

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2013に準拠して作成

アスピリン／ランソプラゾール配合剤

タケルダ® 配合錠

TAKELDA® Combination Tablets

剤形	素錠
製剤の規制区分	注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中アスピリンとして100mg及びランソプラゾールとして15mg含有
一般名	和名：アスピリン（JAN） ランソプラゾール（JAN） 洋名：Aspirin（JAN） Lansoprazole（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2014年3月24日 薬価基準収載年月日：2014年5月30日 発売年月日：2014年6月12日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売：武田薬品工業株式会社 製造販売元：武田テバ薬品株式会社
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 https://www.med.takeda-teva.com

本IFは2019年5月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を保管する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

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・製剤学的特性 2

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

- 1. 剤形
 - 1-1 剤形の区別、外観及び性状 9
 - 1-2 製剤の物性 9
 - 1-3 識別コード 9
 - 1-4 pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等 9
- 2. 製剤の組成
 - 2-1 有効成分（活性成分）の含量 9
 - 2-2 添加物 9
 - 2-3 その他 9
- 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 9
- 4. 製剤の各種条件下における安定性 10
- 5. 調製法及び溶解後の安定性 10

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	10
7. 溶出性	10
8. 生物学的試験法	10
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10
10. 製剤中の有効成分の定量法	10
11. 力価	10
12. 混入する可能性のある夾雑物	10
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	10
14. その他	10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	11
2. 用法及び用量	11
3. 臨床成績	
3-1 臨床データパッケージ	11
3-2 臨床効果	11
3-3 臨床薬理試験	12
3-4 探索的試験	12
3-5 検証的試験	13
3-6 治療的使用	15

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16
2. 薬理作用	
2-1 作用部位・作用機序	16
2-2 薬効を裏付ける試験成績	17
2-3 作用発現時間・持続時間	19

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	
1-1 治療上有効な血中濃度	20
1-2 最高血中濃度到達時間	20
1-3 臨床試験で確認された血中濃度	20
1-4 中毒域	21
1-5 食事・併用薬の影響	21
1-6 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因	21
2. 薬物速度論的パラメータ	
2-1 解析方法	21
2-2 吸収速度定数	21
2-3 バイオアベイラビリティ	22
2-4 消失速度定数	22
2-5 クリアランス	22
2-6 分布容積	22
2-7 血漿蛋白結合率	23
3. 吸収	23

4. 分布	
4-1 血液—脳関門通過性	23
4-2 血液—胎盤関門通過性	24
4-3 乳汁への移行性	24
4-4 髄液への移行性	24
4-5 その他の組織への移行性	25
5. 代謝	
5-1 代謝部位及び代謝経路	27
5-2 代謝に關与する酵素（CYP450等）の分子種	27
5-3 初回通過効果の有無及びその割合	28
5-4 代謝物の活性の有無及び比率	28
5-5 活性代謝物の速度論的パラメータ	28
6. 排泄	
6-1 排泄部位及び経路	28
6-2 排泄率	29
6-3 排泄速度	29
7. トランスポーターに関する情報	29
8. 透析等による除去率	29

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	30
2. 禁忌内容とその理由	30
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	30
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	30
5. 慎重投与内容とその理由	30
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	31
7. 相互作用	
7-1 併用禁忌とその理由	31
7-2 併用注意とその理由	31
8. 副作用	
8-1 副作用の概要	34
8-2 重大な副作用と初期症状	34
8-3 その他の副作用	35
8-4 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	36
8-5 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	38
8-6 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	38
9. 高齢者への投与	38
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	38
11. 小児等への投与	38
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	38
13. 過量投与	39
14. 適用上の注意	39
15. その他の注意	39
16. その他	39

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	
1-1 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）	40
1-2 副次的薬理試験	40
1-3 安全性薬理試験	40
1-4 その他の薬理試験	40
2. 毒性試験	
2-1 単回投与毒性試験	40
2-2 反復投与毒性試験	40
2-3 生殖発生毒性試験	41
2-4 その他の特殊毒性	42

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	44
2. 有効期間又は使用期限	44
3. 貯法・保存条件	44
4. 薬剤取扱い上の注意点	
4-1 薬局での取り扱い上の留意点について	44
4-2 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	44
4-3 調剤時の留意点について	44
5. 承認条件等	44
6. 包装	44
7. 容器の材質	44
8. 同一成分・同効薬	44
9. 国際誕生年月日	44
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	45
11. 薬価基準収載年月日	45
12. 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	45
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	45
14. 再審査期間	45
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	45
16. 各種コード	45
17. 保険給付上の注意	45

XI. 文献

1. 引用文献	46
2. その他の参考文献	46

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	47
2. 海外における臨床支援情報	47

XIII. 備考

その他の関連資料	48
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤はランソプラゾールを含む外層とアスピリンを含む内核で構成される配合剤である。

ランソプラゾールは、武田薬品工業株式会社研究所において見出された化合物で、胃粘膜壁細胞における酸分泌抑制作用を発揮するプロトンポンプインヒビターである。

アスピリンは低用量での抗血小板作用が知られており、「狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症）、心筋梗塞、虚血性脳血管障害〔一過性脳虚血発作（TIA）、脳梗塞〕における血栓・塞栓形成の抑制」及び「冠動脈バイパス術（CABG）あるいは経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行後における血栓・塞栓形成の抑制」の効能を有するが、アスピリン投与により消化性潰瘍を発生することもあり、投与を継続するためには消化性潰瘍の発症を防ぐことが臨床上重要とされている。武田薬品工業株式会社では低用量アスピリンの投与継続の向上を目的として、低用量アスピリンにランソプラゾール15mg製剤を併用投与した臨床試験を行った結果、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制が認められたことから、ランソプラゾールの15mg製剤は、2010年7月に「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」の効能を取得している。

本剤は低用量アスピリンを長期服用しなければならない患者の胃潰瘍・十二指腸潰瘍の再発抑制及び利便性と服薬遵守率の向上を目的に配合剤として開発され、2014年3月に下記、効能・効果にて承認を取得した。

また、本剤はランソプラゾールの15mg製剤（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）とあわせて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。

【効能・効果】

下記疾患又は術後における血栓・塞栓形成の抑制（胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往がある患者に限る）

- ・狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症）、心筋梗塞、虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA）、脳梗塞）
- ・冠動脈バイパス術（CABG）あるいは経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行後

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1)本剤はランソプラゾール腸溶性細粒を含む外層とアスピリンを含む腸溶性の内核の2層で構成される有核錠である。

(2)低用量アスピリン長期投与時にみられる胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発を抑制した。

(ランソプラゾール、アスピリン各単剤の併用成績)

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にランソプラゾールを併用投与した臨床試験で、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。

(3)本剤の用法・用量は1日1回1錠であり、各単剤による併用療法と比べて服薬する薬剤数が減少する。

(4)副作用

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を対象とした試験でアスピリン100mg及びランソプラゾール15mgを1日1回併用投与された例において283例中45例(15.9%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は便秘(3.9%)、下痢(2.5%)であった(承認時)。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を対象とした製造販売後調査でアスピリン100mg及びランソプラゾール15mgを1日1回併用投与された例において2,952例中57例(1.9%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢(0.8%)、悪心(0.1%)であった(再審査終了時点)。

なお、重大な副作用としてショック、アナフィラキシー、汎血球減少、無顆粒球症、再生不良性貧血、溶血性貧血、顆粒球減少、血小板減少、貧血、重篤な肝機能障害、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)、剝脱性皮膚炎、間質性肺炎、間質性腎炎、脳出血等の頭蓋内出血、肺出血、消化管出血、鼻出血、眼底出血等、喘息発作、消化性潰瘍、小腸・大腸潰瘍がアスピリンあるいはランソプラゾールの自発報告等で認められている。

注意：本剤の効能・効果、用法・用量

【効能・効果】

下記疾患又は術後における血栓・塞栓形成の抑制(胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往がある患者に限る)
・狭心症(慢性安定狭心症、不安定狭心症)、心筋梗塞、虚血性脳血管障害(一過性脳虚血発作(TIA)、脳梗塞)
・冠動脈バイパス術(CABG)あるいは経皮経管冠動脈形成術(PTCA)施行後

【用法・用量】

通常、成人には1日1回1錠(アスピリン/ランソプラゾールとして100mg/15mg)を経口投与する。

II. 名称に関する項目

1. 販売名 _____

1-1 和名 _____

タケルダ® 配合錠

1-2 洋名 _____

TAKELDA® Combination Tablets

1-3 名称の由来 _____

TAKEPRON+LDA (Low Dose Aspirin : 低用量アスピリン)

2. 一般名 _____

2-1 和名 (命名法) _____

アスピリン (JAN)

ランソプラゾール (JAN)

2-2 洋名 (命名法) _____

Aspirin (JAN)

Lansoprazole (JAN)、lansoprazole (INN)

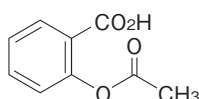
2-3 ステム (stem) _____

アスピリン 不明

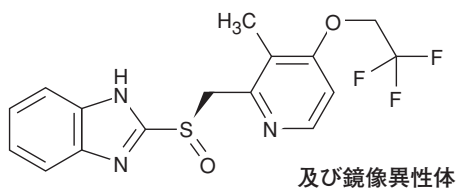
ランソプラゾール プロトンポンプ阻害薬 : -prazole

3. 構造式又は示性式 _____

アスピリン



ランソプラゾール



4. 分子式及び分子量 _____

	分子式	分子量
アスピリン	C ₉ H ₈ O ₄	180. 16
ランソプラゾール	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₂ S	369. 36

5. 化学名 (命名法) _____

アスピリン

2-Acetoxybenzoic acid (IUPAC)

ランソプラゾール

(*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-1749ASA

7. CAS 登録番号

アスピリン 50-78-2

ランソプラゾール 103577-45-3

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

1-1 外観・性状

アスピリン

本品は白色の結晶、粒又は粉末で、においはなく、僅かに酸味がある。

ランソプラゾール

本品は白色～帯褐白色の結晶性の粉末である。

(日本薬局方)

1-2 溶解性

アスピリン

本品はエタノール (95) 又はアセトンに溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水に溶けにくい。水酸化ナトリウム試液又は炭酸ナトリウム試液に溶ける。

(日本薬局方)

ランソプラゾール

本品は*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) にやや溶けやすく、水にはほとんど溶けない。

(日本薬局方)

■各種溶媒に対する溶解性

溶媒名	本品 1 g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°C)

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)

1-3 吸湿性

アスピリン

該当資料なし

ランソプラゾール

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)

1-4 融点 (分解点)、沸点、凝固点

アスピリン

融点：約136℃ (あらかじめ溶液を130℃に加熱しておく)

ランソプラゾール

融点：約166℃ (分解)

(日本薬局方)

1-5 酸塩基解離定数

アスピリン

pKa = 3.49 (25℃)

(THE MERCK INDEX 14th 2006 ; p140-1 Merck & Co, Inc)

ランソプラゾール

pKa = 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)]

pKa = 約1.3 [ベンズイミダゾリル基 (塩基性基)] *

pKa = 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)

1-6 分配係数

アスピリン

該当資料なし

ランソプラゾール

25℃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)

1-7 その他の主な示性値

アスピリン

紫外吸収スペクトル UV_{max} (0.1mol/L H₂SO₄) : 229nm ($E_{1cm}^{1\%}$ 484)

UV_{max} (CHCl₃) : 277nm ($E_{1cm}^{1\%}$ 68)

(THE MERCK INDEX 14th 2006 : p140-1 Merck & Co, Inc)

ランソプラゾール

旋光性：本品の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 $E_{1cm}^{1\%}$ (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

アスピリン

本品は湿った空気中で徐々に加水分解してサリチル酸及び酢酸になる。

(日本薬局方)

ランソプラゾール

■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 試	湿度 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)
験 光	25℃、白色蛍光灯 (1000lx)	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)
	25℃、フェードメータ [キセノンランプ8×10 ⁴ lx]	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 (20 μ g/mL, 約25 $^{\circ}$ C)

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 (1 mg/mL, 24 $^{\circ}$ C)

1	0.5	約1.7
---	-----	------

(武田薬品・研究所)

3. 有効成分の確認試験法

アスピリン

日局「アスピリン」確認試験による。

ランソプラゾール

日局「ランソプラゾール」確認試験による。

4. 有効成分の定量法

アスピリン

日局「アスピリン」定量法による。




ランソプラゾール

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

1-1 剤形の区別、外観及び性状

剤形及び錠剤の色	白色～帯黄白色の素錠で赤橙色～暗褐色の斑点がある。		
	上面	下面	側面
形状			
直径 (mm)	10.0		
厚さ (mm)	約 5.4		
質量 (mg)	約 437		

1-2 製剤の物性

1-3 識別コード

該当しない

1-4 pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

2. 製剤の組成

2-1 有効成分（活性成分）の含量

1錠中アスピリンとして100mg及びランソプラゾールとして15mg含有

2-2 添加物

トウモロコシデンプン、結晶セルロース、カルメロース、メタクリル酸コポリマーLD、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、ポリソルベート80、モノステアリン酸グリセリン、クエン酸トリエチル、無水クエン酸、乳糖水和物、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、マクロゴール6000、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、D-マンニトール、クロスボビドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム

2-3 その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	PTP + 内袋 (乾燥剤入り) + 紙箱	36 ヶ月	変化なし
光安定性試験	—	—	D65光源	シャーレ (ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った)	120万lx・h	変化なし

(武田薬品・研究所)

5. 調整法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

溶出試験法：パドル法

(武田薬品・研究所)

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

(武田薬品・研究所)

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

(武田薬品・研究所)

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

下記疾患又は術後における血栓・塞栓形成の抑制（胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往がある患者に限る）

- ・狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症）、心筋梗塞、虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA）、脳梗塞）
- ・冠動脈バイパス術（CABG）あるいは経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行後

2. 用法及び用量

通常、成人には1日1回1錠（アスピリン／ランソプラゾールとして100mg／15mg）を経口投与する。

3. 臨床成績

3-1 臨床データパッケージ

実施国	相	試験内容	対象	試験デザイン
国内	I	◎ 生物学的同等性試験 [予試験]	健康成人男性（48例）	非盲検
		◎ 食事の影響検討試験	健康成人男性（24例）	
		◎ 生物学的同等性試験 [本試験]	健康成人男性（230例）	
英国	○	薬物相互作用	健康成人男性（24例）	非盲検
国内	III	○ 対照薬とランソプラゾールの比較試験	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（461例）	二重盲検比較
国内		○ 長期継続投与試験	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（262例）	非盲検

◎評価資料、○参考資料

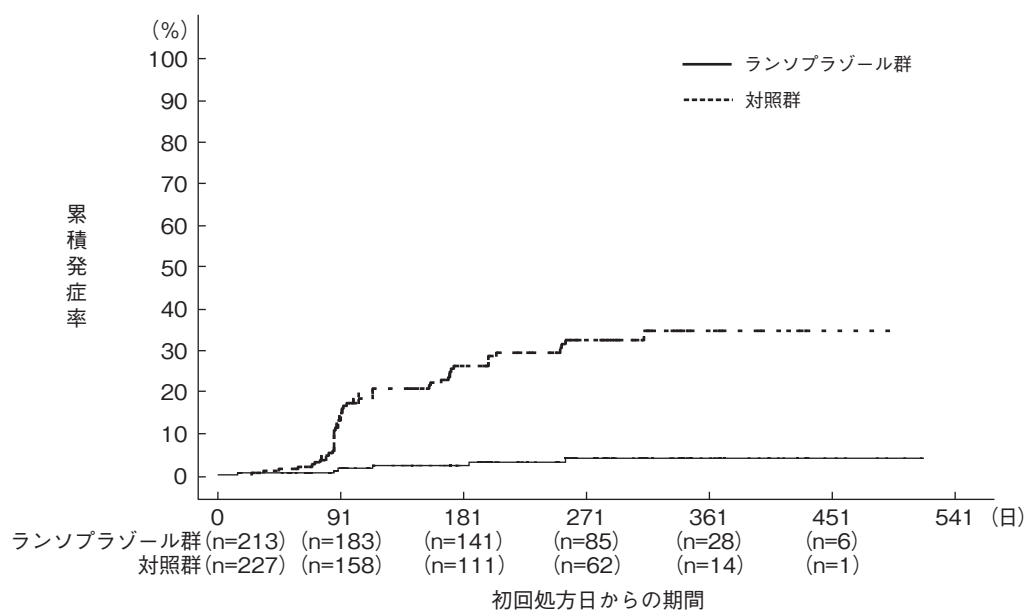
3-2 臨床効果

低用量アスピリン投与時におけるランソプラゾールの胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

(1)二重盲検比較試験¹⁾

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患者を対象としたランソプラゾール群（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、ランソプラゾール群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、ランソプラゾール群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。

■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



(2)長期投与試験²⁾

上記、二重盲検比較試験後に非盲検下でランソプラゾールを継続あるいは対照群をランソプラゾールに切り替えて、1日1回15mgを24週間経口投与した長期継続投与試験において、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症は認められなかった。

注意：本剤の用法・用量

通常、成人には1日1回1錠（アスピリン／ランソプラゾールとして100mg／15mg）を経口投与する。

3-3 臨床薬理試験

該当資料なし

3-4 探索的試験

該当資料なし

3-5 検証的試験

(1)二重盲検比較試験¹⁾

試験の目的	ランソプラゾールの低用量アスピリン長期投与時にみられる胃潰瘍・十二指腸潰瘍の発症抑制効果及び安全性について、対照群との二重盲検群間比較法により検討した。
試験の種類	1対1無作為割付け、実薬対照2群比較（ランソプラゾール1回15mg1日1回又は対照薬1回50mg1日2回）、多施設共同、二重盲検比較試験
対象	狭心症、心筋梗塞、虚血性脳血管障害、冠動脈バイパス術あるいは経皮経管冠動脈形成術施行後の血栓・塞栓形成の抑制等のために低用量アスピリンの長期投与が必要で、かつ胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する患者
主な選択基準	1) 同意取得日に低用量アスピリン（1日1回81～324mg）を服薬中であり、かつ治験薬投与開始後も長期間の継続投与が必要な患者 2) 内視鏡検査により胃潰瘍又は十二指腸潰瘍（胃十二指腸併存潰瘍も可）の既往歴を確認できた患者 等
主な除外基準	1) Day1の内視鏡検査にて胃潰瘍、十二指腸潰瘍が確認された患者 [ステージ分類での活動期（A1、A2）又は治癒期（H1、H2）] 2) Day1の内視鏡検査にて活動性の上部消化管出血が確認された患者 3) アスピリン喘息、非ステロイド性抗炎症薬に対する過敏症又はその既往歴を有する患者 4) 過去にこの治験で治験薬の投与を受けた患者 5) 胃酸分泌に影響を及ぼす手術（上部消化管切除、迷走神経切離術等）を受けた患者又は受ける予定の患者 6) 臨床的に明らかな肝障害又は腎障害のある患者 [AST（GOT）、ALT（GPT）が基準値上限の2.5倍以上、クレアチニンが基準値上限の2.0倍以上の患者] 7) 悪性腫瘍を有する患者 等
例数	461例
投与方法	ランソプラゾール群：ランソプラゾール15mgを1日1回朝食後に経口投与 対照群：対照薬1回50mgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与
投与期間	12ヵ月以上、最大30ヵ月（被験者ごとに投与期間が異なる。） 最後に無作為化された患者の治験薬投与開始から12ヵ月経過するまで二重盲検下で全被験者に継続投与する。ただし、内視鏡検査にて潰瘍の発症を確認した場合、又は原疾患に対する低用量アスピリン治療の変更が必要な場合には、その時点で治験を終了し、必要な治療を行う。
主要評価項目	胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症率 [ステージ分類での活動期（A1、A2）及び治癒期（H1、H2）と判定された被験者。ただし、3mm以上の白苔を伴う粘膜欠損を潰瘍とする。]

1) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率

■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。

ランソプラゾール群の累積発症率は治療開始91日時点で1.5%、181日で2.1%、361日で3.7%であった（Kaplan-Meier法）。

また、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。

2) 副作用

因果関係が否定できない有害事象の発現頻度はランソプラゾール群で11.5%（26 / 226例）、対照群で10.7%（25例/234例）であった。

注意：本剤の用法・用量

通常、成人には1日1回1錠（アスピリン／ランソプラゾールとして100mg / 15mg）を経口投与する。

(2)安全性試験

長期投与試験²⁾

試験の目的	低用量アスピリンとの長期併用投与時におけるランソプラゾールの安全性及び胃潰瘍・十二指腸潰瘍の発症に対する予防効果を評価した。
試験の種類	長期投与、多施設共同、非盲検試験
対象	狭心症、心筋梗塞、虚血性脳血管障害、冠動脈バイパス術あるいは経皮経管冠動脈形成術施行後の血栓・塞栓形成の抑制等のために、低用量アスピリンの長期投与が必要な患者であり、二重盲検比較試験を終了した患者
主な選択基準	1) 二重盲検比較試験を終了した患者とは、二重盲検比較試験の中間解析の結果から効果安全性評価委員会が治験の終了を勧告し、治験依頼者が治験の終了を決定した場合を含み、かつ二重盲検比較試験における被験者ごとの中止基準に該当するもの（中止症例）あるいは二重盲検比較試験期間中に胃・十二指腸潰瘍を発症し試験を完了したもの（完了例）は含まない。 2) 同意取得日に低用量アスピリン（1日1回81～324mg）を服薬中であり、かつランソプラゾール投与開始後も長期間の継続投与が必要な患者 等

主な除外基準	1) 二重盲検比較試験の内視鏡検査にて胃潰瘍、十二指腸潰瘍（3mm未満の粘膜欠損は除く）が確認された患者〔ステージ分類での活動期（A1、A2）又は治癒期（H1、H2）〕 2) 二重盲検比較試験の内視鏡検査にて活動性の上部消化管出血が確認された患者 3) アスピリン喘息、非ステロイド性抗炎症薬に対する過敏症又はその既往歴を有する患者 4) 胃酸分泌に影響を及ぼす手術（上部消化管切除、迷走神経切離術等）を受けた患者又は受ける予定の患者 5) 悪性腫瘍を有する患者	等									
例数	<table border="1"> <tr> <td>二重盲検比較試験</td> <td>→</td> <td>長期投与試験</td> </tr> <tr> <td>ランソプラゾール（226例）</td> <td></td> <td>ランソプラゾール継続投与（149例）* 組み入れなし（77例）*</td> </tr> <tr> <td>対照薬（234例）</td> <td></td> <td>ランソプラゾール新規投与（113例）* 組み入れなし（121例）</td> </tr> </table> ※安全性データの解析対象集団（339例）	二重盲検比較試験	→	長期投与試験	ランソプラゾール（226例）		ランソプラゾール継続投与（149例）* 組み入れなし（77例）*	対照薬（234例）		ランソプラゾール新規投与（113例）* 組み入れなし（121例）	
二重盲検比較試験	→	長期投与試験									
ランソプラゾール（226例）		ランソプラゾール継続投与（149例）* 組み入れなし（77例）*									
対照薬（234例）		ランソプラゾール新規投与（113例）* 組み入れなし（121例）									
投与方法	ランソプラゾール15mgを1日1回朝食後に経口投与										
投与期間	二重盲検比較試験の終了後からランソプラゾールを24週間継続投与した。ただし、内視鏡検査にて潰瘍の発症を確認した場合、又は低用量アスピリンの投与を中止した場合はその時点で投与を中止した。										
主要評価項目	有害事象										
副次評価項目	胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症率 〔ステージ分類での活動期（A1、A2）及び治癒期（H1、H2）と判定された被験者。ただし、3mm以上の白苔を伴う粘膜欠損を潰瘍とする。〕										

1) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症率

ランソプラゾール継続群およびランソプラゾール新規群のいずれも、本試験の治療期間中に新たな胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症は認められなかった。

2) 副作用

因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は16.2%（55/339例）であり、主な事象は便秘及び下痢であった。

注意：本剤の用法・用量

通常、成人には1日1回1錠（アスピリン／ランソプラゾールとして100mg／15mg）を経口投与する。

3-6 治療的使用

(1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

再審査結果公表年月日

2017年6月29日

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試験の概要

該当しない

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

アスピリン	塩酸チクロピジン、シロスタゾール、ジピリダモール
ランソプラゾール	プロトンポンプ阻害剤

2. 薬理作用

2-1 作用部位・作用機序

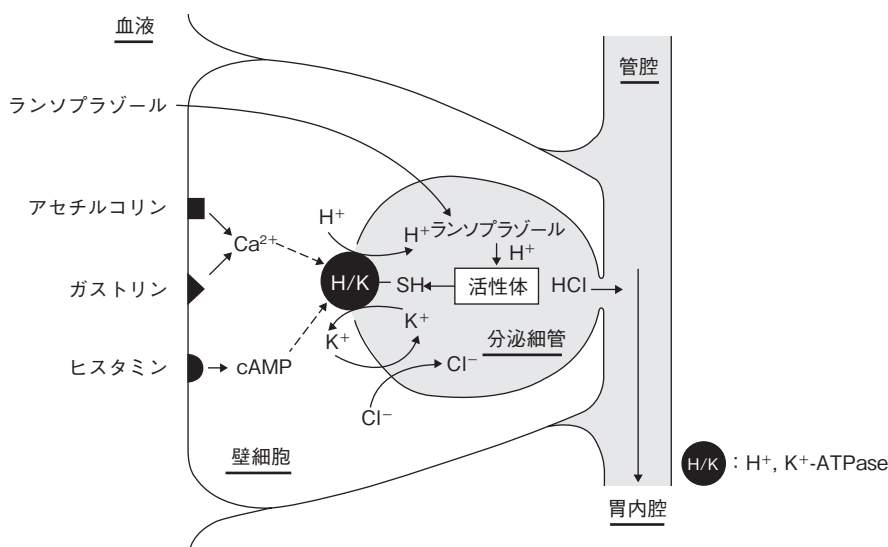
アスピリン

アスピリンは低用量で血小板シクロオキシゲナーゼ-1 (COX-1) 活性を阻害することから、トロンボキサン A_2 の生成を抑制し血小板凝集能抑制作用を示す。このアスピリンの血小板COX-1に対する作用は不可逆的で血小板の寿命である7～10日間持続することから、アスピリンを反復投与すると血小板機能は累積的に抑えられ、血栓・塞栓形成の抑制作用を示す。³⁾

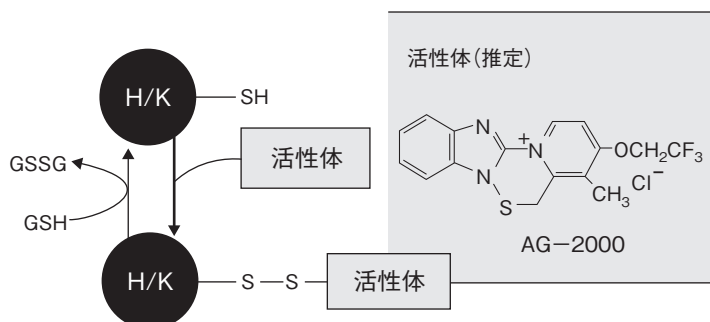
ランソプラゾール

ランソプラゾール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、この酸転移生成物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。^{4～8)}

■細胞壁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。



2-2 薬効を裏付ける試験成績

アスピリン

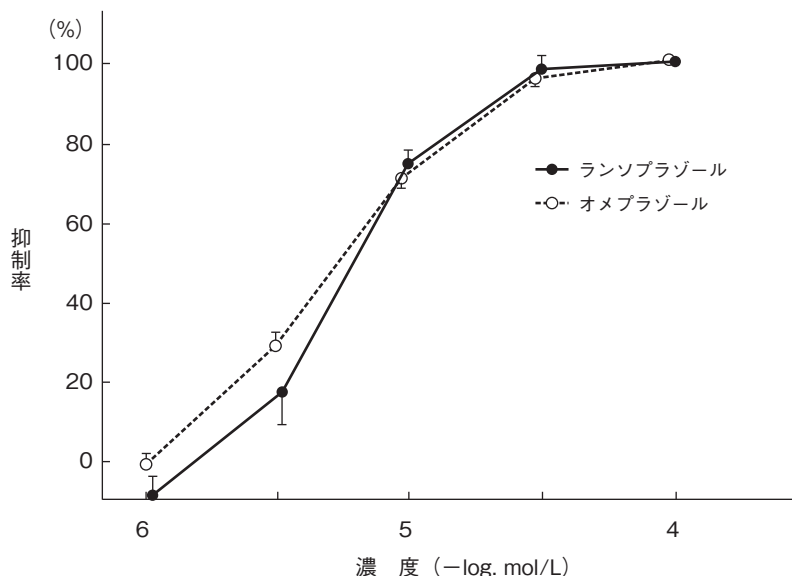
該当資料なし

ランソプラゾール

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

イヌ胃粘膜ミ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。⁴⁾

■イヌ胃粘膜ミクロソームの H^+ , K^+ -ATPase活性抑制作用



平均値±標準誤差 (n=4)

【試験方法】

イヌ胃粘膜ミクロソームを分離・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_{50} 値（50%阻害濃度）はいずれも $0.09\mu\text{mol/L}$ 以下であった。^{5,7)}

■イヌ胃粘膜壁細胞における酸生成抑制作用

刺激の種類	IC_{50} ($\mu\text{mol/L}$)		
	ランソプラゾール ^{5,7)}	オメプラゾール ⁷⁾	ファモチジン ⁵⁾
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)

* $100\mu\text{mol/L}$ 以下の濃度で抑制せず。

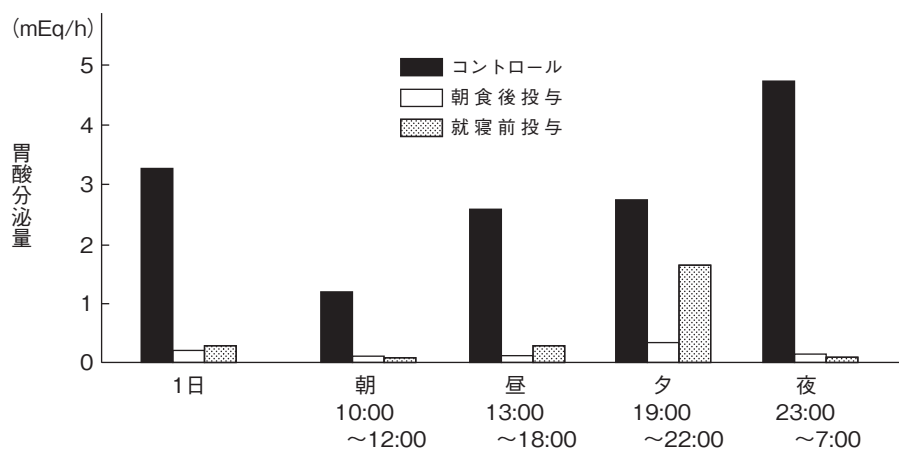
【試験方法】

イヌ胃粘膜より壁細胞を分離し、弱塩基である $[^{14}\text{C}]$ 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 $[^{14}\text{C}]$ AP濃度と反応液中 $[^{14}\text{C}]$ AP濃度の比から算出した。

(3)胃酸分泌抑制作用（健康成人）

ランソプラゾールは、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。⁹⁾

■ 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ランソプラゾール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。

注意：本剤の用法・用量

通常、成人には1日1回1錠（アスピリン／ランソプラゾールとして100mg／15mg）を経口投与する。

(4)潰瘍形成抑制作用（急性潰瘍モデルラット）

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ID₅₀値（50%抑制用量）は0.3～8.5mg/kgであった。^{4,10)}

■ ラットにおける各種試験潰瘍に対する抑制作用

潰瘍モデル		ID ₅₀ (mg/kg)		
		ランソプラゾール ^{4,10)}	オメプラゾール ⁴⁾	ファモチジン ¹⁰⁾
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。

2-3 作用発現時間・持続時間

アスピリン

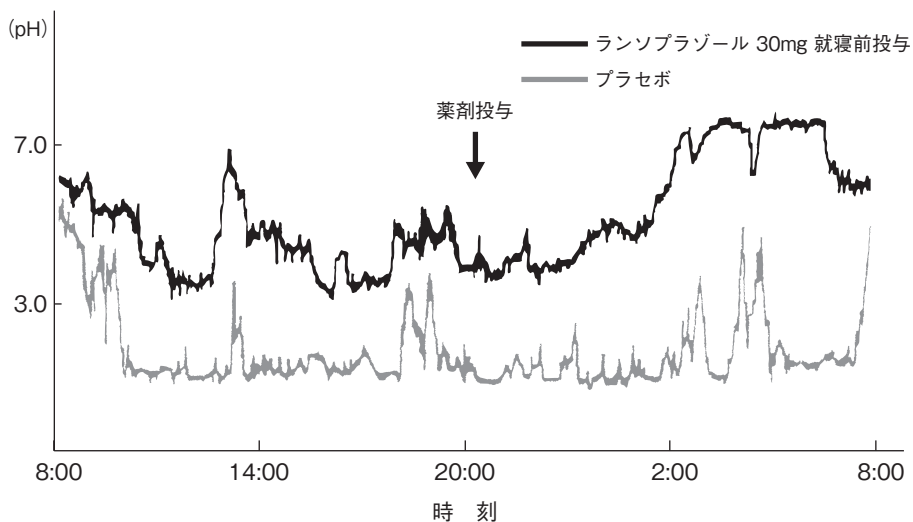
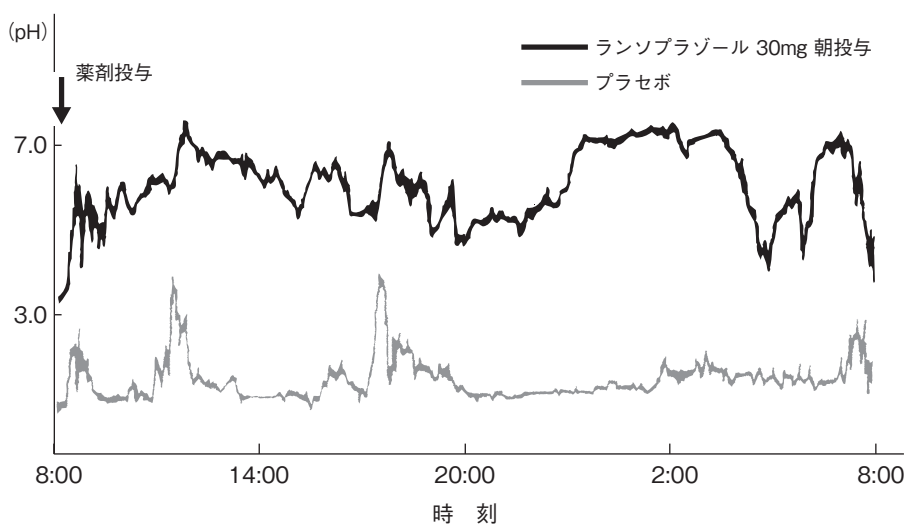
該当資料なし

ランソプラゾール

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例にランソプラゾール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）。¹¹⁾

■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、ランソプラゾール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。

注意：本剤の用法・用量

通常、成人には1日1回1錠（アスピリン/ランソプラゾールとして100mg/15mg）を経口投与する。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

1-1 治療上有効な血中濃度

アスピリン

該当資料なし

ランソプラゾール

ランソプラゾールの薬理作用は、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。¹²⁾

1-2 最高血中濃度到達時間

「Ⅶ-1-3 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

1-3 臨床試験で確認された血中濃度

(1)単回投与¹³⁾

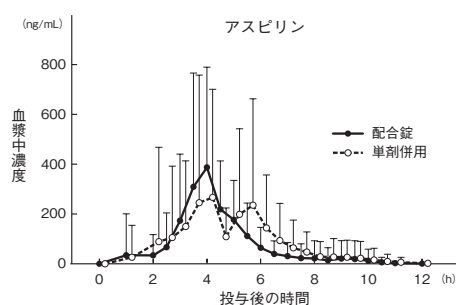
アスピリン

健康成人24例（CYP2C19の遺伝子型がEM）に、アスピリン／ランソプラゾールとして100mg／15mg（配合錠投与）又はアスピリン（腸溶錠）として100mg及びランソプラゾール（OD錠）として15mg（併用投与）をクロスオーバー法で朝食絶食下に単回投与した。血漿中濃度の推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。

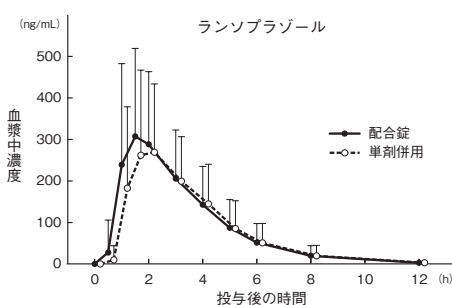
ランソプラゾール

健康成人230例（CYP2C19の遺伝子型がEM）に、アスピリン／ランソプラゾールとして100mg／15mg（配合錠投与）又はアスピリン（腸溶錠）として100mg及びランソプラゾール（OD錠）として15mg（併用投与）をクロスオーバー法で朝食絶食下に単回投与した。血漿中濃度の推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。

■血漿中濃度の推移



平均値±標準偏差 (n=24)



平均値±標準偏差 (n=227)

■薬物動態学的パラメータ

測定物質	投与方法	n	Cmax (ng/mL)	Tmax ^a (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
アスピリン	配合錠	24	670.6 ± 327.5	4.0 (1.0-9.5)	910.2 ± 345.4	0.5 ± 0.2
	単剤併用	24	792.8 ± 608.7	4.5 (1.0-9.5)	994.3 ± 510.1	0.5 ± 0.1
ランソプラゾール	配合錠	227	457.1 ± 163.8	1.5 (0.5-5.0)	1,090 ± 520.4	1.2 ± 0.4
	単剤併用	227	406.8 ± 149.0	1.5 (1.0-5.0)	1,009 ± 486.2	1.2 ± 0.4

平均値±標準偏差、a：中央値（最小値-最大値）

(2)生物学的同等性¹³⁾

上記試験の結果、アスピリンの単剤併用投与に対する配合錠投与のCmax及びAUC₀₋₁₂の幾何平均値の比〔両側90%信頼区間〕は1.015 [0.765 ~ 1.347] 及び0.974 [0.827 ~ 1.146] (n=24)であった。

ランソプラゾールの単剤併用投与に対する配合錠投与のCmax及びAUC₀₋₂₄の幾何平均値の比〔両側90%信頼区間〕は1.121 [1.068 ~ 1.177] 及び1.075 [1.046 ~ 1.104] (n=227)であった。

1-4 中毒域

該当資料なし

1-5 食事・併用薬の影響

食事の影響¹³⁾

健康成人12例（CYP2C19の遺伝子型がEM）に、アスピリン／ランソプラゾール配合錠として100mg／15mgを朝食開始30分後に投与したとき、朝食絶食下投与と比較してアスピリンのCmaxは2%減少、AUCは7.1%減少、ランソプラゾールのCmaxは27.9%減少、AUCは10.7%減少した。

■薬物動態学的パラメータ

測定物質	投与方法	n	Cmax (ng/mL)	Tmax ^a (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
アスピリン	絶食下	11	666.6±313.8	3.5 (2.0-7.0)	833.5±250.4	0.5±0.2
	食後	11	634.6±193.4	5.5 (2.5-6.5)	769.2±168.2	0.5±0.2
ランソプラゾール	絶食下	11	503.9±191.2	1.0 (0.5-3.0)	1,132±551.3	1.2±0.4
	食後	11	370.1±171.0	4.0 (1.5-4.0)	1,004±488.4	1.2±0.4

平均値±標準偏、a：中央値（最小値-最大値）

1-6 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

2-1 解析方法

コンパートメントモデルによらない解析

2-2 吸収速度定数

アスピリン

該当資料なし

ランソプラゾール

健康成人6例にランソプラゾール1回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 $1.80 \pm 0.97 \text{h}^{-1}$ 、 $0.97 \pm 0.49 \text{h}^{-1}$ であった。

（タケブロンカプセル承認時資料：1992年10月）

注意：本剤の用法・用量

通常、成人には1日1回1錠（アスピリン／ランソプラゾールとして100mg／15mg）を経口投与する。

2-3 バイオアベイラビリティ

アスピリン

バイオアベイラビリティ：68%

(第十七改正日本薬局方解説書 2016, C-94 廣川書店)

ランソプラゾール

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で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)

注意：本剤の用法・用量

通常、成人には1日1回1錠（アスピリン／ランソプラゾールとして100mg／15mg）を経口投与する。

2-4 消失速度定数

健康成人12例（CYP2C19の遺伝子型がEM）に、アスピリン／ランソプラゾール配合錠として100mg／15mgをクロスオーバー法で朝食絶食下及び朝食開始30分後に投与したとき、見かけの消失相の消失速度定数（ λ_z ）は以下のとおりであった。¹³⁾

	λ_z (h ⁻¹)	
	絶食下	食後
アスピリン	1.63 ± 0.47	1.42 ± 0.44
ランソプラゾール	0.64 ± 0.22	0.66 ± 0.25

平均値 ± 標準偏差 (n = 11)

2-5 クリアランス

健康成人12例（CYP2C19の遺伝子型がEM）に、アスピリン／ランソプラゾール配合錠として100mg／15mgをクロスオーバー法で朝食絶食下及び朝食開始30分食後に投与したとき、見かけの全身クリアランスは以下のとおりであった。¹³⁾

	CL/F (L/h)	
	絶食下	食後
アスピリン	131.7 ± 44.52	136.4 ± 31.95
ランソプラゾール	17.48 ± 10.80	18.78 ± 9.82

平均値 ± 標準偏差 (n = 11)

2-6 分布容積

健康成人12例（CYP2C19の遺伝子型がEM）に、アスピリン／ランソプラゾール配合錠として100mg／15mgをクロスオーバー法で朝食絶食下及び朝食開始30分後に投与したとき、消失相における見かけの分布容積は以下のとおりであった。¹³⁾

	V _z /F (L)	
	絶食下	食後
アスピリン	90.05 ± 43.33	103.1 ± 32.27
ランソプラゾール	25.91 ± 9.01	27.52 ± 6.33

平均値 ± 標準偏差 (n = 11)

2-7 血漿蛋白結合率

(参考) [*in vitro*]

アスピリンの代謝物である [^{14}C] サリチル酸を250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で添加したときの蛋白結合率は約79%であった。また、 [^{14}C] ランソプラゾールを0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度でヒト血漿に添加したときの蛋白結合率は96.4%以上であった。¹⁴⁾

3. 吸収

アスピリン

主として小腸上部から速やかに吸収される。

(第十七改正日本薬局方解説書 2016, C-94 廣川書店)

ランソプラゾール

○吸収部位

(参考) [ラット]

[^{14}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 ^{14}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。¹⁵⁾

○吸収経路

(参考) [ラット]

[^{14}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%が門脈経路で吸収された。 [^{14}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、 ^{14}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。¹⁵⁾

○吸収率

(参考) [マウス、ラット、イヌ]

[^{14}C] ランソプラゾールを経口及び静脈内投与した時の ^{14}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。¹⁵⁾

4. 分布

4-1 血液-脳関門通過性

アスピリン

サリチル酸は中枢神経系を含む全身の組織及び体液中に広く分布する。¹⁶⁾

ランソプラゾール

(参考) [ラット]

ラットに [^{14}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。¹⁵⁾

4-2 血液-胎盤関門通過性

アスピリン

サリチル酸は胎児に移行する。¹⁶⁾

ランソプラゾール

(参考) [ラット]

妊娠20日目のラットに [¹⁴C] ランソプラゾール 2 mg/kgを経口投与した時、投与30分、2時間、6時間後の¹⁴C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。¹⁴C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。¹⁵⁾

■胎児への移行性

試料	成分	濃度 (µg/mL or g)		
		30分	2時間	6時間
母動物血漿	総 ¹⁴ 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 C	0.42±0.18	0.22±0.06	0.19±0.03
羊水	総 ¹⁴ C	0.04±0.02	0.18±0.07	0.26±0.06
胎児血漿	総 ¹⁴ 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 C	0.48±0.19	0.48±0.15	0.36±0.06

平均値±標準偏差 (n=3)

4-3 乳汁への移行性

アスピリン

サリチル酸は乳汁に移行する。¹⁶⁾

ランソプラゾール

(参考) [ラット]

出産14日目のラットに [¹⁴C] ランソプラゾール 2 mg/kgを経口投与した時、¹⁴Cは血漿中よりも高い濃度で乳汁中へ移行した。¹⁵⁾

■乳汁中への移行性

試料	成分	濃度 (µg/mL or g)		
		30分	2時間	6時間
血漿	総 ¹⁴ 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 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

平均値±標準偏差 (n=3)

4-4 髄液への移行性

該当資料なし

4-5 その他の組織への移行性

アスピリン

サリチル酸は中枢神経系を含む全身の組織及び体液中に広く分布し、血漿、肝臓、腎皮質、心臓及び肺において高い濃度となる。¹⁶⁾

ランソプラゾール

(1)胃粘膜への移行性

(参考) [ラット]

ラットに [¹⁴C] ランソプラゾール 2 mg/kgを静脈内投与した時、¹⁴C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。¹⁵⁾

■胃粘膜への移行性

組織	時間	組織内濃度 (µg/mL or g)				
		総 ¹⁴ 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

平均値 ± 標準偏差 (n=3)

(2)胃粘膜壁細胞への移行性

(参考) [ラット]

ラットに [³H] ランソプラゾール 10mg/kgを経口投与した時、³H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。¹²⁾

■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	
8 時間	43.5 ± 7.7	p < 0.01
24 時間	27.6 ± 12.6	p < 0.01

平均値 ± 標準偏差 (n=2)、1 匹当たり 15 個の壁細胞の現像銀粒子を顕微鏡下で計測

(3)各組織への移行性

(参考) [ラット]

ラットに [¹⁴C] ランソプラゾール 2 mg/kgを経口投与した時、¹⁴C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。¹⁵⁾

■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

平均値±標準偏差 (n=3)、* : 2例の平均値

5. 代謝

5-1 代謝部位及び代謝経路

アスピリン

主に消化管や肝臓で加水分解されサリチル酸に代謝され、サリチル酸はグルクロン酸抱合やグリシン抱合を受けて代謝される。¹⁶⁾

ランソプラゾール

○代謝部位

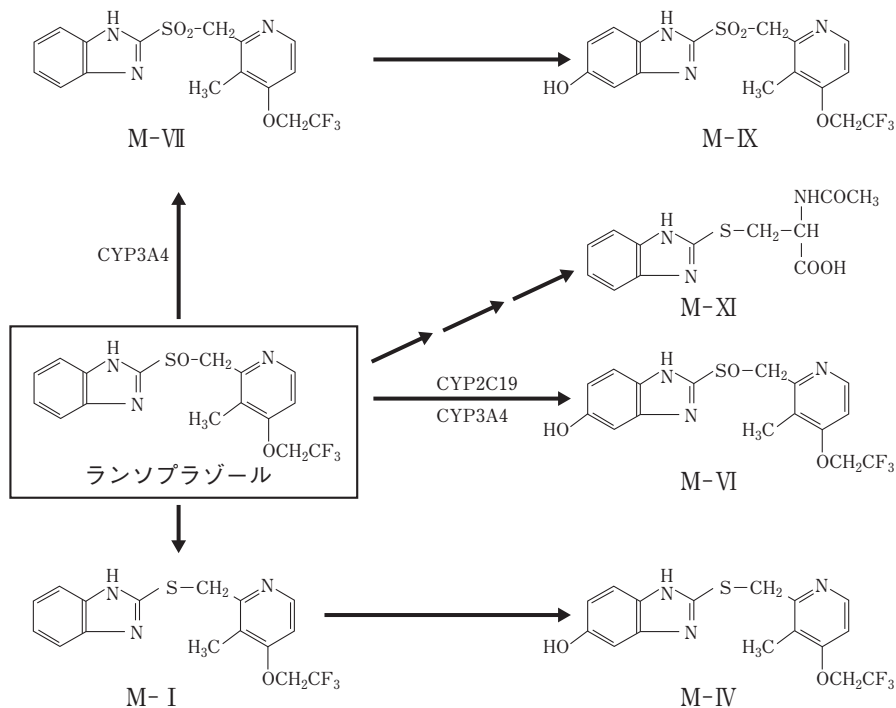
(参考) [*in vitro*、ラット]

主として肝臓、一部腸内細菌によって代謝される。¹⁷⁾

○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)

5-2 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種

アスピリン

該当資料なし

ランソプラゾール

○CYPの分子種

(参考) [*in vitro*]

主としてCYP2C19、CYP3A4により代謝される。¹⁸⁾

○肝薬物代謝酵素系に対する作用

(参考) [*in vitro*]

ヒト肝ミクロソームを用いて、各種CYP代謝活性に対するランソプラゾールの影響をみたところ、ランソプラゾールはCYP2C19活性を阻害した。その阻害定数は0.383 $\mu\text{mol/L}$ であった。

他のCYP1A1/1A2、2A6、2B6、2C8/2C9、2D6、2E1、3A4各分子種に対しては10 μ mol/Lの濃度以下では影響は認められなかった。

(タケプロン静注用承認時資料：2006年10月)

5-3 初回通過効果の有無及びその割合

アスピリン

初回通過効果あり¹⁹⁾

ランソプラゾール

該当資料なし

5-4 代謝物の活性の有無及び比率

アスピリン

代謝物であるサリチル酸はCOX-1を阻害せず、血小板凝集抑制作用を有しない。¹⁶⁾

ランソプラゾール

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かった。²⁰⁾

5-5 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

6-1 排泄部位及び経路

アスピリン

尿中に排泄される。¹⁶⁾

ランソプラゾール

(参考) [ラット、イヌ]

ラットに [¹⁴C] ランソプラゾール 2 mg/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¹⁴C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 [¹⁴C] ランソプラゾール 2 mg/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。

[¹⁴C] 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¹⁴C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¹⁴Cの一部は腸肝循環を行うことが確認された。¹⁵⁾

6-2 排泄率

健康成人12例（CYP2C19の遺伝子型がEM）にアスピリン／ランソプラゾール配合錠として100mg／15mgを朝食絶食下又は朝食開始30分後に単回投与したとき、24時間後の累積尿中排泄率は以下のとおりであった。¹³⁾

■24時間累積尿中排泄率

		投与量に対する割合（％）	
		絶食下	食後
アスピリン	未変化体	0.61 ± 0.47	0.77 ± 0.51
	サリチル酸	1.42 ± 0.64	1.47 ± 0.93
	サリチル尿酸	70.73 ± 5.35	68.93 ± 5.26
	合計	72.76 ± 5.02	71.17 ± 4.45
ランソプラゾール	未変化体	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
	M-IV	0.79 ± 0.54	0.61 ± 0.50
	M-VI	1.07 ± 0.65	1.69 ± 0.72
	M-IX	0.13 ± 0.10	0.05 ± 0.079
	合計	1.99 ± 0.44	2.35 ± 0.53

平均値 ± 標準偏差（n = 11）

6-3 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

アスピリン

腹膜透析及び血液透析により血中濃度を減少させることができる。¹⁶⁾

ランソプラゾール

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例にランソプラゾール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。²¹⁾

注意：本剤の用法・用量

通常、成人には1日1回1錠（アスピリン／ランソプラゾールとして100mg／15mg）を経口投与する。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

- (1)本剤の成分又はサリチル酸系製剤に対する過敏症の既往歴のある患者
- (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（「相互作用」の項参照）
- (3)消化性潰瘍のある患者〔アスピリンのプロスタグランジン生合成抑制作用により胃の血流量が減少し、消化性潰瘍を悪化させることがある。〕
- (4)出血傾向のある患者〔アスピリンにより血小板機能異常が起こることがあるため、出血傾向を助長するおそれがある。〕
- (5)アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者〔重篤なアスピリン喘息発作を誘発させることがある。〕
- (6)出産予定日12週以内の妊婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当資料なし

5. 慎重投与内容とその理由

- (1)薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2)血液の異常又はその既往歴のある患者〔アスピリンは血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。〕
- (3)出血傾向の素因のある患者〔アスピリンは出血を増強させるおそれがある。〕
- (4)肝障害又はその既往歴のある患者〔アスピリンは肝障害を悪化又は再発させるおそれがある。また、肝障害のある患者ではランソプラゾールの代謝、排泄が遅延することがある。〕
- (5)腎障害又はその既往歴のある患者〔アスピリンは腎障害を悪化又は再発させるおそれがある。〕
- (6)気管支喘息のある患者〔気管支喘息の患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれており、それらの患者では重篤な喘息発作を誘発させることがある。〕
- (7)アルコールを常飲している患者〔アスピリンはアルコールと同時に服用すると、消化管出血を誘発又は増強することがある。（「相互作用」の項参照）〕
- (8)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (9)妊婦（ただし、出産予定日12週以内の妊婦は禁忌）又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- (10)手術、心臓カテーテル検査又は抜歯前1週間以内の患者〔アスピリンは手術、心臓カテーテル検査又は抜歯時の失血を増加させるおそれがある。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

脳梗塞患者への投与にあたっては、他の血小板凝集を抑制する薬剤等との相互作用に注意するとともに、高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。（「相互作用」の項参照）

7. 相互作用

ランソプラゾールは主として肝薬物代謝酵素CYP2C19又はCYP3A4で代謝される。
また、ランソプラゾール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。

7-1 併用禁忌とその理由

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 (レイアタツツ)	アタザナビル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。	ランソプラゾールの胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下することがある。
リルピピリン塩酸塩 (エジュラント)	リルピピリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。	ランソプラゾール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ことがある。

7-2 併用注意とその理由

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。	ランソプラゾール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。また、腎障害が発現することがある。	ランソプラゾール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。 アスピリンと腎障害の副作用を相互に増強すると考えられている。
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。	ランソプラゾール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、 ゲフィチニブ、 ボスチニブ水和物	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。	ランソプラゾール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。
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、本剤から他のアスピリン製剤への一時的な変更を考慮すること。また、メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化器障害等）が増強されることがある。	ランソプラゾールによるメトトレキサートの血中濃度上昇の機序は不明である。 アスピリン（高用量投与時）は血漿蛋白に結合したメトトレキサートと置換し、遊離させる。また、アスピリンはメトトレキサートの腎排泄を阻害すると考えられている。

抗凝固剤	クマリン系抗凝固剤 ワルファリンカリウム	クマリン系抗凝固剤の作用を増強し、出血時間の延長、消化管出血等を起こすことがあるので、クマリン系抗凝固剤を減量するなど慎重に投与すること。	アスピリンは血漿蛋白に結合したクマリン系抗凝固剤と置換し、遊離させる。また、アスピリンは血小板凝集抑制作用、消化管刺激による出血作用を有する。
	血液凝固阻止剤 ヘパリン製剤 ダナパロイドナトリウム 第Xa因子阻害剤 リバーロキサパン 等 抗トロンビン剤 ダビガトランエテキシ ラートメタンスルホン酸 塩 等 トロンボモデュリン アル ファ 等	左記薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	アスピリンは血小板凝集抑制作用を有するため、左記薬剤との併用により出血傾向が増強されるおそれがある。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤	チクロピジン塩酸塩 シロスタゾール クロピドグレル硫酸塩 トロンボキササン合成酵素阻害剤 オザグレルナトリウム プロスタグランジンE ₁ 製剤、 E ₁ 及びI ₂ 誘導体制剤 ベラプロストナトリウム 等 サルボグレラート塩酸塩 イコサペント酸エチル 等	左記薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	アスピリンは血小板凝集抑制作用を有するため、左記薬剤との併用により出血傾向が増強されるおそれがある。
	血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA製剤 等		
糖尿病用剤	ヒトインスリン、 トルブタミド 等	糖尿病用剤の作用を増強し、低血糖を起こすことがあるので、糖尿病用剤を減量するなど慎重に投与すること。	アスピリン（高用量投与時）は血漿蛋白に結合した糖尿病用剤と置換し、遊離させる。また、アスピリンは大量で血糖降下作用を有する。
バルプロ酸ナトリウム		バルプロ酸ナトリウムの作用を増強し、振戦等を起こすことがある。	アスピリン（高用量投与時）は血漿蛋白に結合したバルプロ酸ナトリウムと置換し、遊離させる。
フェニトイン		総フェニトイン濃度を低下させるが、非結合型フェニトイン濃度を低下させないとの報告があるので、総フェニトイン濃度に基づいて増量する際には臨床症状等を慎重に観察すること。	アスピリン（高用量投与時）は血漿蛋白に結合したフェニトインと置換し、遊離させる。
		フェニトインの代謝、排泄が遅延することがランソプラゾールの類薬（オメプラゾール）で報告されている。	
副腎皮質ホルモン剤	ベタメタゾン、 プレドニゾン、 メチルプレドニゾン 等	アスピリン（高用量投与時）との併用時に副腎皮質ホルモン剤を減量すると、サリチル酸中毒を起こすことが報告されている。また、消化管出血を増強させることが考えられている。	機序は不明。
リチウム製剤		リチウム中毒を起こすことが報告されている。	アスピリン(高用量投与時)は腎のプロスタグランジンの生合成を抑制し、腎血流量を減少させることにより、リチウムの腎排泄を低下させることが考えられている。

チアジド系利尿剤 ヒドロクロロチアジド 等 ループ利尿剤 フロセミド	左記薬剤の作用を減弱させることが報告されている。	アスピリンは腎のプロスタグランジンの生合成を抑制して、水、塩類の体内貯留が生じ、利尿剤の水、塩類排泄作用に拮抗するためと考えられている。
β遮断剤 プロプラノロール塩酸塩、 ピンドロール 等 ACE阻害剤 エナラプリルマレイン酸塩 等	左記薬剤の作用を減弱させることが報告されている。	アスピリンは血管拡張作用を有する腎プロスタグランジンの生合成、遊離を抑制し、血圧を上昇させることが考えられている。
ニトログリセリン製剤	ニトログリセリンの作用を減弱させることがある。	アスピリンはプロスタグランジンの生合成を抑制することにより、冠動脈を収縮させ、ニトログリセリンの作用を減弱させることが考えられている。
尿酸排泄促進剤 プロベネシド、 ベンズプロマロン	左記薬剤の作用を減弱させることがある。	アスピリン（高用量投与時）は左記薬剤の尿酸排泄に拮抗する。
非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤 インドメタシン、 ジクロフェナクナトリウム 等	アスピリンとの併用により出血及び腎機能の低下を起こすことがある。	機序は不明。
イブプロフェン、 ナプロキセン、 ピロキシカム	アスピリンの血小板凝集抑制作用を減弱するとの報告がある。	血小板のシクロオキシゲナーゼ-1 (COX-1) とアスピリンの結合を阻害するためと考えられている。
炭酸脱水酵素阻害剤 アセタゾラミド 等	アセタゾラミドの副作用を増強し、嗜眠、錯乱等の中枢神経系症状、代謝性アシドーシス等を起こすことが報告されている。	アスピリンは血漿蛋白に結合したアセタゾラミドと置換し、遊離させる。
ドネペジル塩酸塩	アスピリンとの併用により消化性潰瘍を起こすことがある。	コリン系が賦活され胃酸分泌が促進される。
シクロスポリン	腎障害が発現することがある。	アスピリンと腎障害の副作用を相互に増強すると考えられている。
ザフィルルカスト	アスピリンとの併用によりザフィルルカストの血漿中濃度が上昇することがある。	機序は不明。
プロスタグランジンD ₂ 、トロンボキサンA ₂ 受容体拮抗剤 ラマトロバン、セラトロダスト	ヒト血漿蛋白結合に対する相互作用の検討 (<i>in vitro</i>) において、アスピリンにより左記薬剤の非結合型分率が上昇することがある。	左記薬剤がアスピリンと血漿蛋白結合部位で置換し、遊離型血中濃度が上昇すると考えられている。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) フルボキサミンマレイン酸塩、 塩酸セルトラリン 等	皮膚の異常出血（斑状出血、紫斑等）、出血症状（胃腸出血等）が報告されている。	SSRIの投与により血小板凝集が阻害され、アスピリンとの併用により出血傾向が増強すると考えられている。
アルコール	消化管出血が増強されるおそれがある。	アルコールによる胃粘膜障害とアスピリンのプロスタグランジン合成阻害作用により、相加的に消化管出血が増強すると考えられている。
ジアゼパム	ジアゼパムの代謝、排泄が遅延することがランソプラゾールの類薬（オメプラゾール）で報告されている。	

8. 副作用

8-1 副作用の概要

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を対象とした試験でアスピリン100mg及びランソプラゾール15mgを1日1回併用投与された例において283例中45例（15.9%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は便秘（3.9%）、下痢（2.5%）であった（承認時）。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を対象とした製造販売後調査でアスピリン100mg及びランソプラゾール15mgを1日1回併用投与された例において2,952例中57例（1.9%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢（0.8%）、悪心（0.1%）であった（再審査終了時点）。

以下の副作用は、アスピリンあるいはランソプラゾールの自発報告等で認められたものである。

8-2 重大な副作用と初期症状

（いずれも頻度不明）

- (1) ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) 汎血球減少、無顆粒球症、再生不良性貧血、溶血性貧血、顆粒球減少、血小板減少、貧血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。
- (3) 黄疸、AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (4) 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）、剥脱性皮膚炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等が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。
- (6) 間質性腎炎があらわれ、急性腎不全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）に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (7) 脳出血等の頭蓋内出血（初期症状：頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等）、肺出血、消化管出血、鼻出血、眼底出血等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (8) 喘息発作を誘発することがある。
- (9) アスピリンにより下血（メレナ）を伴う胃潰瘍・十二指腸潰瘍等の消化性潰瘍があらわれることがある。また、消化管出血、腸管穿孔を伴う小腸・大腸潰瘍があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（類薬）

ランソプラゾールの類薬（オメプラゾール）で以下の副作用が報告されている。

視力障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8-3 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
1) 過敏症 ^{注1)}	蕁麻疹、発疹、痒痒		浮腫、多形紅斑
2) 皮膚			亜急性皮膚エリテマトーデス
3) 肝臓 ^{注2)}	AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P、 γ -GTPの上昇		LDHの上昇
4) 血液	好酸球増多		貧血 ^{注1)} 、血小板機能低下（出血時間延長） ^{注1)}
5) 消化器	便秘、下痢、腹部膨満感、口内炎、悪心 [#] 、大腸炎（collagenous colitis等 ^{注3)} を含む） [#]	口渇 [#] 、腹痛 [#] 、胃部不快感 [#] 、	嘔吐、胸やけ、食欲不振、カンジダ症、味覚異常、舌炎、口唇腫脹、胃腸障害、吐血、食道炎
6) 精神神経系	頭痛 ^{注1)} 、めまい ^{注1)}		眠気、うつ状態、不眠、振戦、興奮 ^{注1)}
7) 循環器			血圧低下、血管炎、心窩部痛
8) 呼吸器			気管支炎、鼻炎
9) その他	結膜炎	腎障害 [#] 、舌・口唇のしびれ感 [#] 、難聴 [#]	発汗、発熱、女性化乳房 ^{注1)} 、倦怠感 ^{注4)} 、脱力感、四肢のしびれ感、角膜炎、かすみ目、耳鳴、筋肉痛、関節痛、脱毛、過呼吸 ^{注4)} 、代謝性アシドーシス ^{注4)} 、低血糖 ^{注4)} 、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、総コレステロール、尿酸の上昇

発現頻度は、アスピリンとランソプラゾールを併用した臨床試験又は製造販売後調査の結果に基づく（そのうち製造販売後調査は[#]）。その他の臨床試験や自発報告等で認められている副作用の頻度は不明としている。

注1) このような場合には投与を中止すること。

注2) 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。

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。

注4) このような場合には投与を中止すること（アスピリンの血中濃度が著しく上昇していることが考えられる）。

8-4 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 承認時までの試験

■副作用の発現状況

解析対象例数	283
副作用発現例数	45
副作用発現件数	58
副作用発現率 (%)	15.9

■種類別副作用発現頻度

副作用の種類	発現例数 (%)
胃腸障害	20 (7.1)
便秘	11 (3.9)
下痢	7 (2.5)
メレナ	1 (0.4)
結腸ポリープ	1 (0.4)
鼓腸	1 (0.4)
口内炎	1 (0.4)
眼障害	3 (1.1)
アレルギー性結膜炎	1 (0.4)
結膜出血	1 (0.4)
緑内障	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4)
変形性脊椎炎	1 (0.4)
血管障害	1 (0.4)
高血圧	1 (0.4)
心臓障害	1 (0.4)
動悸	1 (0.4)
神経系障害	4 (1.4)
意識消失	1 (0.4)
錯感覚	1 (0.4)
体位性めまい	1 (0.4)
頭痛	1 (0.4)

副作用の種類	発現例数 (%)
全身障害および投与局所様態	1 (0.4)
胸部不快感	1 (0.4)
代謝および栄養障害	1 (0.4)
低カリウム血症	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.1)
痒痒症	1 (0.4)
発疹	1 (0.4)
蕁麻疹	1 (0.4)
臨床検査	17 (6.0)
血中AL-P増加	4 (1.4)
血中ガストリン増加	4 (1.4)
好酸球数増加	2 (0.7)
γ-GTP増加	1 (0.4)
肝機能検査異常	1 (0.4)
肝酵素上昇	1 (0.4)
血中CPK増加	1 (0.4)
血中マグネシウム増加	1 (0.4)
血中尿素増加	1 (0.4)
単球数増加	1 (0.4)

(承認時集計：2014年3月)

2) 製造販売後の調査

■副作用の発現状況

調査症例数	2,952
副作用等の発現症例数	57
副作用の発現件数	65
副作用等の発現症例率 (%)	1.93

■種類別副作用発現頻度

副作用の種類	発現例数 (%)
感染症および寄生虫症	1 (0.03)
感染性腸炎	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)
リンパ腫	1 (0.03)
代謝および栄養障害	1 (0.03)
糖尿病	1 (0.03)
精神障害	1 (0.03)
不安	1 (0.03)
神経系障害	4 (0.14)
浮動性めまい	2 (0.07)
頭痛	1 (0.03)
意識消失	1 (0.03)
耳および迷路障害	1 (0.03)
突発難聴	1 (0.03)
胃腸障害	39 (1.32)
腹部不快感	1 (0.03)
腹部膨張	1 (0.03)
腹痛	1 (0.03)
大腸炎	1 (0.03)
便秘	2 (0.07)
下痢	22 (0.75)
腸炎	1 (0.03)
胃食道逆流性疾患	1 (0.03)
血便排泄	1 (0.03)
悪心	4 (0.14)
顕微鏡的大腸炎	3 (0.10)
口の感覚鈍麻	1 (0.03)
軟便	1 (0.03)

副作用の種類	発現例数 (%)
皮膚および皮下組織障害	6 (0.20)
薬疹	2 (0.07)
湿疹	1 (0.03)
過敏性血管炎	1 (0.03)
そう痒症	1 (0.03)
全身性皮疹	1 (0.03)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.03)
背部痛	1 (0.03)
骨粗鬆症	1 (0.03)
腎および尿路障害	1 (0.03)
慢性腎不全	1 (0.03)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.07)
突然死	1 (0.03)
口渇	1 (0.03)
臨床検査	3 (0.10)
肝酵素上昇	1 (0.03)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.03)
体重減少	1 (0.03)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.07)
転倒	1 (0.03)
脊椎骨折	1 (0.03)

(再審査資料集計：2017年6月)

8-5 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

8-6 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

(1)本剤の成分又はサリチル酸系製剤に対する過敏症の既往歴のある患者

その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
1) 過敏症 ^{注1)}	蕁麻疹、発疹、痒痒	浮腫、多形紅斑

注1) このような場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎機能、肝機能などの生理機能が低下しているため、副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)出産予定日12週以内の妊婦には投与しないこと。[アスピリンでは、妊娠期間の延長、動脈管の早期閉鎖、子宮収縮の抑制、分娩時出血の増加につながるおそれがある。海外での大規模な疫学調査では、妊娠中のアスピリン服用と先天異常児出産の因果関係は否定的であるが、長期連用した場合は、母体の貧血、産前産後の出血、分娩時間の延長、難産、死産、新生児の体重減少・死亡などの危険が高くなるおそれを否定できないとの報告がある。また、ヒトで妊娠末期に投与された患者及びその新生児に出血異常があらわれたとの報告がある。さらに、妊娠末期のラットに投与した試験で、弱い胎児の動脈管収縮が報告されている。]
- (2)妊婦（ただし、出産予定日12週以内の妊婦は除く）又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[アスピリンでは、動物試験（ラット）で催奇形作用があらわれたとの報告がある。妊娠期間の延長、過期産につながるおそれがある。ランソプラゾールでは、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。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。]
- (3)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[アスピリンでは、母乳中へ移行することが報告されている。ランソプラゾールでは、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。]

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

- (1)徴候と症状：アスピリンでは、耳鳴、めまい、頭痛、嘔吐、難聴、軽度の頻呼吸等の初期症状から血中濃度の上昇に伴い、重度の過呼吸、呼吸性アルカローシス、代謝性アシドーシス、痙攣、昏睡、呼吸不全等が認められる。
- (2)処置：催吐、胃洗浄、活性炭投与（ただし、催吐及び胃洗浄後）、輸液注入によるアシドーシス是正、アルカリ尿促進（ただし、腎機能が正常の場合）、血液透析、腹膜透析を必要に応じて行う。

14. 適用上の注意

- (1)薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、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報告されている。]
- (2)服用時：本剤は有核錠の外層に腸溶性の細粒を含み、内核も腸溶性であるため、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまずに服用させること。

15. その他の注意

- (1)ラットにランソプラゾールを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。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。
- (2)ランソプラゾール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。
- (3)ランソプラゾールの投与が胃癌による症状を隠蔽することがある。
- (4)低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発リスクは、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。
- (5)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。
- (6)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。
- (7)In vitroの試験において、アスピリン等のグルクロン酸抱合により代謝される薬剤が抗ウイルス剤（ジドブジン）のグルクロン酸抱合を阻害したとの報告がある。
- (8)非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

1-1 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

1-2 副次的薬理試験

該当資料なし

1-3 安全性薬理試験

該当資料なし

1-4 その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

2-1 単回投与毒性試験

アスピリン¹⁶⁾

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg)	
		マウス	ラット
経口		1,100	1,500

ランソプラゾール²²⁾

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg)			
		マウス		ラット	
		雄	雌	雄	雌
経口		>5,000	>5,000	>5,000	>5,000

2-2 反復投与毒性試験

アスピリン

該当資料なし

ランソプラゾール

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 ²³⁾		5、15、50	15
	13週間*		50 (回復試験)	
	26週間*		2、10、50	2
	52週間 ²⁴⁾		1.5、5、15、50	1.5
イヌ	4週間*	経口	30、100、300	30
	13週間 ²⁵⁾		5、15、50	5
	26週間*		2、10、50	10
	52週間 ²⁶⁾		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、ランソプラゾール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、ランソプラゾール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、ランソプラゾール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) 末梢血及び骨髓への影響

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。骨髓では、イヌの4週試験で赤芽球系細胞数の減少と骨髓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。

(※タケブロンカプセル承認時資料：1992年10月)

2-3 生殖発生毒性試験

アスピリン

該当資料なし

ランソプラゾール

試験項目	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
	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：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、これはランソプラゾール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。そ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/日群で頸肋の軽度な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。²⁷⁾

2-4 その他の特殊毒性

アスピリン

該当資料なし

ランソプラゾール

(1)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。²⁸⁾

(2)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。

(タケブロンカプセル承認時資料：1992年10月)

(3)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、ランソプラゾール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、ランソプラゾール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、イス、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。

(タケブロンカプセル承認時資料：1992年10月)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 _____
製剤：タケルダ配合錠 注意—医師等の処方箋により使用すること
有効成分：アスピリン 該当しない
ランソプラゾール 該当しない
2. 有効期間又は使用期限 _____
3年（使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。）
3. 貯法・保存条件 _____
室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点 _____
 - 4-1 薬局での取り扱い上の留意点について _____
該当しない
 - 4-2 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必要事項等） _____
 - (1)「Ⅷ-14 適用上の注意」の項(1)参照
 - (2)「Ⅷ-14 適用上の注意」の項(2)、「XⅢ.備考 その他関連資料」の項参照
 - 4-3 調剤時の留意点について _____
該当しない
5. 承認条件等 _____
該当しない
6. 包装 _____
PTP包装：100錠（10錠×10）、140錠（14錠×10）
7. 容器の材質 _____
PTP包装：PTPシート、乾燥剤、内袋、紙箱
8. 同一成分・同効薬 _____
同一成分薬：該当しない
同効薬：アスピリン及びランソプラゾールの併用
アスピリン及びエソメプラゾールの併用
9. 国際誕生年月日 _____
該当資料なし

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
タケルダ配合錠	2014年3月24日	22600AMX00522

11. 薬価基準収載年月日

2014年5月30日

12. 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

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日

2017年6月29日

内容：医薬品、医療機器等品質、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。

14. 再審査期間

タケプロンカプセル15、タケプロンOD錠15の「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・効果に係る再審査期間の残余期間：2014年3月24日～2014年7月22日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
タケルダ配合錠	123416901	3399102F1026	622341601

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Sugano K, et al. : J Gastroenterol. 2011 ; **46** (6) : 724
- 2) ランソプラゾールの臨床試験成績 (社内資料)
- 3) 監訳 高折修二, 他 : グッドマン・ギルマン薬理書 (第11版). 2007 ; 1889-90 廣川書店
- 4) Satoh H, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1989 ; **248** (2) : 806
- 5) Nagaya H, et al. : Jpn J Pharmacol. 1991 ; **55** (4) : 425
- 6) Nagaya H, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1989 ; **248** (2) : 799
- 7) Nagaya H, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1990 ; **252** (3) : 1289
- 8) 長屋秀明, 他 : 日本臨牀. 1992 ; **50** (1) : 26
- 9) 多田正弘, 他 : 臨床成人病. 1991 ; **21** (3) : 633
- 10) Inatomi N, et al. : Jpn J Pharmacol. 1991 ; **55** (4) : 437
- 11) 木平健, 他 : 日本消化器病学会雑誌. 1988 ; **85** (12) : 2693
- 12) Sekiguchi M, et al. : Acta Histochem Cytochem. 1992 ; **25** (3) : 405
- 13) アスピリン/ランソプラゾール配合錠の薬物動態試験成績 (社内資料)
- 14) 蛋白結合に関する検討 (社内資料)
- 15) 三輪清, 他 : 薬理と治療. 1990 ; **18** (9) : 3413
- 16) Federal Register. Oct 23 1998 ; **63** (205) : 56802-19
- 17) 小林卓郎, 他 : 薬理と治療. 1990 ; **18** (9) : 3437
- 18) Pearce RE, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1996 ; **277** (2) : 805
- 19) Levy G, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1980 ; **10** (S2) : 285S
- 20) 稲富信博, 他 : 薬理と治療. 1991 ; **19** (2) : 477
- 21) 中尾俊之, 他 : 新薬と臨牀. 1995 ; **44** (1) : 45
- 22) 神子田武, 他 : 薬理と治療. 1990 ; **18** (S10) : 2657
- 23) 阿部敏男, 他 : 薬理と治療. 1990 ; **18** (S10) : 2663
- 24) Atkinson JE, et al. : 薬理と治療. 1990 ; **18** (S10) : 2713
- 25) 阿部敏男, 他 : 薬理と治療. 1990 ; **18** (S10) : 2679
- 26) Atkinson JE, et al. : 薬理と治療. 1990 ; **18** (S10) : 2747
- 27) Schardein JL, et al. : 薬理と治療. 1990 ; **18** (S10) : 2773
- 28) 土井孝良, 他 : 薬理と治療. 1990 ; **18** (S10) : 2785

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

海外では承認されていない（2019年3月現在）。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

患者お知らせカード（外箱に貼付）

タケルタ® 配合錠

ランソプラゾール

錠剤の断面図

アスピリン

D1 1-1-7644

のみ方とご注意

- このお薬には、**アスピリン**が入っております。
- 水**かぬるま湯で飲んでください。
- このお薬をかんだり、口の中で溶かしたりしないでください。

