

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

日本薬局方

ランソプラゾール腸溶性口腔内崩壊錠

プロトンポンプ・インヒビター

ランソプラゾール OD錠 15mg「武田テバ」

ランソプラゾール OD錠 30mg「武田テバ」

Lansoprazole OD Tab. 15mg・30mg “TAKEDA TEVA”

剤形	素錠（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	○ランソプラゾール OD錠 15mg「武田テバ」 1錠中：ランソプラゾール…………… 15mg ○ランソプラゾール OD錠 30mg「武田テバ」 1錠中：ランソプラゾール…………… 30mg
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・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2018年2月15日 薬価基準収載年月日：2018年6月15日 発売年月日：2018年9月5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：武田テバファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田テバファーマ株式会社 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 2020 年 1 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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> 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 が添付文書を補完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、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。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	59
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	59
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	59
II. 名称に関する項目	5	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	59
1. 販売名	5	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	60
2. 一般名	5	5. 慎重投与内容とその理由	60
3. 構造式又は示性式	5	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	60
4. 分子式及び分子量	5	7. 相互作用	61
5. 化学名（命名法）	5	8. 副作用	62
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	9. 高齢者への投与	73
7. CAS登録番号	5	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	73
III. 有効成分に関する項目	6	11. 小児等への投与	73
1. 物理化学的性質	6	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	73
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	13. 過量投与	73
3. 有効成分の確認試験法	8	14. 適用上の注意	73
4. 有効成分の定量法	8	15. その他の注意	73
IV. 製剤に関する項目	9	16. その他	74
1. 剤形	9	IX. 非臨床試験に関する項目	75
2. 製剤の組成	9	1. 薬理試験	75
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	9	2. 毒性試験	76
4. 製剤の各種条件下における安定性	10	X. 管理的事項に関する項目	80
5. 調製法及び溶解後の安定性	12	1. 規制区分	80
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	12	2. 有効期間又は使用期限	80
7. 溶出性	12	3. 貯法・保存条件	80
8. 生物学的試験法	12	4. 薬剤取扱い上の注意点	80
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	12	5. 承認条件等	80
10. 製剤中の有効成分の定量法	12	6. 包装	80
11. 力価	12	7. 容器の材質	80
12. 混入する可能性のある夾雑物	12	8. 同一成分・同効薬	80
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	12	9. 国際誕生年月日	80
14. その他	12	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	81
V. 治療に関する項目	13	11. 薬価基準収載年月日	81
1. 効能又は効果	13	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	81
2. 用法及び用量	14	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	81
3. 臨床成績	15	14. 再審査期間	81
VI. 薬効薬理に関する項目	38	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	81
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	38	16. 各種コード	81
2. 薬理作用	38	17. 保険給付上の注意	81
VII. 薬物動態に関する項目	45	XI. 文献	82
1. 血中濃度の推移・測定法	45	1. 引用文献	82
2. 薬物速度論的パラメータ	51	2. その他の参考文献	84
3. 吸収	52	XII. 参考資料	85
4. 分布	53	1. 主な外国での発売状況	85
5. 代謝	56	2. 海外における臨床支援情報	85
6. 排泄	57	XIII. 備考	86
7. トランスポーターに関する情報	58		
8. 透析等による除去率	58		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ランソプラゾールは、武田薬品工業株式会社による、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から開発されたプロトンポンプインヒビターである。

ランソプラゾールは胃粘膜のプロトンポンプに作用する胃酸分泌抑制剤であり、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月にタケプロンカプセルとして武田薬品工業株式会社が承認を取得し、同年12月に販売が開始された。2002年3月には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錠が承認され、同年6月に販売が開始されている。

タケプロン製剤発売時からの、効能・効果及び用法・用量の追加は以下の通りである。

承認年月	承認された内容		再審査結果 公表
1992年10月	効能・効果	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群	2002年3月
2000年9月	効能・効果	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	2008年3月
2000年12月	用法・用量	再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法	2008年6月
2006年6月	効能・効果	(15mgのみ) 非びらん性胃食道逆流症	—
2007年8月	用法・用量	プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合の、ランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの併用療法	— (公知申請)
2010年6月	効能・効果	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	— (公知申請)
2010年7月	効能・効果	(15mg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	2017年6月
2010年8月	効能・効果	(15mg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	2017年6月
2013年2月	効能・効果	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	— (公知申請)

ランソプラゾールOD錠15mg・30mg「武田テバ」は、タケプロンOD錠15・30の製造販売元である武田薬品工業株式会社より特許権等の許諾を受けた日本初のランソプラゾール製剤のオーソライズド・ジェネリック (Authorized Generic ; AG) である。

本剤は、タケプロンOD錠15・30と原薬、添加剤、製造方法、錠剤の製造場所が同一であり、武田テバファーマ株式会社が薬食発1121第2号 (平成26年11月21日) に基づき承認申請を行い、2018年2月に承認を取得、2018年6月に薬価基準収載され、2018年9月発売に至った。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

<製剤の概要>

1. 本剤は、日本初のランソプラゾール製剤のオーソライズド・ジェネリック（Authorized Generic ; AG）である。
2. 原薬、添加剤、製造方法、錠剤の製造場所がタケプロン OD 錠と同一である。
3. 腸溶性細粒を含む口腔内崩壊錠（ストロベリーフレーバー）である。水なしでも服用可能で、水分摂取が制限されている患者や、嚥下困難な患者、高齢者でも服用しやすい剤形である。
4. 錠剤に、成分名の一部（ランソ）と、含量（15 及び 30）の刻印がある。
5. 適応はタケプロン OD 錠と同一である。

30mg は、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、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）の適応を有している。

15mg は上記に加えて、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の適応を有している。

<治療学的特性>

1. タケプロン製剤の承認時の臨床成績の概要は以下の通りである。

胃粘膜の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。

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、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消失させ、胃潰瘍では 88.6%、十二指腸潰瘍では 93.9%、逆流性食道炎では 92.4%の治癒率を示す。

再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法

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。

注) 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。

非びらん性胃食道逆流症（15mg 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。

注) (1) 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) 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、ランソプラゾール製剤の投与が胃癌、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。

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（15mg 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。

注) 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（15mg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。

注) 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・ピロリ除菌の補助

タケロン製剤は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、クラリスロマイシン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。その後、除菌治療不成功例には、アモキシシリン水和物、メトロニダゾール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。

注) 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。

<安全性>

1. 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、重篤な肝機能障害、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、間質性肺炎、間質性腎炎、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及び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。また、類薬のオメプラゾールで視力障害が報告されている。
2. タケロン製剤の承認時及び再審査終了時の副作用（臨床検査値の異常を含む）の概要は以下の通りである。

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

1) 承認時までの試験 [承認時]

副作用発現症例：2,295 例中 349 例（15.2%）

主な副作用：ALT 上昇（2.4%）、AST 上昇（1.7%）

2) 製造販売後調査（非びらん性胃食道逆流症を除く）[再審査終了時点]

副作用発現症例：6,543 例中 141 例（2.2%）

主な副作用：ALT 上昇（0.6%）、AST 上昇（0.4%）

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

1) 承認時までの試験 [承認時]

副作用発現症例：339 例中 55 例（16.2%）

主な副作用：便秘（4.1%）、下痢（3.2%）

2) 製造販売後調査 [再審査終了時点]

副作用発現症例：3,255 例中 60 例（1.8%）

主な副作用：下痢（0.7%）、悪心（0.1%）

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 [承認時]

副作用発現症例：223 例中 36 例（16.1%）

主な副作用：下痢（4.5%）、便秘（1.3%）

2) 製造販売後調査 [再審査終了時点]

副作用発現症例：3,302 例中 34 例（1.0%）

主な副作用：下痢（0.2%）、腹部不快感（0.1%）

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及びクラリスロマイシンの3剤投与

- 1) 承認時までの試験（国内）[承認時]
副作用発現症例：430 例中 217 例（50.5%）
主な副作用　　：軟便（13.7%）、下痢（9.1%）
- 2) 製造販売後調査 [再審査終了時点]
副作用発現症例：3,491 例中 318 例（9.1%）
主な副作用　　：下痢（3.6%）、軟便（2.1%）

◆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メトロニダゾールの3剤投与

- 1) 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]

◆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

- 1) 外国で行われた試験
副作用発現症例：680 例中 239 例（35.1%）

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

- 1) 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又はメトロニダゾールの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]

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ランソプラゾール OD 錠 15mg 「武田テバ」

ランソプラゾール OD 錠 30mg 「武田テバ」

(2) 洋名

Lansoprazole OD Tab. 15mg・30mg “TAKEDA TEVA”

(3) 名称の由来

主成分「ランソプラゾール」より命名

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ランソプラゾール（JAN）

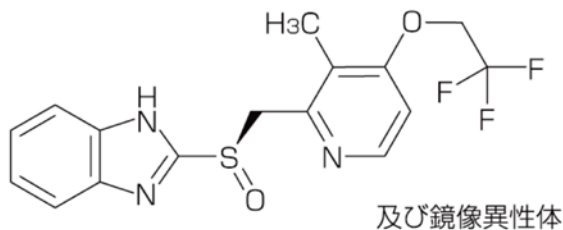
(2) 洋名（命名法）

Lansoprazole（JAN）

(3) ステム

-prazole：ベンゾイミダゾール系の抗潰瘍薬

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₆H₁₄F₃N₃O₂S

分子量：369.36

5. 化学名（命名法）

(*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

特になし

7. CAS 登録番号

103577-45-3

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～帯褐白色の結晶性の粉末である。
結晶多形が認められる。

(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。

■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

(社内資料)

■各種pHにおける溶解性 (約25℃)

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

※1：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

※2：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。

※3：液体クロマトグラフィーにより測定

(社内資料)

(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。

(社内資料)

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 166℃(分解)

(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)]

$pK_a=$ 約 1.3 [ベンズイミダゾリル基 (塩基性基)] [※]

$pK_a=$ 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。

(社内資料)

(6) 分配係数

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

(社内資料)

(7) その他の主な示性値

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。

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

(社内資料)

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～帯褐白色の結晶性の粉末	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 ヶ月	無色ガラス瓶(密栓、乾燥剤入り)	帯褐白色の結晶性の粉末	99.7 (100.1)	
苛酷試験	温度	40℃、暗所	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)	
		50℃、暗所		9 ヶ月	うすい褐色～褐色の結晶性の粉末	96.7 (97.1)
	湿度	25℃、75%RH	18 ヶ月	無色ガラス瓶(開栓)	うすい褐色の結晶性の粉末	98.4 (98.8)
		40℃、75%RH	6 ヶ月		黄褐色の結晶性の粉末	88.5 (88.9)
	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°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 (1mg/mL, 24°C)

1	0.5	約 1.7
---	-----	-------

(社内資料)

3. 有効成分の確認試験法

日局「ランソプラゾール」の確認試験法による

- 1) 紫外可視吸光度測定法 (吸収スペクトル)
- 2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

4. 有効成分の定量法


日局「ランソプラゾール」の定量法による

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	性状・剤形	外形		
		表	裏	側面
ランソプラゾール OD錠 15mg 「武田テバ」	性状： 白色～帯黄白色の素錠で赤橙色～暗褐色の斑点がある。 剤形： 腸溶性細粒を含む口腔内崩壊錠			
直径：8.5mm、厚さ：4.6mm、重量：285mg				
ランソプラゾール OD錠 30mg 「武田テバ」		直径：11.5mm、厚さ：4.9mm、重量：570mg		

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

該当しない

(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

(1) 有効成分（活性成分）の含量

○ランソプラゾール OD錠 15mg 「武田テバ」

1錠中：ランソプラゾールを 15mg 含有

○ランソプラゾール OD錠 30mg 「武田テバ」

1錠中：ランソプラゾールを 30mg 含有

(2) 添加物

アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、クエン酸トリエチル、クロスポビドン、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、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、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、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、マクロゴール 6000、D-マンニトール、無水クエン酸、メタクリル酸コポリマーLD、モノステアリン酸グリセリン、ラウリル硫酸ナトリウム、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、香料

(3) その他

特になし

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

○ランソプラゾール OD 錠 15mg 「武田テバ」

<長期保存試験> ¹⁾

試験条件

保存条件	包装形態
25℃・60%RH・暗所	PTP+内袋+紙箱

試験結果

項目	開始時	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
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

[6ロット平均]

<加速試験> ¹⁾

試験条件

保存条件	包装形態
40℃・75%RH	ポリエチレン瓶+乾燥剤

試験結果

項目	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
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

[3ロット平均]

<PTP 状態での安定性試験> ¹⁾

試験条件

保存条件	包装形態
25℃・75%RH・暗所	PTP

試験結果

項目	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
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

[1ロット]

<苛酷試験> ²⁾

試験条件

保存条件		保存容器
湿度	25℃・60%RH・暗所	無色ガラス瓶 (開栓)
光	キセノンランプ (8 万 lx) (25℃)	シャーレ+PVDC※フィルム

※ポリ塩化ビニリデン

試験結果

保存条件		外観	残存率 (%)
開始時		白色の素錠で赤橙色の斑点がある	100
湿度	25℃・60%RH、3 ヶ月	変化なし	98.8
光	120 万 lx・hr	変化なし	100.6

[1ロット]

○ランソプラゾール OD 錠 30mg 「武田テバ」

<長期保存試験> ³⁾

試験条件

保存条件	包装形態
25℃・60%RH・暗所	PTP+内袋+紙箱

試験結果

項目	開始時	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
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

[6ロット平均]

<加速試験> ³⁾

試験条件

保存条件	包装形態
40℃・75%RH	ポリエチレン瓶+乾燥剤

試験結果

項目	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
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

[3ロット平均]

<PTP 状態での安定性試験> ³⁾

試験条件

保存条件	包装形態
25℃・75%RH・暗所	PTP

試験結果

項目	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
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

[1ロット]

<苛酷試験> ²⁾

試験条件

保存条件		保存容器
湿度	25℃・60%RH・暗所	無色ガラス瓶 (開栓)
光	キセノンランプ (8 万 lx) (25℃)	シャーレ+PVDC*フィルム

※ポリ塩化ビニリデン

試験結果

保存条件		外観	残存率 (%)
開始時		白色の素錠で赤橙色の斑点がある	100
湿度	25℃・60%RH、3 ヶ月	変化なし	100.3
光	120 万 lx・hr	変化なし	100.9

[1ロット]

5. 調製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）

該当しない

7. 溶出性

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 5mmol/L SLS を含むリン酸塩緩衝液 900mL を用いて行う。

（社内資料）

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

日局「ランソプラゾール腸溶性口腔内崩壊錠」の確認試験法による
紫外可視吸光度測定法（吸収スペクトル）

10. 製剤中の有効成分の定量法

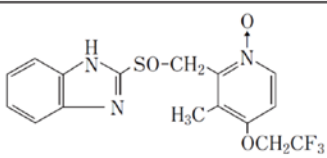
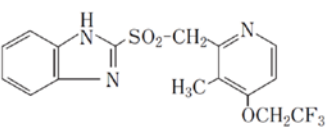
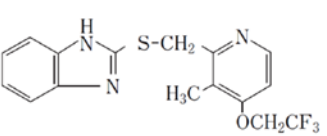
日局「ランソプラゾール腸溶性口腔内崩壊錠」の定量法による
液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 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	

（社内資料）

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

●ランソプラゾール OD 錠 15mg 「武田テバ」

○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

●ランソプラゾール OD 錠 30mg 「武田テバ」

○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

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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

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

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

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 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〉

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

(1) 胃 MALT リンパ腫

- ①ヘリコバクター・ピロリ除菌療法に適応となる胃 MALT リンパ腫は限局期（Lugano 国際会議分類の stage I もしくは II₁）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）

- ①ITP 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「成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2012 年版」⁴⁾ 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・ピロリ陽性の血小板数が1万/ μ L以上の成人特発性血小板減少性紫斑病症例です。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。
- (3) 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃
- ①ヘリコバクター・ピロリ除菌療法が行われた症例は限定されており、長期的な予後についての情報は不明です。ヘリコバクター・ピロリ除菌治療後も内視鏡検査等による定期的な観察を行ってください。
- ②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。
- (4) ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の確認に際しては、患者ごとに、①及び②の両方を実施する必要があります。
- ①ヘリコバクター・ピロリの感染を以下のいずれかの方法で確認してください。
迅速ウレアーゼ試験、鏡検法、培養法、抗体測定、尿素呼気試験、糞便中抗原測定
- ②胃内視鏡検査により、慢性胃炎の所見があることを確認してください。
- なお、感染診断及び除菌判定の詳細については、各種ガイドライン等をご参照ください。

2. 用法及び用量

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群の場合

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、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。

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の場合

(ランソプラゾール0D錠15mg「武田テバ」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の場合

(ランソプラゾール0D錠15mg「武田テバ」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の場合

(ランソプラゾール0D錠15mg「武田テバ」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の場合

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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (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。
- (2) 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。(「Ⅷ-14. 適用上の注意」の項参照)

3. 臨床成績

ランソプラゾールOD錠「武田テバ」は、武田薬品工業株式会社が製造販売承認を持つタケプロンOD錠と、原薬、添加剤、製造方法、錠剤の製造場所が同一なオーソライズド・ジェネリックである。以下の試験報告は、タケプロン製剤のインタビューフォームを参考に記載した。

(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	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 LPZ30mg 2回、CAM500mg 2回 LPZ30mg 2回、CAM500mg 3回 LPZ30mg 2回、AMPC1000mg 3回 LPZ30mg 3回、AMPC1000mg 3回	14日	
			二重盲検	LPZ30mg 2回、AMPC1000mg 2回、CAM500mg 2回 AMPC1000mg 2回、CAM500mg 2回	14日
			二重盲検	LPZ30mg 2回、AMPC1000mg 2回、CAM500mg 2回 プラセボ LPZ30mg 2回、AMPC1000mg 2回、CAM500mg 2回	14日 4日 14日
英国	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：メトロニダゾール、OPZ：オメプラゾール

(タケブロン 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 ⁵⁾
- 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 ⁶⁾
- 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 ⁷⁾
- 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 ⁸⁾
- 5) Nakamura T, et al. : Gastric low-grade B-cell MALT lymphoma : treatment, response, and genetic alteration. *J Gastroenterol.* 2003 ; 38 : 921 ⁹⁾
- 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 ¹⁰⁾

- 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 ¹¹⁾
- 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 ¹²⁾
- 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 ¹³⁾
- 10) Hiyama 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 ¹⁴⁾
- 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 ¹⁵⁾
- 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 ¹⁶⁾
- 13) Ohashi S, et al. : Gastrin and *Helicobacter pylori* in low-grade MALT lymphoma patients. Scand J Gastroenterol. 2002 ; 37 : 279 ¹⁷⁾
- 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 ¹⁸⁾
- 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 ¹⁹⁾
- 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 ²⁰⁾
- 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 ²¹⁾
- 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 ²²⁾
- 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 ²³⁾
- 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 ²⁴⁾
- 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 ²⁵⁾
- 22) Lévy M, et al. : Prognostic value of translocation (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 ²⁶⁾

- 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 ²⁷⁾
- 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 ²⁸⁾
- 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 ²⁹⁾
- 26) Montalban 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 ³⁰⁾
- 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 ³¹⁾
- 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 ³²⁾

◇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 ³³⁾
- 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 ³⁴⁾
- 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 ³⁵⁾
- 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 ³⁶⁾
- 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 ³⁷⁾
- 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 ³⁸⁾
- 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 ³⁹⁾
- 8) Hashino S, et al. : Platelet recovery in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura after eradication of *Helicobacter pylori*. Int J Hematol. 2003 ; 77 : 188 ⁴⁰⁾
- 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 ⁴¹⁾
- 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 ⁴²⁾

- 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 ⁴³⁾
- 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 ⁴⁴⁾
- 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 ⁴⁵⁾
- 14) Hino M, et al.: Platelet recovery after eradication of *Helicobacter pylori* in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Hematol. 2003; 82: 30 ⁴⁶⁾
- 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 ⁴⁷⁾
- 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 ⁴⁸⁾
- 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 ⁴⁹⁾
- 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 ⁵⁰⁾
- 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 ⁵¹⁾
- 20) Rostami N, 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 ⁵²⁾
- 21) Stasi R, et al.: *Helicobacter pylori* eradication in the management patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Med. 2005; 118: 414 ⁵³⁾
- 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 ⁵⁴⁾
- 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 ⁵⁵⁾

◇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 ⁵⁶⁾
- 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 ⁵⁷⁾

- 3) Tashiro J, et al. : Gastric cancer detected after *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Endosc.* 2007 ; 19 : 167 ⁵⁸⁾
- 4) Shiotani A, et al. : Predictive factors for metachronous gastric cancer in high-risk patients after successful *Helicobacter pylori* eradication. *Digestion.* 2008 ; 78 : 113 ⁵⁹⁾
- 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 ⁶⁰⁾
- 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 ⁶¹⁾
- 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 ⁶²⁾

(タケブロン 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 ⁶³⁾
- 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 ⁶⁴⁾
- 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 ⁶⁵⁾
- 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 ⁶⁶⁾
- 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 ⁶⁷⁾
- 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 ⁶⁸⁾
- 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 Clin Investig.* 2008 ; 2(3) : 118 ⁶⁹⁾
- 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 ⁷⁰⁾
- 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 ⁷¹⁾

(タケブロン 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相試験が用いられた。

国内での第Ⅲ相試験

対 象	試験の種類	用法・用量	投与期間
H ₂ 受容体拮抗剤で効果が認められない 又はH ₂ 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

(タケブロン 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相試験が評価資料に、海外の第Ⅲ相試験が参考資料とされた。

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

(タケブロン 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相試験が評価資料に、海外の第Ⅱ相試験が参考資料とされた。

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 ヶ月以上、最大 30 ヶ月
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 μ g 4回 プラセボ	12 週

※ミソプロストールのみ非盲検

（タケプロン 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相試験が評価資料に、海外の第Ⅱ相試験が参考資料とされた。

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 ヶ月以上、最大 24 ヶ月
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 μ g 4回 プラセボ	12 週

※ミソプロストールのみ非盲検

（タケプロン 承認時資料：2010年8月）

(2) 臨床効果

1) 臨床効果

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

上記患者を対象に、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1,137例の疾患別治癒率は表のとおりである。

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、ランソプラゾール製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、ランソプラゾール製剤の有用性が確認されている。

② 非びらん性胃食道逆流症

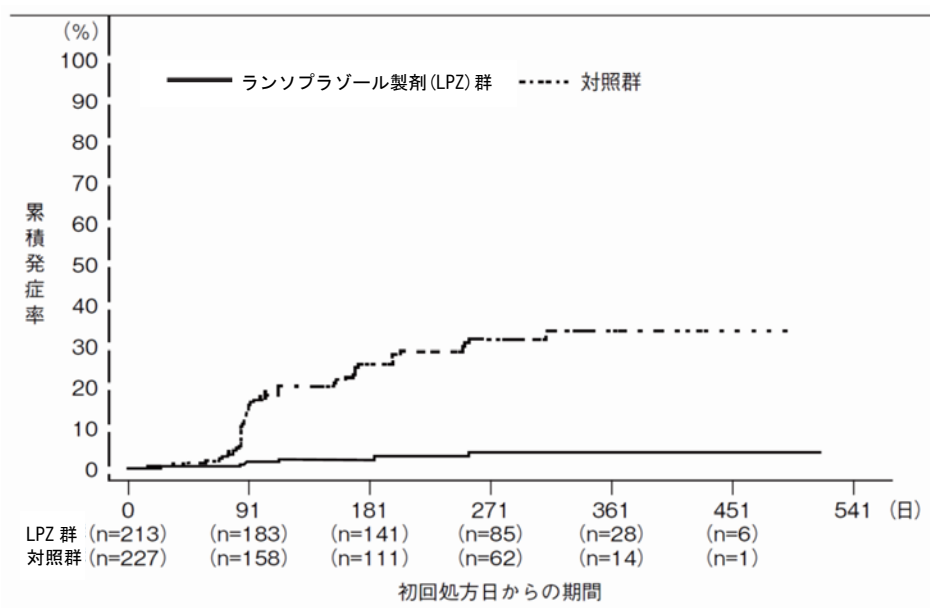
非びらん性胃食道逆流症患者を対象に、1日1回15mgを経口投与した二重盲検比較対照試験の結果、投与開始後4週間での胸やけの無症状日数の割合（中央値）はランソプラゾール製剤投与群で67.9%（69例）、プラセボ群で42.9%（72例）である。

なお、食道内酸逆流の高リスクである中高年齢者、肥満者、裂孔ヘルニア所見ありのいずれにも該当しない患者における投与開始後4週間での胸やけの無症状日数の割合（中央値）は、ランソプラゾール製剤投与群で37.5%（20例）、プラセボ群で46.4%（24例）である。

③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*

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製剤群（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、ランソプラゾール製剤群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、ランソプラゾール製剤群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。

■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



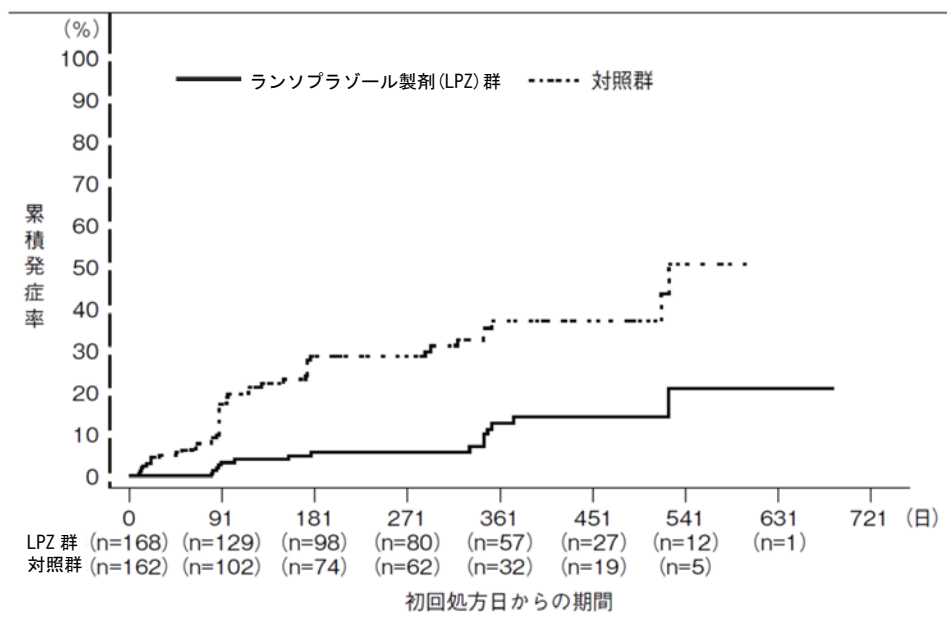
さらに、上記試験後非盲検下でランソプラゾール製剤を継続して、あるいは、対照群をランソプラゾール製剤に切り替えて、1日1回15mgを24週間経口投与した長期継続投与試験において、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症は認められなかった。

※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。

④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

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患者を対象としたランソプラゾール製剤群（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、ランソプラゾール製剤群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。

■Kaplan-Meier法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率



さらに、上記試験後非盲検下でランソプラゾール製剤を継続して、1日1回15mgを24週間経口投与した長期継続投与試験の結果、Kaplan-Meier法により推定した胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率^{*}は、二重盲検比較対照試験の治療開始361日時点で14.4%（95%信頼区間：7.89～20.85）、631日時点で19.6%（95%信頼区間：11.10～28.05）であった。

^{*}二重盲検比較対照試験におけるランソプラゾール製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ランソプラゾール製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。

⑤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

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした除菌の臨床試験（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の3剤投与）における除菌*率は表のとおりである。

※培養法及び組織診断法の結果がいずれも陰性

■胃潰瘍における除菌率（7日間経口投与）

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率
ランソプラゾール 30mg アモキシシリン水和物 750mg（力価） クラリスロマイシン 200mg（力価）	2回/日	87.5%（84/96例）
ランソプラゾール 30mg アモキシシリン水和物 750mg（力価） クラリスロマイシン 400mg（力価）	2回/日	89.2%（83/93例）

■十二指腸潰瘍における除菌率（7日間経口投与）

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率
ランソプラゾール 30mg アモキシシリン水和物 750mg（力価） クラリスロマイシン 200mg（力価）	2回/日	91.1%（82/90例）
ランソプラゾール 30mg アモキシシリン水和物 750mg（力価） クラリスロマイシン 400mg（力価）	2回/日	83.7%（82/98例）

除菌率は基本解析対象集団を対象とした。

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^{注)}においても、同程度の成績が認められている。

注) 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

2) 血清ガストリン、内分泌機能、胃粘膜の内分泌細胞に及ぼす影響

①1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胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者に1日1回30mgを8週間経口投与した場合、プロラクチン、コルチゾール、GH、TSH、T₃、T₄、LH、FSH、DHEA-S、テストステロン、エストラジオールに殆ど影響を及ぼさない。

※GH：成長ホルモン、TSH：甲状腺刺激ホルモン、T₃：トリヨードサイロニン、

T₄：サイロキシン、LH：黄体形成ホルモン、FSH：卵胞刺激ホルモン、

DHEA-S：デヒドロエピアンドロステロンサルフェート

③胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者に1日1回30mgを8週間経口投与した場合、胃粘膜の内分泌細胞密度に影響を及ぼさない。

(3) 臨床薬理試験

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

健康成人男性 42 例を対象に、ランソプラゾール製剤 15mg、30mg 及び 60mg を単回経口投与並びに 15mg 及び 30mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。その結果、ランソプラゾール製剤が原因と考えられる自・他覚症状の異常は認められなかった。⁷²⁾

② 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、ランソプラゾール製剤 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、ランソプラゾール製剤 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。
(タケプロン 承認時資料：2000 年 9 月)

(4) 探索的試験

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

胃潰瘍 96 例、十二指腸潰瘍 97 例を対象に、ランソプラゾール製剤 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 (χ^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、ランソプラゾール製剤は 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。⁷³⁾

注意：本剤の承認用法・用量は V-2-1 の項参照

② 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 151 例及び十二指腸潰瘍 166 例を対象に、ランソプラゾール製剤 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)、ランソプラゾール製剤 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、胃潰瘍ではランソプラゾール製剤 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 (χ^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 (χ^2 検定)。

以上の成績から、ランソプラゾール製剤及び 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

対象	治療群	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)

(タケプロン 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 (除菌例数/有効性採用例数) は 3 剤併用群で 94% (44/47 例 : $p \leq 0.006$ (vs. 2 剤併用各群))、2 剤併用群ではⅡ-1 群、Ⅱ-2 群、Ⅱ-3 群、Ⅱ-4 群の順に 57% (28/49 例)、75% (36/48 例)、53% (26/49 例)、77% (39/51 例 : $p \leq 0.01$ (vs. Ⅱ-3 群))、単独投与群は 2% (1/53 例 : $p \leq 0.001$ (vs. 2 剤併用各群)) であり、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 (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 3 剤併用群 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 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。⁷⁴⁾

[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、AMPC1,000mg (力価) ×2回/日及びCAM500mg (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	治療群	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

(タケブロン 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（除菌例数/有効性採用例数）は10日投与群で84%（103/123例）、14日投与群で85%（96/113例）であり、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。⁷⁵⁾

[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、CAM 250mg（力価）×2回/日及びMNZ 400mg×2回/日（LCM群）〕、〔オメプラゾール20mg×2回/日、AMPC 1,000mg（力価）及びMNZ 400mg×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（ $p < 0.001$ 、 χ^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 $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ ）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（ χ^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。⁷⁶⁾

■ヘリコバクター・ピロリ除菌率

対象	治療群			
	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)

注意：本剤の承認用法・用量はV-2-1の項参照

③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LPZ30mg×2回/日、AMPC750mg（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。⁷⁷⁾

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、[LPZ30mg×2回/日、AMPC750mg（力価）×2回/日、CAM200mg（力価）×2回/日（LAC群）]、[LPZ30mg×2回/日、AMPC750mg（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。⁷⁸⁾

■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

注意：本剤の承認用法・用量はV-2-1の項参照

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

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

胃潰瘍 352 例、十二指腸潰瘍 256 例を対象に、ランソプラゾール製剤 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、H₂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 (χ^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 ($p \leq 0.05$ 、 χ^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。⁷⁹⁾

胃潰瘍 149 例、十二指腸潰瘍 153 例を対象に、ランソプラゾール製剤 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、H₂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、十二指腸潰瘍いずれも 2 例以下であり各群間に発現頻度の差はみられず、重篤な副作用もみられなかった。

以上の成績から、ランソプラゾール製剤は 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。⁸⁰⁾

胃潰瘍 148 例、十二指腸潰瘍 153 例を対象に、ランソプラゾール製剤 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、十二指腸潰瘍とも用量及び投与時期による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、十二指腸潰瘍いずれも 5 例以下であり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、ランソプラゾール製剤は 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。⁸¹⁾

②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、H₂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H₂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）患者にランソプラゾール製剤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にランソプラゾール製剤1回30mgを1日1回朝食後8週間経口投与した結果、内視鏡治癒率は77.3%（75/97例）であった。⁸²⁾

維持療法は、ランソプラゾール製剤1回15mg又は30mgを1日1回朝食後に24週間経口投与し、H₂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（ χ^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、ランソプラゾール製剤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。⁸³⁾

〔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。⁸⁴⁾

〔外国人データ〕

逆流性食道炎で、H₂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H₂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（H₂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、H₂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。⁸⁵⁾

注意：本剤の承認用法・用量はV-2-1の項参照

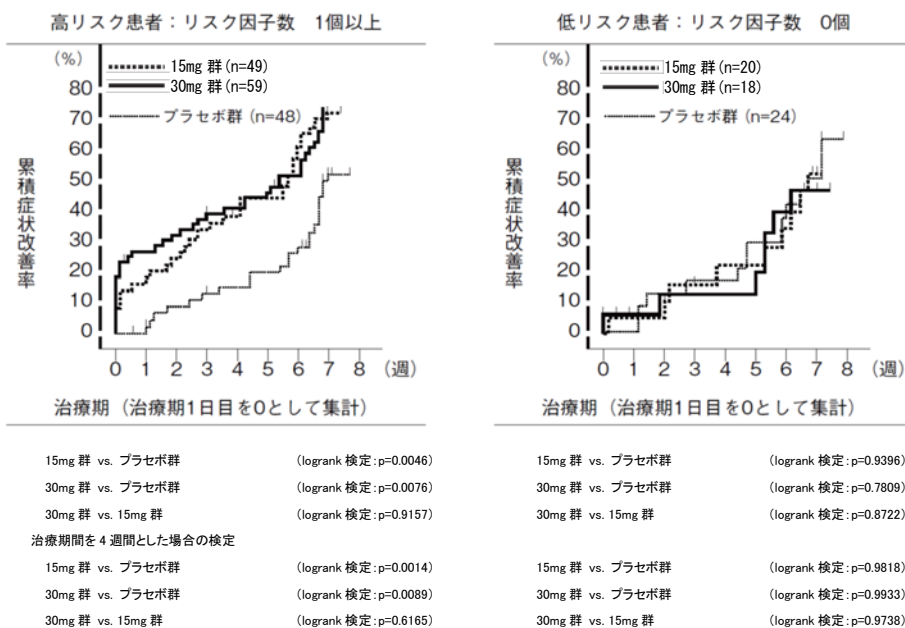
③非びらん性胃食道逆流症

非びらん性胃食道逆流症患者(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す、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、ランソプラゾール製剤 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、いずれもランソプラゾール製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の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、リスクの一つでも有する患者では、ランソプラゾール製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、ランソプラゾール製剤 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)



(タケプロン 承認時資料：2006年6月)

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

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例を対象に、ランソプラゾール製剤群（1日1回15mg経口投与）と対照群との胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の発症率を主要評価項目にした二重盲検比較対照試験を実施した。

その結果、ランソプラゾール製剤投与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。

因果関係が否定できない有害事象はランソプラゾール製剤群で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、ランソプラゾール製剤の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)	ランソプラゾール製剤群 (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。

また、上記試験を終了した患者にランソプラゾール製剤15mgを1日1回24週間継続経口投与し^{※1, 2}、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、ランソプラゾール製剤群の累積発症率（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、ランソプラゾール製剤継続群^{※1} およびランソプラゾール製剤新規投与群^{※2} 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。

ランソプラゾール製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、主なものは便秘及び下痢であった。

以上の成績から、ランソプラゾール製剤の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：ランソプラゾール製剤群のうちランソプラゾール製剤を継続投与（149例）

※2：対照群のうちランソプラゾール製剤に切換え投与（113例）

（タケプロン 承認時資料：2010年7月）

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

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（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 364 例を対象に、ランソプラゾール製剤群（1 日 1 回 15mg 経口投与）対照と対照群との胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の発症率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、ランソプラゾール製剤投与群の累積発症率は治療開始 91 日時点で 3.3%、181 日で 5.9%、361 日で 12.7%であり、対照群は 181 日で 28.5%（20.69～36.39）であった（Kaplan-Meier 法）。

また、対照群に対するハザード比 0.2510（95%信頼区間：0.14000～0.4499）（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ランソプラゾール製剤群で 15.3%（28/183 例）に認められ、主なものは下痢及び便秘であった。

以上の成績から、ランソプラゾール製剤の 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)	ランソプラゾール製剤群 (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。

また、上記試験を終了した患者にランソプラゾール製剤 15mg を 1 日 1 回 24 週間継続経口投与し^{※1,2}、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ランソプラゾール製剤群の累積発症率は、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、ランソプラゾール製剤新規投与群^{※2}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）。

ランソプラゾール製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、ランソプラゾール製剤の 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：ランソプラゾール製剤群のうちランソプラゾール製剤を継続投与（73 例）

※2：対照群のうちランソプラゾール製剤に切換え投与（40 例）

（タケプロン 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、ランソプラゾール製剤 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 μ 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、ランソプラゾール製剤 15mg 群 79%（95%信頼区間：72.1～86.4、以下同じ）、ランソプラゾール製剤 30mg 群 83%（76.7～90.3）、プラセボ群 51%（41.4～60.7）であり、ランソプラゾール製剤 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、ランソプラゾール製剤 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ランソプラゾール製剤 15mg 群で 7%（10/136 例）、ランソプラゾール製剤 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、ランソプラゾール製剤 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

（タケプロン 承認時資料：2010 年 7 月）

⑥胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染

内視鏡検査で潰瘍と診断され、迅速ウレア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、[ランソプラゾール製剤 30mg \times 2 回/日（LPZ 単独群）]、[ランソプラゾール製剤 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）]、[ランソプラゾール製剤 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、胃潰瘍ではランソプラゾール製剤 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（ χ^2 検定）。

以上の成績から、ランソプラゾール製剤、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。⁸⁶⁾

注意：本剤の承認用法・用量は V-2-1 の項参照

2) 比較試験

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
胃潰瘍 ⁸⁷⁾	H ₂ 受容体拮抗薬	ランソプラゾール製剤：30mg・分1 朝食後 H ₂ 受容体拮抗薬：常用量	8 週間
十二指腸潰瘍 ⁸⁸⁾	H ₂ 受容体拮抗薬	ランソプラゾール製剤：30mg・分1 朝食後 H ₂ 受容体拮抗薬：常用量	6 週間

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・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）

該当資料なし

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

該当資料なし（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

プロトンポンプ・インヒビター

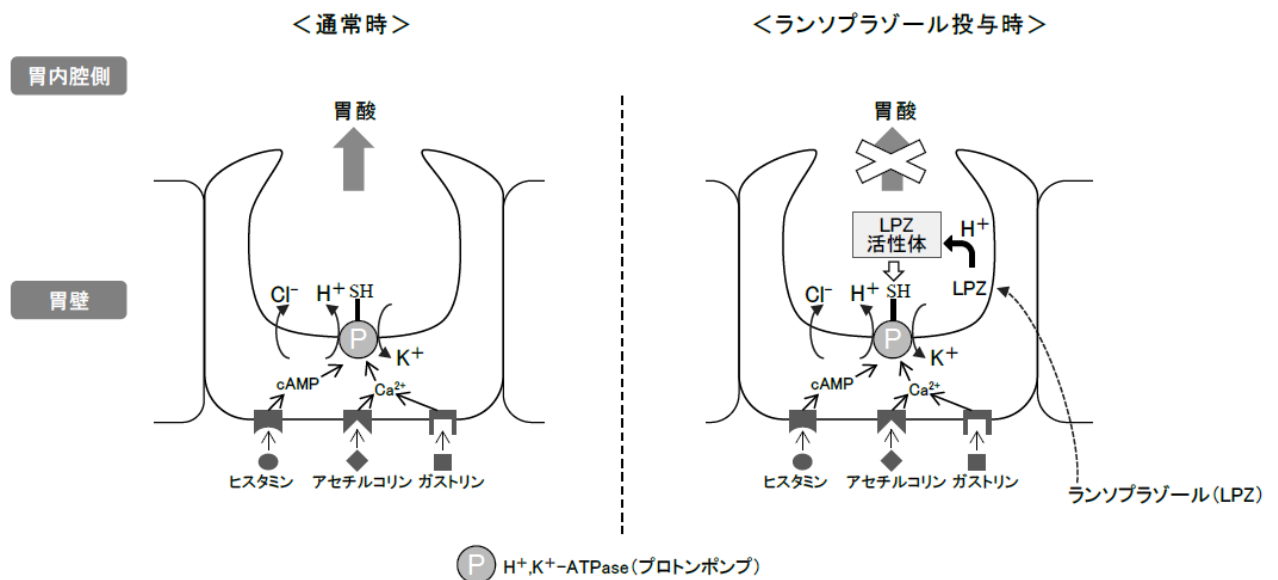
: オメプラゾール、ラベプラゾールナトリウム、エソメプラゾールマグネシウム水和物

2. 薬理作用

ランソプラゾールOD錠「武田テバ」は、武田薬品工業株式会社が製造販売承認を持つタケプロンOD錠と、原薬、添加剤、製造方法、錠剤の製造場所が同一なオーソライズド・ジェネリックである。以下の試験報告は、タケプロン製剤のインタビューフォームを参考に記載した。

(1) 作用部位・作用機序

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る。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。^{89~91)}



また、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。⁹⁰⁾

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、クラリスロマイシン又はメトロニダゾールの抗菌活性を高めることにあると考えられる。^{92, 93)}

(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 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。⁹⁴⁾

2) 胃粘膜壁細胞における酸生成抑制作用 (*in vitro*)

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ところ、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。^{90, 95)}

■ イヌ胃粘膜壁細胞における酸生成抑制作用 (IC_{50} : $\mu\text{mol/L}$)

刺激の種類	ランソプラゾール ^{90, 95)}	オメプラゾール ⁹⁰⁾	ファモチジン ⁹⁵⁾
ヒスタミン刺激	0.09	0.16	0.6
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。

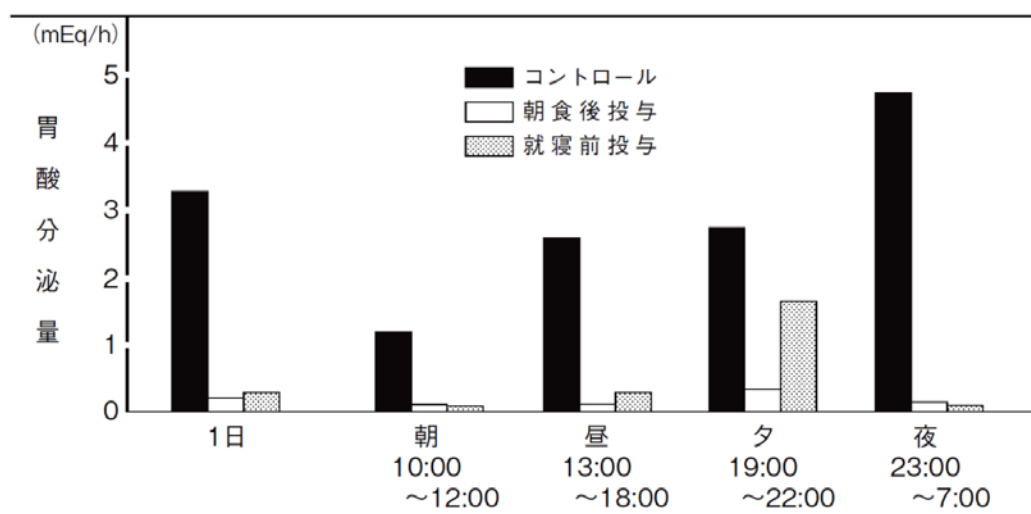
3) 胃酸分泌抑制作用

① 健康成人における胃酸分泌抑制作用

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製剤 30mg を 1 日 1 回朝食後又は就寝前、7 日間経口投与し、20 分毎に採取した胃液から、1 時間単位の胃酸分泌量を求めた。

その結果、ランソプラゾール製剤は、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、1 日平均胃酸分泌量の抑制率は、それぞれ 95.7%、93.3%であった。⁹⁶⁾

■ 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



②刺激胃酸分泌抑制作用

i) ペンタガストリン刺激に対する抑制作用

健康成人5例を対象に、プラセボ又はランソプラゾール製剤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6 μ g/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（ランソプラゾール製剤投与時には24時間後も採取）、胃酸分泌量を求めた。その結果、ランソプラゾール製剤は、ペンタガストリン刺激による胃酸分泌を著明に抑制し、胃酸分泌量の抑制率は、投与後2～3時間で97.4 \pm 1.0%、24～25時間で52.1 \pm 57.8%であった。⁷²⁾

ii) インスリン刺激に対する抑制作用

健康成人9例を対象に、ランソプラゾール製剤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。その結果、ランソプラゾール製剤は、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、平均抑制率は88.2～99.7%（対コントロール）であった。⁹⁷⁾

iii) 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ところ、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ID₅₀値（50%抑制用量）は1.0～3.6mg/kgであった。^{94, 95)}

■ラットにおける各種刺激胃酸分泌に対する抑制作用（ID₅₀：mg/kg）

刺激の種類	ランソプラゾール ^{94, 95)}	オメプラゾール ⁹⁴⁾	ファモチジン ⁹⁵⁾
基礎分泌	3.6	8.5	0.3
ヒスタミン刺激	1.6	3.3	0.5
ペンタガストリン刺激	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

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）

びらん潰瘍型逆流性食道炎患者3例を対象に、ランソプラゾール製剤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、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）」として、胃食道逆流現象に及ぼす影響を検討した。その結果、投与前と比べて投与後では、「GERあり」と判定された時間が有意に減少した。また、「GERあり」が5分以上持続する頻度は減少し、「GERあり」の最長時間は減少傾向が認められた。⁹⁸⁾

■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 \pm 108.2	35.1 \pm 49.9*	28.3 \pm 13.7	2.0 \pm 3.5	183.2 \pm 102.1	4.0 \pm 4.4
(68.0 \pm 7.5%)	(2.4 \pm 3.5%)				

mean \pm 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。

4) 慢性潰瘍の治癒促進作用（ラット）

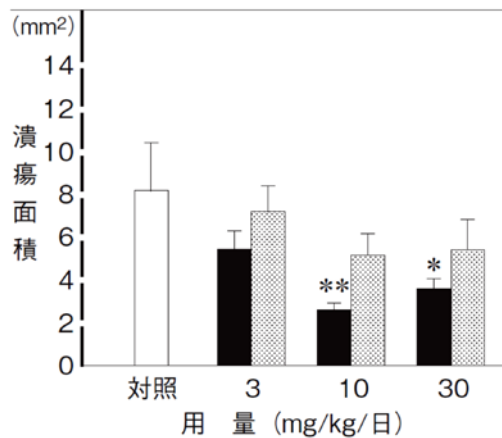
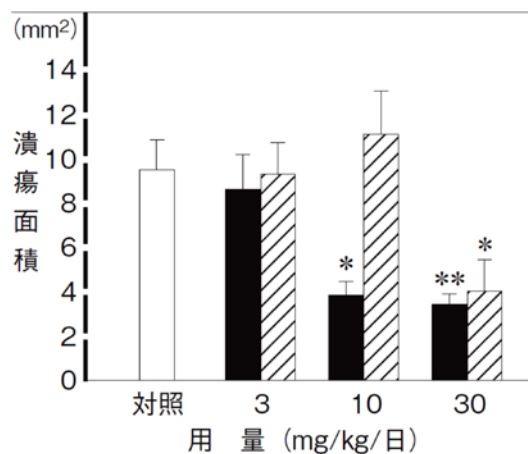
ラットの胃又は十二指腸の漿膜下に酢酸を注入あるいは塗布して潰瘍を作成し、術後2日後から被検薬3、10及び30mg/kgを1日1回朝、14日間経口投与し、潰瘍部位の面積を測定した。その結果、ランソプラゾールは、1日1回10～30mg/kgの経口投与で潰瘍の治癒を促進した。^{94), 99)}

■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＞⁹⁴⁾

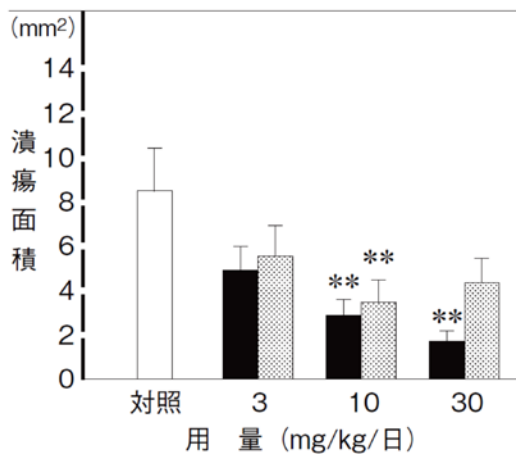
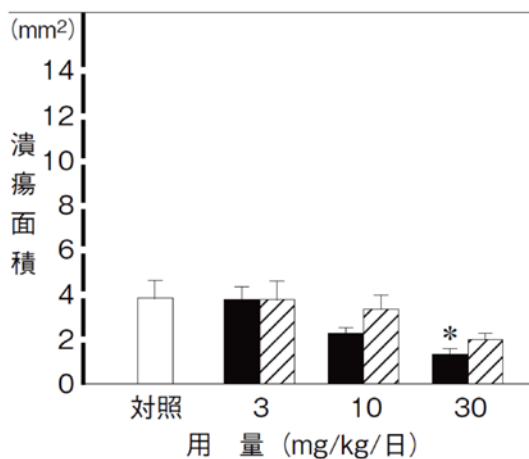
＜ランソプラゾール、ファモチジンの試験＞⁹⁹⁾



十二指腸潰瘍

＜ランソプラゾール、オメプラゾールの試験＞⁹⁴⁾

＜ランソプラゾール、ファモチジンの試験＞⁹⁹⁾



□ 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)

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 ID₅₀ 値（50%抑制用量）は 0.3～8.5mg/kg であった。^{94,99)}

■ラットにおける各種試験潰瘍に対する抑制作用（ID₅₀：mg/kg）

潰瘍モデル		ランソプラゾール ^{94,99)}	オメプラゾール ⁹⁴⁾	ファモチジン ⁹⁹⁾
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（胃粘膜損傷）

水浸ストレス：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：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：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。

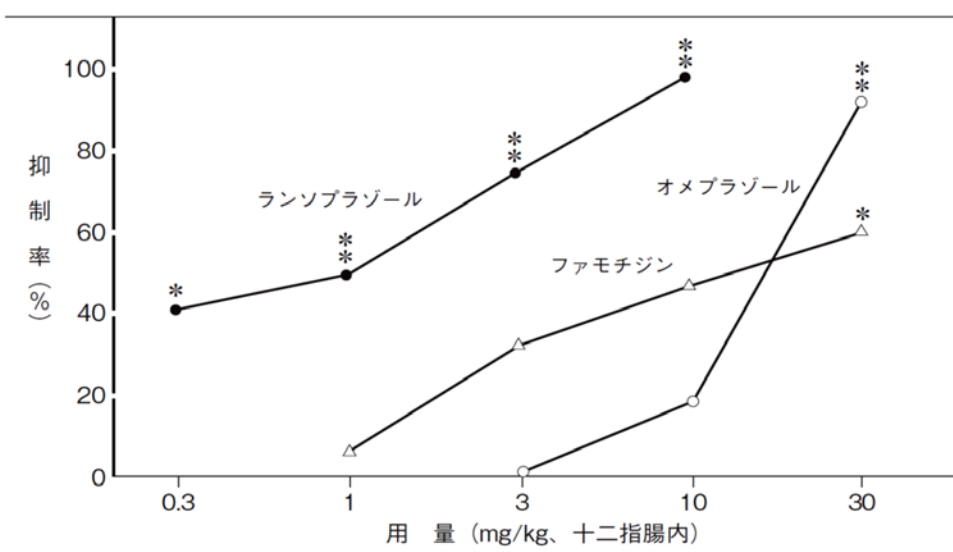
十二指腸潰瘍

被検薬を経口投与し、30分後にシステアミン又はメピリゾールを経口投与して、システアミンは18時間後に、メピリゾールは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

ラットを麻酔下に開腹し、幽門輪及び前胃を結紮した後、ランソプラゾール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。その結果、結紮により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 ID₅₀ 値（50%抑制用量）は 0.7mg/kg であった。⁹⁹⁾

■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、Dunnett検定）

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、メトロニダゾールの抗菌力に及ぼすランソプラゾールの影響

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。その結果、アモキシシリン水和物の抗菌力は、ランソプラゾールとの併用により相乗作用(2株)又は相加作用(15株)が認められた。クラリスロマイシンの抗菌力は、ランソプラゾールとの併用により相乗作用(5株)又は相加作用(13株)が認められた。メトロニダゾールの抗菌力は、ランソプラゾールとの併用により、相加作用(17株)が認められた。いずれにおいても、拮抗作用は認められなかった。⁹²⁾

[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

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

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

$$\text{FIC 指数} = \frac{\text{併用時のランソプラゾールの MIC}}{\text{ランソプラゾール単独の MIC}} + \frac{\text{併用時のメトロニダゾールの MIC}}{\text{メトロニダゾール単独の MIC}}$$

[参考 抗菌力に及ぼすpHの影響]

H. pylori 25株を用い、GAB-camp培地を用いた寒天平板希釈法(菌量10⁸CFU/mL)によりMICを測定した。その結果、アモキシシリン水和物の抗菌力は、pH7.2の場合0.004~0.12 μ g/mL、pH5.5の場合0.015~0.25 μ g/mLであり、メトロニダゾールの抗菌力は、pH7.2の場合0.25~2.0 μ g/mL、pH5.5の場合1.0~2.0 μ g/mLであった。また、クラリスロマイシンの抗菌力は、pH7.2の場合0.004~0.06 μ g/mL、pH5.5の場合0.06~1.0 μ g/mLに低下した。⁹³⁾

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

消化性潰瘍患者を対象に、ランソプラゾール製剤30mgを1日1回朝食後に8週間投与した。ランソプラゾール製剤投与前、投与8週間後、投与終了3ヵ月後に、血清ガストリン値をRI法にて測定し、ECL細胞(Enterochromaffin-like cell)数は、内視鏡検査時に胃粘膜組織を採取して検討した。その結果、血清ガストリン値は、開始時は118.2 \pm 93.7pg/mL、ランソプラゾールの投与終了時は286.4 \pm 217.3pg/mLとなり投与により上昇したが、投与終了3ヵ月後は149.7 \pm 122.7pg/mLとなり投与前とほぼ同じ値となった。胃粘膜ECL細胞密度は、開始時は201.9 \pm 119.3細胞数/mm²、投与終了時が318.0 \pm 185.3細胞数/mm²、投与終了3ヵ月後は194.9 \pm 85.7細胞数/mm²であり、開始時と比較し投与による有意な変動は認められなかった。(対応のあるt検定)¹⁰⁰⁾

②内分泌機能に及ぼす影響

消化性潰瘍患者を対象に、ランソプラゾール製剤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ところ、各種内分泌ホルモン(プロラクチン、コルチゾール、TSH、T₃、T₄、LH、FSH、DHEA-S、テストステロン)はランソプラゾール製剤投与により、ほとんど影響を受けなかった。¹⁰¹⁾

※TSH：甲状腺刺激ホルモン、T₃：トリヨードサイロニン、T₄：サイロキシン、

LH：黄体形成ホルモン、FSH：卵胞刺激ホルモン、

DHEA-S：デヒドロエピアンドロステロンサルフェート

(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（朝投与群 4 例、就寝前投与群 4 例）を対象に、ランソプラゾール製剤 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 時間連続測定した結果、pH \geq 3 の Holding Time はそれぞれ 21.3 \pm 4.0 時間、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）。¹⁰²⁾

VII. 薬物動態に関する項目

ランソプラゾールOD錠「武田テバ」は、武田薬品工業株式会社が製造販売承認を持つタケプロンOD錠と、原薬、添加剤、製造方法、錠剤の製造場所が同一なオーソライズド・ジェネリックである。以下の試験報告は、タケプロン製剤のインタビューフォームを参考に記載した。

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

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。¹⁰³⁾

(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

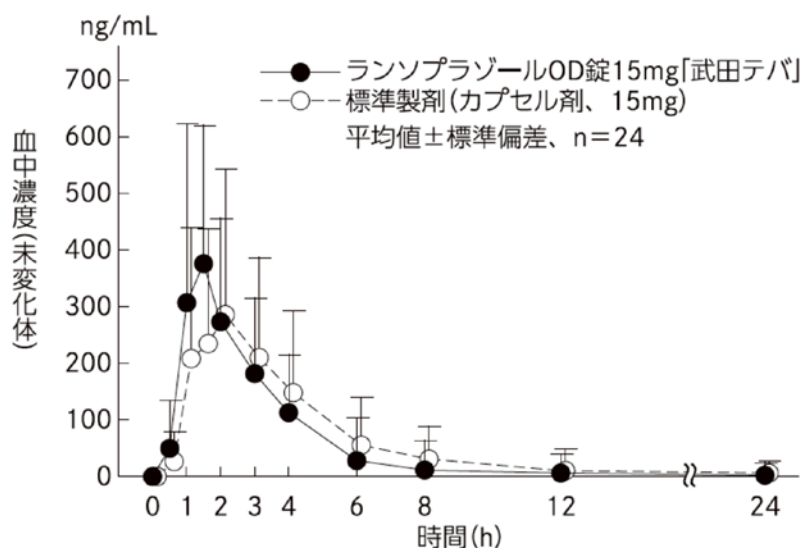
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

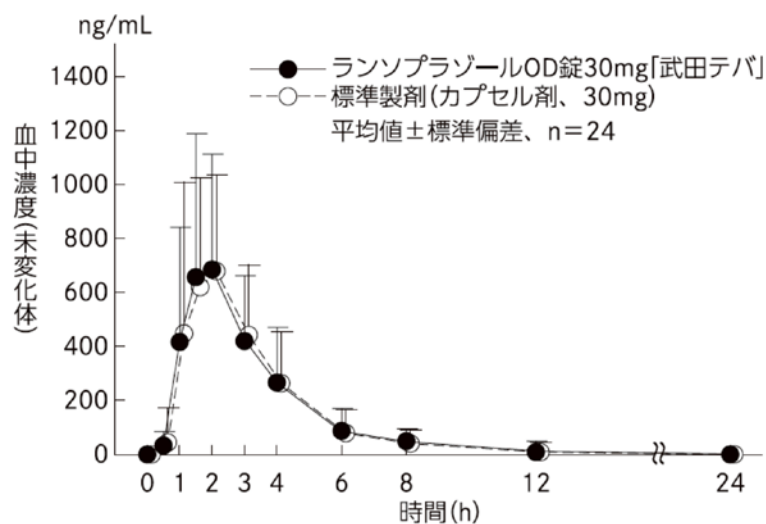
1) 健康成人における血中濃度

◇OD錠とカプセルの生物学的同等性¹⁰⁴⁾

ランソプラゾールの代謝型がEM (Extensive Metabolizer) の健康成人 24 例に、ランソプラゾール OD 錠 15mg「武田テバ」あるいは標準製剤 (カプセル剤、15mg) を、また、別の健康成人 24 例に、ランソプラゾール OD 錠 30mg「武田テバ」あるいは標準製剤 (カプセル剤、30mg) をそれぞれクロスオーバー法にて、朝絶食下に単回経口投与した場合、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、未変化体の血中濃度は図のとおりであり、ランソプラゾール OD 錠 15mg「武田テバ」及びランソプラゾール OD 錠 30mg「武田テバ」と標準製剤 (カプセル剤) は生物学的に同等であることが確認されている。

■血中濃度の推移





■薬物動態パラメータ

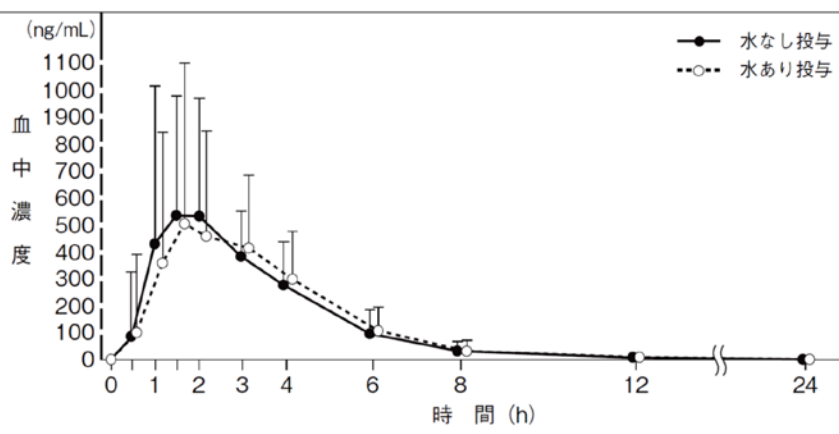
	投与量 (mg)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)
ランソプラゾール OD 錠 15mg 「武田テバ」	15	1, 105. 3±1, 101. 40	474. 1±254. 04
標準製剤 (カプセル剤、15mg)	15	1, 136. 2±1, 186. 29	442. 7±231. 71
ランソプラゾール OD 錠 30mg 「武田テバ」	30	2, 216. 5±1, 270. 16	992. 8±384. 34
標準製剤 (カプセル剤、30mg)	30	2, 223. 6±1, 203. 07	949. 2±361. 68

各々24例の平均値±標準偏差

◇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¹⁰⁴⁾

ランソプラゾールの代謝型がEM (Extensive Metabolizer) の健康成人12例に、ランソプラゾール OD 錠 30mg「武田テバ」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 _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)
水なし	852±451	2,004±974
水あり	831±457	2,019±1,160

mean±SD, n=12

◇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、ランソプラゾール製剤OD錠30mg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ランソプラゾール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%）、ランソプラゾールの口腔粘膜からの吸収はないと判断された。

（タケプロン 承認時資料：2002年3月）

◇絶食下、食後投与時の血中濃度

健康成人6例にランソプラゾール製剤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。ランソプラゾール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。

絶食下投与時の15mg、30mgの薬物動態パラメータは、15mgではT_{max} 2.2±0.8h、C_{max} 530±267ng/mL、T_{1/2} 1.37±1.09h、AUC₀₋₂₄ 2,183±2,195ng・h/mL、30mgではT_{max} 2.2±0.4h、C_{max} 1,038±323ng/mL、T_{1/2} 1.44±0.94h、AUC₀₋₂₄ 3,890±2,484ng・h/mLであった。食後投与時（1回30mg）の薬物動態パラメータは、T_{max} 3.5±0.8h、C_{max} 679±359ng/mL、T_{1/2} 1.60±0.90h、AUC₀₋₂₄ 3,319±2,651ng・h/mLであった。⁷²⁾

◇反復投与時の血中濃度

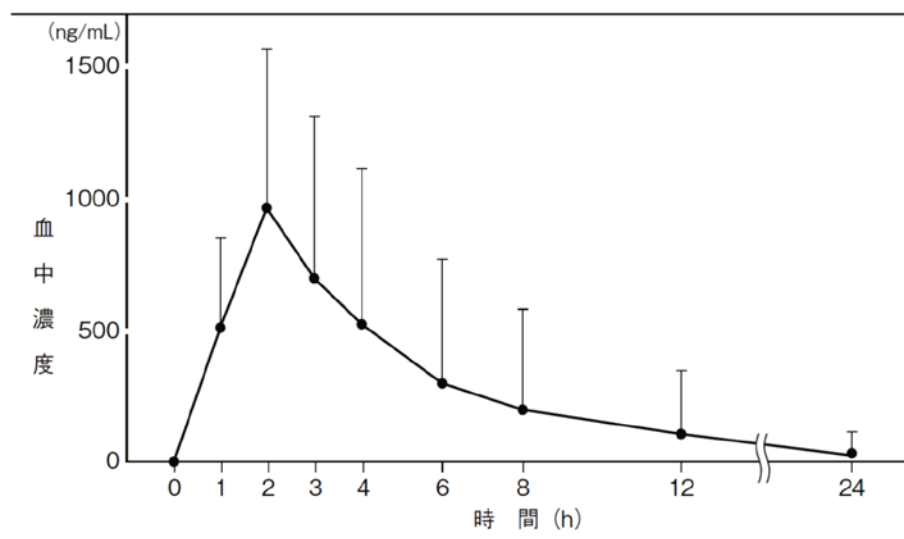
健康成人（6例）に1回30mg又は15mg（いずれもカプセル剤）を1日1回7日間朝絶食下に反復経口投与した時、血中濃度の推移、尿中排泄率からみて、体内蓄積性はないものと考えられた。1日目及び7日目の薬物動態パラメータは、1日目ではT_{max} 2.0±0.0h、C_{max} 690±328ng/mL、T_{1/2} 1.54±0.99h、AUC₀₋₂₄ 2,406±1,606ng・h/mL、7日目ではT_{max} 1.8±0.4h、C_{max} 552±387ng/mL、T_{1/2} 1.55±0.86h、AUC₀₋₂₄ 2,342±2,183ng・h/mLであった。⁷²⁾

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

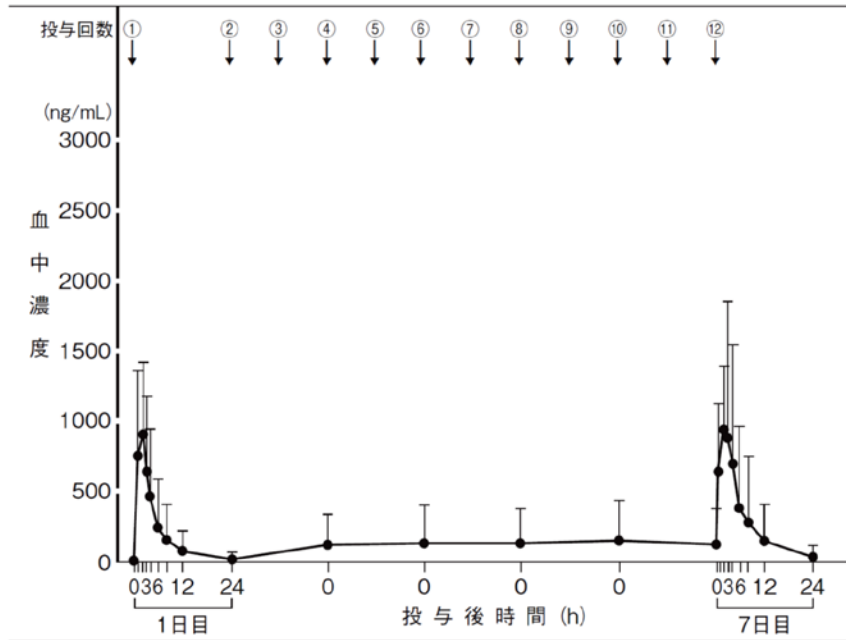
(タケプロン 承認時資料：2000年9月)

注意：本剤の承認用法・用量はV-2-1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	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (h)	AUC ₀₋₂₄ (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

（タケブロン 承認時資料：2000年9月）

3) 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。¹⁰⁵⁾

■薬物動態パラメータ

対象	投与量	投与日	Tmax (h)	Cmax (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

4) 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、健康成人の $T_{1/2}$ は 1.4±0.8h、肝炎患者 3.2±2.07h*、代償性肝硬変患者 6.1±1.5h**、非代償性肝硬変患者 7.2±2.5h**であった。また、健康成人の AUC は 2.67±1.73 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、肝炎患者 5.20±5.44 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、代償性肝硬変患者 11.7±3.24 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ **、非代償性肝硬変患者 10.7±6.03**であった。以上の結果より健康成人に比べ $T_{1/2}$ 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。¹⁰⁶⁾

(*：p<0.01、**：p<0.001 (vs. 健康成人、ANOVA))

5) 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）にランソプラゾール製剤 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。¹⁰⁷⁾

6) 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、ランソプラゾール製剤 30mg を絶食下に単回経口投与した時、未変化体の薬物動態パラメータは EM 群では、AUC₀₋₁₀ 8.24±1.65 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ 、Cmax 2.71±0.39 $\mu\text{mol/L}$ 、 $T_{1/2}$ 1.80±0.20h、PM 群では、AUC₀₋₁₀ 24.7±1.03 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ **、Cmax 4.51±0.31 $\mu\text{mol/L}$ *、 $T_{1/2}$ 3.61±0.33h**であり、EM 群に対して PM 群は AUC 及び Cmax の有意な増加、 $T_{1/2}$ の有意な延長を示した。¹⁰⁸⁾

(**：p<0.01、*：p<0.05、unpaired t-test)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 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、ランソプラゾールの C_{max} は、絶食下単独投与 1, 151±344ng/mL と比べて、制酸剤同時投与は 842±447ng/mL であり、有意に低下した（p<0.01、ANOVA）。T_{max}、T_{1/2}、AUC₀₋₂₄ に有意な差は認められなかった。

制酸剤投与 1 時間後にランソプラゾールを経口投与した時、絶食下単独投与と比べて、C_{max}、T_{max}、T_{1/2}、AUC₀₋₂₄ に有意な差は認められなかった。¹⁰⁹⁾

2) テオフィリンとの併用時の血中濃度

「Ⅷ-7. (2) 併用注意とその理由」の項（61 頁）参照

3) 食事の影響

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見られなかった。⁷²⁾

「Ⅶ-1. (3) 1) 健康成人における血中濃度」の項（47 頁）参照

(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

(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 例にランソプラゾール製剤 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±0.71h⁻¹、1.80±0.97h⁻¹、0.97±0.49h⁻¹であった。

（タケプロン 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±0.41h⁻¹、PM 群 1.27±1.12h⁻¹であった。¹¹⁰⁾

(3) 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）

(4) 消失速度定数

健康成人 6 例にランソプラゾール製剤 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±0.35h⁻¹、0.64±0.32h⁻¹、0.61±0.44h⁻¹であった。

（タケプロン 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±0.10h⁻¹、PM 群 0.17±0.02h⁻¹であった。¹¹⁰⁾

(5) クリアランス

健康成人 6 例にランソプラゾール製剤 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 $217.7 \pm 149.3 \text{ mL/min}$ 、 $180.8 \pm 123.0 \text{ mL/min}$ 、 $354.9 \pm 410.9 \text{ mL/min}$ であった。

(タケプロン 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 (Cl/F) は、それぞれ $13.3 \pm 6.8 \text{ L/h}$ 、 $19.7 \pm 16.5 \text{ L/h}$ であった。¹⁰⁹⁾

[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 (Cl/F) は、EM 群 $16.55 \pm 6.38 \text{ L/h}$ 、PM 群 $3.58 \pm 1.00 \text{ L/h}$ であった。¹¹⁰⁾

(6) 分布容積

健康成人 6 例にランソプラゾール製剤 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。

(タケプロン 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。¹⁰⁹⁾

[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。¹¹⁰⁾

(7) 血漿蛋白結合率

<参考データ>

[*in vitro*]

ヒト血清に *in vitro* で添加した [¹⁴C] 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。¹¹¹⁾

3. 吸収

<参考データ>

[マウス、ラット、イヌ]

◇吸収部位 (ラット)

[¹⁴C] 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 ¹⁴C 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。¹¹¹⁾

◇吸収経路 (ラット)

空腸ループ形成ラットのループ内に [¹⁴C] ランソプラゾールを投与したところ、2 時間後には投与した放射能の 58% が門脈経由で吸収された。胸管ろう形成ラットに [¹⁴C] ランソプラゾールを経口投与したところ、¹⁴C 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。

以上の結果から、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。¹¹¹⁾

◇吸収率 (マウス、ラット、イヌ)

マウス 28%、ラット 37%、イヌ 63%

([¹⁴C] ランソプラゾールを経口及び静脈内投与した時の ¹⁴C の AUC 比を基に計算した) ¹¹¹⁾

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

<参考データ>

[ラット]

ラットに [¹⁴C] 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。¹¹¹⁾

(2) 血液－胎盤関門通過性

<参考データ>

[ラット]

妊娠 20 日目のラットに [¹⁴C] 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 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。¹¹¹⁾

■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

mean±SD, n=3

「Ⅷ－10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(3) 乳汁への移行性

<参考データ>

[ラット]

出産後 14 日目のラットに [¹⁴C] ランソプラゾール 2mg/kg を経口投与し、30 分、2 時間、6 時間後の血漿及び乳汁を採取し、測定した。その結果、¹⁴C は血漿中よりも高い濃度で乳汁中へ移行したことが確認された。¹¹¹⁾

■乳汁への移行性

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

mean±SD, n=4

「Ⅷ－10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(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

<参考データ>

[ラット]

ラットに [¹⁴C] ランソプラゾール 2mg/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。¹¹¹⁾

■ 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

mean±SD, n=3

2) 胃粘膜壁細胞への移行性

<参考データ>

[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。¹⁰³⁾

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

<参考データ>

[ラット]

ラットに [¹⁴C] アモキシシリン水和物 (AMPC) 10mg/kg 及び [¹⁴C] 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、¹⁴C AMPC 及び [¹⁴C] 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 [¹⁴C] AMPC¹¹²⁾ 又は [¹⁴C] CAM 濃度の上昇¹¹³⁾ は、ランソプラゾールの併用によるものと考えられた。

4) 各組織への移行性

<参考データ>

[ラット]

ラットに [¹⁴C] ランソプラゾール 2mg/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。ピーク時点の濃度は胃壁で最も高く、ついで腸壁、肝臓、甲状腺、腎臓、副腎、血漿の順であった。また、精巣、脳、眼球で最も低い濃度だった。¹¹¹⁾

■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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

◇代謝部位

<参考データ>

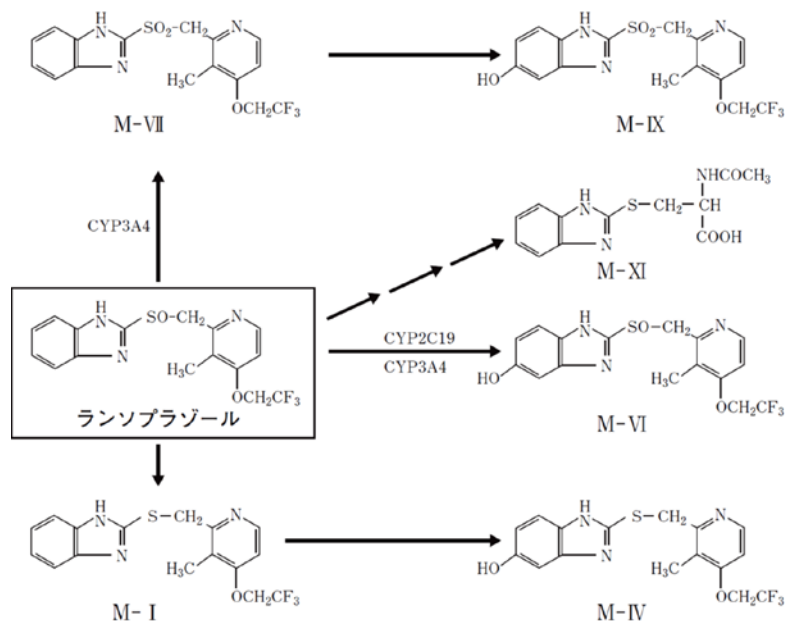
[*in vitro*、ラット]

主として肝臓、一部腸内細菌によって代謝される。¹¹⁴⁾

◇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



(タケブロン静注用 承認時資料：2006年10月)

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

主として肝薬物代謝酵素 CYP2C19 又は CYP3A4 で代謝される。

◇CYP の分子種

<参考データ>

[*in vitro*]

主として CYP2C19、CYP3A4 により代謝される。¹¹⁵⁾

◇肝薬物代謝酵素系に対する作用

<参考データ>

[*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 μg/g 肝臓) を *in vitro* で添加すると、60 μg/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-水酸化の活性が低下した。また、300 又は 1500 μg/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が低下した。

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が上昇した。また、150mg/kg の投与では *p*-ニトロアニソール *O*-脱メチル化活性が上昇し、シトクロム P450 とシトクロム b₅ 量は増加した。

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が認められた。一方、反復経口投与した場合には誘導作用が認められた。¹¹¹⁾

(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比率

<参考データ>

[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には酸分泌抑制作用及び抗潰瘍作用がほとんどないか極めて弱かった。従って、ランソプラゾール投与時の薬効は主にランソプラゾール自身によるものと考えられた。¹¹⁶⁾

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

<参考データ>

[ラット、イヌ]

ラットに [¹⁴C] ランソプラゾール 2mg/kg を経口投与した時の排泄は、72 時間ではほぼ終了した。投与した ¹⁴C は尿に 18%、糞便中に 81%排泄され、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 2mg/kg を経口投与した時の排泄も 72 時間ではほぼ終了した。尿に 12%、糞便中に 84%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 時間後に投与量の 60%が胆汁中に排泄された。その放射性胆汁を別のラットの十二指腸内に投与したところ、投与した ¹⁴C の 24 時間後の排泄率は胆汁で 21%、尿では 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。¹¹¹⁾

(2) 排泄率

1) ランソプラゾール製剤単独投与時の尿中排泄率

健康成人 6 例にランソプラゾール製剤 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。⁷²⁾

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

(タケプロン 承認時資料：2000 年 9 月)

(3) 排泄速度

健康成人 6 例にランソプラゾール製剤 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 89.7% (1 回 15mg 絶食下)、86.6% (1 回 30mg 絶食下)、89.7% (1 回 30mg 食後) であった。⁷²⁾

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

◇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製剤 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 ± 142.0 ng/mL に対し、静脈側 214.2 ± 146.0 ng/mL、開始 3.5 時間後では動脈側 233.6 ± 53.9 ng/mL、静脈側 252.2 ± 54.0 ng/mL と透析による除去は認められなかった。¹¹⁷⁾

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（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分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. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

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

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

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

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 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>

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

(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 II₁）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「成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2012 年版」⁴⁾ 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・ピロリ陽性の血小板数が 1 万/ μ L 以上の成人特発性血小板減少性紫斑病症例です。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。

(3) 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

①ヘリコバクター・ピロリ除菌療法が行われた症例は限定されており、長期的な予後についての情報は不明です。ヘリコバクター・ピロリ除菌治療後も内視鏡検査等による定期的な観察を行ってください。

②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。

(4) ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の確認に際しては、患者ごとに、①及び②の両方を実施する必要があります。

①ヘリコバクター・ピロリの感染を以下のいずれかの方法で確認してください。

迅速ウレアーゼ試験、鏡検法、培養法、抗体測定、尿素呼気試験、糞便中抗原測定

②胃内視鏡検査により、慢性胃炎の所見があることを確認してください。

なお、感染診断及び除菌判定の詳細については、各種ガイドライン等をご参照ください。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

(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。

(2) 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。（「適用上の注意」の項参照）

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 薬物過敏症の既往歴のある患者

(2) 肝障害のある患者〔本剤の代謝、排泄が遅延することがある。〕

(3) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 治療にあたっては経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめること。

(2) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍に使用する場合は、長期の使用経験は十分でないので、維持療法には用いないことが望ましい。

(3) 逆流性食道炎の維持療法については、再発・再燃を繰り返す患者に対し投与することとし、本来維持療法の必要のない患者に投与することのないよう留意すること。また、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。

(4) 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（「その他の注意」の項参照）。

(5) 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。

(6) 本剤をヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に用いる際には、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。

7. 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

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)	アタザナビル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下することがある。
リルピピリン塩酸塩 (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。	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ことがある。

(2) 併用注意とその理由

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、 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。	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。
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、ランソプラゾール製剤 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。

ランソプラゾール製剤投与4日目ではテオフィリンのAUCの減少及びクリアランス (CLapp)の増加が、投与11日目では $T_{1/2\beta}$ 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、ランソプラゾール製剤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。¹¹⁸⁾

■テオフィリン単独及びランソプラゾール製剤併用時の薬物動態

	$T_{1/2\beta}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	MRT (h)	CLapp (L/h \cdot kg)
単独投与時	8.01 \pm 1.36	92.2 \pm 14.0	11.4 \pm 1.8	0.039 \pm 0.006
4日目	6.92 \pm 1.24	80.2 \pm 17.4*	10.1 \pm 1.9	0.046 \pm 0.010*
11日目	7.07 \pm 1.13**	87.2 \pm 17.5	10.3 \pm 1.5**	0.042 \pm 0.007

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

MRT : mean residence time、CLapp : apparent clearance

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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及びクラリスロマイシンの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及びメトロニダゾールの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)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)。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- 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）があらわれることがあり、**ショック**（0.1%未満）を起こした例もあるので、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、溶血性貧血**（0.1%未満）、また、**顆粒球減少、血小板減少、貧血**（0.1～5%未満）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）の上昇等を伴う**重篤な肝機能障害**（0.1%未満）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）**（0.1%未満）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) 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**（0.1%未満）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。
- 6) **間質性肺炎**（0.1%未満）があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等が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。
- 7) **間質性腎炎**（頻度不明）があらわれ、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。

重大な副作用（類薬）

類薬（オメプラゾール）で以下の副作用が報告されている。

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。

(3) 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の場合

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹、そう痒		多形紅斑
皮膚			亜急性皮膚エリテマトーデス
肝臓 ^{注2)}	AST(GOT)、ALT(GPT)、AI-P、LDH、 γ -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 ^{注3)} 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

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
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 ^{注1)} 、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

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。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

	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 ^{注2)}		AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、LDH、 γ -GTP、ビリルビンの上昇	
血液 ^{注2)}		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 ^{注1)}		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

表中の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。

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。

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 (GOT)、ALT (GPT) の上昇
過敏症		発疹
精神神経系		頭痛、めまい

表中の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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

以下の試験結果、副作用発現頻度は、タケプロン製剤のインタビューフォームより引用した。

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 (%)		
	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)
日光皮膚炎	0	1 (0.02)	1 (0.01)
湿 疹	0	1 (0.02)	1 (0.01)
紫斑性発疹	0	1 (0.02)	1 (0.01)
蕁麻疹	3 (0.16)	1 (0.02)	4 (0.05)
かゆみ	0	2 (0.03)	2 (0.02)
そう痒感	3 (0.16)	0	3 (0.04)
発 疹	5 (0.26)	4 (0.06)	9 (0.11)
皮 疹	3 (0.16)	2 (0.03)	5 (0.06)
薬 疹	0	1 (0.02)	1 (0.01)
[中枢・末梢神経系障害]	3 (0.16)	5 (0.08)	8 (0.10)
振 戦	0	1 (0.02)	1 (0.01)
頭 痛	3 (0.16)	2 (0.03)	5 (0.06)
舌しびれ	0	1 (0.02)	1 (0.01)
下肢しびれ (感)	0	1 (0.02)	1 (0.01)
めまい	1 (0.05)	0	1 (0.01)
[自律神経系障害]	0	1 (0.02)	1 (0.01)
黒くらみ (非記憶喪失性)	0	1 (0.02)	1 (0.01)
冷 汗	0	1 (0.02)	1 (0.01)
[聴覚・前庭障害]	2 (0.11)	0	2 (0.02)
耳 鳴	2 (0.11)	0	2 (0.02)

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
[その他の特殊感覚障害]	1 (0.05)	2 (0.03)	3 (0.04)
味覚低下	0	1 (0.02)	1 (0.01)
苦 味	1 (0.05)	1 (0.02)	2 (0.02)
[精神障害]	3 (0.16)	2 (0.03)	5 (0.06)
あくび	0	1 (0.02)	1 (0.01)
眠 気	2 (0.11)	0	2 (0.02)
不眠 (症)	1 (0.05)	1 (0.02)	2 (0.02)
抑うつ状態	1 (0.05)	0	1 (0.01)
[消化管障害]	32 (1.69)	24 (0.38)	56 (0.69)
悪 心	1 (0.05)	1 (0.02)	2 (0.02)
嘔 吐	0	1 (0.02)	1 (0.01)
口角炎	1 (0.05)	0	1 (0.01)
下 痢	8 (0.42)	9 (0.14)	17 (0.21)
水様便	0	1 (0.02)	1 (0.01)
軟 便	1 (0.05)	4 (0.06)	5 (0.06)
口 渴	4 (0.21)	2 (0.03)	6 (0.07)
胃膨満	1 (0.05)	0	1 (0.01)
食欲不振	0	1 (0.02)	1 (0.01)
吐 血	1 (0.05)	0	1 (0.01)
心窩部不快感	1 (0.05)	0	1 (0.01)
便失禁	0	1 (0.02)	1 (0.01)

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
便秘	13 (0.69)	7 (0.11)	20 (0.25)
腹部膨満	0	2 (0.03)	2 (0.02)
腹部膨満感	2 (0.11)	2 (0.03)	4 (0.05)
下血	1 (0.05)	0	1 (0.01)
残便感	1 (0.05)	0	1 (0.01)
食道異物感	1 (0.05)	0	1 (0.01)
[肝臓・胆管系障害]	85 (4.50)	51 (0.81)	136 (1.67)
AL-P 上昇	18 (0.95)	11 (0.18)	29 (0.36)
LDH 上昇	21 (1.11)	7 (0.11)	28 (0.34)
AST (GOT) 上昇	31 (1.64)	29 (0.46)	60 (0.74)
ALT (GPT) 上昇	45 (2.38)	37 (0.59)	82 (1.01)
血清ビリルビン上昇	5 (0.26)	5 (0.08)	10 (0.12)
ウロビリノーゲン陽性	1 (0.05)	0	1 (0.01)
LAP 上昇	4 (0.21)	3 (0.05)	7 (0.09)
γ-GTP 上昇	17 (0.90)	9 (0.14)	26 (0.32)
[代謝・栄養障害]	39 (2.07)	8 (0.13)	47 (0.58)
AG 比異常	1 (0.05)	0	1 (0.01)
高カリウム血症	3 (0.16)	0	3 (0.04)
空腹時血糖値上昇	4 (0.21)	0	4 (0.05)
高コレステロール血症	11 (0.58)	6 (0.10)	17 (0.21)
高尿酸血症	10 (0.53)	0	10 (0.12)
低クロール血症	1 (0.05)	0	1 (0.01)
低コレステロール血症	3 (0.16)	1 (0.02)	4 (0.05)
血清総蛋白減少	2 (0.11)	0	2 (0.02)
尿糖陽性	1 (0.05)	0	1 (0.01)
血清アルブミン低下	3 (0.16)	0	3 (0.04)
高クロール血症	1 (0.05)	1 (0.02)	2 (0.02)
[内分泌障害]	0	1 (0.02)	1 (0.01)
女性化乳房	0	1 (0.02)	1 (0.01)
男性乳房痛	0	1 (0.02)	1 (0.01)
[心・血管障害 (一般)]	0	1 (0.02)	1 (0.01)
心不全悪化	0	1 (0.02)	1 (0.01)
[心拍数・心リズム障害]	0	1 (0.02)	1 (0.01)
脈拍数増加	0	1 (0.02)	1 (0.01)
[血管 (心臓外) 障害]	1 (0.05)	0	1 (0.01)
顔面発赤	1 (0.05)	0	1 (0.01)
[呼吸器系障害]	1 (0.05)	1 (0.02)	2 (0.02)
咽頭痛	1 (0.05)	0	1 (0.01)
咳嗽	0	1 (0.02)	1 (0.01)
[赤血球障害]	18 (0.95)	12 (0.19)	30 (0.37)
高ヘモグロビン血症	1 (0.05)	0	1 (0.01)

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
貧血	0	11 (0.18)	11 (0.14)
赤血球減少	10 (0.53)	11 (0.18)	21 (0.26)
ヘマトクリット値減少	12 (0.64)	11 (0.18)	23 (0.28)
ヘモグロビン減少	14 (0.74)	10 (0.16)	24 (0.29)
ヘマトクリット値増加	1 (0.05)	0	1 (0.01)
[白血球・網内系障害]	60 (3.18)	20 (0.32)	80 (0.98)
顆粒球減少 (症)	0	1 (0.02)	1 (0.01)
好中球減少	8 (0.42)	2 (0.03)	10 (0.12)
単球減少	2 (0.11)	1 (0.02)	3 (0.04)
好酸球増多 (症)	22 (1.17)	9 (0.14)	31 (0.38)
単球増多 (症)	5 (0.26)	0	5 (0.06)
白血球減少 (症)	7 (0.37)	5 (0.08)	12 (0.15)
白血球増多 (症)	21 (1.11)	3 (0.05)	24 (0.29)
好中球増多 (症)	2 (0.11)	0	2 (0.02)
リンパ球減少	3 (0.16)	0	3 (0.04)
リンパ球増多 (症)	2 (0.11)	0	2 (0.02)
好塩基球増多 (症)	1 (0.05)	0	1 (0.01)
[血小板・出血凝血障害]	7 (0.37)	9 (0.14)	16 (0.20)
血小板増加	2 (0.11)	1 (0.02)	3 (0.04)
血小板減少 (症)	5 (0.26)	7 (0.11)	12 (0.15)
播種性血管内凝固症候群	0	1 (0.02)	1 (0.01)
[泌尿器系障害]	24 (1.27)	6 (0.10)	30 (0.37)
血中クレアチニン上昇	2 (0.11)	0	2 (0.02)
顕微鏡的血尿	2 (0.11)	0	2 (0.02)
尿蛋白陽性	9 (0.48)	2 (0.03)	11 (0.14)
尿中 WBC 増加	1 (0.05)	0	1 (0.01)
残尿感	1 (0.05)	0	1 (0.01)
BUN 上昇	9 (0.48)	4 (0.06)	13 (0.16)
頻尿	1 (0.05)	0	1 (0.01)
[女性生殖 (器) 障害]	0	1 (0.02)	1 (0.01)
非産褥性乳汁分泌	0	1 (0.02)	1 (0.01)
[一般的全身障害]	7 (0.37)	5 (0.08)	12 (0.15)
顔面浮腫	0	1 (0.02)	1 (0.01)
顔面腫脹	1 (0.05)	0	1 (0.01)
四肢疼痛	0	1 (0.02)	1 (0.01)
発熱	2 (0.11)	1 (0.02)	3 (0.04)
気分不良	0	1 (0.02)	1 (0.01)
全身倦怠 (感)	2 (0.11)	1 (0.02)	3 (0.04)
浮腫	1 (0.05)	0	1 (0.01)
顔面潮紅	0	1 (0.02)	1 (0.01)
全身熱感	1 (0.05)	0	1 (0.01)

(タケプロン 承認時集計：1992年10月)

(タケプロン 再審査資料集計：2002年3月)

◇非びらん性胃食道逆流症

自覚的副作用は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。

(タケプロン 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 (%)		
	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)
食道カンジダ症	1 (0.97)	0	1 (0.26)
【血液及びリンパ系障害】	1 (0.97)	0	1 (0.26)
リンパ球減少症	1 (0.97)	0	1 (0.26)
【神経系障害】	1 (0.97)	2 (0.71)	3 (0.78)
浮動性めまい	1 (0.97)	0	1 (0.26)
体位性めまい	1 (0.97)	0	1 (0.26)
味覚異常	0	1 (0.35)	1 (0.26)
感覚減退	0	1 (0.35)	1 (0.26)
【胃腸障害】	10 (9.71)	1 (0.35)	11 (2.85)
便秘	1 (0.97)	0	1 (0.26)
下痢	5 (4.85)	0	5 (1.30)
腹痛	1 (0.97)	0	1 (0.26)
上腹部痛	1 (0.97)	0	1 (0.26)
軟便	2 (1.94)	0	2 (0.52)
レッチング	1 (0.97)	0	1 (0.26)
舌炎	0	1 (0.35)	1 (0.26)
【全身障害及び投与局所様態】	3 (2.91)	0	3 (0.78)
異常感	1 (0.97)	0	1 (0.26)
倦怠感	1 (0.97)	0	1 (0.26)
浮腫	1 (0.97)	0	1 (0.26)
【臨床検査】	22 (21.36)	1 (0.35)	23 (5.96)
血圧上昇	1 (0.97)	0	1 (0.26)

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
血中LDH増加	3 (2.91)	0	3 (0.78)
血中ALP増加	4 (3.88)	0	4 (1.04)
好塩基球数減少	1 (0.97)	0	1 (0.26)
好酸球数減少	1 (0.97)	0	1 (0.26)
好酸球数増加	5 (4.85)	0	5 (1.30)
ヘマトクリット減少	1 (0.97)	0	1 (0.26)
ヘモグロビン減少	1 (0.97)	0	1 (0.26)
単球数減少	1 (0.97)	0	1 (0.26)
好中球数増加	2 (1.94)	0	2 (0.52)
血小板数減少	0	1 (0.35)	1 (0.26)
赤血球数減少	1 (0.97)	0	1 (0.26)
白血球数減少	2 (1.94)	0	2 (0.52)
白血球数増加	1 (0.97)	0	1 (0.26)
ALT (GPT) 増加	4 (3.88)	0	4 (1.04)
AST (GOT) 増加	4 (3.88)	0	4 (1.04)
γ-GTP 増加	3 (2.91)	0	3 (0.78)
血中コレステロール増加	1 (0.97)	0	1 (0.26)
血中トリグリセリド増加	4 (3.88)	0	4 (1.04)
血中尿酸増加	1 (0.97)	0	1 (0.26)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.97)	0	1 (0.26)
尿中蛋白陽性	2 (1.94)	0	2 (0.52)

(タケプロン 承認時集計：2000年12月)

(タケプロン 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)
口渇	1 (0.4)
食道炎 ^{注1)}	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 ^{注2)}	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)
自覚的副作用発現症例 (%)	31 (13.9)

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)
ALP 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)

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

(タケプロン 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 (%)
[胃腸障害]	27 (8.0)
便秘	14 (4.1)
下痢	11 (3.2)
メレナ	1 (0.3)
結腸ポリープ	1 (0.3)
鼓腸	1 (0.3)
口内炎	1 (0.3)
[眼障害]	3 (0.9)
アレルギー性結膜炎	1 (0.3)
結膜出血	1 (0.3)
緑内障	1 (0.3)
[筋骨格系および結合組織障害]	1 (0.3)
変形性脊椎炎	1 (0.3)
[血管障害]	1 (0.3)
高血圧	1 (0.3)
[心臓障害]	1 (0.3)
動悸	1 (0.3)
[神経系障害]	4 (1.2)
意識消失	1 (0.3)
錯感覚	1 (0.3)
体位性めまい	1 (0.3)
頭痛	1 (0.3)

副作用の種類	発現例数 (%)
[全身障害および投与局所様態]	1 (0.3)
胸部不快感	1 (0.3)
[代謝および栄養障害]	1 (0.3)
低カリウム血症	1 (0.3)
[皮膚および皮下組織障害]	3 (0.9)
そう痒症	1 (0.3)
発疹	1 (0.3)
蕁麻疹	1 (0.3)
[臨床検査]	22 (6.5)
血中ガストリン増加	6 (1.8)
血中ALP増加	4 (1.2)
好酸球数増加	3 (0.9)
γ-GTP増加	2 (0.6)
ALT (GPT) 増加	1 (0.3)
AST (GOT) 増加	1 (0.3)
肝機能検査異常	1 (0.3)
肝酵素上昇	1 (0.3)
血中CPK増加	1 (0.3)
血中マグネシウム増加	1 (0.3)
血中尿素増加	1 (0.3)
単球数増加	1 (0.3)
白血球数減少	1 (0.3)

(タケプロン 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 (%)
[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]	5 (0.15)
浮動性めまい	2 (0.06)
味覚異常	1 (0.03)
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]	40 (1.23)
腹部不快感	1 (0.03)
腹部膨満	1 (0.03)
腹痛	1 (0.03)
大腸炎	1 (0.03)
便秘	2 (0.06)
下痢	23 (0.71)
腸炎	1 (0.03)
胃食道逆流性疾患	1 (0.03)
血便排泄	1 (0.03)

副作用等の種類	発現例数 (%)
悪心	4 (0.12)
顕微鏡的大腸炎	3 (0.09)
口の感覚鈍麻	1 (0.03)
軟便	1 (0.03)
[皮膚および皮下組織障害]	7 (0.22)
薬疹	3 (0.09)
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 (0.06)
突然死	1 (0.03)
口渇	1 (0.03)
[臨床検査]	3 (0.09)
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 (0.06)
転倒	1 (0.03)
脊椎骨折	1 (0.03)

(タケプロン 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 (%)
【胃腸障害】	20 (9.0)
下痢	10 (4.5)
高ガストリン血症	5 (2.2)
便秘	3 (1.3)
悪心	1 (0.4)
十二指腸炎	1 (0.4)
【肝胆道系障害】	1 (0.4)
肝機能異常	1 (0.4)
【眼障害】	1 (0.4)
高眼圧症	1 (0.4)
【血管障害】	1 (0.4)
ほてり	1 (0.4)
【吸収器、胸郭および縦隔障害】	1 (0.4)
呼吸困難	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)

副作用の種類	発現例数 (%)
【皮膚および皮下組織障害】	3 (1.3)
湿疹	2 (0.9)
全身性痒痒症	1 (0.4)
【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)
卵巣新生物	1 (0.4)
【臨床検査】	8 (3.6)
血中カリウム増加	2 (0.9)
単球数減少	2 (0.9)
γ-GTP 増加	1 (0.4)
血小板数減少	1 (0.4)
血中ALP 増加	1 (0.4)
血中尿素増加	1 (0.4)
好酸球数増加	1 (0.4)
好中球数減少	1 (0.4)

(タケプロン 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 (%)
【感染症および寄生虫症】	1 (0.03)
気管支炎	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)
結腸癌	1 (0.03)
【精神障害】	1 (0.03)
うつ病	1 (0.03)
【神経系障害】	1 (0.03)
頸髄神経根障害	1 (0.03)
【心臓障害】	1 (0.03)
心房細動	1 (0.03)
心不全	1 (0.03)
心筋虚血	1 (0.03)
【胃腸障害】	22 (0.67)
腹部不快感	4 (0.12)
上腹部痛	1 (0.03)
大腸炎	1 (0.03)
便秘	2 (0.06)

副作用等の種類	発現例数 (%)
下痢	8 (0.24)
腸炎	1 (0.03)
悪心	1 (0.03)
口腔粘膜水疱形成	1 (0.03)
口内炎	1 (0.03)
顕微鏡的大腸炎	1 (0.03)
軟便	2 (0.06)
【皮膚および皮下組織障害】	4 (0.12)
湿疹	1 (0.03)
多汗症	1 (0.03)
発疹	1 (0.03)
全身紅斑	1 (0.03)
【筋骨格系および結合組織障害】	2 (0.06)
骨粗鬆症	2 (0.06)
【一般・全身障害および投与部位の状態】	3 (0.09)
異常感	1 (0.03)
口渇	2 (0.06)

(タケプロン 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 (%)		
	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)
白癬	1 (0.23)	0	1 (0.03)
咽頭炎	0	1 (0.03)	1 (0.03)
[血液及びリンパ系障害]	0	2 (0.06)	2 (0.05)
好酸球増加症	0	1 (0.03)	1 (0.03)
好中球減少症	0	1 (0.03)	1 (0.03)
[代謝及び栄養障害]	1 (0.23)	3 (0.09)	4 (0.10)
食欲不振	1 (0.23)	2 (0.06)	3 (0.08)
食欲減退	0	1 (0.03)	1 (0.03)
[精神障害]	2 (0.47)	0	2 (0.05)
うつ病	1 (0.23)	0	1 (0.03)
不眠症	1 (0.23)	0	1 (0.03)
[神経系障害]	20 (4.65)	55 (1.58)	75 (1.91)
頭痛	2 (0.47)	0	2 (0.05)
浮動性めまい	1 (0.23)	1 (0.03)	2 (0.05)
味覚異常	15 (3.49)	53 (1.52)	68 (1.73)
味覚減退	0	1 (0.03)	1 (0.03)
傾眠	2 (0.47)	2 (0.06)	4 (0.10)
[眼障害]	1 (0.23)	0	1 (0.03)
アレルギー性結膜炎	1 (0.23)	0	1 (0.03)
[心臓障害]	0	1 (0.03)	1 (0.03)
動悸	0	1 (0.03)	1 (0.03)
[血管障害]	0	2 (0.06)	2 (0.05)
潮紅	0	2 (0.06)	2 (0.05)
[呼吸器、胸郭及び縦隔障害]	1 (0.23)	2 (0.06)	3 (0.08)
咽喉頭疼痛	1 (0.23)	2 (0.06)	3 (0.08)
[胃腸障害]	112 (26.05)	232 (6.65)	344 (8.77)
腸炎	1 (0.23)	0	1 (0.03)
出血性腸炎	0	1 (0.03)	1 (0.03)
食道炎	1 (0.23)	1 (0.03)	2 (0.05)
逆流性食道炎	2 (0.47)	5 (0.14)	7 (0.18)
便秘	4 (0.93)	2 (0.06)	6 (0.15)
下痢	38 (8.84)	123 (3.52)	161 (4.11)
腹部不快感	1 (0.23)	0	1 (0.03)

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
腹部膨満	2 (0.47)	2 (0.06)	4 (0.10)
腹痛	1 (0.23)	6 (0.17)	7 (0.18)
下腹部痛	1 (0.23)	2 (0.06)	3 (0.08)
上腹部痛	0	3 (0.09)	3 (0.08)
季肋部痛	1 (0.23)	0	1 (0.03)
腸雑音異常	1 (0.23)	0	1 (0.03)
消化不良	2 (0.47)	6 (0.17)	8 (0.20)
おくび	0	1 (0.03)	1 (0.03)
鼓腸	2 (0.47)	0	2 (0.05)
軟便	59 (13.72)	74 (2.12)	133 (3.39)
悪心	1 (0.23)	4 (0.11)	5 (0.13)
レッチング	1 (0.23)	0	1 (0.03)
胃不快感	0	1 (0.03)	1 (0.03)
水様便	1 (0.23)	2 (0.06)	3 (0.08)
嘔吐	2 (0.47)	2 (0.06)	4 (0.10)
びらん性胃炎	1 (0.23)	0	1 (0.03)
びらん性十二指腸炎	2 (0.47)	0	2 (0.05)
アフタ性口内炎	1 (0.23)	1 (0.03)	2 (0.05)
口唇炎	2 (0.47)	0	2 (0.05)
口腔内不快感	0	4 (0.11)	4 (0.10)
口内炎	1 (0.23)	11 (0.32)	12 (0.31)
口の感覚鈍麻	1 (0.23)	1 (0.03)	2 (0.05)
舌炎	0	3 (0.09)	3 (0.08)
舌痛	1 (0.23)	1 (0.03)	2 (0.05)
舌障害	1 (0.23)	0	1 (0.03)
[肝胆道系障害]	0	1 (0.03)	1 (0.03)
肝機能異常	0	1 (0.03)	1 (0.03)
[皮膚及び皮下組織障害]	18 (4.19)	35 (1.00)	53 (1.35)
顔面浮腫	0	1 (0.03)	1 (0.03)
蕁麻疹	2 (0.47)	4 (0.11)	6 (0.15)
全身性蕁麻疹	1 (0.23)	0	1 (0.03)
薬剤性皮膚炎	1 (0.23)	7 (0.20)	8 (0.20)
湿疹	1 (0.23)	2 (0.06)	3 (0.08)
発赤	1 (0.23)	0	1 (0.03)

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
そう痒症	3 (0.70)	5 (0.14)	8 (0.20)
発疹	9 (2.09)	15 (0.43)	24 (0.61)
全身性皮疹	0	2 (0.06)	2 (0.05)
全身紅斑	0	2 (0.06)	2 (0.05)
全身性そう痒症	0	1 (0.03)	1 (0.03)
[筋骨格系及び結合組織障害]	2 (0.47)	0	2 (0.05)
四肢不快感	2 (0.47)	0	2 (0.05)
[腎及び尿路障害]	1 (0.23)	0	1 (0.03)
蛋白尿	1 (0.23)	0	1 (0.03)
[生殖系及び乳房障害]	0	1 (0.03)	1 (0.03)
乳房痛	0	1 (0.03)	1 (0.03)
[全身障害及び投与局所様態]	5 (1.16)	4 (0.11)	9 (0.23)
熱感	0	1 (0.03)	1 (0.03)
悪寒	1 (0.23)	0	1 (0.03)
倦怠感	1 (0.23)	2 (0.06)	3 (0.08)
末梢性浮腫	0	1 (0.03)	1 (0.03)
口渇	3 (0.70)	0	3 (0.08)
[臨床検査]	112 (26.05)	30 (0.86)	142 (3.62)
血中LDH増加	13 (3.02)	4 (0.11)	17 (0.43)
血中ALP増加	8 (1.86)	3 (0.09)	11 (0.28)
好塩基球数増加	3 (0.70)	0	3 (0.08)
好酸球数増加	18 (4.19)	0	18 (0.46)
ヘマトクリット減少	2 (0.47)	0	2 (0.05)
ヘモグロビン減少	4 (0.93)	1 (0.03)	5 (0.13)
リンパ球数減少	6 (1.40)	0	6 (0.15)
リンパ球数増加	5 (1.16)	0	5 (0.13)
単球数増加	3 (0.70)	0	3 (0.08)

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
好中球数減少	5 (1.16)	0	5 (0.13)
好中球数増加	4 (0.93)	1 (0.03)	5 (0.13)
血小板数減少	2 (0.47)	1 (0.03)	3 (0.08)
赤血球数減少	3 (0.70)	0	3 (0.08)
白血球数減少	13 (3.20)	4 (0.11)	17 (0.43)
白血球数増加	8 (1.86)	2 (0.06)	10 (0.26)
血小板数増加	3 (0.70)	0	3 (0.08)
ALT (GPT) 増加	21 (4.88)	17 (0.49)	38 (0.97)
AST (GOT) 増加	21 (4.88)	11 (0.32)	32 (0.82)
血中ビリルビン増加	8 (1.86)	1 (0.03)	9 (0.23)
γ-GTP 増加	12 (2.79)	10 (0.29)	22 (0.56)
血中コレステロール減少	5 (1.16)	0	5 (0.13)
血中コレステロール増加	9 (2.09)	0	9 (0.23)
血中トリグリセリド増加	16 (3.72)	0	16 (0.41)
血中尿酸増加	6 (1.40)	0	6 (0.15)
アルブミン・グロブリン比異常	1 (0.23)	0	1 (0.03)
血中アルブミン減少	1 (0.23)	0	1 (0.03)
総蛋白減少	3 (0.70)	0	3 (0.08)
血中クレアチニン減少	1 (0.23)	0	1 (0.03)
BUN 増加	3 (0.70)	1 (0.03)	4 (0.10)
尿中ブドウ糖陽性	8 (1.86)	0	8 (0.20)
尿中血陽性	1 (0.23)	0	1 (0.03)
尿中蛋白陽性	15 (3.49)	0	15 (0.38)
血中カリウム減少	2 (0.47)	0	2 (0.05)
血中カリウム増加	1 (0.23)	0	1 (0.03)
血中ナトリウム減少	1 (0.23)	0	1 (0.03)
体重減少	1 (0.23)	0	1 (0.03)

(タケプロン 承認時集計：2000年9月)

(タケプロン 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

症 例 数	LAC**			LAM***	合計 (参考)	
	米国 ^{注1)}	英国 ^{注2)}	合計(参考)	英国 ^{注3)}		
副作用発現例数 (%)	422 (31.0)	126 (38.1)	548 (32.7)	132 (45.5)	680 (35.1)	
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)
	斑状丘 疹性皮膚 疹	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
	小水疱水 疱性皮膚 疹	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
	そう痒(症)	2 (0.5)	0	2 (0.4)	1 (0.8)	3 (0.4)
	発 疹	3 (0.7)	1 (0.8)	4 (0.7)	5 (3.8)	9 (1.3)
	顔面皮膚 疹	0	1 (0.8)	1 (0.2)	0	1 (0.1)
	蕁麻疹	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
	湿 疹	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.1)
	皮膚疾患	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
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)
	筋(肉)痛	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
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)
	めまい	7 (1.7)	2 (1.6)	9 (1.6)	2 (1.5)	11 (1.6)
	頭 痛	11 (2.6)	4 (3.2)	15 (2.7)	9 (6.8)	24 (3.5)
視覚障害	弱 視	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
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)
	味覚喪失	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
精神 障害	不 安	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
	錯 乱	2 (0.5)	0	2 (0.4)	0	2 (0.3)
	不眠(症)	2 (0.5)	0	2 (0.4)	0	2 (0.3)
	神経過敏 (症)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
	傾 眠	2 (0.5)	0	2 (0.4)	2 (1.5)	4 (0.6)
消化管 障害	変色便	2 (0.5)	0	2 (0.4)	0	2 (0.3)
	食欲不振	4 (0.9)	1 (0.8)	5 (0.9)	0	5 (0.7)
	下 痢	51(12.1)	24(19.0)	75 (13.7)	15(11.4)	90(13.2)
	排便回数 増加	0	4 (3.2)	4 (0.7)	4 (3.0)	8 (1.2)
	便 秘	0	3 (2.4)	3 (0.5)	0	3 (0.4)
	直腸障害	3 (0.7)	0	3 (0.5)	0	3 (0.4)
	痔 核	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.1)
	下 血	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
	嘔 気	9 (2.1)	3 (2.4)	12 (2.2)	2 (1.5)	14 (2.1)
	嘔 吐	3 (0.7)	1 (0.8)	4 (0.7)	3 (2.3)	7 (1.0)
	腹 痛	5 (1.2)	0	5 (0.9)	2 (1.5)	7 (1.0)
	胃 痛	0	4 (3.2)	4 (0.7)	1 (0.8)	5 (0.7)
	胃不快感	0	1 (0.8)	1 (0.2)	0	1 (0.1)

症 例 数	LAC**			LAM***	合計 (参考)	
	米国 ^{注1)}	英国 ^{注2)}	合計(参考)	英国 ^{注3)}		
副作用発現例数 (%)	422 (31.0)	126 (38.1)	548 (32.7)	132 (45.5)	680 (35.1)	
器官別 分類	副作用の 種類	副作用の種類別発現例数 (%)				
消化管 障害	腹部痙直	0	1 (0.8)	1 (0.2)	0	1 (0.1)
	下腹部異和感	0	1 (0.8)	1 (0.2)	0	1 (0.1)
	鼓腸放屁	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.8)	2 (0.3)
	おくび	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
	肛門疼痛	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)
	口唇乾燥	0	0	0	1(0.8)	1(0.1)
	咽頭乾燥	0	1 (0.8)	1 (0.2)	0	1 (0.1)
	口内炎	6 (1.4)	0	6 (1.1)	3(2.3)	9(1.3)
	口唇炎	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)
	舌 痛	0	1 (0.8)	1 (0.2)	0	1 (0.1)
	舌変色	3 (0.7)	0	3 (0.5)	1(0.8)	4(0.6)
	舌疾患	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)
	ALT(GPT)上昇	0	1 (0.8)	1 (0.2)	12(9.1)	13(1.9)
	γ-GTP 上昇	0	1 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.8)	2(0.3)
	肝機能異常	0	0	0	2(1.5)	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)
	低血圧	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
心・血 管障 害(一 般)	触診***	0	1 (0.8)	1 (0.2)	0	1 (0.1)
	咽頭炎	2 (0.5)	0	2 (0.4)	1(0.8)	3(0.4)
呼吸器 系障 害	咽頭痛	0	2 (1.6)	2 (0.4)	1(0.8)	3(0.4)
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)
	泌尿器 系障 害	BUN 上昇	0	0	0	1 (0.8)
女性生殖 (器)障 害	膣 炎	5 (1.2)	0	5 (0.9)	0	5 (0.7)
男性生殖 (器)障 害	インポテンス	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
一般的全 身障 害	脱力(感)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
	下肢痛	0	0	0	1(0.8)	1(0.1)
	胸 痛	0	0	0	1(0.8)	1(0.1)
	倦怠(感)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
	疲 労	0	1 (0.8)	1 (0.2)	3(2.3)	4(0.6)
抵抗機構 障害	かぜ症候群	0	2 (1.6)	2 (0.4)	0	2(0.3)
	口腔カンジダ 症	2 (0.5)	0	2 (0.4)	3(2.3)	5(0.7)
	膣モニリア症	5 (1.2)	1 (0.8)	6 (1.1)	0	6(0.9)

(タケプロン 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。

(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

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

下記の項目参照

VIII-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）(1)

VIII-5. 慎重投与内容とその理由(1)

VIII-8. (2) 重大な副作用と初期症状 1) 4)、(3) その他の副作用：過敏症

9. 高齢者への投与

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ので低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわ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報告されている。¹¹¹⁾ 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。¹¹⁹⁾ 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。]

(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[動物試験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。¹¹¹⁾]

11. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

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：本剤は舌の上への唾液を浸潤させ舌で軽くつぶし、崩壊後唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。

15. その他の注意

(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。¹²⁰⁾ さらに、24 ヶ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。

精巢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。
- (3) 本剤の長期投与中に良性の胃ポリープを認めたとの報告がある。
- (4) 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。
- (5) 非びらん性胃食道逆流症の治療において、食道内酸逆流の高リスクである中高年齢者、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。
- (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。
- (7) 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。
- (8) 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。
- (9) **ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意**：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、¹³C-尿素呼気試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼気試験による除菌判定を行う場合には、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。

16. その他

該当しない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

ランソプラゾールOD錠「武田テバ」は、武田薬品工業株式会社が製造販売承認を持つタケプロンOD錠と、原薬、添加剤、製造方法、錠剤の製造場所が同一なオーソライズド・ジェネリックである。以下の試験報告は、タケプロン製剤のインタビューフォームを参考に記載した。

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 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。¹²¹⁾

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。¹²¹⁾

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、血清及び精巣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 $3.2\mu\text{g/mL}$ 以上の濃度で精巣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。

（タケプロン 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/dtmax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。

（タケプロン 承認時資料：2000年9月）

(4) 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

雌雄マウス及び雌雄ラットにおいて、経口投与による LD₅₀ 値は、いずれも 5000mg/kg 以上であった。¹²²⁾

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。

(LD₅₀、mg/kg)

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

(タケプロン 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 ¹²³⁾	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 ¹²⁰⁾	経口	1.5、5、15、50	1.5
イヌ	4週間 ※	経口	30、100、300	30
	13週間 ¹²⁴⁾	経口	5、15、50	5
	26週間 ※	経口	2、10、50	10
	52週間 ¹²⁵⁾	経口	1.5、5、15、50	5

(※：タケプロン 承認時資料：1992年10月)

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 週間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 週間試験、イヌの 4、26 及び 52 週間試験において貧血が、イヌの 4、26 及び 52 週間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 週間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 週間試験及び 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 週間試験で、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 週間試験で滑面小胞体の増生が認められ、13 週間試験では他に 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 週間試験で体重増加の抑制、ラットの 52 週間試験で摂餌量の増加が、また、イヌの 4 週間試験の 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 週間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 週間試験で、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 週間試験の 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。

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。

(タケプロン 承認時資料：2000 年 9 月)

(3) 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

◇ラット及びウサギにおける無影響量

- ①繁殖試験（ラット）：親動物 15mg/kg/日、胎児・出生児 >50mg/kg/日
②器官形成期投与試験（ラット）：親動物 30mg/kg/日、胎児・出生児 100mg/kg/日
③器官形成期投与試験（ウサギ）：親動物 10mg/kg/日、胎児・出生児 10mg/kg/日
④周産期及び授乳期投与試験（ラット）：親動物 15mg/kg/日、胎児・出生児 15mg/kg/日
※投与量は、①5、15、50mg/kg/日、②30、100、300mg/kg/日、③3、10、30mg/kg/日、
④15、50、150mg/kg/日

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。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。¹¹⁹⁾

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。

（タケプロン 承認時資料：2000 年 9 月）

(4) その他の特殊毒性

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。¹²⁶⁾

2) 変異原性試験

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。

(タケプロン 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。

(タケプロン 承認時資料：2000年9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。

(タケプロン 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：処方箋医薬品（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. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果（長期保存）に基づく）
※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

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

特になし

(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）

「Ⅷ－14. 適用上の注意」の項参照

・くすりのしおり : 有り

(3) 調剤時の留意点について

特になし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

○ランソプラゾール OD 錠 15mg 「武田テバ」

PTP包装：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）

バラ包装：200錠

○ランソプラゾール OD 錠 30mg 「武田テバ」

PTP包装：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）

バラ包装：200錠

7. 容器の材質

<PTP包装>

PTPシート : ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔

ピロー : アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

<バラ包装>

ボトル : ポリエチレン

キャップ : ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：タケプロン OD 錠 15・30、タケプロンカプセル 15・30

同 効 薬：オメプラゾール、ラベプラゾールナトリウム、エソメプラゾールマグネシウム水和物など

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
ランソプラゾール OD 錠 15mg 「武田テバ」	2018年2月15日	23000AMX00200000
ランソプラゾール OD 錠 30mg 「武田テバ」		23000AMX00201000

11. 薬価基準収載年月日

2018年6月15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

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

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

製品名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード (YJコード)	レセプト 電算コード
ランソプラゾール OD 錠 15mg 「武田テバ」	117803603	2329023F1012 (2329023F1144)	621780303
ランソプラゾール OD 錠 30mg 「武田テバ」	117804303	2329023F2019 (2329023F2140)	621780403

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 武田テバファーマ(株)社内資料 (安定性試験 : OD錠 15mg)
- 2) 武田テバファーマ(株)社内資料 (苛酷試験)
- 3) 武田テバファーマ(株)社内資料 (安定性試験 : OD錠 30mg)
- 4) 藤村欣吾, 他 : 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 : ITP治療の参照ガイド作成委員会 : 臨床血液, 2012 ; 53 : 433
- 5) Ono S, et al. : Gastrointest Endosc. 2008 ; 68 : 624
- 6) Shiozawa E, et al. : J Gastroenterol Hepatol. 2009 ; 24 : 307
- 7) 大楽尚弘, 他 : 胃と腸. 2004 ; 39 : 277
- 8) Urakami Y, et al. : J Gastroenterol Hepatol. 2000 ; 15 : 1113
- 9) Nakamura T, et al. : J Gastroenterol. 2003 ; 38 : 921
- 10) 加藤俊幸, 他 : 胃と腸. 2007 ; 42 : 1217
- 11) 小野裕之, 他 : 胃と腸. 2002 ; 37 : 521
- 12) 目良清美 : 癌の臨床. 2004 ; 50 : 565
- 13) 西崎 朗, 他 : 癌の臨床. 2004 ; 50 : 539
- 14) Hiyama T, et al. : Oncol Rep. 2001 ; 8 : 289
- 15) Takenaka R, et al. : Helicobacter. 2004 ; 9 : 194
- 16) Nakamura S, et al. : Cancer. 2005 ; 104 : 532
- 17) Ohashi S, et al. : Scand J Gastroenterol. 2002 ; 37 : 279
- 18) 加藤俊幸, 他 : 胃と腸. 1999 ; 34 : 1345
- 19) Terai S, et al. : Tohoku J Exp Med. 2008 ; 214 : 79
- 20) 北台靖彦, 他 : 消化器科. 2004 ; 38 : 46
- 21) 炭田知宜, 他 : 消化器科. 2009 ; 48 : 33
- 22) 郷田憲一, 他 : Gastroenterol Endosc. 2003 ; 45 : 1881
- 23) Yeh HZ, et al. : J Gastroenterol Hepatol. 2003 ; 18 : 162
- 24) Nobre-Leitão C, et al. : Am J Gastroenterol. 1998 ; 93 : 732
- 25) Kim YS, et al. : J Gastroenterol. 2002 ; 37 : 17
- 26) Lévy M, et al. : J Clin Oncol. 2005 ; 23 : 5061
- 27) Yi ZH, et al. : Chin J Dig Dis. 2006 ; 7 : 12
- 28) Lee SK, et al. : World J Gastroenterol. 2004 ; 10 : 223
- 29) Diz-Lois Palomares MT, et al. : Rev Esp Enferm Dig. 2002 ; 94 : 674
- 30) Montalban C, et al. : Haematologica. 2001 ; 86 : 609
- 31) Chen LT, et al. : J Natl Cancer Inst. 2005 ; 97 : 1345
- 32) Levy M, et al. : Am J Gastroenterol. 2002 ; 97 : 292
- 33) Suzuki T, et al. : Am J Gastroenterol. 2005 ; 100 : 1265
- 34) Sato R, et al. : Arch Intern Med. 2004 ; 164 : 1904
- 35) Inaba T, et al. : Eur J Clin Invest. 2005 ; 35 : 214
- 36) Asahi A, et al. : Haematologica. 2006 ; 91 : 1436
- 37) Kodama M, et al. : Helicobacter. 2007 ; 12 : 36
- 38) Ando K, et al. : Int J Hematol. 2003 ; 77 : 239
- 39) Fujimura K, et al. : Int J Hematol. 2005 ; 81 : 162
- 40) Hashino S, et al. : Int J Hematol. 2003 ; 77 : 188
- 41) Ishiyama M, et al. : Int J Hematol. 2006 ; 83 : 147
- 42) Satake M, et al. : J Gastroenterol Hepatol. 2007 ; 22 : 2233
- 43) 野村昌作, 他 : MHC. 2007 ; 14 : 201
- 44) 稲垣直子, 他 : 臨床血液. 2007 ; 48 : 1145
- 45) 末盛晋一郎, 他 : 川崎医会誌. 2005 ; 31 : 243
- 46) Hino M, et al. : Ann Hematol. 2003 ; 82 : 30

- 47) Kohda M, et al. : Br J Haematol. 2002 ; 118 : 584
- 48) 加藤功大, 他 : 日本消化器病学会雑誌. 2004 ; 101 : 1209
- 49) Ando T, et al. : Helicobacter. 2004 ; 9 : 443
- 50) Nomura S, et al. : Eur J Haematol. 2004 ; 72 : 304
- 51) 福山隆之, 他 : 消化器科. 2005 ; 40 : 47
- 52) Rostami N, et al. : Am J Hematol. 2008 ; 83 : 376
- 53) Stasi R, et al. : Am J Med. 2005 ; 118 : 414
- 54) Jarque I, et al. : Br J Haematol. 2001 ; 115 : 1002
- 55) Scandellari R, et al. : Blood Coagul Fibrinolysis. 2009 ; 20 : 108
- 56) Fukase K, et al. : Lancet. 2008 ; 372 : 392
- 57) Nakagawa S, et al. : Aliment Pharmacol Ther. 2006 ; 24 (Suppl.4) : 214
- 58) Tashiro J, et al. : Dig Endosc. 2007 ; 19 : 167
- 59) Shiotani A, et al. : Digestion. 2008 ; 78 : 113
- 60) Kamada T, et al. : Aliment Pharmacol Ther. 2005 ; 21 : 1121
- 61) 早川 誠, 他 : 日本消化器内視鏡学会雑誌. 2001 ; 43 (Suppl.2) : 1731
- 62) Uemura N, et al. : Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1997 ; 6 : 639
- 63) Watanabe H, et al. : J Int Med Res. 2003 ; 31(5) : 362
- 64) Kodama M, et al. : J Gastroenterol. 2012 ; 47(4) : 394
- 65) Sung JJ, et al. : Gastroenterology. 2000 ; 119(1) : 7
- 66) Mazzoleni LE, et al. : Dig Dis Sci. 2006 ; 51(1) : 89
- 67) Vakil N, et al. : Aliment Pharmacol Ther. 2006 ; 24(1) : 55
- 68) Koskenpato J, et al. : Scand J Gastroenterol. 2002 ; 37(7) : 778
- 69) Ercin CN, et al. : Anatol J Clin Investig. 2008 ; 2(3) : 118
- 70) Milutinovic AS, et al. : Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003 ; 15(7) : 755
- 71) van der Schaar PJ, et al. : Dig Dis Sci. 2001 ; 46(9) : 1833
- 72) 立野政雄, 他 : 臨床医薬. 1991 ; 7 : 51
- 73) 竹本忠良, 他 : 臨床成人病. 1991 ; 21 : 769
- 74) Schwartz H, et al. : Am J Gastroenterol. 1998 ; 93 : 584
- 75) Fennerty MB, et al. : Arch Intern Med. 1998 ; 158 : 1651
- 76) Misiewicz JJ, et al. : Gut. 1997 ; 41 : 735
- 77) Shimoyama T, et al. : J Gastroenterol. 2004 ; 39 : 927
- 78) 横地 眞 : Frontiers Gastroenterol. 2004 ; 9 : 264
- 79) 竹本忠良, 他 : 臨床成人病. 1991 ; 21 : 743
- 80) 竹本忠良, 他 : 臨床成人病. 1991 ; 21 : 975
- 81) 竹本忠良, 他 : 臨床成人病. 1991 ; 21 : 995
- 82) 遠藤光夫, 他 : 臨床成人病. 1999 ; 29 : 805
- 83) 遠藤光夫, 他 : 臨床成人病. 1999 ; 29 : 959
- 84) Robinson M, et al. : Ann Intern Med. 1996 ; 124 : 859
- 85) Sontag SJ, et al. : Am J Gastroenterol. 1996 ; 91 : 1758
- 86) Asaka M, et al. : Helicobacter. 2001 ; 6 : 254
- 87) 竹本忠良, 他 : 臨床成人病. 1991 ; 21 : 327
- 88) 竹本忠良, 他 : 臨床成人病. 1991 ; 21 : 613
- 89) Nagaya H, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1989 ; 248 : 799
- 90) Nagaya H, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1990 ; 252 : 1289
- 91) 長屋秀明, 他 : 日本臨牀. 1992 ; 50 : 26
- 92) 中尾雅文, 他 : Helicobacter Research. 1997 ; 1 : 49
- 93) Cederbrant G, et al. : J Antimicrob Chemother. 1994 ; 34 : 1025
- 94) Satoh H, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1989 ; 248 : 806
- 95) Nagaya H, et al. : Jpn J Pharmacol. 1991 ; 55 : 425
- 96) 多田正弘, 他 : 臨床成人病. 1991 ; 21 : 633

- 97) 杉山 貢, 他 : 消化器科. 1991 ; 14 : 183
- 98) 関口利和, 他 : Therapeutic Research. 1991 ; 12 : 191
- 99) Inatomi N, et al. : Jpn J Pharmacol. 1991 ; 55 : 437
- 100) 小越和栄, 他 : 薬理と治療. 1991 ; 19 : 933
- 101) 三澤 正, 他 : Therapeutic Research. 1991 ; 12 : 175
- 102) 木平 健, 他 : 日本消化器病学会雑誌. 1988 ; 85 : 2693
- 103) Sekiguchi M, et al. : Acta Histochem Cytochem. 1992 ; 25 : 405
- 104) 武田テバファーマ(株)社内資料 (薬物動態試験)
- 105) Hussein Z, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1993 ; 36 : 391
- 106) Delhotal-Landes B, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1993 ; 45 : 367
- 107) 山田明, 他 : Therapeutic Research. 1996 ; 17 : 1423
- 108) Katsuki H, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1997 ; 52 : 391
- 109) Delhotal-Landes B, et al. : Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1991 ; 3 : 315
- 110) Hu YR, et al. : Acta Pharmacol Sin. 2004 ; 25 : 986
- 111) 三輪 清, 他 : 薬理と治療. 1990 ; 18 : 3413
- 112) Endo H, et al. : J Antimicrob Chemother. 2001 ; 47 : 405
- 113) Endo H, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2001 ; 45 : 3451
- 114) 小林卓郎, 他 : 薬理と治療. 1990 ; 18 : 3437
- 115) Pearce RE, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1996 ; 277 : 805
- 116) 稲富信博, 他 : 薬理と治療. 1991 ; 19 : 477
- 117) 中尾俊之, 他 : 新薬と臨床. 1995 ; 44 : 45
- 118) Kokufu T, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1995 ; 48 : 391
- 119) Schardein JL, et al. : 薬理と治療. 1990 ; 18 (Suppl. 10) : 2773
- 120) Atkinson JE, et al. : 薬理と治療. 1990 ; 18 (Suppl. 10) : 2713
- 121) 鬼頭 剛, 他 : 薬理と治療. 1990 ; 18 : 3907
- 122) 神子田武, 他 : 薬理と治療. 1990 ; 18 (Suppl. 10) : 2657
- 123) 阿部敏男, 他 : 薬理と治療. 1990 ; 18 (Suppl. 10) : 2663
- 124) 阿部敏男, 他 : 薬理と治療. 1990 ; 18 (Suppl. 10) : 2679
- 125) Atkinson JE, et al. : 薬理と治療. 1990 ; 18 (Suppl. 10) : 2747
- 126) 土井孝良, 他 : 薬理と治療. 1990 ; 18 (Suppl. 10) : 2785

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
該当しない

2. 海外における臨床支援情報
該当資料なし

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