示した。<sup>98)</sup>

■胃粘膜への移行性

組織	時間	組織内濃度 (µg/mL or g)				
		総 <sup>14</sup> C	未変化体	代謝物M-I	代謝物M-VI	その他
血 漿	0.25	1.42±0.06	0.06	0.02	0.07	0.73
	2	0.15±0.03	0.01	<0.01	<0.01	0.14
	4	0.08±0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.08
	6	0.08±0.02	<0.01	<0.01	<0.01	0.08
胃粘膜	0.25	5.17±0.33	1.00	2.68	0.19	1.30
	2	3.71±0.12	0.04	2.01	0.43	1.23
	4	3.13±0.55	0.05	1.46	0.82	0.80
	6	2.32±0.26	0.03	0.84	0.86	0.59

mean±SD、n=3

2) 胃粘膜壁細胞への移行性

(参考) [ラット]

ラットに [<sup>3</sup>H] ランソプラゾール 10mg/kg を経口投与した時、<sup>3</sup>H は胃粘膜壁細胞に選択的に取り込まれ、壁細胞内の現像銀粒子は投与 8 時間後で最も多く、24 時間後も存在した。<sup>91)</sup>

■胃壁細胞への取り込み (ラジオオートグラフの銀粒子の計測)

投与後の時間	壁細胞1個当たりの平均銀粒子数	Dunnrtt's test
1時間	29.1± 9.0	□ p<0.01
8時間	43.5± 7.7	
24時間	27.6±12.6	□ p<0.01

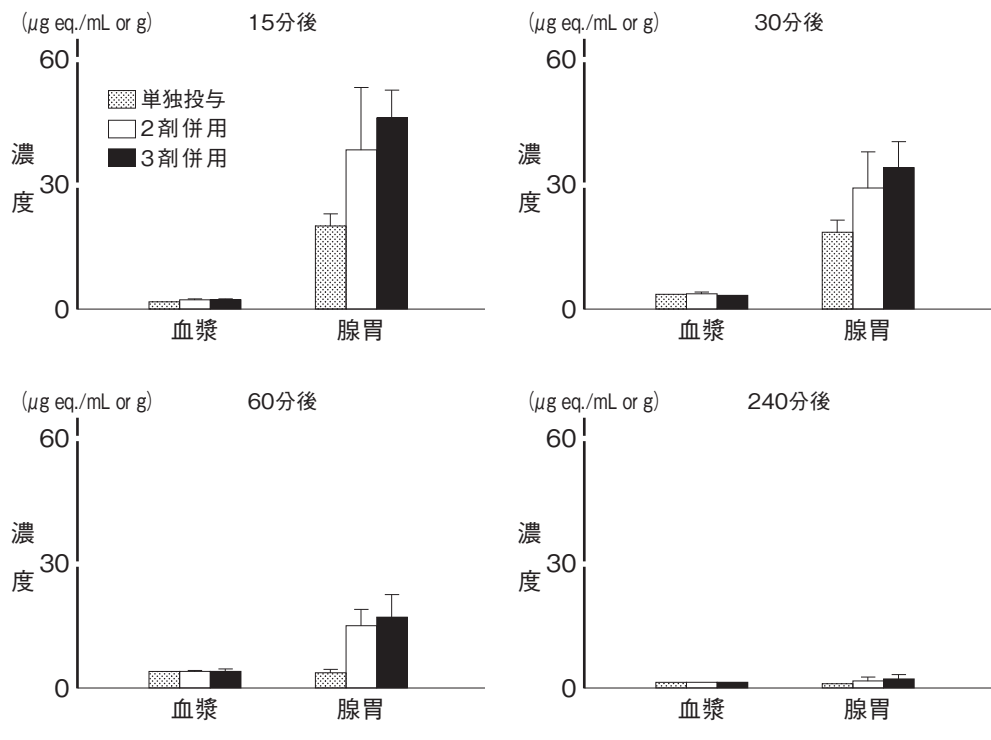
mean±SD、n=2、1匹当たり15個の壁細胞の現象銀粒子を顕微鏡下で計測

### 3) アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの胃組織への移行性に及ぼすランソプラゾールの影響

(参考) [ラット]

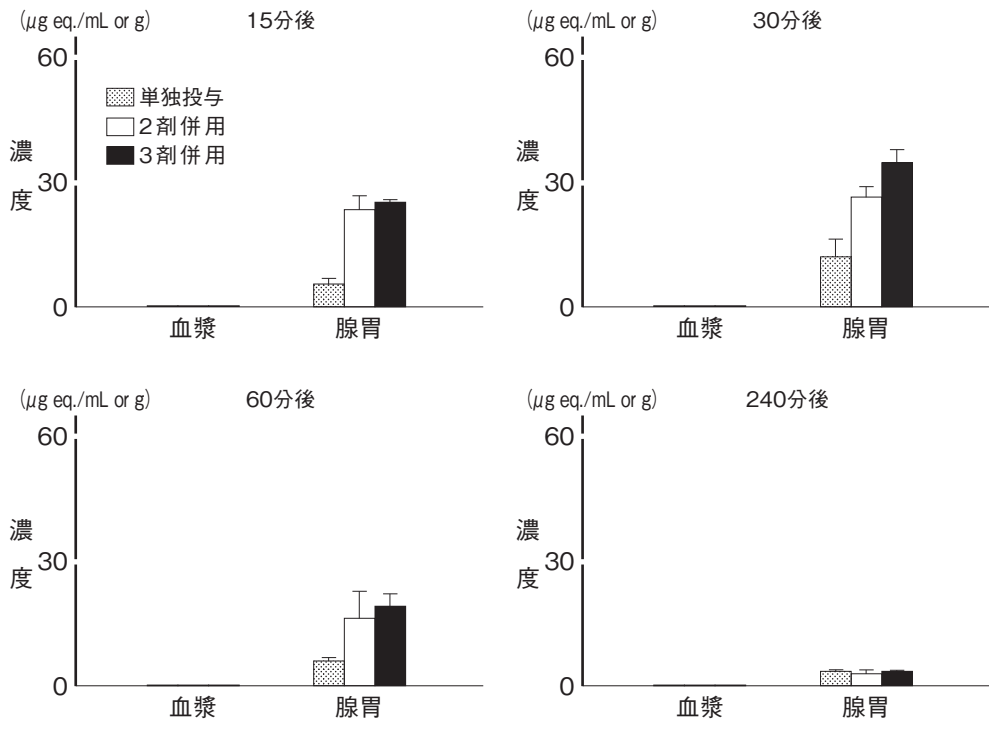
ラットに  $[^{14}\text{C}]$  アモキシシリン水和物 (AMPC) 10mg/kg 及び  $[^{14}\text{C}]$  クラリスロマイシン (CAM) 5mg/kg を単独又はランソプラゾールなどと併用し、経口投与した時、 $[^{14}\text{C}]$  AMPC 及び  $[^{14}\text{C}]$  CAM 濃度は血漿中濃度に比べて著しく高い胃 (腺胃) 組織中濃度を示した。更に、併用投与により、いずれも単独投与時に比べて高い値を示した。この併用効果は2剤併用群と3剤併用群で差異が認められなかったことから、胃 (腺胃) 組織中の  $[^{14}\text{C}]$  AMPC<sup>99)</sup> 又は  $[^{14}\text{C}]$  CAM 濃度の上昇<sup>100)</sup> は、ランソプラゾールの併用によるものと考えられた。

#### ■ AMPC の胃 (腺胃) 組織への移行性に及ぼすランソプラゾールの影響



mean  $\pm$  SD, n=3

■ CAM の胃（腺胃）組織への移行性に及ぼすランソプラゾールの影響



mean $\pm$ SD、n=3

- 単独投与群：ラットにランソプラゾールの基剤を4日間経口投与後、最終投与1時間後に  $[^{14}\text{C}]$  AMPC 10mg/kg あるいは  $[^{14}\text{C}]$  CAM 5mg/kg を経口投与
- 2剤併用投与群：ラットにランソプラゾール 10mg/kg を4日間経口投与後、最終投与1時間後に  $[^{14}\text{C}]$  AMPC 10mg/kg あるいは  $[^{14}\text{C}]$  CAM 5mg/kg を経口投与
- 3剤併用投与群：ラットにランソプラゾール 10mg/kg を4日間経口投与後、最終投与1時間後に  $[^{14}\text{C}]$  AMPC 10mg/kg と CAM 5mg/kg あるいは  $[^{14}\text{C}]$  CAM 5mg/kg と AMPC 10mg/kg を同時に経口投与



#### 4) 各組織への移行性

(参考) [ラット]

ラットに [<sup>14</sup>C] ランソプラゾール 2mg/kg を経口投与した時、<sup>14</sup>C は投与 5 分で各組織に移行し、それらの濃度は 30 分後に、甲状腺では 6 時間後にピークになった。ピーク時点における濃度は胃壁で最も高く、ついで腸壁、肝臓、甲状腺、腎臓、副腎、血漿の順で、精巣、脳、眼球で最も低かった。<sup>98)</sup>

#### ■各組織への移行性

組 織	組織内濃度 (μg/mL or g)				
	5分	30分	2時間	6時間	24時間
血 漿	<0.01	0.12±0.03	0.05±0.01	0.06±0.01	0.01±0.00
脳	<0.01	0.01±0.01	0.01±0.01	0.01±0.01	<0.01
脊 髄	<0.01	0.02±0.01	0.01±0.00	0.01±0.01	<0.01
下 垂 体	0.03±0.02	0.07±0.02	0.03±0.00	0.03±0.01	0.01±0.01
眼 球	<0.01	0.01±0.01	0.01±0.00	0.01±0.00	<0.01
ハーダー腺	0.01±0.00	0.10±0.02	0.04±0.01	0.04±0.02	0.03±0.01
顎 下 腺	<0.01	0.06±0.02	0.02±0.01	0.02±0.01	0.01±0.00
甲 状 腺	0.15±0.16	0.24±0.09	0.48±0.14	1.19±0.72	0.57±0.15
胸 腺	<0.01	0.04±0.01	0.01±0.01	0.02±0.01	<0.01
心 臓	<0.01	0.06±0.02	0.02±0.01	0.02±0.01	0.01±0.00
肺	0.08*	0.09*	0.04±0.02	0.06±0.01	0.02±0.00
肝 臓	0.17±0.09	1.28±0.33	0.39±0.10	0.42±0.11	0.10±0.01
脾 臓	<0.01	0.04±0.01	0.02±0.01	0.02±0.01	0.01±0.01
膵 臓	<0.01	0.10±0.03	0.03±0.01	0.03±0.03	0.01±0.00
副 腎	0.01±0.01	0.12±0.06	0.05±0.01	0.05±0.02	0.04±0.01
腎 臓	0.01±0.01	0.46±0.18	0.16±0.04	0.18±0.04	0.03±0.01
精 巣	<0.01	0.01±0.01	0.01±0.00	0.01±0.01	<0.01
骨 格 筋	<0.01	0.03±0.01	0.01±0.01	0.01±0.01	<0.01
脂肪組織	<0.01	0.03±0.01	0.03±0.01	0.02±0.02	<0.01
胃 壁	2.71±0.25	4.18±1.79	0.73±0.07	0.52±0.07	0.06±0.02
腸 壁	0.50±0.06	1.56±0.50	0.55±0.09	0.74±0.09	0.10±0.02

mean±SD、n=3、\*：2例の平均値

#### (6) 血漿蛋白結合率

(参考) [in vitro]

ヒト血清に *in vitro* で添加した [<sup>14</sup>C] ランソプラゾールの蛋白結合率 (超遠心法) は 97.7 ~ 99.4% であった。<sup>98)</sup>

## 6. 代 謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

#### ◇代謝部位

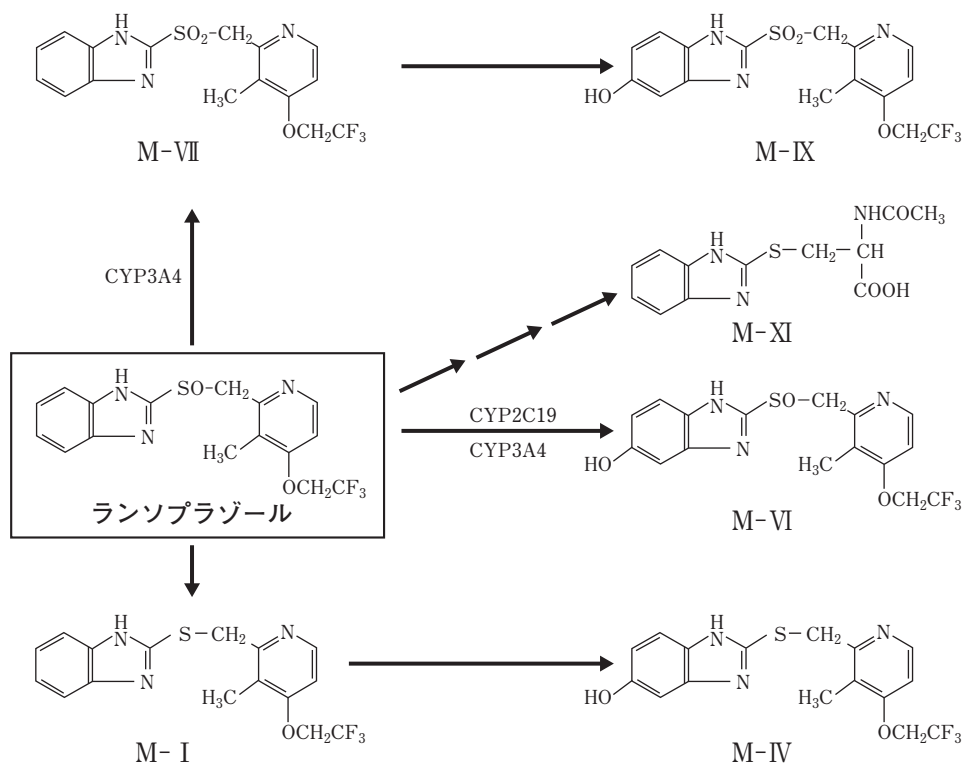
(参考) [in vitro、ラット]

主として肝臓、一部腸内細菌によって代謝される。<sup>101)</sup>

#### ◇代謝経路

ヒトでは下記の代謝経路が推定されている。

#### ■ランソプラゾールの主な推定代謝経路



(タケプロン静注用承認時資料：2006年10月)

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

---

◇ CYP の分子種

(参考) [in vitro]

主として CYP2C19、CYP3A4 により代謝される。<sup>102)</sup>

◇ 肝薬物代謝酵素系に対する作用

(参考) [in vitro、ラット]

ラットの肝ミクロソームを抽出し、ランソプラゾール (60、300、1500 $\mu$ g/g 肝臓) を *in vitro* で添加すると、60 $\mu$ g/g 以上の濃度でアミノピリン *N*-脱メチル化とアニリン 4-水酸化の活性を低下させ、また、300 又は 1500 $\mu$ g/g の濃度では *p*-ニトロアニソール *O*-脱メチル化と *p*-ニトロフェノールグルクロニルトランスフェラーゼの活性を低下させた。

ラットにランソプラゾール (15、50、150mg/kg) を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した場合には、50mg/kg 以上の投与量で *p*-ニトロフェノールグルクロニルトランスフェラーゼ活性の上昇が、また、150mg/kg の投与では *p*-ニトロアニソール *O*-脱メチル化活性の上昇、シトクロム P450 とシトクロム  $b_5$  量を増加した。

ランソプラゾールはラットにおいて *in vitro* では肝薬物代謝酵素の阻害作用を、反復経口投与した場合には誘導作用を示した。<sup>98)</sup>

(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

---

(参考) [ラット、イヌ]

ヒトにおける主たる血中代謝物である M-VI 及び M-VII の酸分泌抑制作用及び抗潰瘍作用はほとんどないか極めて弱く、ランソプラゾール投与時の薬効は主としてランソプラゾール自身によるものと考えられた。<sup>103)</sup>

## 7. 排 泄

### 排泄部位及び経路

(参考) [ラット、イヌ]

ラットに [ $^{14}\text{C}$ ] ランソプラゾール 2mg/kg を経口投与した時の排泄は、72 時間でほぼ終了し、投与した  $^{14}\text{C}$  の 18% が尿に、81% が糞便中に排泄された。呼気への排泄はみられなかった。イヌに [ $^{14}\text{C}$ ] ランソプラゾール 2mg/kg を経口投与した時の排泄も 72 時間でほぼ終了し、12% が尿に、84% が糞便中に排泄された。

[ $^{14}\text{C}$ ] ランソプラゾールを胆管ろう形成ラットの十二指腸内に投与した場合、24 時間で投与量の 60% が胆汁中に排泄された。ラットの放射性胆汁を別のラットの十二指腸内に投与した場合、投与した  $^{14}\text{C}$  の胆汁、尿への排泄率は 24 時間でそれぞれ 21% と 24% であった。したがって、胆汁へ排泄された  $^{14}\text{C}$  の一部は腸肝循環を行うことが確認された。<sup>98)</sup>

### 排 泄 率

#### 1) タケプロン単独投与時の尿中排泄率

健康成人 6 例にタケプロン 1 回 15mg を絶食下に、また、1 回 30mg を絶食下又は食後に経口投与した時の尿中には、ランソプラゾールの未変化体は検出されず、すべて代謝物であり、それらを合計した投与後 24 時間までの尿中排泄率は 13.1~23.0% であった。また、1 回 30mg を絶食下で 7 日間経口投与した時の尿中排泄率は、各日ほぼ一定で、最終投与後 24 時間までの排泄率は 19.6% と、第 1 日目の排泄率 (16.1%) に比べ大きな差はなかった。<sup>59)</sup>

#### ■単回投与時の 24 時間累積尿中排泄率 (%)

投与量	投与方法	M-VI	M-IV	M-IX	合計
15mg	絶食下	15.1±7.4	6.3±3.1	1.6±0.4	23.0±8.5
30mg	絶食下	9.2±6.7	4.1±1.7	1.1±0.4	14.3±7.1
	朝食後	7.1±4.3	5.3±3.2	0.7±0.3	13.1±6.5

mean±SD、n=6

#### 2) ランソプラゾール、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン併用時の尿中排泄

健康成人 6 例にランソプラゾール 1 回 30mg、アモキシシリン水和物 1 回 1,000mg (力価) 及びクラリスロマイシン 1 回 400mg (力価) の 3 剤を絶食下に同時に経口投与した時の尿中には、ランソプラゾールの未変化体は検出されず、全て代謝物であり、それらを合計した投与後 24 時間までの尿中排泄率は 16.4% であった。また、健康成人 7 例にランソプラゾール 1 回 30mg、アモキシシリン水和物 1 回 1,000mg (力価) 及びクラリスロマイシン 1 回 400mg (力価) を第 1 日目及び第 7 日目は 1 日 1 回絶食下に、第 2~6 日目は朝食後及び夕食後に経口投与した場合、最終投与後 24 時間までの排泄率は 17.2% と、第 1 日目の排泄率 (14.5%) に比べ大きな差はなかった。

#### ■単回投与時の 24 時間累積尿中排泄率 (%)

投与方法	M-VI	M-IV	M-IX	合計
絶食下	9.3±2.7	6.5±2.2	0.6±0.3	16.4±4.9

mean±SD、n=6

(承認時資料：2000 年 9 月)

## 排泄速度

健康成人6例にタケプロン1回15mgを絶食下に、また、1回30mgを絶食下又は食後に経口投与した時の投与10時間までの排泄量は、24時間排泄量のそれぞれ89.7%、86.6%、89.7%であった。<sup>59)</sup>

## 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

---

### ◇血液透析

週3回の維持血液透析療法施行中の慢性腎不全患者8例にタケプロン1回30mgを1日1回7日間朝食後に経口投与し、4時間透析による除去率を検討した。その結果、投与2日目の血液透析開始2.5時間後の血漿中濃度は、体外循環回路の動脈側212.6±142.0ng/mLに対し、静脈側214.2±146.0ng/mL、開始3.5時間後では動脈側233.6±53.9ng/mL、静脈側252.2±54.0ng/mLと透析による除去は認められなかった。<sup>104)</sup>

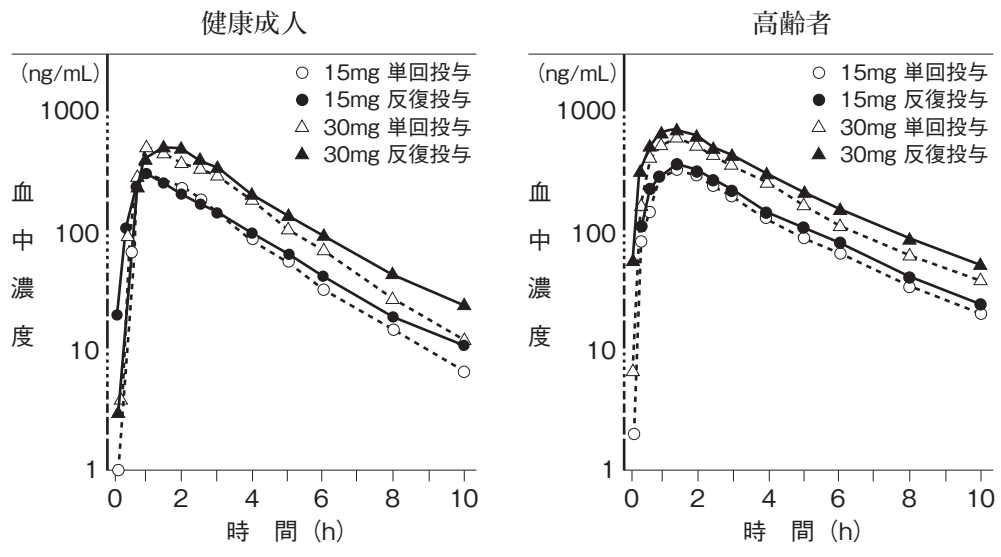
10. 特定の背景を有する患者

1) 高齢者における血中濃度

[外国人データ]

健康成人（年齢：29～54歳、平均38.0歳）12例及び健康な高齢者（60～78歳、平均64.8歳）12例にランソプラゾール1回15mg又は30mgを1日1回絶食下に7日間経口投与した時の第1日目及び第7日目の未変化体の血中濃度は下記のとおりで、高齢者で血中からのクリアランスの低下にともなう $T_{1/2}$ の延長及びAUCの増加がみられた。<sup>92)</sup>

■血中濃度の推移



mean, n=12

■薬物動態パラメータ

対象	投与量	投与日	$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-24}$ (ng·h/mL)
健康成人	15mg	第1日目	1.15±0.39	413±199	1.32±0.51	950± 593
		第7日目	1.29±0.74	396±209	1.44±0.62	1,012± 855
	30mg	第1日目	1.48±0.99	750±331	1.26±0.43	1,763±1,056
		第7日目	1.46±0.65	739±415	1.39±0.58	2,074±1,466
高齢者	15mg	第1日目	1.46±0.53	449±150	1.90±0.92*	1,334± 673*
		第7日目	1.35±0.34	429±134	2.19±1.23*#	1,483± 720*
	30mg	第1日目	1.56±0.94	773±248	1.93±0.81*	2,678±1,144*
		第7日目	1.13±0.47	946±311	2.07±0.85*	2,862±1,085*

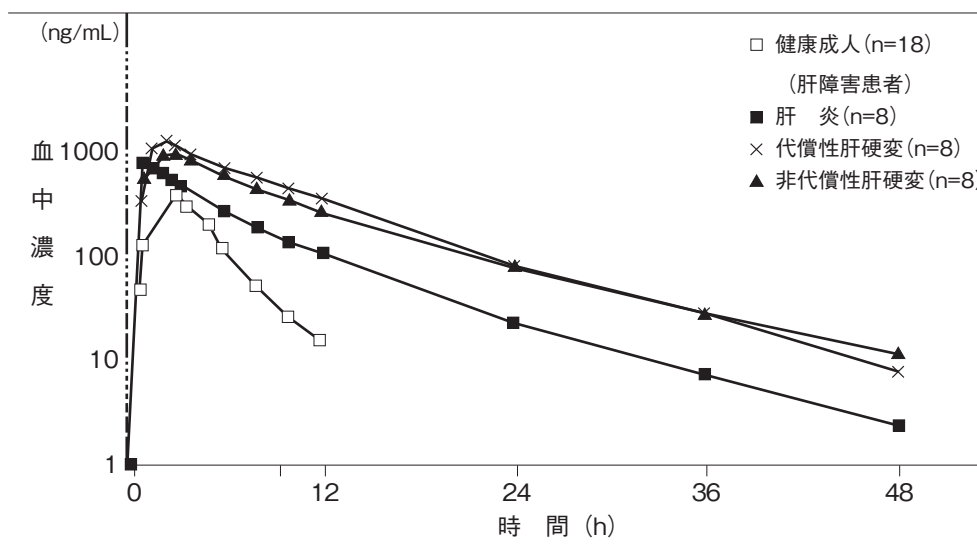
mean±SD, n=12, \* : 健康成人との間に有意差あり、# : 第1日目との間に有意差あり、ANOVA

## 2) 肝障害患者における血中濃度

[外国人データ]

健康成人 18 例及び肝障害患者 24 例（肝炎 8 例、代償性肝硬変 8 例、非代償性肝硬変 8 例）にランソプラゾール 1 回 30mg を絶食下に経口投与した時の未変化体の血中濃度は、健康成人に比べ  $T_{1/2}$  の有意な延長及び肝硬変患者での AUC の有意な増加がみられた。<sup>93)</sup>

### ■血中濃度の推移



mean

### ■薬物動態パラメータ

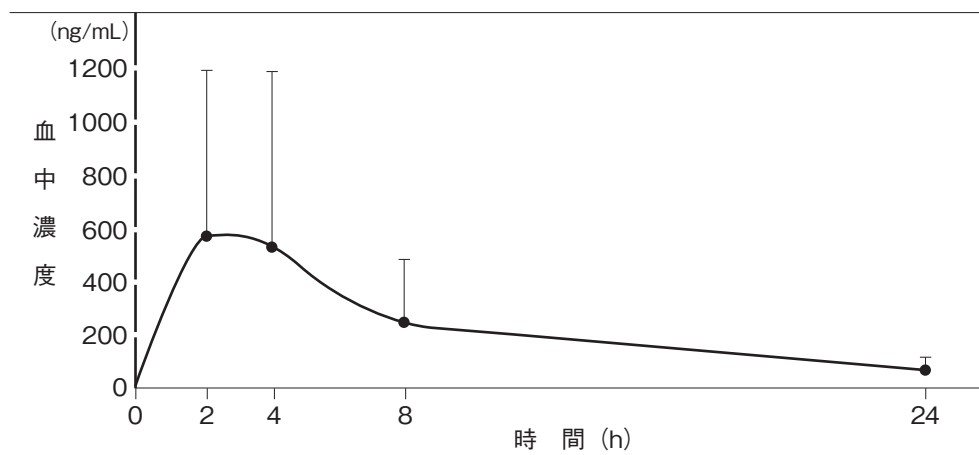
対 象	$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)	AUC <sub>0-24</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )
健康成人 (n=18)	1.5±0.5	1,033±408	1.4±0.8	2.67±1.73
肝障害患者				
肝炎 (n=8)	1.4±0.6	1,080±658	3.2±2.1*	5.20±5.44
代償性肝硬変 (n=8)	2.1±0.5	1,440±280	6.1±1.5**	11.7 ±3.24**
非代償性肝硬変 (n=8)	2.1±0.6	1,140±385	7.1±2.5**	10.7 ±6.03**

mean±SD、\* :  $p<0.01$ 、\*\* :  $p<0.001$  (vs.健康成人、ANOVA)

### 3) 腎障害患者における血中濃度

高度腎不全の消化性潰瘍患者 7 例（血液透析患者 5 例、保存期高度腎不全患者 2 例）にタケプロン 1 回 30mg を経口投与した時の未変化体の血中濃度は、健康成人と比べ差はなく、投与 24 時間後には血中からほぼ消失した。<sup>94)</sup>

#### ■血中濃度の推移

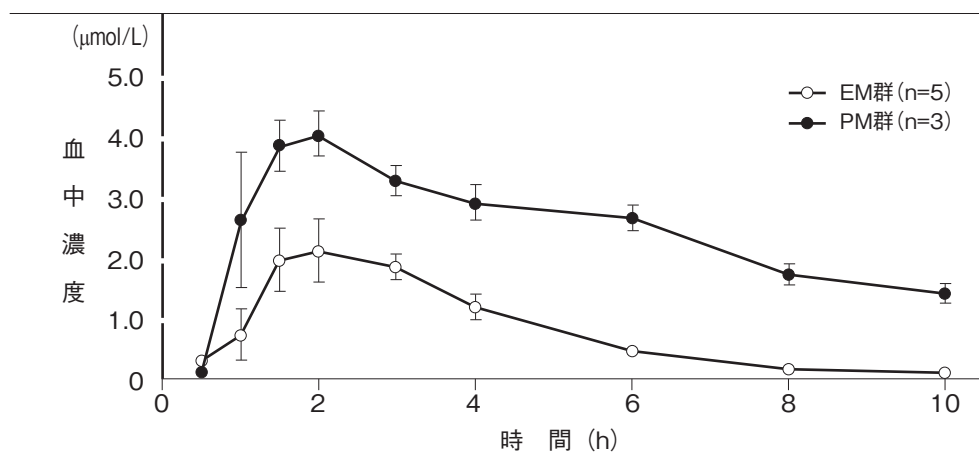


mean±SD, n=7

### 4) CYP2C19 の遺伝子型を EM、PM に分けた血中濃度

健康成人 8 例をランソプラゾールの代謝型から EM (Extensive Metabolizer) 群 5 例、PM (Poor Metabolizer) 群 3 例に分けて、タケプロン 30mg を絶食下に単回経口投与した時の未変化体の血中濃度は下記のとおりであった。<sup>95)</sup>

#### ■血中濃度の推移



mean±SE

#### ■ランソプラゾール未変化体の薬物動態パラメータ

	AUC <sub>0-10</sub> (μmol·h/L)	C <sub>max</sub> (μmol/L)	T <sub>1/2</sub> (h)
EM群 (n=5)	8.24±1.65	2.71±0.39	1.80±0.20
PM群 (n=3)	24.7±1.03**	4.51±0.31*	3.61±0.33**

mean±SE, \*\* : p<0.01, \* : p<0.05, unpaired t-test



11. その他

---

該当しない

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対する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. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

〈胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍〉

8.1 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。

〈逆流性食道炎〉

8.2 維持療法においては、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、1日1回30mg 又は15mg の投与により寛解状態が長期にわたり継続する症例で、減量又は投与中止により再発するおそれがないと判断される場合は1日1回15mg に減量又は中止すること。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〉

8.3 問診により胸やけ、吞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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 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

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者  
本剤の代謝、排泄が遅延することがある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊 婦

9.5 妊婦  
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験（ラット）において胎児血漿中濃度は母動物の血漿中濃度より高いことが認められている。<sup>98)</sup> また、ウサギ（経口 30mg/kg/日）で胎児死亡率の増加が認められている。<sup>113)</sup> なお、ラットにランソプラゾール（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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦  
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物試験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。<sup>98)</sup>

(7) 小児等

9.7 小児等  
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者  
低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。一般に高齢者では酸分泌能は低下しており、その他生理機能の低下もある。

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

本剤は主として肝薬物代謝酵素 CYP2C19 又は CYP3A4 で代謝される。

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

#### 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可能性がある。
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。	本剤の胃酸分泌抑制作用により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可能性がある。

### (2) 併用注意とその理由

#### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が低下することがある。	本剤が肝薬物代謝酵素を誘導し、テオフィリンの代謝を促進することが考えられている。
タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。	本剤が肝薬物代謝酵素におけるタクロリムスの代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
ジゴキシン メチルジゴキシン	左記薬剤の作用を増強する可能性がある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある。
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 ボスチニブ水和物 ニロチニブ塩酸塩水和物 エルロチニブ塩酸塩 アカラブルチニブ セリチニブ ダサチニブ水和物 ダコミチニブ水和物 ラパチニブトシル酸塩水和物 カプマチニブ塩酸塩水和物	左記薬剤の作用を減弱する可能性がある。ボスチニブ水和物との併用は可能な限り避けること。	本剤の胃酸分泌抑制作用により左記薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
酸化マグネシウム	酸化マグネシウムの緩下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る胃内 pH 上昇により酸化マグネシウムの溶解度が低下するためと考えられる。
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。
フェニトイン ジアゼパム	左記薬剤の作用を増強する可能性がある。	これらの薬剤の代謝、排泄が遅延することが類薬（オメプラゾール）で報告されている。

## 解説

### ◇テオフィリンとの相互作用

健康成人男子7例（年齢：22～38歳）を対象に、タケプロン 30mg を1日1回11日間経口投与し、投与4日目と11日目にアミノフィリン 300mg（テオフィリン換算 240mg）を同時に経口投与して、血漿中濃度・尿中濃度を測定した。

タケプロン投与4日目ではテオフィリンのAUCの減少及びクリアランス（CL<sub>app</sub>）の増加が、投与11日目ではT<sub>1/2β</sub>及びMRTの減少が認められた。

尿中のテオフィリン代謝物については投与4日目、11日目ともに3-methylxanthineの有意な増加（約20%）が認められており、タケプロンの反復投与は肝薬物代謝酵素を誘導して、テオフィリンの代謝を促進することが示唆された。<sup>106)</sup>

### ■テオフィリン単独及びタケプロン併用時の薬物動態

	T <sub>1/2β</sub> (h)	AUC(μg·h/mL)	MRT(h)	CL <sub>app</sub> (L/h·kg)
単独投与時	8.01±1.36	92.2±14.0	11.4±1.8	0.039±0.006
4日目	6.92±1.24	80.2±17.4*	10.1±1.9	0.046±0.010*
11日目	7.07±1.13**	87.2±17.5	10.3±1.5**	0.042±0.007

mean±SD、n=7 \* : p<0.05、\*\* : p<0.005 (two-way ANOVA)

MRT : mean residence time、CL<sub>app</sub> : apparent clearance

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

〈効能共通〉

11.1.1 アナフィラキシー（全身発疹、顔面浮腫、呼吸困難等）（0.1% 未満<sup>注1)</sup>、ショック（0.1% 未満<sup>注1)</sup>）

11.1.2 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血（0.1% 未満<sup>注1)</sup>）、顆粒球減少（0.14%<sup>注1)</sup>）、血小板減少（0.15%<sup>注1)</sup>）、貧血（0.14%<sup>注1)</sup>）

11.1.3 肝機能障害（0.1% 未満<sup>注1)</sup>）

黄疸、AST、ALTの上昇等を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがある。

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）（0.1% 未満<sup>注1)</sup>）

11.1.5 間質性肺炎（0.1% 未満<sup>注1)</sup>）

発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等があらわれた場合には、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 尿細管間質性腎炎（頻度不明）

急性腎障害に至ることもあるので、腎機能検査値（BUN、クレアチニン上昇等）に注意すること。

11.1.7 視力障害（頻度不明）

〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉

11.1.8 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（0.1% 未満<sup>注1)</sup>）

ヘリコバクター・ピロリの除菌に用いるアモキシシリン水和物、クラリスロマイシンでは、偽膜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ので、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するなど適切な処置を行うこと。

注1) 発現頻度は承認時までの臨床試験又は製造販売後調査の結果に基づく。

(2) その他の副作用

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、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〉

	0.1～5% 未満	0.1% 未満	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒		多形紅斑
皮膚			重急性皮膚エリテマトーデス
肝臓	AST、ALT、Al-P、LDH、 $\gamma$ -GTP の上昇		
血液	好酸球増多		
消化器	便秘、下痢、口渇、腹部膨満感、大腸炎 (collagenous colitis 等 <sup>注3)</sup> を含む)	悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、カンジダ症、味覚異常、口内炎	舌炎
精神神経系	頭痛、眠気	うつ状態、不眠、めまい、振戦	
その他	発熱、総コレステロール、尿酸の上昇	女性化乳房、浮腫、倦怠感、舌・口唇のしびれ感、四肢のしびれ感、筋肉痛、脱毛	かすみ目、脱力感、関節痛、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症

注2) 発現頻度は承認時までの臨床試験又は製造販売後調査の結果に基づく。

注3) 下痢が継続する場合、collagenous colitis 等が発現している可能性があるため、速やかに本剤の投与を中止すること。腸管粘膜に縦走潰瘍、びらん、易出血等の異常を認めることがあるので、下血、血便が認められる場合には、適切な処置を行うこと。

〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉

	5% 以上	1~5% 未満	1% 未満
消化器	軟便 (13.7%)、 下痢 (9.1%)	味覚異常、腹部膨満感	悪心、嘔吐、腹痛、便秘、 口内炎、舌炎、口渇、胸 やけ、胃食道逆流、食欲 不振
肝臓		AST、ALT、Al-P、LDH、 γ-GTP、ビリルビンの上 昇	
血液		好中球減少、好酸球増多、 白血球増多、貧血	血小板減少
過敏症		発疹	そう痒
精神神経系			頭痛、眠気、めまい、不眠、 しびれ感、うつ状態
その他		トリグリセライド、尿酸 の上昇、総コレステロー ルの上昇・低下、尿蛋白 陽性、尿糖陽性	倦怠感

注 4) 頻度表示は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与の試験成績に基づく。

なお、外国で行われた試験で認められている副作用（頻度 1% 以上）は次のとおりである。

	5% 以上	1~5% 未満
消化器	下痢 (13.2%)、味覚異常 (8.7%)	悪心、嘔吐、口内炎、腹痛、排便回 数増加
肝臓		AST、ALT の上昇
過敏症		発疹
精神神経系		頭痛、めまい

注 5) 頻度表示は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はメトロニダゾールの3剤投与の試験成績に基づく。



項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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、非びらん性胃食道逆流症

■副作用の発現状況

承認時までの試験

	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	逆流性食道炎の維持療法に関する試験		合計
			国内試験成績	海外試験成績	
調査症例数	1,888	81	103	223	2,295
副作用発現症例数	235	7	33	74	349
副作用発現症例率(%)	12.4	8.6	32.0	33.2	15.2

製造販売後調査

	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	逆流性食道炎の維持療法	合計
調査症例数	6,260	283	6,543
副作用発現症例数	138	3	141
副作用発現症例率(%)	2.2	1.1	2.2

■種類別副作用発現頻度

◇胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群の承認時までの試験及び製造販売後調査

副作用の種類	発現例数(%)			副作用の種類	発現例数(%)		
	承認時までの調査	製造販売後調査	合計		承認時までの調査	製造販売後調査	合計
[皮膚・皮膚付属器障害]	13(0.69)	12(0.19)	25(0.31)	[その他の特殊感覚障害]	1(0.05)	2(0.03)	3(0.04)
日光皮膚炎	0	1(0.02)	1(0.01)	味覚低下	0	1(0.02)	1(0.01)
湿疹	0	1(0.02)	1(0.01)	苦味	1(0.05)	1(0.02)	2(0.02)
紫斑性発疹	0	1(0.02)	1(0.01)	[精神障害]	3(0.16)	2(0.03)	5(0.06)
蕁麻疹	3(0.16)	1(0.02)	4(0.05)	あくび	0	1(0.02)	1(0.01)
かゆみ	0	2(0.03)	2(0.02)	眠気	2(0.11)	0	2(0.02)
掻痒感	3(0.16)	0	3(0.04)	不眠(症)	1(0.05)	1(0.02)	2(0.02)
発疹	5(0.26)	4(0.06)	9(0.11)	抑うつ状態	1(0.05)	0	1(0.01)
皮疹	3(0.16)	2(0.03)	5(0.06)	[消化管障害]	32(1.69)	24(0.38)	56(0.69)
薬疹	0	1(0.02)	1(0.01)	悪心	1(0.05)	1(0.02)	2(0.02)
[中枢・末梢神経系障害]	3(0.16)	5(0.08)	8(0.10)	嘔吐	0	1(0.02)	1(0.01)
振戦	0	1(0.02)	1(0.01)	口角炎	1(0.05)	0	1(0.01)
頭痛	3(0.16)	2(0.03)	5(0.06)	下痢	8(0.42)	9(0.14)	17(0.21)
舌しびれ	0	1(0.02)	1(0.01)	水様便	0	1(0.02)	1(0.01)
下肢しびれ(感)	0	1(0.02)	1(0.01)	軟便	1(0.05)	4(0.06)	5(0.06)
めまい	1(0.05)	0	1(0.01)	口渇	4(0.21)	2(0.03)	6(0.07)
[自律神経系障害]	0	1(0.02)	1(0.01)	胃膨満	1(0.05)	0	1(0.01)
黒ぐらみ(非記憶喪失性)	0	1(0.02)	1(0.01)	食欲不振	0	1(0.02)	1(0.01)
冷汗	0	1(0.02)	1(0.01)	吐血	1(0.05)	0	1(0.01)
[聴覚・前庭障害]	2(0.11)	0	2(0.02)	心窩部不快感	1(0.05)	0	1(0.01)
耳鳴	2(0.11)	0	2(0.02)	便失禁	0	1(0.02)	1(0.01)

副作用の種類	発現例数 (%)			副作用の種類	発現例数 (%)		
	承認時までの調査	製造販売後調査	合計		承認時までの調査	製造販売後調査	合計
便秘	13(0.69)	7(0.11)	20(0.25)	貧血	0	11(0.18)	11(0.14)
腹部膨満	0	2(0.03)	2(0.02)	赤血球減少	10(0.53)	11(0.18)	21(0.26)
腹部膨満感	2(0.11)	2(0.03)	4(0.05)	ヘマトクリット値減少	12(0.64)	11(0.18)	23(0.28)
下血	1(0.05)	0	1(0.01)	ヘモグロビン減少	14(0.74)	10(0.16)	24(0.29)
残便感	1(0.05)	0	1(0.01)	ヘマトクリット値増加	1(0.05)	0	1(0.01)
食道異物感	1(0.05)	0	1(0.01)	[白血球・網内系障害]	60(3.18)	20(0.32)	80(0.98)
[肝臓・胆管系障害]	85(4.50)	51(0.81)	136(1.67)	顆粒球減少(症)	0	1(0.02)	1(0.01)
AL-P上昇	18(0.95)	11(0.18)	29(0.36)	好中球減少	8(0.42)	2(0.03)	10(0.12)
LDH上昇	21(1.11)	7(0.11)	28(0.34)	単球減少	2(0.11)	1(0.02)	3(0.04)
AST(GOT)上昇	31(1.64)	29(0.46)	60(0.74)	好酸球増多(症)	22(1.17)	9(0.14)	31(0.38)
ALT(GPT)上昇	45(2.38)	37(0.59)	82(1.01)	単球増多(症)	5(0.26)	0	5(0.06)
血清ビリルビン上昇	5(0.26)	5(0.08)	10(0.12)	白血球減少(症)	7(0.37)	5(0.08)	12(0.15)
ウロビリノーゲン陽性	1(0.05)	0	1(0.01)	白血球増多(症)	21(1.11)	3(0.05)	24(0.29)
LAP上昇	4(0.21)	3(0.05)	7(0.09)	好中球増多(症)	2(0.11)	0	2(0.02)
γ-GTP上昇	17(0.90)	9(0.14)	26(0.32)	リンパ球減少	3(0.16)	0	3(0.04)
[代謝・栄養障害]	39(2.07)	8(0.13)	47(0.58)	リンパ球増多(症)	2(0.11)	0	2(0.02)
AG比異常	1(0.05)	0	1(0.01)	好塩基球増多(症)	1(0.05)	0	1(0.01)
高カリウム血症	3(0.16)	0	3(0.04)	[血小板・出血凝血障害]	7(0.37)	9(0.14)	16(0.20)
空腹時血糖値上昇	4(0.21)	0	4(0.05)	血小板増加	2(0.11)	1(0.02)	3(0.04)
高コレステロール血症	11(0.58)	6(0.10)	17(0.21)	血小板減少(症)	5(0.26)	7(0.11)	12(0.15)
高尿酸血症	10(0.53)	0	10(0.12)	播種性血管内凝固症候群	0	1(0.02)	1(0.01)
低クロール血症	1(0.05)	0	1(0.01)	[泌尿器系障害]	24(1.27)	6(0.10)	30(0.37)
低コレステロール血症	3(0.16)	1(0.02)	4(0.05)	血中クレアチニン上昇	2(0.11)	0	2(0.02)
血清総蛋白減少	2(0.11)	0	2(0.02)	顕微鏡的血尿	2(0.11)	0	2(0.02)
尿糖陽性	1(0.05)	0	1(0.01)	尿蛋白陽性	9(0.48)	2(0.03)	11(0.14)
血清アルブミン低下	3(0.16)	0	3(0.04)	尿中WBC増加	1(0.05)	0	1(0.01)
高クロール血症	1(0.05)	1(0.02)	2(0.02)	残尿感	1(0.05)	0	1(0.01)
[内分泌障害]	0	1(0.02)	1(0.01)	BUN上昇	9(0.48)	4(0.06)	13(0.16)
女性化乳房	0	1(0.02)	1(0.01)	頻尿	1(0.05)	0	1(0.01)
男性乳房痛	0	1(0.02)	1(0.01)	[女性生殖(器)障害]	0	1(0.02)	1(0.01)
[心・血管障害(一般)]	0	1(0.02)	1(0.01)	非産褥性乳汁分泌	0	1(0.02)	1(0.01)
心不全悪化	0	1(0.02)	1(0.01)	[一般的全身障害]	7(0.37)	5(0.08)	12(0.15)
[心拍数・リズム障害]	0	1(0.02)	1(0.01)	顔面浮腫	0	1(0.02)	1(0.01)
脈拍数増加	0	1(0.02)	1(0.01)	顔面腫脹	1(0.05)	0	1(0.01)
[血管(心臓外)障害]	1(0.05)	0	1(0.01)	四肢疼痛	0	1(0.02)	1(0.01)
顔面発赤	1(0.05)	0	1(0.01)	発熱	2(0.11)	1(0.02)	3(0.04)
[呼吸器系障害]	1(0.05)	1(0.02)	2(0.02)	気分不良	0	1(0.02)	1(0.01)
咽頭痛	1(0.05)	0	1(0.01)	全身倦怠(感)	2(0.11)	1(0.02)	3(0.04)
咳嗽	0	1(0.02)	1(0.01)	浮腫	1(0.05)	0	1(0.01)
[赤血球障害]	18(0.95)	12(0.19)	30(0.37)	顔面潮紅	0	1(0.02)	1(0.01)
高ヘモグロビン血症	1(0.05)	0	1(0.01)	全身熱感	1(0.05)	0	1(0.01)

承認時集計：1992年10月  
再審査資料集計：2002年3月

◇非びらん性胃食道逆流症

自他覚的副作用は 81 例中 1 例 (1.2%) に認められ、内容は下痢、腹痛、嘔吐であった。  
また、臨床検査値の異常変動は 6 例 (7.4%) に認められ、内容は血中ビリルビン増加 1 件、血中コレステロール増加 1 件、血中 LDH 増加 1 件、血中トリグリセライド増加 2 件、血小板数減少 1 件、白血球数減少 2 件であった。

(承認時資料：2006 年 6 月)

◇逆流性食道炎の国内で行われた承認時までの試験及び製造販売後調査

副作用の種類	発現例数 (%)			副作用の種類	発現例数 (%)		
	承認時までの調査	製造販売後調査	合計		承認時までの調査	製造販売後調査	合計
[感染症及び寄生虫症]	1 (0.97)	0	1 (0.26)	血中 LDH 増加	3 (2.91)	0	3 (0.78)
食道カンジダ症	1 (0.97)	0	1 (0.26)	血中 ALP 増加	4 (3.88)	0	4 (1.04)
[血液及びリンパ系障害]	1 (0.97)	0	1 (0.26)	好塩基球数減少	1 (0.97)	0	1 (0.26)
リンパ球減少症	1 (0.97)	0	1 (0.26)	好酸球数減少	1 (0.97)	0	1 (0.26)
[神経系障害]	1 (0.97)	2 (0.71)	3 (0.78)	好酸球数増加	5 (4.85)	0	5 (1.30)
浮動性めまい	1 (0.97)	0	1 (0.26)	ヘマトクリット減少	1 (0.97)	0	1 (0.26)
体位性めまい	1 (0.97)	0	1 (0.26)	ヘモグロビン減少	1 (0.97)	0	1 (0.26)
味覚異常	0	1 (0.35)	1 (0.26)	単球数減少	1 (0.97)	0	1 (0.26)
感覚減退	0	1 (0.35)	1 (0.26)	好中球数増加	2 (1.94)	0	2 (0.52)
[胃腸障害]	10 (9.71)	1 (0.35)	11 (2.85)	血小板数減少	0	1 (0.35)	1 (0.26)
便秘	1 (0.97)	0	1 (0.26)	赤血球数減少	1 (0.97)	0	1 (0.26)
下痢	5 (4.85)	0	5 (1.30)	白血球数減少	2 (1.94)	0	2 (0.52)
腹痛	1 (0.97)	0	1 (0.26)	白血球数増加	1 (0.97)	0	1 (0.26)
上腹部痛	1 (0.97)	0	1 (0.26)	ALT (GPT) 増加	4 (3.88)	0	4 (1.04)
軟便	2 (1.94)	0	2 (0.52)	AST (GOT) 増加	4 (3.88)	0	4 (1.04)
レッチング	1 (0.97)	0	1 (0.26)	γ-GTP 増加	3 (2.91)	0	3 (0.78)
舌炎	0	1 (0.35)	1 (0.26)	血中コレステロール増加	1 (0.97)	0	1 (0.26)
[全身障害及び投与局所様態]	3 (2.91)	0	3 (0.78)	血中トリグリセリド増加	4 (3.88)	0	4 (1.04)
異常感	1 (0.97)	0	1 (0.26)	血中尿酸増加	1 (0.97)	0	1 (0.26)
倦怠感	1 (0.97)	0	1 (0.26)	尿中ブドウ糖陽性	1 (0.97)	0	1 (0.26)
浮腫	1 (0.97)	0	1 (0.26)	尿中蛋白陽性	2 (1.94)	0	2 (0.52)
[臨床検査]	22 (21.36)	1 (0.35)	23 (5.96)				
血圧上昇	1 (0.97)	0	1 (0.26)				

承認時集計：2000 年 12 月  
再審査資料集計：2008 年 6 月

◇逆流性食道炎の外国（米国）で行われた試験

調査症例数	223
副作用発現症例数	74
副作用発現症例率(%)	33.2

副作用の種類	例数(%)
[皮膚・皮膚付属器障害]	
斑点状皮疹	1( 0.4)
脱 毛	1( 0.4)
[筋・骨格系障害]	
筋肉痛	1( 0.4)
下肢痠直	1( 0.4)
[中枢・末梢神経系障害]	
頭 痛	5( 2.2)
めまい	1( 0.4)
[精神障害]	
錯 乱	1( 0.4)
[消化管障害]	
嘔 気	2( 0.9)
過敏性腸症候群	1( 0.4)
下 痢	11( 4.9)
口 渴	1( 0.4)
食道炎 <sup>注1)</sup>	1( 0.4)
直腸出血	1( 0.4)
鼓 腸	1( 0.4)
下 血	1( 0.4)
消化管異常 <sup>注2)</sup>	5( 2.2)

副作用の種類	例数(%)
[代謝・栄養障害]	
糖尿病	1( 0.4)
[血管(心臓外)障害]	
血管拡張	1( 0.4)
[呼吸器系障害]	
呼吸困難	1( 0.4)
咳嗽増加	1( 0.4)
[女性生殖(器)障害]	
乳房腫大	1( 0.4)
[一般的全身障害]	
アレルギー反応	1( 0.4)
インフルエンザ様症状	1( 0.4)
口 臭	1( 0.4)
倦怠感	1( 0.4)
自他覚的副作用発現症例(%)	31(13.9)

注1) 食道カンジダの疑い  
注2) 胃粘膜の小結節又はポリープ

副作用の種類	例数(%)
ヘモグロビン減少	6( 2.7)
ヘマトクリット値減少	20( 9.0)
血小板減少	1( 0.4)
白血球減少	1( 0.4)
好中球減少	1( 0.4)
リンパ球増多	1( 0.4)
単球増多	3( 1.3)
好酸球増多	4( 1.8)
AST(GOT)上昇	3( 1.3)
ALT(GPT)上昇	6( 2.7)
AL-P上昇	1( 0.4)
γ-GTP上昇	13( 5.8)
総ビリルビン上昇	1( 0.4)
血糖上昇	6( 2.7)
BUN上昇	4( 1.8)
血中クレアチニン上昇	4( 1.8)
血中尿酸上昇	6( 2.7)
尿糖陽性	6( 2.7)
尿蛋白陽性	2( 0.9)
臨床検査値異常発現症例(%)	51(22.9)

承認時集計：2000年12月

## 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

### ①承認時までの試験

#### ■副作用発現状況

調査症例数	339
副作用発現症例数	55
副作用発現症例率(%)	16.2

#### ■種類別副作用発現頻度

副作用の種類	発現例数(%)	副作用の種類	発現例数(%)
[胃腸障害]	27(8.0)	[全身障害および投与局所様態]	1(0.3)
便秘	14(4.1)	胸部不快感	1(0.3)
下痢	11(3.2)	[代謝および栄養障害]	1(0.3)
メレナ	1(0.3)	低カリウム血症	1(0.3)
結腸ポリープ	1(0.3)	[皮膚および皮下組織障害]	3(0.9)
鼓腸	1(0.3)	痒痒症	1(0.3)
口内炎	1(0.3)	発疹	1(0.3)
[眼障害]	3(0.9)	蕁麻疹	1(0.3)
アレルギー性結膜炎	1(0.3)	[臨床検査]	22(6.5)
結膜出血	1(0.3)	血中ガストリン増加	6(1.8)
緑内障	1(0.3)	血中AL-P増加	4(1.2)
[筋骨格系および結合組織障害]	1(0.3)	好酸球数増加	3(0.9)
変形性脊椎炎	1(0.3)	γ-GTP増加	2(0.6)
[血管障害]	1(0.3)	ALT(GPT)増加	1(0.3)
高血圧	1(0.3)	AST(GOT)増加	1(0.3)
[心臓障害]	1(0.3)	肝機能検査異常	1(0.3)
動悸	1(0.3)	肝酵素上昇	1(0.3)
[神経系障害]	4(1.2)	血中CPK増加	1(0.3)
意識消失	1(0.3)	血中マグネシウム増加	1(0.3)
錯感覚	1(0.3)	血中尿素増加	1(0.3)
体位性めまい	1(0.3)	単球数増加	1(0.3)
頭痛	1(0.3)	白血球数減少	1(0.3)

承認時集計：2010年7月

②製造販売後調査

■副作用発現状況

調査症例数	3,255
副作用等の発現症例数	60
副作用等の発現症例率(%)	1.84

■種類別副作用発現頻度

副作用等の種類	発現例数(%)	副作用等の種類	発現例数(%)
[感染症および寄生虫症]	1(0.03)	悪心	4(0.12)
感染性腸炎	1(0.03)	顕微鏡的大腸炎	3(0.09)
[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(0.03)	口の感覚鈍麻	1(0.03)
リンパ腫	1(0.03)	軟便	1(0.03)
[代謝および栄養障害]	1(0.03)	[皮膚および皮下組織障害]	7(0.22)
糖尿病	1(0.03)	薬疹	3(0.09)
[精神障害]	1(0.03)	湿疹	1(0.03)
不安	1(0.03)	過敏性血管炎	1(0.03)
[神経系障害]	5(0.15)	そう痒症	1(0.03)
浮動性めまい	2(0.06)	全身性皮疹	1(0.03)
味覚異常	1(0.03)	[筋骨格系および結合組織障害]	1(0.03)
頭痛	1(0.03)	背部痛	1(0.03)
意識消失	1(0.03)	骨粗鬆症	1(0.03)
[耳および迷路障害]	1(0.03)	[腎および尿路障害]	1(0.03)
突発難聴	1(0.03)	慢性腎不全	1(0.03)
[胃腸障害]	40(1.23)	[一般・全身障害および投与部位の状態]	2(0.06)
腹部不快感	1(0.03)	突然死	1(0.03)
腹部膨満	1(0.03)	口渇	1(0.03)
腹痛	1(0.03)	[臨床検査]	3(0.09)
大腸炎	1(0.03)	肝酵素上昇	1(0.03)
便秘	2(0.06)	グリコヘモグロビン増加	1(0.03)
下痢	23(0.71)	体重減少	1(0.03)
腸炎	1(0.03)	[傷害、中毒および処置合併症]	2(0.06)
胃食道逆流性疾患	1(0.03)	転倒	1(0.03)
血便排泄	1(0.03)	脊椎骨折	1(0.03)

(再審査資料集計：2017年6月)

### 3) 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

#### ① 承認時までの試験

##### ■副作用発現状況

調査症例数	223
副作用発現症例数	36
副作用発現症例率(%)	16.1

##### ■種類別副作用発現頻度

副作用の種類	発現例数(%)	副作用の種類	発現例数(%)
[胃腸障害]	20(9.0)	[皮膚および皮下組織障害]	3(1.3)
下痢	10(4.5)	湿疹	2(0.9)
高ガストリン血症	5(2.2)	全身性痒痒症	1(0.4)
便秘	3(1.3)	[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(0.4)
悪心	1(0.4)	卵巣新生物	1(0.4)
十二指腸炎	1(0.4)	[臨床検査]	8(3.6)
[肝胆道系障害]	1(0.4)	血中カリウム増加	2(0.9)
肝機能異常	1(0.4)	単球数減少	2(0.9)
[眼障害]	1(0.4)	γ-GTP増加	1(0.4)
高眼圧症	1(0.4)	血小板数減少	1(0.4)
[血管障害]	1(0.4)	血中AL-P増加	1(0.4)
ほてり	1(0.4)	血中尿素増加	1(0.4)
[吸収器、胸郭および縦隔障害]	1(0.4)	好酸球数増加	1(0.4)
呼吸困難	1(0.4)	好中球数減少	1(0.4)
[耳および迷路障害]	1(0.4)		
耳鳴	1(0.4)		
[神経系障害]	2(0.9)		
傾眠	1(0.4)		
嗅覚錯誤	1(0.4)		

承認時集計：2010年8月

② 製造販売後調査

■副作用発現状況

調査症例数	3,302
副作用等の発現症例数	34
副作用等の発現症例率(%)	1.03

■種類別副作用発現頻度

副作用等の種類	発現例数(%)	副作用等の種類	発現例数(%)
[感染症および寄生虫症]	1(0.03)	下痢	8(0.24)
気管支炎	1(0.03)	腸炎	1(0.03)
[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(0.03)	悪心	1(0.03)
結腸癌	1(0.03)	口腔粘膜水疱形成	1(0.03)
[精神障害]	1(0.03)	口内炎	1(0.03)
うつ病	1(0.03)	顕微鏡的大腸炎	1(0.03)
[神経系障害]	1(0.03)	軟便	2(0.06)
頸髄神経根障害	1(0.03)	[皮膚および皮下組織障害]	4(0.12)
[心臓障害]	1(0.03)	湿疹	1(0.03)
心房細動	1(0.03)	多汗症	1(0.03)
心不全	1(0.03)	発疹	1(0.03)
心筋虚血	1(0.03)	全身紅斑	1(0.03)
[胃腸障害]	22(0.67)	[筋骨格系および結合組織障害]	2(0.06)
腹部不快感	4(0.12)	骨粗鬆症	2(0.06)
上腹部痛	1(0.03)	[一般・全身障害および投与部位の状態]	3(0.09)
大腸炎	1(0.03)	異常感	1(0.03)
便秘	2(0.06)	口渇	2(0.06)

(再審査資料集計：2017年6月)



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

① 国内で行われた試験及び製造販売後調査

■副作用発現状況

	承認時までの調査	製造販売後調査	合計
調査症例数	430	3,491	3,921
副作用発現症例数	217	318	535
副作用発現症例率(%)	50.5	9.1	13.6

■種類別副作用発現頻度

副作用の種類	発現例数(%)			副作用の種類	発現例数(%)		
	承認時までの調査	製造販売後調査	合計		承認時までの調査	製造販売後調査	合計
[感染症及び寄生虫症]	1(0.23)	1(0.03)	2(0.05)	腹部膨満	2(0.47)	2(0.06)	4(0.10)
白癬	1(0.23)	0	1(0.03)	腹痛	1(0.23)	6(0.17)	7(0.18)
咽頭炎	0	1(0.03)	1(0.03)	下腹部痛	1(0.23)	2(0.06)	3(0.08)
[血液及びリンパ系障害]	0	2(0.06)	2(0.05)	上腹部痛	0	3(0.09)	3(0.08)
好酸球増加症	0	1(0.03)	1(0.03)	季肋部痛	1(0.23)	0	1(0.03)
好中球減少症	0	1(0.03)	1(0.03)	腸雑音異常	1(0.23)	0	1(0.03)
[代謝及び栄養障害]	1(0.23)	3(0.09)	4(0.10)	消化不良	2(0.47)	6(0.17)	8(0.20)
食欲不振	1(0.23)	2(0.06)	3(0.08)	おくび	0	1(0.03)	1(0.03)
食欲減退	0	1(0.03)	1(0.03)	鼓腸	2(0.47)	0	2(0.05)
[精神障害]	2(0.47)	0	2(0.05)	軟便	59(13.72)	74(2.12)	133(3.39)
うつ病	1(0.23)	0	1(0.03)	悪心	1(0.23)	4(0.11)	5(0.13)
不眠症	1(0.23)	0	1(0.03)	レッチング	1(0.23)	0	1(0.03)
[神経系障害]	20(4.65)	55(1.58)	75(1.91)	胃不快感	0	1(0.03)	1(0.03)
頭痛	2(0.47)	0	2(0.05)	水様便	1(0.23)	2(0.06)	3(0.08)
浮動性めまい	1(0.23)	1(0.03)	2(0.05)	嘔吐	2(0.47)	2(0.06)	4(0.10)
味覚異常	15(3.49)	53(1.52)	68(1.73)	びらん性胃炎	1(0.23)	0	1(0.03)
味覚減退	0	1(0.03)	1(0.03)	びらん性十二指腸炎	2(0.47)	0	2(0.05)
傾眠	2(0.47)	2(0.06)	4(0.10)	アフタ性口内炎	1(0.23)	1(0.03)	2(0.05)
[眼障害]	1(0.23)	0	1(0.03)	口唇炎	2(0.47)	0	2(0.05)
アレルギー性結膜炎	1(0.23)	0	1(0.03)	口腔内不快感	0	4(0.11)	4(0.10)
[心臓障害]	0	1(0.03)	1(0.03)	口内炎	1(0.23)	11(0.32)	12(0.31)
動悸	0	1(0.03)	1(0.03)	口の感覚鈍麻	1(0.23)	1(0.03)	2(0.05)
[血管障害]	0	2(0.06)	2(0.05)	舌炎	0	3(0.09)	3(0.08)
潮紅	0	2(0.06)	2(0.05)	舌痛	1(0.23)	1(0.03)	2(0.05)
[呼吸器、胸郭及び縦隔障害]	1(0.23)	2(0.06)	3(0.08)	舌障害	1(0.23)	0	1(0.03)
咽喉頭疼痛	1(0.23)	2(0.06)	3(0.08)	[肝胆道系障害]	0	1(0.03)	1(0.03)
[胃腸障害]	112(26.05)	232(6.65)	344(8.77)	肝機能異常	0	1(0.03)	1(0.03)
腸炎	1(0.23)	0	1(0.03)	[皮膚及び皮下組織障害]	18(4.19)	35(1.00)	53(1.35)
出血性腸炎	0	1(0.03)	1(0.03)	顔面浮腫	0	1(0.03)	1(0.03)
食道炎	1(0.23)	1(0.03)	2(0.05)	蕁麻疹	2(0.47)	4(0.11)	6(0.15)
逆流性食道炎	2(0.47)	5(0.14)	7(0.18)	全身性蕁麻疹	1(0.23)	0	1(0.03)
便秘	4(0.93)	2(0.06)	6(0.15)	薬剤性皮膚炎	1(0.23)	7(0.20)	8(0.20)
下痢	38(8.84)	123(3.52)	161(4.11)	湿疹	1(0.23)	2(0.06)	3(0.08)
腹部不快感	1(0.23)	0	1(0.03)	発赤	1(0.23)	0	1(0.03)

副作用の種類	発現例数 (%)			副作用の種類	発現例数 (%)		
	承認時までの調査	製造販売後調査	合計		承認時までの調査	製造販売後調査	合計
痒痒症	3 (0.70)	5 (0.14)	8 (0.20)	好中球数減少	5 (1.16)	0	5 (0.13)
発疹	9 (2.09)	15 (0.43)	24 (0.61)	好中球数増加	4 (0.93)	1 (0.03)	5 (0.13)
全身性皮疹	0	2 (0.06)	2 (0.05)	血小板数減少	2 (0.47)	1 (0.03)	3 (0.08)
全身紅班	0	2 (0.06)	2 (0.05)	赤血球数減少	3 (0.70)	0	3 (0.08)
全身性痒痒症	0	1 (0.03)	1 (0.03)	白血球数減少	13 (3.20)	4 (0.11)	17 (0.43)
[筋骨格系及び結合組織障害]	2 (0.47)	0	2 (0.05)	白血球数増加	8 (1.86)	2 (0.06)	10 (0.26)
四肢不快感	2 (0.47)	0	2 (0.05)	血小板数増加	3 (0.70)	0	3 (0.08)
[腎及び尿路障害]	1 (0.23)	0	1 (0.03)	ALT (GPT) 増加	21 (4.88)	17 (0.49)	38 (0.97)
蛋白尿	1 (0.23)	0	1 (0.03)	AST (GOT) 増加	21 (4.88)	11 (0.32)	32 (0.82)
[生殖系及び乳房障害]	0	1 (0.03)	1 (0.03)	血中ビリルビン増加	8 (1.86)	1 (0.03)	9 (0.23)
乳房痛	0	1 (0.03)	1 (0.03)	γ-GTP増加	12 (2.79)	10 (0.29)	22 (0.56)
[全身障害及び投与局所様態]	5 (1.16)	4 (0.11)	9 (0.23)	血中コレステロール減少	5 (1.16)	0	5 (0.13)
熱感	0	1 (0.03)	1 (0.03)	血中コレステロール増加	9 (2.09)	0	9 (0.23)
悪寒	1 (0.23)	0	1 (0.03)	血中トリグリセリド増加	16 (3.72)	0	16 (0.41)
倦怠感	1 (0.23)	2 (0.06)	3 (0.08)	血中尿酸増加	6 (1.40)	0	6 (0.15)
末梢性浮腫	0	1 (0.03)	1 (0.03)	アルブミン/グロブリン比異常	1 (0.23)	0	1 (0.03)
口渇	3 (0.70)	0	3 (0.08)	血中アルブミン減少	1 (0.23)	0	1 (0.03)
[臨床検査]	112 (26.05)	30 (0.86)	142 (3.62)	総蛋白減少	3 (0.70)	0	3 (0.08)
血中LDH増加	13 (3.02)	4 (0.11)	17 (0.43)	血中クレアチニン減少	1 (0.23)	0	1 (0.03)
血中ALP増加	8 (1.86)	3 (0.09)	11 (0.28)	BUN増加	3 (0.70)	1 (0.03)	4 (0.10)
好塩基球数増加	3 (0.70)	0	3 (0.08)	尿中ブドウ糖陽性	8 (1.86)	0	8 (0.20)
好酸球数増加	18 (4.19)	0	18 (0.46)	尿中血陽性	1 (0.23)	0	1 (0.03)
ヘマトクリット減少	2 (0.47)	0	2 (0.05)	尿中蛋白陽性	15 (3.49)	0	15 (0.38)
ヘモグロビン減少	4 (0.93)	1 (0.03)	5 (0.13)	血中カリウム減少	2 (0.47)	0	2 (0.05)
リンパ球数減少	6 (1.40)	0	6 (0.15)	血中カリウム増加	1 (0.23)	0	1 (0.03)
リンパ球数増加	5 (1.16)	0	5 (0.13)	血中ナトリウム減少	1 (0.23)	0	1 (0.03)
単球数増加	3 (0.70)	0	3 (0.08)	体重減少	1 (0.23)	0	1 (0.03)

承認時集計：2000年9月  
再審査資料集計：2008年3月

②外国でおこなわれた試験

■ヘリコバクター・ピロリの除菌療法の外国臨床試験における副作用発現状況

		LAC*			LAM**	合計(参考)			LAC*			LAM**	合計(参考)	
		米国 <sup>(注1)</sup>	英国 <sup>(注2)</sup>	合計(参考)	英国 <sup>(注3)</sup>				米国 <sup>(注1)</sup>	英国 <sup>(注2)</sup>	合計(参考)	英国 <sup>(注3)</sup>		
症 例 数		422	126	548	132	680	症 例 数		422	126	548	132	680	
副作用発現例数 (%)		131 (31.0)	48 (38.1)	179 (32.7)	60 (45.5)	239 (35.1)	副作用発現例数 (%)		131 (31.0)	48 (38.1)	179 (32.7)	60 (45.5)	239 (35.1)	
器官別分類	副作用の種類	副作用の種類別発現例数 (%)					器官別分類	副作用の種類	副作用の種類別発現例数 (%)					
皮膚・皮膚付 属器障害	皮膚乾燥	1(0.2)	0	1(0.2)	0	1(0.1)	消化管障害	腹部痙直	0	1(0.8)	1(0.2)	0	1(0.1)	
	斑状丘疹性皮疹	1(0.2)	0	1(0.2)	0	1(0.1)		下腹部異和感	0	1(0.8)	1(0.2)	0	1(0.1)	
	小水疱水疱性皮疹	1(0.2)	0	1(0.2)	0	1(0.1)		鼓腸放屁	1(0.2)	0	1(0.2)	1(0.8)	2(0.3)	
	掻痒(症)	2(0.5)	0	2(0.4)	1(0.8)	3(0.4)		おくび	1(0.2)	0	1(0.2)	0	1(0.1)	
	発 疹	3(0.7)	1(0.8)	4(0.7)	5(3.8)	9(1.3)		肛門疼痛	0	1(0.8)	1(0.2)	0	1(0.1)	
	顔面皮疹	0	1(0.8)	1(0.2)	0	1(0.1)		口内乾燥	3(0.7)	0	3(0.5)	2(1.5)	5(0.7)	
	蕁麻疹	1(0.2)	0	1(0.2)	0	1(0.1)		口唇乾燥	0	0	0	1(0.8)	1(0.1)	
	湿 疹	0	0	0	1(0.8)	1(0.1)		咽頭乾燥	0	1(0.8)	1(0.2)	0	1(0.1)	
	皮膚疾患	1(0.2)	0	1(0.2)	0	1(0.1)		口内炎	6(1.4)	0	6(1.1)	3(2.3)	9(1.3)	
筋・骨格系障害	非炎症性関節腫脹	0	1(0.8)	1(0.2)	0	1(0.1)		口唇炎	1(0.2)	0	1(0.2)	0	1(0.1)	
	筋(肉)痛	1(0.2)	0	1(0.2)	0	1(0.1)		舌 炎	4(0.9)	1(0.8)	5(0.9)	1(0.8)	6(0.9)	
中枢・末梢神経 系障害	口内しびれ(感)	0	1(0.8)	1(0.2)	0	1(0.1)		舌 痛	0	1(0.8)	1(0.2)	0	1(0.1)	
	めまい	7(1.7)	2(1.6)	9(1.6)	2(1.5)	11(1.6)		舌変色	3(0.7)	0	3(0.5)	1(0.8)	4(0.6)	
	頭 痛	11(2.6)	4(3.2)	15(2.7)	9(6.8)	24(3.5)		舌疾患	1(0.2)	0	1(0.2)	0	1(0.1)	
視覚障害	弱 視	1(0.2)	0	1(0.2)	0	1(0.1)		肝臓・胆管系 障害	AST(GOT)上昇	0	1(0.8)	1(0.2)	12(9.1)	13(1.9)
その他の特殊 感覚障害	味覚倒錯	51(12.1)	2(1.6)	53(9.7)	6(4.5)	59(8.7)			ALT(GPT)上昇	0	1(0.8)	1(0.2)	12(9.1)	13(1.9)
	味覚喪失	1(0.2)	0	1(0.2)	0	1(0.1)			γ-GTP上昇	0	1(0.8)	1(0.2)	1(0.8)	2(0.3)
精神障害	不 安	1(0.2)	0	1(0.2)	0	1(0.1)	肝機能異常		0	0	0	2(1.5)	2(0.3)	
	錯 乱	2(0.5)	0	2(0.4)	0	2(0.3)	代謝・栄養障害	血清総蛋白上昇	0	1(0.8)	1(0.2)	0	1(0.1)	
	不眠(症)	2(0.5)	0	2(0.4)	0	2(0.3)	心・血管障害 (一般)	低血圧	1(0.2)	0	1(0.2)	0	1(0.1)	
	神経過敏(症)	1(0.2)	0	1(0.2)	0	1(0.1)	呼吸器系障害	触 診***	0	1(0.8)	1(0.2)	0	1(0.1)	
	傾 眠	2(0.5)	0	2(0.4)	2(1.5)	4(0.6)	咽頭炎	2(0.5)	0	2(0.4)	1(0.8)	3(0.4)		
消化管障害	変色便	2(0.5)	0	2(0.4)	0	2(0.3)	咽頭痛	0	2(1.6)	2(0.4)	1(0.8)	3(0.4)		
	食欲不振	4(0.9)	1(0.8)	5(0.9)	0	5(0.7)	白血球網内系障害	好酸球増多(症)	0	1(0.8)	1(0.2)	0	1(0.1)	
	下 痢	51(12.1)	24(19.0)	75(13.7)	15(11.4)	90(13.2)	泌尿器系障害	BUN上昇	0	0	0	1(0.8)	1(0.1)	
	排便回数増加	0	4(3.2)	4(0.7)	4(3.0)	8(1.2)	女性生殖(器)障害	膣 炎	5(1.2)	0	5(0.9)	0	5(0.7)	
	便 秘	0	3(2.4)	3(0.5)	0	3(0.4)	男性生殖(器)障害	インポテンス	1(0.2)	0	1(0.2)	0	1(0.1)	
	直腸障害	3(0.7)	0	3(0.5)	0	3(0.4)	一般的全身 障害	脱力(感)	1(0.2)	0	1(0.2)	0	1(0.1)	
	痔 核	0	0	0	1(0.8)	1(0.1)		下肢痛	0	0	0	1(0.8)	1(0.1)	
	下 血	1(0.2)	0	1(0.2)	0	1(0.1)		胸 痛	0	0	0	1(0.8)	1(0.1)	
	嘔 気	9(2.1)	3(2.4)	12(2.2)	2(1.5)	14(2.1)		倦怠(感)	1(0.2)	0	1(0.2)	0	1(0.1)	
	嘔 吐	3(0.7)	1(0.8)	4(0.7)	3(2.3)	7(1.0)		疲 労	0	1(0.8)	1(0.2)	3(2.3)	4(0.6)	
	腹 痛	5(1.2)	0	5(0.9)	2(1.5)	7(1.0)		かぜ症候群	0	2(1.6)	2(0.4)	0	2(0.3)	
	胃 痛	0	4(3.2)	4(0.7)	1(0.8)	5(0.7)	口腔カンジダ症	2(0.5)	0	2(0.4)	3(2.3)	5(0.7)		
	胃不快感	0	1(0.8)	1(0.2)	0	1(0.1)	抵抗機構障害	腔モニリア症	5(1.2)	1(0.8)	6(1.1)	0	6(0.9)	

承認時集計：2007年8月

注1) 米国で行われた4つの臨床試験における各薬剤の1日用量は、ランソプラゾール30mg・2回、アモキシシリン水和物1,000mg(力価)・2回、クラリスロマイシン500mg(力価)・2回を14日間又は10日間

注2) 英国で行われた1つの臨床試験における各薬剤の1日用量は、ランソプラゾール30mg・2回、アモキシシリン水和物1,000mg(力価)・2回、クラリスロマイシン250mg(力価)・2回を7日間

注3) 英国で行われた1つの臨床試験における各薬剤の1日用量は、ランソプラゾール30mg・2回、アモキシシリン水和物1,000mg(力価)・2回、メトロニダゾール400mg・2回を7日間

\*：ランソプラゾール(L)、アモキシシリン水和物(A)、クラリスロマイシン(C)の3剤投与

\*\*：ランソプラゾール(L)、アモキシシリン水和物(A)、メトロニダゾール(M)の3剤投与

\*\*\*：英国の規制当局に対して提出した資料には“palpations”と記載されており、それを直訳すると“触診”となる。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

---

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

#### 〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉

ランソ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、<sup>13</sup>C-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、<sup>13</sup>C-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。

## 10. 過量投与

---

設定されていない

## 11. 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。

#### 14.1.2 本剤は舌の上に乗せて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。(OD錠のみ)

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 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のうえ投与すること。

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中高齢者、肥満者、裂孔ヘルニア所見あり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ことが臨床試験により示されている。[7.2 参照]

##### 〈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〉

15.1.6 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リスクは、ヘリコバクター・ピロリ感染陽性及び加齢により高まる可能性のあることが臨床試験により示唆されている。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットに52週間強制経口投与した試験で、50mg/kg/日群（臨床用量の約100倍）において1例に良性の精巣間細胞腫が認められている。<sup>110)</sup> さらに、24ヵ月間強制経口投与した試験で、15mg/kg/日以上群において良性の精巣間細胞腫の発生増加が、また、5mg/kg/日以上群において胃のカルチノイド腫瘍が認められており、加えて、雌ラットの15mg/kg/日以上及び雄ラットの50mg/kg/日以上群において網膜萎縮の発生頻度の増加が認められている。

精巣間細胞腫及び網膜萎縮については、マウスのがん原性試験、イヌ、サル毒性試験では認められず、ラットに特有な変化と考えられる。

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

## 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) ランソプラゾールの一般薬理作用

ランソプラゾールの一般薬理作用を各種動物を用いて検討した。

##### 1) 一般症状、中枢及び体性神経系に対する作用

マウス (1,000mg/kg、経口投与) で軽度な全身の筋緊張の低下、マウス (30～300mg/kg、経口投与) で自発運動量の減少、ペントバルビタールの1時間前処置でマウス (30～300mg/kg、経口投与) 及びラット (100mg/kg、経口投与) で睡眠時間の延長、24時間前処置でマウス (300mg/kg、経口投与) で睡眠時間の短縮がみられた。

ペントバルビタール睡眠時間に対する作用のうち、睡眠時間の増強作用は肝臓の薬物代謝酵素阻害、睡眠時間の短縮作用は薬物代謝酵素誘導によるもので、中枢及び体性神経系に対しては特定の作用を有していないものと考えられた。<sup>107)</sup>

##### 2) 循環器系、自律神経系、腎機能及び消化器系に対する作用

モルモット摘出心房標本に対して、高用量 ( $10^{-4}$ mol/L) で左心房の収縮力の軽度な増加と右心房の自然拍動数の軽度な減少及び摘出平滑筋に対して、高用量 ( $10^{-4}$ mol/L) で軽度な抑制作用がみられたが、その他は明らかな作用を示さなかった。<sup>107)</sup>

##### 3) ホルモンに対する作用

ラット (150mg/kg/日、4週間経口投与) で、血清及び精巢中テストステロンの低値、血清及び下垂体中 LH の高値が認められた。この血清テストステロンの低値は、50～500mg/kg/日を1又は2週間経口投与したラットにおける hCG 負荷試験でも認められた。また、*in vitro* において 3.2µg/mL 以上の濃度で精巢間細胞のテストステロン生合成抑制作用を示した。抗アンドロジェン及びエストロジェン作用は認められなかった。

(承認時資料：1992年10月)



2) ランソプラゾール、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  
 マウスにおけるランソプラゾール/アモキシシリン水和物 (AMPC)/クラリスロマイシン (CAM) [50/500/200mg/kg] の併用経口投与では、嘔みつき反応の軽度な抑制以外に明らかな作用はみられなかった。

麻酔イヌにおけるランソプラゾール/AMPC/CAM [100/500/25mg/kg] の併用十二指腸内投与では、投与直後から一過性に心拍数、血圧、左心室収縮期圧及び左心室 dP/dt max の軽度増加並びに心電図 QT 間隔の軽度短縮がみられたが、いずれも 60 分以内に回復した。また、投与終了後 60 及び 90 分に軽度な血圧低下が観察されたが、その他のパラメータについてはいずれの群においても明らかな作用はみられなかった。

(承認時資料：2000 年 9 月)

(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) ランソプラゾールの単回投与毒性試験

(LD<sub>50</sub>, mg/kg)<sup>108)</sup>

動物種 投与経路	マウス		ラット	
	♂	♀	♂	♀
経口	>5,000	>5,000	>5,000	>5,000

2) ランソプラゾール、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン併用時の単回投与毒性試験

ラットにランソプラゾール/アモキシシリン水和物 (AMPC)/クラリスロマイシン (CAM) [2,000/2,000/1,000 あるいは 2,000mg/kg] を単回併用経口投与した結果、いずれも AMPC あるいは CAM に起因すると考えられる変化のみがみられた。

イヌにランソプラゾール/AMPC/CAM [2,000/500/500mg/kg] を単回併用経口投与した結果、ランソプラゾール、AMPC あるいは CAM に起因すると考えられる変化のみがみられた。また、併用投与により新たに重篤な変化がみられなかったことから、併用投与により急性毒性が増悪することはないと判断された。

(LD<sub>50</sub>, mg/kg)

動物種 投与経路	ラット	イヌ
	♂、♀	♂、♀
経口	ランソプラゾール/AMPC/CAM >2,000/2,000/2,000	ランソプラゾール/AMPC/CAM >2,000/500/500

(承認時資料：2000 年 9 月)

## (2) 反復投与毒性試験

### 1) ランソプラゾールの反復投与毒性試験

動物種	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg/日)	無影響量(mg/kg/日)
ラット	4週間*	経口	15、50、150	15
	13週間 <sup>109)</sup>	経口	5、15、50	15
	13週間*	経口	50 (回復性試験)	
	26週間*	経口	2、10、50	2
	52週間 <sup>110)</sup>	経口	1.5、5、15、50	1.5
イヌ	4週間*	経口	30、100、300	30
	13週間 <sup>111)</sup>	経口	5、15、50	5
	26週間*	経口	2、10、50	10
	52週間 <sup>112)</sup>	経口	1.5、5、15、50	5

#### ①胃への影響

ラットでは、4及び13週試験で壁細胞の空胞化又は肥大並びに主細胞分泌顆粒の好酸性増加がみられ、13、26及び52週試験においてはさらに主細胞の肥大及び壊死並びに好銀性細胞の増加が認められている。これらの変化は休薬によって消失する回復性の変化であることが13週間投与回復性試験で確認されている。26及び52週試験では、上記所見に加えて胃低腺腔の拡張と扁平上皮の増生が認められている。イヌでは、4週試験より壁細胞の空胞化が、さらに4及び13週試験においては壁細胞の壊死が認められている。

以上の諸変化は、本薬の薬理作用に由来したものであると考えられる。即ち、壁細胞の空胞化は、本薬が壁細胞からの酸分泌を著しく抑制することから壁細胞の受容体に絶えず分泌刺激が加わり、壁細胞が刺激状態に保たれることにより分泌細管が拡張したものと考えられる。好銀性細胞の増加は、ECL細胞の増加と考えられ、これは、本薬の持続的酸分泌抑制による高ガストリン血症に基づく変化と考えられる。

#### ②血中ガストリンへの影響

ラット及びイヌの13週試験でガストリンの高値や胃粘膜に肥厚が認められている。ラットの13週間投与回復性試験でもガストリンの高値、ガストリン産生細胞の肥大及び好銀性細胞の増加がみられているが、いずれの変化も休薬で回復している。

#### ③末梢血及び骨髄への影響

末梢血の検査では、ラットの4、26及び52週試験、イヌの4、26及び52週試験において貧血が、イヌの4、26及び52週試験で白血球数の増加が認められている。骨髄では、イヌの4週試験で赤芽球系細胞数の減少と骨髄球系細胞数の増加が認められている。



#### ④肝臓への影響

ラットでは、4週試験及び13週間投与回復性試験で、肝重量の増加が、これら両試験及び13週試験で、肝細胞の肥大や滑面小胞体の軽度増生が認められているが、いずれの変化も休薬で消失している。

イヌでは、4及び13週試験で滑面小胞体の増生が認められ、13週試験では他にALT (GPT) の高値が認められている。

#### ⑤その他の影響

ラットの4及び52週試験で体重増加の抑制、ラットの52週試験で摂餌量の増加が、また、イヌの4週試験の1例で自発運動の減少、体重・摂餌量の減少が、さらにイヌの13週試験で唾液分泌亢進、下痢、摂餌量の減少が認められている。

ラットの4、13、26及び52週試験で、ストレスに関連した変化と考えられる胸腺重量の減少と萎縮が認められている。13週間投与回復性試験でも同様の変化がみられているが、休薬4週間で回復している。

ラットの52週試験の50mg/kg/日群で精巣間細胞の過形成及び1例に良性の精巣間細胞腫が認められている。

(\* : 承認時資料 : 1992年10月)

## 2) ランソプラゾール、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン併用時の反復投与毒性試験

ラットにランソプラゾール 50mg/kg/日、アモキシシリン水和物 (AMPC) 500mg/kg/日及びクラリスロマイシン (CAM) 200mg/kg/日を、それぞれ単独あるいは3剤併用して4週間経口投与した結果、いずれの投与群においても死亡例は認められなかった。

併用により、一般症状観察では耳介の発赤、後肢の腫脹、軟便、腹部膨満、体重増加の抑制及び摂餌量の減少が、血液学的及び血液生化学的検査では網状赤血球数、アルブミン及びA/G比の低値が、肝薬物代謝酵素誘導検査ではアミノピリン-N-脱メチル化酵素活性及びアニリン水酸化酵素活性の高値が、剖検では胸腺の矮小化、盲腸内容物の暗調化、盲腸の膨満及び腺胃粘膜の赤色化が、器官重量測定では胸腺重量の低値、盲腸重量の高値あるいは高値傾向、肝臓重量の高値、心臓重量の低値あるいは低値傾向及び副腎重量の高値が、病理組織学的検査では胃に主細胞の肥大及び好酸性化が、肝臓に肝細胞の肥大及び胆管上皮の空胞化、肺に泡沫細胞の浸潤、重量低値を伴う脾髄外造血の消失及び胃粘膜のうっ血がみられた。

これらの変化はいずれもランソプラゾール、AMPC あるいは CAM に起因すると考えられる変化であり、併用投与により新たに重篤な変化はみられなかったことから、3剤併用投与により毒性が増悪することはないと考えられた。

イヌにランソプラゾール 100mg/kg/日、AMPC 500mg/kg/日及びCAM 25mg/kg/日を、それぞれ単独あるいは3剤併用して4週間経口投与した結果、いずれの投与群においても死亡例は認められなかった。併用により、一般症状観察では嘔吐、結晶尿、着色尿、下痢及び糞中検体様物が、病理組織学的検査では胃の壁細胞の空胞化及び壊死が、尿

検査では潜血が、血液生化学的検査ではトリグリセライドの高値がみられた。これらの変化はいずれもランソプラゾール、AMPCあるいはCAMに起因すると考えられる変化であり、併用投与により新たに重篤な変化はみられなかったことから、3剤併用投与により毒性が増悪することはないと考えられた。

(承認時資料：2000年9月)

### (3) 遺伝毒性試験

---

#### 1) ランソプラゾールの変異原性試験

*in vivo/in vitro* 不定期DNA合成試験、細菌による復帰変異試験、培養細胞による遺伝子突然変異試験、培養細胞による染色体異常試験及びマウス小核試験において変異原性は認められていない。

(承認時資料：1992年10月)

#### 2) ランソプラゾール、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン併用時の変異原性試験 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を併用経口投与したマウスの小核試験において、小核の増加は認められていない。

(承認時資料：2000年9月)

### (4) がん原性試験

---

マウスに15、75、150、300mg/kg/日、また、ラットに5、15、50mg/kg/日及び5、25、75、150mg/kg/日を各々24ヵ月間連日経口投与した試験では、ラットの15mg/kg/日以上群で、本薬による長期にわたる持続的なLH刺激の結果と考えられる良性の精巣間細胞腫の発生増加が、また、ラットの各群に、本薬の薬理作用に基づく持続的高ガストリン血症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ていない。

なお、雌ラットの15mg/kg/日以上及び雄ラットの50mg/kg/日以上の群で網膜萎縮の発生頻度の増加が認められたが、マウスのがん原性試験、イヌ、サルの毒性試験では認められず、ラットに特有な変化と考えられる。

(承認時資料：1992年10月)

## (5) 生殖発生毒性試験

### 1) ランソプラゾールの生殖発生毒性試験

	動物種	投与量 (mg/kg/日)	無影響量(mg/kg/日)	
			親動物	胎児・出生児
繁殖試験	ラット	5、15、50	15	>50
器官形成期投与試験	ラット	30、100、300	30	100
器官形成期投与試験	ウサギ	3、10、30	10	10
周産期及び授乳期投与試験	ラット	15、50、150	15	15

(投与経路は経口)

親動物では、ラット及びウサギとも各試験の中あるいは高用量群で体重の増加抑制、摂餌量の減少が認められている。ラットの繁殖試験では、全群に胃重量の増加がみられたが、これは本薬の薬理作用に基づく血中ガストリンの増加に起因する変化と考えられる。この他にはラットの器官形成期投与試験の300mg/kg/日群で肝重量の増加が、ラットの繁殖試験の50mg/kg/日群の雄、ラットの器官形成期投与試験の300mg/kg/日群並びにラットの周産期及び授乳期投与試験の50及び150mg/kg/日群で胸腺重量の減少が認められている。ウサギの器官形成期投与試験の30mg/kg/日群では15例中1例が妊娠13日に死亡している。

胚及び胎児の観察では、ラットの器官形成期投与試験の300mg/kg/日群で胎児体重の軽度な低下及び頸肋の軽度な増加が、また、ウサギの器官形成期投与試験の30mg/kg/日群で胎児死亡の軽度な増加が認められている。これらの変化は、母動物における体重の増加抑制、摂餌量の減少などに起因した二次的な変化と考えられる。出生児の観察では、ラットの器官形成期投与試験の300mg/kg/日群で頸肋の軽度増加が認められているが、これは母動物に対する影響に基づく二次的な変化と考えられる。ラットの周産期及び授乳期投与試験では、150mg/kg/日群で哺育期間中の生存率の軽度な低下、及び50mg/kg/日以上群で哺育中期から離乳時までの児の体重増加抑制が認められている。親動物、胚及び胎児、出生児とも、各試験のいずれにおいても上記以外には特記すべき変化は認められていない。<sup>113)</sup>

### 2) ランソプラゾール、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン併用時の生殖発生毒性試験

器官形成期(妊娠6日～17日)のラットにランソプラゾール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、それぞれ単独あるいは3剤併用して経口投与した結果、いずれの投与群においても母動物に死亡例は認められなかった。併用により、一般症状観察では糞便量の減少、軟便、投薬期間前半に体重増加の抑制及び投薬期間を通じた摂餌量の低値がみられた。剖検では抗生物質の大量投与に起因したと考えられる盲腸膨満が、器官重量では盲腸重量の高値、胸腺及びカーカス重量の低値がみられた。しかし、黄体数及び着床数に投薬の影響はみられなかった。

胎児及び胎盤観察では、胎児体重の低値がみられたが、胚・胎児死亡率、生存胎児数、性比、胎盤・羊水及び胎児の外形に投薬の影響は認められなかった。内臓観察あるいは骨格観察においても、投薬の影響と考えられる異常あるいは変異は認められなかった。

以上の結果、3剤を併用投与すると、投薬の影響は増強されるが、胎児に対して致死作用あるいは催奇形作用は示さないと考えられた。

(承認時資料：2000年9月)

(6) 局所刺激性試験

---

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

---

抗原性試験

マウス及びモルモットを用いた試験では抗原性は認められていない。<sup>114)</sup>

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

### 2. 有効期間

◇タケプロンカプセル

有効期間：42 ヶ月

◇タケプロン OD 錠

有効期間：3 年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

該当しない

### 5. 患者向け資材

・くすりのしおり：有り

・患者向け指導箋：有り

〈表面〉

ピロリ菌 除菌療法に際し  
タケプロンを服用する患者さんへ

監修：仮成病院 副院長 高橋 信一 先生

ピロリ菌の除菌療法は、2種類の「抗菌薬」と1種類の「胃酸の分泌を抑える薬」の合計3剤を、1日2回、7日間飲む治療法です。  
7日間薬を飲んだ後、4週間以上経過してから、ピロリ菌を除菌できたかどうかの検査を行います。この検査でピロリ菌が残っていないければ、除菌成功です。  
除菌が不成功の場合は、二次除菌療法<sup>\*</sup>が認められています。二次除菌では抗菌薬を変更して再び除菌療法を行います。  
\* ピロリ菌が除菌できなかった場合に、2種類の抗菌薬のうち1つを初回とは別の薬に変えて、再び除菌療法を行うことです。

除菌療法のための薬は、1日2回(朝・夕)7日間続けて服用してください。  
主治医の指示どおりに正しく飲み続けることが重要です。  
除菌療法中の注意点についてはウラ書をご覧ください。

除菌療法のために飲む薬の名前

抗菌薬の名前	抗菌薬の名前
タケプロン 30mg	
1回 1錠/カプセル	1回 錠/カプセル

除菌判定の来院予定日

月 日( )

薬を飲んだら○を記入しましょう。

	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目
月 日	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
朝	○	○	○	○	○	○	○
夕	○	○	○	○	○	○	○

〈裏面〉

除菌療法中の注意点

- これらの薬を飲むと下痢などの消化器症状、味覚異常または発疹を起こすことがあります。症状に応じて次のようにしてください。
- 1) 軟便、軽い下痢などの消化器症状や味覚異常が起きた場合  
自分の判断で薬の飲む量や回数を減らしたりせずに、残りの薬を最後まで(7日間)飲み続けてください。  
ただし、症状がひどくなった場合は、主治医または薬剤師に相談してください。
- 2) 発熱や腰痛を伴う下痢、下痢に粘液や血液が混ざっている場合、または発疹の場合  
直ちに薬を飲むことを中止し、主治医または薬剤師に連絡してください。
- その他、気になる症状がある場合は主治医または薬剤師に相談してください。
- 二次除菌療法の間は、アルコールの摂取(飲酒)を避けてください。  
\* 二次除菌療法についてはオモ子面の説明をご参照ください。
- 飲み忘れた場合は、気が付いたときに1回分を飲んでください。  
ただし、次の服用時間が5時間以内の場合は飲みないで置き、次に飲む時間から飲んでください。絶対に2回分を一度に飲んではいけません。

ペニシリンアレルギーのあるかたは主治医または薬剤師に相談してください。

医療機関名

武田薬品工業株式会社

TKP-P02A-TFP

※改訂されることがあります。最新の内容は弊社ウェブサイト (<https://www.med.takeda-teva.com>) をご参照ください。

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：各種後発医薬品

同効薬：オメプラゾール、ラベプラゾールナトリウム 等

7. 国際誕生年月日

1990年12月31日（フランス）

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

販売名	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
タケプロンカプセル 15	1992年10月2日	20400AMZ01104	1992年11月27日	1992年12月2日
タケプロンカプセル 30		20400AMZ01105		
タケプロン OD 錠 15	2002年3月11日	21400AMZ00223	2002年6月14日	2002年6月25日
タケプロン OD 錠 30		21400AMZ00224		

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

項目	追加・変更等年月日	内容
効能・効果、 用法・用量 追加	2000年9月22日 承認（カプセル 15、30のみ）	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 ----- 通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリンとして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。
用法・用量 追加 （下線部）	2000年12月12日 承認（全製剤共通）	○逆流性食道炎の場合 通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mg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。 <u>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15mgを1日1回経口投与するが、効果不十分の場合は、1日1回30mgを経口投与することができる。</u>
効能・効果、 用法・用量 追加	2006年6月15日 承認（カプセル 15、OD錠15のみ）	非びらん性胃食道逆流症 ----- 通常、成人にはランソプラゾールとして1回15mg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。

項目	追加・変更等年月日	内容
用法・用量 追加 (下線部)	2007年8月23日 承認(全製剤共通)	○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の場合 (略) <u>プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン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、成人にはランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリンとして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。</u>
効能・効果 追加	2010年6月18日 承認(全製剤共通)	胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
効能・効果、 用法・用量 追加	2010年7月23日 承認(カプセル15、OD錠15のみ)	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、成人にはランソプラゾールとして1回15mgを1日1回経口投与する。
効能・効果、 用法・用量 追加	2010年8月20日 承認(カプセル15、OD錠15のみ)	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、成人にはランソプラゾールとして1回15mgを1日1回経口投与する。
効能・効果 追加	2013年2月21日 承認(全製剤共通)	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

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日

2002年3月18日(胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群)

2008年3月24日(胃潰瘍又は十二指腸潰瘍における除菌の補助)

2008年6月17日(再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法)

内容：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

2017年6月29日(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)

2017年6月29日(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)

内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。



## 11. 再審査期間

---

- ◇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年（1998年10月1日満了）
- ◇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  
4年（2004年9月21日満了）
- ◇再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法の用法・用量  
4年（2004年12月11日満了）
- ◇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  
4年（2014年7月22日満了）
- ◇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」における再審査期間の残余期間（2014年7月22日満了）

## 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

---

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
タケプロンカプセル15	2329023M1020	2329023M1020	104531401	612320549
タケプロンカプセル30	2329023M2026	2329023M2026	104532101	612320550
タケプロンOD錠15	2329023F1020	2329023F1020	114962301	610462010
タケプロンOD錠30	2329023F2027	2329023F2027	114963001	610462011

## 14. 保険給付上の注意

---

該当しない



## XI. 文 献

### 1. 引用文献

---

- 1) Ono S, et al. : Gastrointest Endosc. 2008 ; **68** : 624-631 (PMID : 18534580)
- 2) Shiozawa E, et al. : J Gastroenterol Hepatol. 2009 ; **24** : 307-315 (PMID : 19032451)
- 3) 大瀬尚弘, 他 : 胃と腸. 2004 ; **39** : 277
- 4) Urakami Y, et al. : J Gastroenterol Hepatol. 2000 ; **15** : 1113-1119 (PMID : 11106089)
- 5) Nakamura T, et al. : J Gastroenterol. 2003 ; **38** : 921-929 (PMID : 14614598)
- 6) 加藤俊幸, 他 : 胃と腸. 2007 ; **42** : 1217
- 7) 小野裕之, 他 : 胃と腸. 2002 ; **37** : 521
- 8) 目良清美 : 癌の臨床. 2004 ; **50** : 565
- 9) 西崎 朗, 他 : 癌の臨床. 2004 ; **50** : 539
- 10) Hiyama T, et al. : Oncol Rep. 2001 ; **8** : 289-292 (PMID : 11182042)
- 11) Takenaka R, et al. : Helicobacter. 2004 ; **9** : 194-200 (PMID : 15165254)
- 12) Nakamura S, et al. : Cancer. 2005 ; **104** : 532-540 (PMID : 15937928)
- 13) Ohashi S, et al. : Scand J Gastroenterol. 2002 ; **37** : 279-286 (PMID : 11916189)
- 14) 加藤俊幸, 他 : 胃と腸. 1999 ; **34** : 1345
- 15) Terai S, et al. : Tohoku J Exp Med. 2008 ; **214** : 79-87 (PMID : 18212490)
- 16) 北台靖彦, 他 : 消化器科. 2004 ; **38** : 46
- 17) 炭田知宜, 他 : 消化器科. 2009 ; **48** : 33
- 18) 郷田憲一, 他 : Gastroenterol Endosc. 2003 ; **45** : 1881
- 19) Yeh HZ, et al. : J Gastroenterol Hepatol. 2003 ; **18** : 162-167 (PMID : 12542600)
- 20) Nobre-Leitão C, et al. : Am J Gastroenterol. 1998 ; **93** : 732-736 (PMID : 9625118)
- 21) Kim YS, et al. : J Gastroenterol. 2002 ; **37** : 17-22 (PMID : 11824795)
- 22) Lévy M, et al. : J Clin Oncol. 2005 ; **23** : 5061-5066 (PMID : 16051953)
- 23) Yi ZH, et al. : Chin J Dig Dis. 2006 ; **7** : 12-18 (PMID : 16412032)
- 24) Lee SK, et al. : World J Gastroenterol. 2004 ; **10** : 223-226 (PMID : 14716827)
- 25) Diz-Lois Palomares MT, et al. : Rev Esp Enferm Dig. 2002 ; **94** : 674-678 (PMID : 12690990)
- 26) Montalban C, et al. : Haematologica. 2001 ; **86** : 609-617 (PMID : 11418369)
- 27) Chen LT, et al. : J Natl Cancer Inst. 2005 ; **97** : 1345-1353 (PMID : 16174856)
- 28) Levy M, et al. : Am J Gastroenterol. 2002 ; **97** : 292-297 (PMID : 11866264)
- 29) Suzuki T, et al. : Am J Gastroenterol. 2005 ; **100** : 1265-1270 (PMID : 15929755)
- 30) Sato R, et al. : Arch Intern Med. 2004 ; **164** : 1904-1907 (PMID : 15451766)
- 31) Inaba T, et al. : Eur J Clin Invest. 2005 ; **35** : 214-219 (PMID : 15733077)
- 32) Asahi A, et al. : Haematologica. 2006 ; **91** : 1436-1437 (PMID : 16963398)
- 33) Kodama M, et al. : Helicobacter. 2007 ; **12** : 36-42 (PMID : 17241299)

- 34) Ando K, et al. : *Int J Hematol.* 2003 ; **77** : 239-244 (PMID : 12731666)
- 35) Fujimura K, et al. : *Int J Hematol.* 2005 ; **81** : 162-168 (PMID : 15765787)
- 36) Hashino S, et al. : *Int J Hematol.* 2003 ; **77** : 188-191 (PMID : 12627857)
- 37) Ishiyama M, et al. : *Int J Hematol.* 2006 ; **83** : 147-151 (PMID : 16513533)
- 38) Satake M, et al. : *J Gastroenterol Hepatol.* 2007 ; **22** : 2233-2237 (PMID : 17559384)
- 39) 野村昌作, 他 : *MHC.* 2007 ; **14** : 201
- 40) 稲垣直子, 他 : *臨床血液.* 2007 ; **48** : 1145
- 41) 末盛晋一郎, 他 : *川崎医会誌.* 2005 ; **31** : 243
- 42) Hino M, et al. : *Ann Hematol.* 2003 ; **82** : 30-32 (PMID : 12574961)
- 43) Kohda M, et al. : *Br J Haematol.* 2002 ; **118** : 584-588 (PMID : 12139750)
- 44) 加藤功大, 他 : *日本消化器病学会雑誌.* 2004 ; **101** : 1209
- 45) Ando T, et al. : *Helicobacter.* 2004 ; **9** : 443-452 (PMID : 15361084)
- 46) Nomura S, et al. : *Eur J Haematol.* 2004 ; **72** : 304-305 (PMID : 15089773)
- 47) 福山隆之, 他 : *消化器科.* 2005 ; **40** : 47
- 48) Rostami N, et al. : *Am J Hematol.* 2008 ; **83** : 376-381 (PMID : 18183613)
- 49) Stasi R, et al. : *Am J Med.* 2005 ; **118** : 414-419 (PMID : 15808140)
- 50) Jarque I, et al. : *Br J Haematol.* 2001 ; **115** : 1002-1003 (PMID : 11843840)
- 51) Scandellari R, et al. : *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2009 ; **20** : 108-113 (PMID : 19786938)
- 52) Fukase K, et al. : *Lancet.* 2008 ; **372** : 392-397 (PMID : 18675689)
- 53) Nakagawa S, et al. : *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 ; **24** (Suppl.4) : 214
- 54) Tashiro J, et al. : *Dig Endosc.* 2007 ; **19** : 167
- 55) Shiotani A, et al. : *Digestion.* 2008 ; **78** : 113-119 (PMID : 19023205)
- 56) Kamada T, et al. : *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 ; **21** : 1121-1126 (PMID : 15854174)
- 57) 早川 誠, 他 : *日本消化器内視鏡学会雑誌.* 2001 ; **43** (Suppl.2) : 1731
- 58) Uemura N, et al. : *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997 ; **6** : 639-642 (PMID : 9264278)
- 59) 立野政雄, 他 : *臨床医薬.* 1991 ; **7** : 51
- 60) 竹本忠良, 他 : *臨床成人病.* 1991 ; **21** : 769
- 61) 木村 健, 他 : *第4回日本ヘリコバクター学会学術集会抄録集.* 1998 ; 73
- 62) Schwartz H, et al. : *Am J Gastroenterol.* 1998 ; **93** : 584-590 (PMID : 9576452)
- 63) Fennerty MB, et al. : *Arch Intern Med.* 1998 ; **158** : 1651-1656 (PMID : 9701099)
- 64) Misiewicz JJ, et al. : *Gut.* 1997 ; **41** : 735-739 (PMID : 9462204)
- 65) Shimoyama T, et al. : *J Gastroenterol.* 2004 ; **39** : 927-930 (PMID : 15549444)
- 66) 横地 眞 : *Frontiers Gastroenterol.* 2004 ; **9** : 264
- 67) 竹本忠良, 他 : *臨床成人病.* 1991 ; **21** : 743
- 68) 竹本忠良, 他 : *臨床成人病.* 1991 ; **21** : 975

- 69) 竹本忠良, 他 : 臨床成人病. 1991 ; 21 : 995
- 70) 遠藤光夫, 他 : 臨床成人病. 1999 ; 29 : 805
- 71) 遠藤光夫, 他 : 臨床成人病. 1999 ; 29 : 959
- 72) Robinson M, et al. : Ann Intern Med. 1996 ; 124 : 859-867 (PMID : 8610914)
- 73) Sontag SJ, et al. : Am J Gastroenterol. 1996 ; 91 : 1758-1765 (PMID : 8792694)
- 74) Asaka M, et al. : Helicobacter. 2001 ; 6 : 254-261 (PMID : 11683930)
- 75) 竹本忠良, 他 : 臨床成人病. 1991 ; 21 : 327
- 76) 竹本忠良, 他 : 臨床成人病. 1991 ; 21 : 613
- 77) Nagaya H, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1989 ; 248 : 799-805 (PMID : 2537417)
- 78) Nagaya H, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1990 ; 252 : 1289-1295 (PMID : 2156997)
- 79) 長屋秀明, 他 : 日本臨牀. 1992 ; 50 : 26
- 80) 中尾雅文, 他 : Helicobacter Research. 1997 ; 1 : 49
- 81) Cederbrant G, et al. : J Antimicrob Chemother. 1994 ; 34 : 1025-1029 (PMID : 7730216)
- 82) Satoh H, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1989 ; 248 : 806-815 (PMID : 2537418)
- 83) Nagaya H, et al. : Jpn J Pharmacol. 1991 ; 55 : 425-436 (PMID : 1886288)
- 84) 多田正弘, 他 : 臨床成人病. 1991 ; 21 : 633
- 85) 杉山 貢, 他 : 消化器科. 1991 ; 14 : 183
- 86) 関口利和, 他 : Therapeutic Research. 1991 ; 12 : 191
- 87) Inatomi N, et al. : Jpn J Pharmacol. 1991 ; 55 : 437-451 (PMID : 1886289)
- 88) 小越和栄, 他 : 薬理と治療. 1991 ; 19 : 933
- 89) 三澤 正, 他 : Therapeutic Research. 1991 ; 12 : 175
- 90) 木平 健, 他 : 日本消化器病学会雑誌. 1988 ; 85 : 2693
- 91) Sekiguchi M, et al. : Acta Histochem Cytochem. 1992 ; 25 : 405
- 92) Hussein Z, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1993 ; 36 : 391-398 (PMID : 12959285)
- 93) Delhotal-Landes B, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1993 ; 45 : 367-371 (PMID : 8299672)
- 94) 山田 明, 他 : Therapeutic Reserch. 1996 ; 17 : 1423
- 95) Katsuki H, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1997 ; 52 : 391-396 (PMID : 9272410)
- 96) Delhotal-Landes B, et al. : Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1991 ; 3 : 315-320 (PMID : 1820900)
- 97) Hu YR, et al. : Acta Pharmacol Sin. 2004 ; 25 : 986-990 (PMID : 15301728)
- 98) 三輪 清, 他 : 薬理と治療. 1990 ; 18 : 3413
- 99) Endo H, et al. : J Antimicrob Chemother. 2001 ; 47 : 405-410 (PMID : 11266411)
- 100) Endo H, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2001 ; 45 : 3451-3455 (PMID : 11709323)
- 101) 小林卓郎, 他 : 薬理と治療. 1990 ; 18 : 3437
- 102) Pearce RE, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1996 ; 277 : 805-816 (PMID : 8627562)

- 103) 稲富信博, 他 : 薬理と治療. 1991 ; 19 : 477
- 104) 中尾俊之, 他 : 新薬と臨牀. 1995 ; 44 : 45
- 105) 藤村欣吾, 他 : 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業  
平成 16 年度 総括・分担研究報告書  
血液凝固異常症に関する調査研究 (班長 池田康夫) 2005 ; 16
- 106) Kokufu T, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1995 ; 48 : 391-395 (PMID : 8641328)
- 107) 鬼頭 剛, 他 : 薬理と治療. 1990 ; 18 : 3907
- 108) 神子田武, 他 : 薬理と治療. 1990 ; 18 (Suppl.10) : 2657
- 109) 阿部敏男, 他 : 薬理と治療. 1990 ; 18 (Suppl.10) : 2663
- 110) Atkinson JE, et al. : 薬理と治療. 1990 ; 18 (Suppl.10) : 2713
- 111) 阿部敏男, 他 : 薬理と治療. 1990 ; 18 (Suppl.10) : 2679
- 112) Atkinson JE, et al. : 薬理と治療. 1990 ; 18 (Suppl.10) : 2747
- 113) Schardein JL, et al. : 薬理と治療. 1990 ; 18 (Suppl.10) : 2773
- 114) 土井孝良, 他 : 薬理と治療. 1990 ; 18 (Suppl.10) : 2785
- 115) Watanabe H, et al. : J Int Med Res. 2003 ; 31 (5) : 362-369 (PMID : 14587302)
- 116) Kodama M, et al. : J Gastroenterol. 2012 ; 47 (4) : 394-403 (PMID : 22138891)
- 117) Sung JJ, et al. : Gastroenterology. 2000 ; 119 (1) : 7-14 (PMID : 10889149)
- 118) Mazzoleni LE, et al. : Dig Dis Sci. 2006 ; 51 (1) : 89-98 (PMID : 16416218)
- 119) Vakil N, et al. : Aliment Pharmacol Ther. 2006 ; 24 (1) : 55-63 (PMID : 16803603)
- 120) Koskenpato J, et al. : Scand J Gastroenterol. 2002 ; 37 (7) : 778-784 (PMID : 12190090)
- 121) Ercin CN, et al. : Anatol J Clin Investig. 2008 ; 2 (3) : 118
- 122) Milutinovic AS, et al. : Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003 ; 15 (7) : 755-766 (PMID : 12811306)
- 123) van der Schaar PJ, et al. : Dig Dis Sci. 2001 ; 46 (9) : 1833-1838 (PMID : 11575433)

## 2. その他の参考文献

---

該当しない

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

ランソプラゾールの経口剤は、米国、欧州各国で承認されている（2019年3月時点）。

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における「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、欧州の添付文書記載内容及びオーストラリアの分類とは異なる。

#### 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。動物試験（ラット）において胎児血漿中濃度は母動物の血漿中濃度より高いことが認められている。<sup>98)</sup> また、ウサギ（経口 30mg/kg/日）で胎児死亡率の増加が認められている。<sup>113)</sup> なお、ラットにランソプラゾール（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。

#### 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。動物試験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。<sup>98)</sup>

#### 米国の添付文書（2018年6月改訂）

##### 8.1 Pregnancy

##### Risk Summary

Available data from published observational studies overall do not indicate an association of adverse pregnancy outcomes with lansoprazole treatment (see Data).

In animal reproduction studies, oral administration of lansoprazole to rats during organogenesis through lactation at 6.4 times the maximum recommended human dose produced reductions in the offspring in femur weight, femur length, crown-rump length and growth plate thickness (males only) on postnatal Day 21 (see Data). These effects were associated with reduction in body weight gain. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations are unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

If PREVACID or PREVACID SoluTab is administered with clarithromycin, the pregnancy information for clarithromycin also applies to the combination regimen. Refer to the prescribing information for clarithromycin for more information on use in pregnancy.

## Data

### *Human Data*

Available data from published observational studies failed to demonstrate an association of adverse pregnancy-related outcomes and lansoprazole use. Methodological limitations of these observational studies cannot definitely establish or exclude any drug-associated risk during pregnancy. In a prospective study by the European Network of Teratology Information Services, outcomes from a group of 62 pregnant women administered median daily doses of 30 mg of lansoprazole were compared to a control group of 868 pregnant women who did not take any PPIs. There was no difference in the rate of major malformations between women exposed to PPIs and the control group, corresponding to a Relative Risk (RR)=1.04, [95% Confidence Interval (CI) 0.25-4.21]. In a population-based retrospective cohort study covering all live births in Denmark from 1996 to 2008, there was no significant increase in major birth defects during analysis of first trimester exposure to lansoprazole in 794 live births. A meta-analysis that compared 1,530 pregnant women exposed to PPIs in at least the first trimester with 133,410 unexposed pregnant women showed no significant increases in risk for congenital malformations or spontaneous abortion with exposure to PPIs (for major malformations Odds Ratio (OR)=1.12, [95% CI 0.86-1.45] and for spontaneous abortions OR=1.29, [95% CI 0.84-1.97]).

### *Animal Data*

No adverse effects on embryo-fetal development occurred in studies performed in pregnant rats at oral lansoprazole doses up to 150 mg/kg/day (40 times the recommended human dose [30 mg/day] based on body surface area) administered during organogenesis and pregnant rabbits at oral lansoprazole doses up to 30 mg/kg/day (16 times the recommended human dose based on body surface area) administered during organogenesis.

A pre-and postnatal developmental toxicity study in rats with additional endpoints to evaluate bone development was performed with lansoprazole at oral doses of 10 to 100 mg/kg/day (0.7 to 6.4 times the maximum recommended human lansoprazole dose of 30 mg based on AUC [area under the plasma concentration-time curve]) administered during organogenesis through lactation. Maternal effects observed at 100 mg/kg/day (6.4 times the maximum recommended human lansoprazole dose of 30 mg based on AUC) included increased gestation period, decreased body weight gain during gestation, and decreased food consumption. The number of stillbirths was increased at this dose, which may have been secondary to maternal toxicity. Body weight of pups was reduced at 100 mg/kg/day starting on postnatal Day 11. Femur weight, femur length, and crown-rump length were reduced at 100 mg/kg/day on postnatal Day 21. Femur weight was still decreased in the 100 mg/kg/day group at age 17 to 18 weeks. Growth plate thickness was decreased in the 100 mg/kg/day males on postnatal Day 21, and was increased in the 30 and 100 mg/kg/day males at age 17 to 18 weeks. The effects on bone parameters were associated with reduction in body weight gain.

## 8.2 Lactation

### Risk Summary

There is no information regarding the presence of lansoprazole in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. However, lansoprazole and its metabolites are present in rat milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for PREVACID or PREVACID SoluTab and any potential adverse effects on the breastfed child from PREVACID or PREVACID SoluTab or from the underlying maternal condition.

### オーストラリアの分類

	分 類
オーストラリアの分類：Category	B3 (2016年5月)

### 参考：分類の概要

#### オーストラリアの分類

B3： Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、欧州の添付文書記載内容と同様であり、米国の添付文書記載内容とは異なる。

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 (2018年6月改訂)

8.4 Pediatric Use

PREVACID was not effective in pediatric patients with symptomatic GERD one month to less than one year of age in a multicenter, double-blind, placebo controlled study. Therefore, safety and effectiveness have not been established in patients less than one year. Nonclinical studies in juvenile rats have demonstrated an adverse effect of heart valve thickening and bone changes at lansoprazole doses higher than the maximum recommended equivalent human dose.

The safety and effectiveness of PREVACID and PREVACID SoluTab have been established in pediatric patients one to 17 years of age for short-term treatment of symptomatic GERD and erosive esophagitis.

In clinical studies of symptomatic GERD and erosive esophagitis, PREVACID was not administered beyond 12 weeks in one to 11 year olds. It is not known if PREVACID is safe and effective if used longer than the recommended duration. Do not exceed the recommended dose and duration of use in pediatric patients (see Juvenile Animal Toxicity Data).

Neonate to less than one year of age

The pharmacokinetics of lansoprazole were studied in pediatric patients with GERD aged less than 28 days and one to 11 months. Compared to healthy adults receiving 30 mg, neonates had higher exposure (mean weight-based normalized AUC values 2.04 and 1.88 fold higher at doses of 0.5 and 1 mg/kg/day, respectively). Infants aged  $\leq 10$  weeks had clearance and exposure values that were similar to neonates. Infants aged greater than 10 weeks who received 1 mg/kg/day had mean AUC values that were similar to adults who received a 30 mg dose.



Lansoprazole was not found to be effective in a U.S. and Polish four week multi-center, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of 162 patients between one month and less than 12 months of age with symptomatic GERD based on a medical history of crying/fussing/irritability associated with feedings who had not responded to conservative GERD management (i.e., non-pharmacologic intervention) for seven to 14 days. Patients received lansoprazole as a suspension daily (0.2 to 0.3 mg/kg/day in infants  $\leq$  10 weeks of age or 1.0 to 1.5 mg/kg/day in infants greater than 10 weeks or placebo) for up to four weeks of double-blind treatment.

The primary efficacy endpoint was assessed by greater than 50% reduction from baseline in either the percent of feedings with a crying/fussing/irritability episode or the duration (minutes) of a crying/fussing/irritability episode within one hour after feeding.

There was no difference in the percentage of responders between the lansoprazole pediatric suspension group and placebo group (54% in both groups).

There were no adverse events reported in pediatric clinical studies (one month to less than 12 months of age) that were not previously observed in adults.

Based on the results of the Phase 3 efficacy study, lansoprazole was not shown to be effective. Therefore, these results do not support the use of lansoprazole in treating symptomatic GERD in infants.

One to 11 years of age

In an uncontrolled, open-label, U.S. multi-center study, 66 pediatric patients (one to 11 years of age) with GERD were assigned, based on body weight, to receive an initial dose of either PREVACID 15 mg daily if  $\leq$  30 kg or PREVACID 30 mg daily if greater than 30 kg administered for eight to 12 weeks. The PREVACID dose was increased (up to 30 mg twice daily) in 24 of 66 pediatric patients after two or more weeks of treatment if they remained symptomatic. At baseline 85% of patients had mild to moderate overall GERD symptoms (assessed by investigator interview), 58% had non-erosive GERD and 42% had erosive esophagitis (assessed by endoscopy).

After eight to 12 weeks of PREVACID treatment, the intent-to-treat analysis demonstrated an approximate 50% reduction in frequency and severity of GERD symptoms.

Twenty one of 27 erosive esophagitis patients were healed at eight weeks and 100% of patients were healed at 12 weeks by endoscopy (Table 4).

Table 4. GERD Symptom Improvement and Erosive Esophagitis Healing Rates in Pediatric Patients Age 1 to 11

GERD	Final Visit* % (n/N)
Symptomatic GERD Improvement in Overall GERD Symptoms <sup>†</sup>	76% (47/62 <sup>‡</sup> )
Erosive EsophagitisD Improvement in Overall GERD Symptoms <sup>†</sup> Healing Rate	81% (22/27) 100% (27/27)

\*At Week 8 or Week 12

<sup>†</sup>Symptoms assessed by patients diary kept by caregiver.

<sup>‡</sup>No data were available for four pediatric patients.

In a study of 66 pediatric patients in the age group one year to 11 years old after treatment with PREVACID given orally in doses of 15 mg daily to 30 mg twice daily, increases in serum gastrin levels were similar to those observed in adult studies. Median fasting serum gastrin levels increased 89% from 51 pg/mL at baseline to 97 pg/mL [interquartile range (25th to 75th percentile) of 71 to 130 pg/mL] at the final visit.

The pediatric safety of PREVACID capsules has been assessed in 66 pediatric patients aged one to 11 years of age. Of the 66 patients with GERD 85% (56/66) took PREVACID for eight weeks and 15% (10/66) took it for 12 weeks.

The most frequently reported (two or more patients) treatment-related adverse reactions in patients one to 11 years of age (N=66) were constipation (5%) and headache (3%).

Twelve to 17 years of age

In an uncontrolled, open-label, U.S. multi-center study, 87 adolescent patients (12 to 17 years of age) with symptomatic GERD were treated with PREVACID for eight to 12 weeks. Baseline upper endoscopies classified these patients into two groups: 64 (74%) non-erosive GERD and 23 (26%) erosive esophagitis (EE). The non-erosive GERD patients received PREVACID 15 mg daily for eight weeks and the EE patients received PREVACID 30 mg daily for eight to 12 weeks. At baseline, 89% of these patients had mild to moderate overall GERD symptoms (assessed by investigator interviews). During eight weeks of PREVACID treatment, adolescent patients experienced a 63% reduction in frequency and a 69% reduction in severity of GERD symptoms based on diary results.

Twenty one of 22 (95.5%) adolescent erosive esophagitis patients were healed after eight weeks of PREVACID treatment. One patient remained unhealed after 12 weeks of treatment (Table 5).

Table 5. GERD Symptom Improvement and Erosive Esophagitis Healing Rates in Pediatric Patients Age 12 to 17

GERD	Final Visit* % (n/N)
Symptomatic GERD (All Patients) Improvement in Overall GERD Symptoms*	73.2% (60/82) †
Non-erosive GERD Improvement in Overall GERD Symptoms*	71.2% (42/59) †
Erosive Esophagitis Improvement in Overall GERD Symptoms* Healing Rate‡)	78.3% (18/23) 95.5% (21/22) ‡)

\*Symptoms assessed by patient diary (parents/caregivers as necessary).

†No data available for five patients.

‡Data from one healed patient was excluded from this analysis due to timing of final endoscopy.

In these 87 adolescent patients, increases in serum gastrin levels were similar to those observed in adult studies, median fasting serum gastrin levels increased 42% from 45 pg/mL at baseline to 64 pg/mL [interquartile range (25th to 75th percentile) of 44 to 88 pg/mL] at the final visit. (Normal serum gastrin levels are 25 to 111 pg/mL.)

The safety of PREVACID capsules has been assessed in these 87 adolescent patients. Of the 87 adolescent patients with GERD, 6% (5/87) took PREVACID for less than six weeks, 93% (81/87) for six to 10 weeks, and 1% (1/87) for greater than 10 weeks.

The most frequently reported (at least 3%) treatment-related adverse reactions in these patients were headache (7%), abdominal pain (5%), nausea (3%) and dizziness (3%). Treatment-related dizziness, reported in this prescribing information as occurring in less than 1% of adult patients, was reported in this study by three adolescent patients with non-erosive GERD, who had dizziness concurrently with other reactions (such as migraine, dyspnea, and vomiting).

#### Juvenile Animal Toxicity Data

In a juvenile rat study, adverse effects on bone growth and development and heart valves were observed at lansoprazole doses higher than the maximum recommended equivalent human dose.

An eight-week oral toxicity study with a four-week recovery phase was conducted in juvenile rats, with lansoprazole administered from postnatal Day 7 (age equivalent to neonatal humans) through 62 (age equivalent to approximately 14 years in humans) at doses of 40 to 500 mg/kg/day (about 1.2 to 12 times the daily pediatric dose of 15 mg in children age one to 11 years weighing 30 kg or less, based on AUC).

Heart valve thickening occurred at a dose of 500 mg/kg/day (approximately 12 times the daily dose of 15 mg in pediatric patients age one to 11 years weighing 30 kg or less, based on AUC). Heart valve thickening was not observed at the next lower dose (250 mg/kg/day) and below. The findings trended towards reversibility after a four-week drug-free recovery period. The relevance of heart valve thickening in this study to pediatric patients less than approximately 12 years of age is unknown. These findings are not relevant for patients 12 years of age and older. No effects on heart valves were observed in a 13-week intravenous toxicity study of lansoprazole in adolescent rats (approximately 12 years human age equivalence) at systemic exposures similar to those achieved in the eight-week oral toxicity study in juvenile (neonatal) rats.

In the eight-week oral toxicity study, doses equal to or greater than 100 mg/kg/day (about 2.5 times the daily pediatric dose of 15 mg in children age one to 11 years weighing 30 kg or less, based on AUC) produced delayed growth, with impairment of weight gain observed as early as postnatal Day 10 (age equivalent to neonatal humans). At the end of treatment, the signs of impaired growth at 100 mg/kg/day and higher included reductions in body weight (14% to 44% compared to controls), absolute weight of multiple organs, femur weight, femur length, and crown-rump length. Femoral growth plate thickness was reduced only in males and only at the 500 mg/kg/day dose. The effects related to delayed growth persisted through the end of the 4-week recovery period. Longer term data were not collected.

#### 欧州の添付文書 (2017年12月改訂)

##### 4.2 Posology and method of administration

###### *Paediatric population:*

The use of Zoton FasTab is not recommended in children as clinical data are limited. Treatment of small children below one year of age should be avoided as available data have not shown beneficial effects in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease.

## 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) 粉碎

---

個別に照会すること。

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

---

個別に照会すること。

### 2. その他の関連資料

---

特になし





