

平成22年6月29日  
薬事・食品衛生審議会  
薬事分科会

薬事・食品衛生審議会 薬事分科会  
〔報道発表用資料〕

- 1 医薬品タケブロンカプセル15及び同OD錠15の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について  
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 2 医薬品ミカムロ配合錠APの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について  
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 3 医薬品トラマルカプセル25mg及び同カプセル50mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について  
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 4 医薬品オレンシア点滴静注用250mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について  
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 5 医薬品フォルテオ皮下注カート600 $\mu$ g及び同皮下注キット600 $\mu$ gの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について  
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 6 医薬品サイビスクディスポ関節注2mLの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について  
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 7 医薬品パシル点滴静注液1000mg及びパズクロス点滴静注液1000mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について、並びに医薬品パシル点滴静注液300mg及び同点滴静注液500mg並びにパズクロス注300及び同注500の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について  
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 8 医薬品パルミコート100 $\mu$ gタービュヘイラー112吸入、同200 $\mu$ gタービュヘイラー56吸入及び同200 $\mu$ gタービュヘイラー112吸入の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について  
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 9 医薬品アレロック錠2.5及び同錠5、同OD錠2.5及び同OD錠5の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について  
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 10 医薬品ビビアント錠20mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について  
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)

- 11 医薬品イーケブラ錠250mg及び同錠500mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について  
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 12 医薬品ヤーズ配合錠の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について  
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 13 医薬品ヴォリプリス錠2.5mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について  
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 14 医薬品レブラミドカプセル5mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について  
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 15 医薬品トーリセル点滴静注用25mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について  
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 16 ノルバスク錠10mg及び同OD錠10mg並びにアムロジン錠10mg及び同OD錠10mgの毒薬又は劇薬の指定の要否について  
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 17 希少疾病用医薬品の指定について(ミジスマーゼ(遺伝子組換え)、ポリスタット及び細胞培養H5N1インフルエンザワクチン)  
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)

(報道発表用)

1	販売名	タケプロンカプセル 15、タケプロン OD 錠 15
2	一般名	(日本名) ランソプラゾール (英名) lansoprazole
3	申請者名	武田薬品工業株式会社
4	成分・含量	タケプロンカプセル 15 : 1 カプセル中、ランソプラゾール 15mg 含有 タケプロン OD 錠 15 : 1 錠中、ランソプラゾール 15mg 含有
5	用法・用量	<p>○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。</p> <p>○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。</p> <p>○非びらん性胃食道逆流症の場合 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。</p> <p><u>○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</u> 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。</p> <p>○胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合 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。 (下線部は今回追加)</p>
6	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、非びらん性胃食道逆流症、 <u>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</u> 、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 (下線部は今回追加)
7	備考	取扱い区分：医療用医薬品 (4) 新効能及び (6) 新用量医薬品 ・本剤は、プロトンポンプ阻害剤であり、今回、「低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」に関する効能効果を追加するため一部変更承認申請を行ったものである。 ・添付文書 (案) を別紙として添付

添付文書(案)

プロトンポンプインヒビター

処方せん医薬品<sup>注1)</sup>

タケロンカプセル 15

タケロンカプセル 30

「タケダ」

Takepron capsules 15 &amp; 30

ランソプラゾールカプセル

貯法：室温保存  
 使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。  
 (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。)


	承認番号	薬価収載	販売開始
15	(AAM) 1101	1992年11月	1992年12月
30	(AAM) 1105	1992年11月	1992年12月

効能目加(カプセル15のみ)	
再審査結果	2008年6月

## 【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を投与中の患者(「相互作用」の項参照)

## 【組成・性状】

	タケロンカプセル 15	タケロンカプセル 30
1カプセル中の有効成分	ランソプラゾール 15mg	ランソプラゾール 30mg
色調・剤形	白色〜わずかに褐色を帯びた白色の腸溶性顆粒を含む白色の硬カプセル剤	白色〜わずかに褐色を帯びた白色の腸溶性顆粒を含む頭部がうすい橙色の不透明、胴部がうすい黄色の不透明の硬カプセル剤
識別コード	△ 281	△ 283
形状・号数	 3号	 3号
長径(mm)	15.8	15.8
短径(mm)	5.8	5.8

添加物：炭酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、精製白糖、メタクリル酸コポリマーLD、タルク、マクロゴール6000、酸化チタン、ポリソルベート 80、軽質無水ケイ酸、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム

## 【効能・効果】

## ○カプセル 15

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

## ○カプセル 30

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、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

## 〈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。

## 【用法・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(カプセル 15 のみ)

通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 15mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常 4 週間までの投与とする。

## ○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合(カプセル 15 のみ)

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

## ○胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

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〉

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。

## 【使用上の注意】

## 1. 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)

## 2. 重要な基本的注意

- (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

注 1) 処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

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週後を日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。

### 3. 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(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。

#### (2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が低下することがある。	本剤が肝薬物代謝酵素を誘導し、テオフィリンの代謝を促進することが考えられている。
タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。	本剤が肝薬物代謝酵素におけるタクロリムスの代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
ジゴキシン、メチルジゴキシン	左記薬剤の作用を増強する可能性がある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある。
イトラコナゾール、ゲフィチニブ	左記薬剤の作用を減弱する可能性がある。	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。
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薬剤(オメプラゾール)で報告されている。	

### 4. 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：承認時までの試験で2,295例中349例(15.2%)に臨床検査値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)。

**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。

以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。

#### (1) 重大な副作用

- 1) **アナフィラキシー反応**(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) **中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、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、急性腎不全に至ることもあるので、腎機能検査値(BUN、クレアチニン上



昇等)に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非びらん性胃食道逆流症、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
1)過敏症 <sup>注2)</sup>	発疹、痒疹		
2)肝 臓 <sup>注3)</sup>	AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P、LDH、γ-GTP の上昇		
3)血 液	好酸球増多		
4)消化器	便秘、下痢、口渇、腹部膨満感	悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、カンジダ症、味覚異常	口内炎、舌炎、大腸炎 <sup>注4)</sup>
5)精 神 神経系	頭痛、眠気	うつ状態、不眠、めまい、振戦	
6)その他	発熱、総コレステロール、尿酸の上昇	女性化乳房 <sup>注2)</sup> 、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

発現頻度は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果に基づく。

注2)このような場合には投与を中止すること。

注3)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4)下痢が継続する場合、内視鏡検査では腸管粘膜に異常を認めないが、組織学的に大腸粘膜下に膠原線維束の肥厚や炎症細胞の浸潤を伴う大腸炎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。

○胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

	5%以上	1~5%未満	1%未満
1)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
2)肝 臓 <sup>注3)</sup>		AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P、LDH、γ-GTP、ビリルビンの上昇	
3)血 液 <sup>注3)</sup>		好中球減少、好酸球増多、白血球増多、貧血	血小板減少
4)過敏症 <sup>注2)</sup>		発疹	痒疹
5)精 神 神経系			頭痛、眠気、めまい、不眠、しびれ感、うつ状態
6)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剤投与の成績に基づく。

注2)このような場合には投与を中止すること。

注3)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
1)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
2)肝 臓		AST (GOT)、ALT (GPT)の上昇
3)過敏症		発疹
4)精 神 神経系		頭痛、めまい

5. 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。

6. 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認められている。<sup>1)</sup> また、ウサギ(経口30mg/kg/日)で胎児死亡率の増加が認められている。<sup>2)</sup> なお、ラットにランソプラゾール(50mg/kg/日)、アモキシシリン水和物(500mg/kg/日)及びクラリスロマイシン(160mg/kg/日)を併用投与した試験で、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。〕

(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。<sup>1)</sup>〕

7. 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)。

8. 適用上の注意

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。〕

9. その他の注意

(1)類薬(オメプラゾール)で、視力障害が発現したとの報告がある。

(2)ラットに52週間強制経口投与した試験で、50mg/kg/日群(臨床用量の約100倍)において1例に良性の精巣間細胞腫が認められている。<sup>3)</sup> さらに、24ヵ月間強制経口投与した試験で、15mg/kg/日以上群において良性の精巣間細胞腫の発生増加が、また、5mg/kg/日以上群において胃のカルチノイド腫瘍が認められており、加えて、雌ラットの15mg/kg/日以上及び雄ラットの50mg/kg/日以上群において網膜萎縮の発生頻度の増加が認められている。精巣間細胞腫及び網膜萎縮については、マウスのがん原性試験、イヌ、サル毒性試験では認められず、ラットに特有な変化と考えられる。

(3)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。

(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) 長期投与における安全性は確立していない(本邦においては長期投与の経験は十分でない)。
- (6) 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齢者、肥満者、裂孔ヘルニア所見ありのいずれにも該当しない場合には本剤の治療効果が得られにくいことが臨床試験により示されている。
- (7) 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。
- (8) **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ビメトロナゾールの服用中や投与終了直後では、<sup>13</sup>C-尿素呼気試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、<sup>13</sup>C-尿素呼気試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。

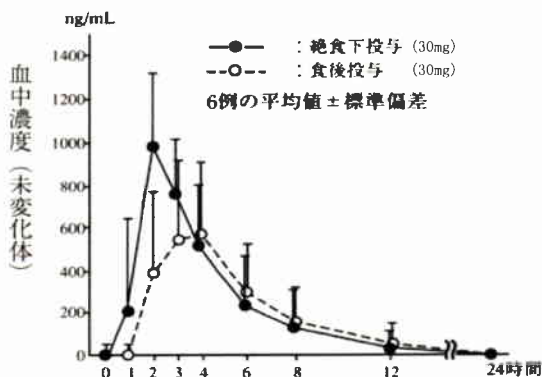
### 【薬物動態】

#### 1. 血中濃度

本剤のバイオアベイラビリティには個体間で差が認められる。健康成人(6例)に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る。1回30mgを経口投与した場合の未変化体の血中濃度は図のとおりであり、個体間で差がみられている。<sup>4)</sup>

投与量	30mg (クロスオーバー法)		15mg
	絶食下	食後	絶食下
投与条件	絶食下	食後	絶食下
T <sub>max</sub> (h)	2.2±0.4	3.5±0.8	2.2±0.8
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1,038±323	679±359	530±267
T <sub>1/2</sub> (h)	1.44±0.94	1.60±0.90	1.37±1.09
AUC(ng・h/mL)	3,890±2,484	3,319±2,651	2,183±2,195

6例の平均値±標準偏差



また、本剤とスクラルファート、又は水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウムを同時に服用すると、本剤の血中濃度が低下することが外国で報告されている。<sup>5)</sup> なお、本剤の代謝型がEM (Extensive Metabolizer) の健康成人(48例)に、1回30mg(3号カプセルあるいは1号カプセル)をクロスオーバー法にて絶食下に経口投与した場合の薬物動態学的パラメータは下記のとおりであり、3号カプセルと1号カプセルは生物学的に同等であることが確認されている。

投与量	30mg (クロスオーバー法)	
投与製剤	3号カプセル	1号カプセル

C <sub>max</sub> (ng/mL)	907±334	1,022±442
AUC(ng・h/mL)	2,444±1,080	2,475±1,241

48例の平均値±標準偏差

#### 2. 尿中排泄<sup>4)</sup>

健康成人(6例)に1回30mgを絶食下又は食後に、また、1回15mgを絶食下に経口投与した場合、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、投与後24時間までの尿中排泄率は13.1~23.0%である。

#### 3. 反復投与時の薬物動態<sup>4)</sup>

健康成人(6例)に1回30mg又は15mgを1日1回7日間朝食下に反復経口投与した時の血中濃度の推移、尿中排泄率からみて、体内蓄積性はないものと考えられる。

#### 4. 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併用時の薬物動態

健康成人(6例)に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400mg(力価)の3剤を同時に経口投与した場合<sup>注5)</sup>、ランソプラゾールの未変化体の薬物動態学的パラメータは表のとおりである。

絶食下	
T <sub>max</sub>	1.7±0.5h
C <sub>max</sub>	1,104±481ng/mL
T <sub>1/2</sub>	1.88±1.88h
AUC	5,218±6,284ng・h/mL

6例の平均値±標準偏差

なお、3剤投与時の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す。

また、健康成人(7例)に3剤を同様の用量で同時に1日2回7日間反復経口投与した時の薬物動態からみて、蓄積性に問題はないと考えられる。

注5) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染に対する承認用法・用量と異なる。(【用法・用量】の項参照)

### 【臨床成績】

#### 1. 臨床効果<sup>6~28)</sup>

##### (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、本剤の有用性が認められている。

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

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

さらに、上記試験後非盲検下で本剤を継続して、あるいは、対照群を本剤に切り替えて、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。

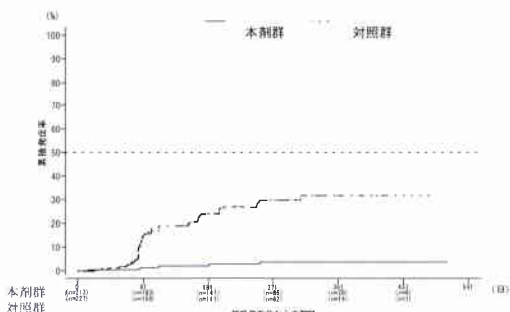


図 最終解析時におけるKaplan-Meier法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率

### (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)

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<sup>(注6)</sup>においても、同程度の成績が認められている。

注 6)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<sup>24~26)</sup>

- 1)1日1回30mgを、胃潰瘍患者には8週間、十二指腸潰瘍患者には6週間経口投与した場合、血清ガストリン値の有意な上昇が認められるが、投与終了4週後に回復する。
- 2)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、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>、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。
- 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。

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序<sup>29~32)</sup>

本剤は胃粘膜壁細胞の酸生成部位へ移行した後、酸による転移反応を経て活性体へと構造変換され、この酸転移生成物が酸生成部位に局在してプロトンポンプとしての役割を担っているH<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>-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。

### 2. 胃酸分泌抑制作用<sup>4, 20, 33~38)</sup>

- 1)ペンタガストリン刺激分泌:健康成人への1日1回30mg単回並びに7日間経口投与により著明な胃酸分泌抑制作用が認められ、この作用は投与24時間後も持続する。
- 2)インスリン刺激分泌:健康成人への1日1回30mg7日間経口投与により著明な胃酸分泌抑制作用が認められる。
- 3)夜間分泌:健康成人への1日1回30mg7日間経口投与により胃酸分泌の明らかな抑制が認められる。
- 4)24時間分泌:健康成人における24時間胃液採取試験で、1日1回30mg7日間経口投与により1日を通して胃酸分泌の著明な抑制が認められる。
- 5)24時間胃内pHモニタリング:健康成人及び十二指腸潰瘍癒着期の患者への1日1回30mg7日間経口投与により、1日を通して著明な胃酸分泌抑制作用が認められる。
- 6)24時間下部食道内pHモニタリング:逆流性食道炎患者への1日1回30mg7~9日間経口投与により胃食道逆流現象の著明な抑制作用が認められる。

### 3. ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用

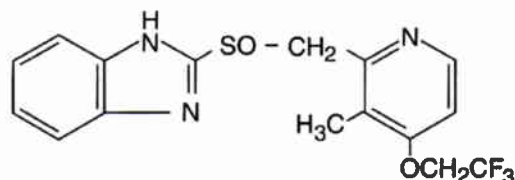
- 1)アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンとともにランソプラゾールとの併用により、経口投与後の胃組織中濃度の上昇が認められる(ラット)。



(2)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の抗菌活性を高めることにあると考えられる。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式:



一般名：ランソプラゾール(Lansoprazole)〔JAN〕

化学名：(RS)-2-({[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl}sulfinyl)benzimidazole

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

分子量：369.36

融点：約166℃(分解)

性状：ランソプラゾールは白色～帯褐色の結晶性の粉末である。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、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

### 【包装】

- 15：100カプセル(10カプセル×10)  
 140カプセル(14カプセル×10)  
 500カプセル(バラ、10カプセル×50)  
 700カプセル(14カプセル×50)
- 30：100カプセル(10カプセル×10)  
 300カプセル(10カプセル×30)  
 500カプセル(バラ、10カプセル×50)  
 700カプセル(14カプセル×50)

### 【主要文献】

- 1)三輪 清 他：薬理と治療，18：3413，1990.
- 2)Schardein, J. L. et al. : ibid., 18(Suppl. 10) : 2773, 1990.
- 3)Atkinson, J. E. et al. : ibid., 18(Suppl. 10) : 2713, 1990.
- 4)立野政雄 他：臨床医薬，7：51，1991.
- 5)Delhotal-Landes, B. et al. : Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., 3(3) : 315, 1991.
- 6)竹本忠良 他：臨床成人病，21：769，1991.
- 7)竹本忠良 他：ibid., 21：975，1991.
- 8)竹本忠良 他：ibid., 21：995，1991.
- 9)竹本忠良 他：Modern Physician, 11：117，1991.
- 10)竹本忠良 他：ibid., 11：253，1991.
- 11)中村 肇 他：Therapeutic Research, 11：4039，1990.
- 12)安武晃一 他：消化器科，13：602，1990.
- 13)浅香正博 他：薬理と治療，19：953，1991.
- 14)児玉 正 他：ibid., 18：4891，1990.
- 15)森瀬公友 他：ibid., 19：327，1991.
- 16)湯川永洋 他：ibid., 18：4919，1990.
- 17)興梶憲男 他：Therapeutic Research, 12：917，1991.
- 18)園田孝志 他：薬理と治療，18：4911，1990.
- 19)西村善也 他：ibid., 18：4901，1990.
- 20)関口利和 他：Therapeutic Research, 12：191，1991.
- 21)岸清一郎 他：Progress in Medicine, 10：3197，1990.
- 22)竹本忠良 他：臨床成人病，21：327，1991.
- 23)竹本忠良 他：ibid., 21：613，1991.
- 24)牧山和也 他：薬理と治療，19：307，1991.
- 25)三澤 正 他：Therapeutic Research, 12：175，1991.
- 26)小越和栄 他：薬理と治療，19：933，1991.
- 27)遠藤光夫 他：臨床成人病，29：805，1999.
- 28)遠藤光夫 他：ibid., 29：959，1999.
- 29)Sato, H. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 248：806，1989.

- 30)Nagaya, H. et al. : Jpn. J. Pharmacol., 55：425，1991.
- 31)Nagaya, H. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 248：799，1989.
- 32)Nagaya, H. et al. : ibid., 252：1289，1990.
- 33)杉山 貢 他：消化器科，14：183，1991.
- 34)松尾 裕 他：薬理と治療，18：4865，1990.
- 35)多田正弘 他：臨床成人病，21：633，1991.
- 36)Hongo, M. et al. : Digestive Diseases and Sciences, 37：882，1992.
- 37)浜向伸治 他：薬理と治療，19：925，1991.
- 38)木平 健 他：日本消化器病学会雑誌，88：672，1991.

### 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室  
 〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号  
 フリーダイヤル 0120-566-587  
 受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

### 製造販売元

## 武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

添付文書(案)

日本標準商品分類番号 872329

プロトンポンプインヒビター

処方せん医薬品<sup>注1)</sup>

タケプロンOD錠 15

タケプロンOD錠 30

「タケダ」

Takepron OD Tablets 15 &amp; 30

ランソプラゾール口腔内崩壊錠

貯法：室温保存  
 使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。  
 (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。)

	承認番号	薬価収載	販売開始
15	21400AMZ00223	2002年6月	2002年6月
30	21400AMZ00224	2002年6月	2002年6月

効能追加(OD錠15のみ)	
再審査結果	2008年6月

## 【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を投与中の患者(「相互作用」の項参照)

## 【組成・性状】

	タケプロンOD錠 15	タケプロンOD錠 30												
1錠中の有効成分	ランソプラゾール 15mg	ランソプラゾール 30mg												
剤形	素錠(腸溶性細粒を含む口腔内崩壊錠)													
錠剤の色	白色～帯黄白色の素錠で赤橙色～暗褐色の斑点がある。													
識別コード	△212	△213												
形状	<table border="1"> <tr> <th>上面</th> <th>下面</th> <th>側面</th> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	上面	下面	側面				<table border="1"> <tr> <th>上面</th> <th>下面</th> <th>側面</th> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	上面	下面	側面			
上面	下面	側面												
上面	下面	側面												
直径(mm)	8.5	11.5												
厚さ(mm)	4.6	4.9												

添加物：ポリソルベート 80、アスパルテーム、香料、乳糖水和物、結晶セルロース、炭酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、D-マンニトール、メタクリル酸コポリマーLD、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、クエン酸トリエチル、マクロゴール 6000、モノステアリン酸グリセリン、黄色三酸化鉄、三酸化鉄、無水クエン酸、クロスボビドン、ステアリン酸マグネシウム

## 【効能・効果】

## ○OD錠 15

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

## ○OD錠 30

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、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

## 〈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。

## 【用法・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

注 1) 処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

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(OD錠 15のみ)

通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 15mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常 4 週間までの投与とする。

## ○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合(OD錠 15のみ)

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

## ○胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

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〉

- 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。
- 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)

## 【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - 薬物過敏症の既往歴のある患者
  - 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。]
  - 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- 重要な基本的注意
  - 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。
  - 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。

### 3. 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(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。

#### (2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が低下することがある。	本剤が肝薬物代謝酵素を誘導し、テオフィリンの代謝を促進することが考えられている。
タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。	本剤が肝薬物代謝酵素におけるタクロリムスの代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
ジゴキシン、メチルジゴキシン	左記薬剤の作用を増強する可能性がある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある。
イトラコナゾール、ゲフィチニブ	左記薬剤の作用を減弱する可能性がある。	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。
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。	

### 4. 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**：承認時までの試験で2,295例中349例(15.2%)に臨床検査値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)。

**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。

以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。

#### (1) 重大な副作用

- 1) **アナフィラキシー反応**(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) **中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、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り、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、急性腎不全に至ることもあるので、腎機能検査値(BUN、クレアチニン上昇等)に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非びらん性胃食道逆流症、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
1) 過敏症 <sup>(注2)</sup>	発疹、痒疹		
2) 肝 臓 <sup>(注3)</sup>	AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P、LDH、 $\gamma$ -GTP の上昇		
3) 血 液	好酸球增多		
4) 消化器	便秘、下痢、口渇、腹部膨満感	悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、カンジダ症、味覚異常	口内炎、舌炎、大腸炎 <sup>(注4)</sup>
5) 精 神 神経系	頭痛、眠気	うつ状態、不眠、めまい、振戦	
6) その他	発熱、総コレステロール、尿酸の上昇	女性化乳房 <sup>(注2)</sup> 、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

発現頻度は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果に基づく。

注2) このような場合には投与を中止すること。

注3) 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4) 下痢が継続する場合、内視鏡検査では腸管粘膜に異常を認めないが、組織学的に大腸粘膜下に膠原線維束の肥厚や炎症細胞の浸潤を伴う大腸炎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。

○胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

	5%以上	1~5%未満	1%未満
1) 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
2) 肝 臓 <sup>(注3)</sup>		AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P、LDH、 $\gamma$ -GTP、ビリルビンの上昇	
3) 血 液 <sup>(注3)</sup>		好中球減少、好酸球增多、白血球增多、貧血	血小板減少
4) 過敏症 <sup>(注2)</sup>		発疹	痒疹
5) 精 神 神経系			頭痛、眠気、めまい、不眠、しびれ感、うつ状態

6) 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
--------	--	--	-----

表中の頻度表示はランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びククラリスロマイシンの3剤投与の成績に基づく。

注2) このような場合には投与を中止すること。

注3) 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
1) 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
2) 肝 臓		AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇
3) 過敏症		発疹
4) 精 神 神経系		頭痛、めまい

5. 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。

6. 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認められている。<sup>1)</sup> また、ウサギ(経口30mg/kg/日)で胎児死亡率の増加が認められている。<sup>2)</sup> なお、ラットにランソプラゾール(50mg/kg/日)、アモキシシリン水和物(500mg/kg/日)及びク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。<sup>1)</sup>]

7. 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)。

8. 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: 本剤は舌の上のせ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。

9. その他の注意

- (1) 類薬(オメプラゾール)で、視力障害が発現したとの報告がある。
- (2) ラットに52週間強制経口投与した試験で、50mg/kg/日群(臨床用量の約100倍)において1例に良性の精巣間細胞腫が認められている。<sup>3)</sup> さらに、24カ月間強制経口投与した試験で、15mg/kg/日以上群において良性の精巣間細胞腫の発生増加が、また、5mg/kg/日以上群において胃のカルチノイド腫瘍が認められており、加えて、雌ラッ



トの15mg/kg/日以上及び雄ラットの50mg/kg/日以上群において網膜萎縮の発生頻度の増加が認められている。精巣間細胞腫及び網膜萎縮については、マウスのがん原性試験、イヌ、サル、の毒性試験では認められず、ラットに特異な変化と考えられる。

- (3) 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。
- (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) 長期投与における安全性は確立していない(本邦においては長期投与の経験は十分でない)。
- (6) 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齢者、肥満者、裂孔ヘルニア所見ありのいずれにも該当しない場合には本剤の治療効果が得られにくいことが臨床試験により示されている。
- (7) 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。
- (8) **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、<sup>13</sup>C-尿素呼吸試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、<sup>13</sup>C-尿素呼吸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。

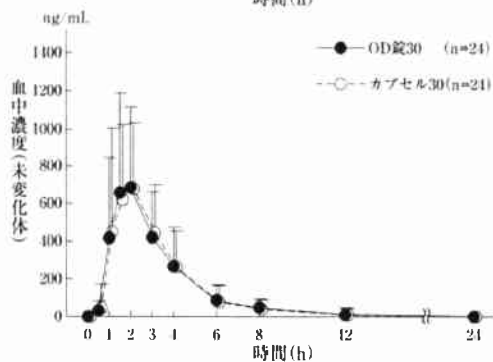
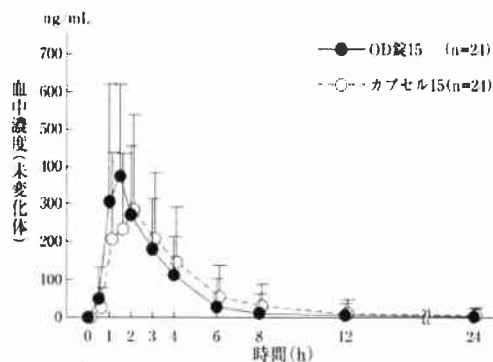
### 【薬物動態】

#### 1. 血中濃度

健康成人24例にタケプロンOD錠15あるいはタケプロンカプセル15を、また、別の健康成人24例にタケプロンOD錠30あるいはタケプロンカプセル30をそれぞれクロスオーバー法にて、朝食下にて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、OD錠とカプセルは生物学的に同等であることが確認されている。

	投与量 (mg)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)
OD錠 15	15	1,105.3±1,101.40	474.1±254.04
カプセル 15	15	1,136.2±1,186.29	442.7±231.71
OD錠 30	30	2,216.5±1,270.16	992.8±384.34
カプセル 30	30	2,223.6±1,203.07	949.2±361.68

各々24例の平均値±標準偏差



また、ランソプラゾールとスクラルファート、又は水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウムを同時に服用すると、ランソプラゾールの血中濃度が低下することが外国で報告されている。<sup>5)</sup>

#### 2. 尿中排泄<sup>4)</sup>

健康成人(6例)に1回30mg(カプセル剤)を絶食下又は食後に、また、1回15mg(カプセル剤)を絶食下に経口投与した場合、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、投与後24時間までの尿中排泄率は13.1~23.0%である。

#### 3. 反復投与時の薬物動態<sup>4)</sup>

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日間朝食下に反復経口投与した時の血中濃度の推移、尿中排泄率からみて、体内蓄積性はないものと考えられる。

#### 4. 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併用時の薬物動態

健康成人(6例)にランソプラゾールとして1回30mg(カプセル剤)、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400mg(力価)の3剤を同時に経口投与した場合<sup>注5)</sup>、ランソプラゾールの未変化体の薬物動態学的パラメータは表のとおりである。

絶食下	
T <sub>max</sub>	1.7±0.5h
C <sub>max</sub>	1,104±481ng/mL
T <sub>1/2</sub>	1,88±1,88h
AUC	5,218±6,284ng·h/mL

6例の平均値±標準偏差

なお、3剤投与時の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す。

また、健康成人(7例)に3剤を同様の用量で同時に1日2回7日間反復経口投与した時の薬物動態からみて、蓄積性に問題はないと考えられる。

注5) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染に対する承認用法・用量と異なる。(【用法・用量】の項参照)

## 【臨床成績】

### 1. 臨床効果<sup>6~28)</sup>

#### (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、本剤の有用性が認められている。

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

#### (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)は本剤投与群で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、本剤投与群で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<sup>\*</sup>

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

さらに、上記試験後非盲検下で本剤を継続して、あるいは、対照群を本剤に切り替えて、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。

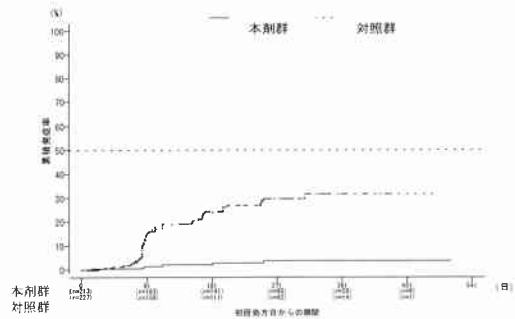


図 最終解析時におけるKaplan-Meier法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率

#### (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<sup>\*</sup>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<sup>(注6)</sup>においても、同程度の成績が認められている。

注6)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<sup>24~26)</sup>

- 1日1回30mgを、胃潰瘍患者には8週間、十二指腸潰瘍患者には6週間経口投与した場合、血清ガストリン値の有意な上昇が認められるが、投与終了4週後に回復する。
- 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、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>、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。
- 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。

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序<sup>29~32)</sup>

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

### 2. 胃酸分泌抑制作用<sup>4, 20, 33~38)</sup>

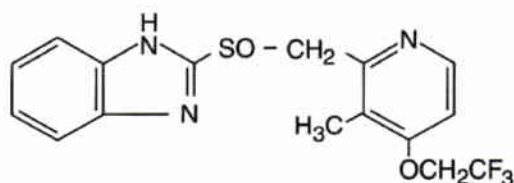
- (1) ペンタガストリン刺激分泌: 健康成人への1日1回30mg単回並びに7日間経口投与により著明な胃酸分泌抑制作用が認められ、この作用は投与24時間後も持続する。
- (2) インスリン刺激分泌: 健康成人への1日1回30mg7日間経口投与により著明な胃酸分泌抑制作用が認められる。
- (3) 夜間分泌: 健康成人への1日1回30mg7日間経口投与により胃酸分泌の明らかな抑制が認められる。
- (4) 24時間分泌: 健康成人における24時間胃液採取試験で、1日1回30mg7日間経口投与により1日を通して胃酸分泌の著明な抑制が認められる。
- (5) 24時間胃内pHモニタリング: 健康成人及び十二指腸潰瘍癒痕期の患者への1日1回30mg7日間経口投与により、1日を通して著明な胃酸分泌抑制作用が認められる。
- (6) 24時間下部食道内pHモニタリング: 逆流性食道炎患者への1日1回30mg7~9日間経口投与により胃食道逆流現象の著明な抑制作用が認められる。

### 3. ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用

- (1) アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンとともにランソプラゾールとの併用により、経口投与後の胃組織中濃度の上昇が認められる(ラット)。
- (2) 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の抗菌活性を高めることにあると考えられる。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式:



一般名: ランソプラゾール(Lansoprazole)〔JAN〕

化学名: (RS)-2-([3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl)sulfinylbenzimidazole

分子式:  $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$

分子量: 369.36

融点: 約166°C (分解)

性状: ランソプラゾールは白色～帯褐色の結晶性の粉末である。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、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

## 【包装】

- 15: 100錠(10錠×10)
- 140錠(14錠×10)
- 500錠(10錠×50)
- 700錠(14錠×50)
- 30: 100錠(10錠×10)
- 500錠(10錠×50)
- 700錠(14錠×50)

## 【主要文献】

- 1) 三輪 清 他: 薬理と治療, 18:3413, 1990.
- 2) Schardein, J. L. et al. : *ibid.*, 18(Suppl. 10):2773, 1990.
- 3) Atkinson, J. E. et al. : *ibid.*, 18(Suppl. 10):2713, 1990.
- 4) 立野政雄 他: 臨床医薬, 7:51, 1991.
- 5) Delhotal-Landes, B. et al. : *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, 3(3):315, 1991.
- 6) 竹本忠良 他: 臨床成人病, 21:769, 1991.
- 7) 竹本忠良 他: *ibid.*, 21:975, 1991.
- 8) 竹本忠良 他: *ibid.*, 21:995, 1991.
- 9) 竹本忠良 他: *Modern Physician*, 11:117, 1991.
- 10) 竹本忠良 他: *ibid.*, 11:253, 1991.
- 11) 中村 肇 他: *Therapeutic Research*, 11:4039, 1990.
- 12) 安武晃一 他: 消化器科, 13:602, 1990.
- 13) 浅香正博 他: 薬理と治療, 19:953, 1991.
- 14) 児玉 正 他: *ibid.*, 18:4891, 1990.
- 15) 森瀬友友 他: *ibid.*, 19:327, 1991.
- 16) 湯川永洋 他: *ibid.*, 18:4919, 1990.
- 17) 興梠憲男 他: *Therapeutic Research*, 12:917, 1991.
- 18) 園田孝志 他: 薬理と治療, 18:4911, 1990.
- 19) 西村善也 他: *ibid.*, 18:4901, 1990.
- 20) 関口利和 他: *Therapeutic Research*, 12:191, 1991.
- 21) 岸清一郎 他: *Progress in Medicine*, 10:3197, 1990.
- 22) 竹本忠良 他: 臨床成人病, 21:327, 1991.
- 23) 竹本忠良 他: *ibid.*, 21:613, 1991.
- 24) 牧山和也 他: 薬理と治療, 19:307, 1991.
- 25) 三澤 正 他: *Therapeutic Research*, 12:175, 1991.
- 26) 小越和榮 他: 薬理と治療, 19:933, 1991.
- 27) 遠藤光夫 他: 臨床成人病, 29:805, 1999.
- 28) 遠藤光夫 他: *ibid.*, 29:959, 1999.
- 29) Satoh, H. et al. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 248:806, 1989.
- 30) Nagaya, H. et al. : *Jpn. J. Pharmacol.*, 55:425, 1991.
- 31) Nagaya, H. et al. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 248:799, 1989.
- 32) Nagaya, H. et al. : *ibid.*, 252:1289, 1990.
- 33) 杉山 貢 他: 消化器科, 14:183, 1991.
- 34) 松尾 裕 他: 薬理と治療, 18:4865, 1990.
- 35) 多田正弘 他: 臨床成人病, 21:633, 1991.
- 36) Ilongo, M. et al. : *Digestive Diseases and Sciences*, 37:882, 1992.
- 37) 浜向伸治 他: 薬理と治療, 19:925, 1991.
- 38) 木平 健 他: 日本消化器病学会雑誌, 88:672, 1991.

## 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室  
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号  
フリーダイヤル 0120-566-587  
受付時間 9:00~17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(報道発表用)

1	販 売 名	ミカムロ配合錠 AP
2	一 般 名	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩
3	申 請 者 名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
4	成 分 ・ 分 量	ミカムロ配合錠 AP：1 錠中にテルミサルタン/アムロジピンとして 40mg/5mg を含有
5	用 法 ・ 用 量	成人には1日1回1錠(テルミサルタン/アムロジピンとして 40mg/5mg) を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。
6	効 能 ・ 効 果	高血圧症
7	備 考	取扱区分：医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤 ・ 本剤は、胆汁排泄型持続性アンジオテンシン II 受容体拮抗薬である テルミサルタン 40mg と、持続性 Ca 拮抗薬であるアムロジピン 5mg の配合剤である。 ・ 添付文書（案）を別紙として添付する。



貯法	室温保存
使用期限	外箱、容器に使用期限を表示
規制区分	劇薬 処方せん医薬品 (注意-医師等の処方せんにより使用すること)

日本標準商品分類番号

872149

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2009年10月

胆汁排泄型持続性AT<sub>1</sub>受容体ブロッカー/持続性Ca拮抗薬合剤

## ミカムロ配合錠 AP

Micamlo<sup>®</sup> Combination Tablets AP


(テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合錠)

®=登録商標

## 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分及びジヒドロピリジン系化合物に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- (3) 胆汁の分泌が極めて悪い患者又は重篤な肝障害のある患者〔「慎重投与」の項参照〕

## 【組成・性状】

販売名	ミカムロ配合錠 AP
成分・含量	1錠中 テルミサルタン 40mg アムロジピンベシル酸塩 6.93mg (アムロジピンとして5mg)
添加物	D-マンニトール、メグルミン、ポリオキシエチレン[160]ポリオキシプロピレン[30]グリコール、軽質無水ケイ酸、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄
剤形	淡赤色のフィルムコート錠
外形	
直径	約8.5mm
厚さ	約4.0mm
重さ	約0.25g
識別コード	A1

## 【効能・効果】

高血圧症

## &lt;効能・効果に関連する使用上の注意&gt;

過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

## 【用法・用量】

成人には1日1回1錠(テルミサルタン/アムロジピンとして40mg/5mg)を経口投与する。本剤を高血圧治療の第一選択薬として用いない。

## &lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;

- ① 以下のテルミサルタンとアムロジピンベシル酸塩の用法・用量を踏まえ、患者毎に本剤の適応を考慮すること。

テルミサルタン

通常、成人にはテルミサルタンとして40mgを1日1回経口投与する。ただし、1日20mgから投与を開始し漸次増量する。なお、年齢・症状により適宜増減する

が、1日最大投与量は80mgまでとする。

アムロジピンベシル酸塩

・高血圧症

通常、成人にはアムロジピンとして2.5~5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には1日1回10mgまで増量することができる。

- ② 原則として、テルミサルタン 40mg 及びアムロジピン 5mg を併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に、本剤への切り替えを検討すること。
- ③ 肝障害のある患者に投与する場合、テルミサルタン/アムロジピンとして 40mg/5mg を超えて投与しないこと。〔「慎重投与」の項参照〕

## 【使用上の注意】

## 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- (2) 高カリウム血症の患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- (3) 肝障害のある患者〔テルミサルタンは主に胆汁中に排泄されるため、テルミサルタンのクリアランスが低下することがある。また、外国において肝障害患者でテルミサルタンの血中濃度が約3~4.5倍上昇することが報告されている。アムロジピンは主に肝で代謝されるため、肝機能障害患者では、血中濃度半減期の延長及び血中濃度-時間曲線下面積(AUC)が増大することがある。(「薬物動態」の項参照)〕
- (4) 重篤な腎障害のある患者〔腎機能を悪化させるおそれがあるため、血清クレアチニン値 3.0mg/dL 以上の場合には、慎重に投与すること。〕
- (5) 脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。〕
- (6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、テルミサルタン 40mg とアムロジピン 5mg との配合剤であり、テルミサルタンとアムロジピン双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。
- (2) 本剤の成分であるテルミサルタンは、両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- (3) 本剤の成分であるテルミサルタンは、高カリウム血症の患者において、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。

また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。

- (4) 本剤の投与によって、急激な血圧低下を起こすおそれがあるので、特に次の患者に投与する場合は患者の状態を十分に観察すること。
- 1) 血液透析中の患者
  - 2) 利尿降圧剤投与中の患者
  - 3) 嚴重な減塩療法中の患者
- (5) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (6) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。
- (7) 本剤の成分であるテルミサルタンを含むアンジオテンシン II 受容体拮抗剤投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど、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。
- (8) 本剤の成分であるアムロジピンは血中濃度半減期が長く投与中止後も緩徐な降圧効果が認められるので、本剤投与中止後に他の降圧剤を使用するときは、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

### 3. 相互作用

テルミサルタンは、主として UGT 酵素(UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ)によるグルクロン酸抱合によって代謝される。また、テルミサルタンは肝代謝酵素 P-450 では代謝されない。

#### 【併用注意】(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン	テルミサルタンとの併用により、血中ジゴキシン濃度が上昇したとの報告があるので、血中ジゴキシン濃度に注意すること。 <sup>1)</sup>	テルミサルタン：機序不明
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン トリアムテレン等 カリウム補給剤	血清カリウム濃度が上昇するおそれがあるので注意すること。	テルミサルタン：カリウム貯留作用が増強するおそれがある。 危険因子：特に腎機能障害のある患者
リチウム製剤 炭酸リチウム	アンジオテンシン変換酵素阻害剤との併用により、リチウム中毒を起こすことが報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。	テルミサルタン：明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、テルミサルタンがナトリウム排泄を促進することにより起こると思われる。
非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) COX-2 選択的阻害剤	糸球体濾過量がより減少し、腎障害のある患者では急性腎不全を引き起こす可能性がある。	テルミサルタン：プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	降圧薬の効果を減弱させることが報告されている。	テルミサルタン：血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成が阻害されるため、降圧薬の血圧低下作用を減弱させると考えられている。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	急性腎不全を含む腎機能障害を起こすおそれがあるので、併用する場合には腎機能について十分に観察すること。 <sup>2)</sup>	テルミサルタン：機序不明
降圧作用を有する薬剤	相互に作用を増強するおそれがある。慎重に観察を行うなど注意して使用すること。	相互に作用を増強するおそれがある。
リトナビル	アムロジピンの AUC が上昇することが予想される。	アムロジピン：リトナビルのチトクローム P-450 に対する競合的阻害作用により、本剤の成分であるアムロジピンの代謝が阻害される可能性が考えられる。

### 4. 副作用

国内における全ての臨床試験では、533 例にテルミサルタン/アムロジピン 40mg/5mg が投与され、20 例(3.8%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は浮動性めまい(0.6%, 3/533 例)、体位性めまい(0.6%, 3/533 例)等であった。

#### (1) 重大な副作用 (テルミサルタン及びアムロジピンベシル酸塩で報告されているもの)

次のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

- 1) **血管浮腫(頻度不明)**：顔面、口唇、咽頭・喉頭、舌等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれ、喉頭浮腫等により呼吸困難を来した症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **高カリウム血症(頻度不明)**：重篤な高カリウム血症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、直ちに適切な処置を行うこと。
- 3) **腎機能障害(頻度不明)**：腎不全を呈した例が報告されているので、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。
- 4) **ショック、失神、意識消失(いずれも頻度不明)**：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、嚴重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。
- 5) **肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)**：AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDH、 $\gamma$ -GTP の上昇等の肝機能障害、黄疸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。
- 6) **低血糖(頻度不明)**：低血糖があらわれることがある(糖尿病治療中の患者であらわれやすい)ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 7) アナフィラキシー様症状（頻度不明）：呼吸困難、血圧低下、喉頭浮腫等が症状として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。
- 8) 間質性肺炎(頻度不明)：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 9) 血小板減少、白血球減少（いずれも頻度不明）：血小板減少又は白血球減少があらわれることがあるので、検査を行うなど観察を十分に行い、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。
- 10) 房室ブロック（頻度不明）：房室ブロック（初期症状：徐脈、めまい等）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。

## (2) その他の副作用

本剤の投与により以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.5~5%未満	0.5%未満	頻度不明 <sup>(注2)</sup>
過敏症 <sup>(注1)</sup>		湿疹、発疹	瘙痒、蕁麻疹、紅斑、多形紅斑、光線過敏症、血管炎
精神神経系	浮動性めまい <sup>(注3)</sup> 体位性めまい <sup>(注3)</sup>		頭痛、片頭痛、眠気、不眠、頭のぼんやり感、頭重、不安感、抑うつ状態、気分動揺、振戦、末梢神経障害
血液		貧血、好酸球上昇	白血球増加、赤血球減少、ヘモグロビン減少、紫斑
循環器		低血圧	心悸亢進、動悸、上室性頻脈、上室性期外収縮、期外収縮、心房細動、徐脈、洞房ブロック、洞停止、ほてり、ふらつき、起立性低血圧
消化器		口渇、口内炎、逆流性食道炎、腹部膨満、心窩部不快感、腹痛	(連用により) 歯肉肥厚 <sup>(注1)</sup> 、食欲不振、心窩部痛、嘔気、嘔吐、胃炎、胃腸炎、鼓腸、排便回数増加、軟便、下痢、便秘、痔炎
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDH、 $\gamma$ -GTP 上昇等の肝機能異常	腹水
呼吸器		喘息	鼻出血、咳、喀痰増加、咽頭炎、呼吸困難
泌尿・生殖器			血清クレアチニン上昇、BUN 上昇、血中尿酸値上昇、尿管結石、排尿障害、尿潜血陽性、尿中蛋白陽性、勃起障害、頻尿、女性化乳房
代謝異常			血清コレステロール上昇、糖尿病、高血糖、尿中ブドウ糖陽性

	0.5~5%未満	0.5%未満	頻度不明 <sup>(注2)</sup>
骨格筋		背部痛	関節痛、筋肉痛、下肢痛、腱炎、筋痙攣、下肢痙攣、筋緊張亢進
電解質		血清カリウム上昇	血清カリウム減少
一般的全身障害			倦怠感、脱力感、疲労、発熱、胸痛、疼痛、しびれ、体重増加、体重減少、浮腫
その他		耳鳴、眼痛、CK (CPK) 上昇	結膜炎、目のチカチカ感、羞明、視覚異常、視力異常、鼻炎、上気道感染、インフルエンザ様症状、尿路感染、膀胱炎、敗血症、多汗、脱毛、皮膚変色、味覚異常、異常感覚、CRP 陽性

注 1) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

注 2) テルミサルタン、アムロジピンベシル酸塩単剤で認められている副作用又は海外で認められている本剤の副作用のため、頻度不明。

注 3) このような症状があらわれた場合には、休薬するなど適切な処置を行うこと。

## 5. 高齢者への投与

- (1) 高齢者に投与する場合には、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[一般に過度の降圧は好ましくないとされている(脳梗塞等が起こるおそれがある)。]
- (2) 国内臨床試験では 65 歳未満の非高齢者と 65 歳以上の高齢者において本剤の降圧効果及び副作用に差はみられなかった。
- (3) 本剤の成分であるテルミサルタンでは、高齢者と非高齢者との間で AUC 及び C<sub>max</sub> に差はみられなかった。アムロジピンでは、高齢者での体内動態試験で血中濃度が高く、血中濃度半減期が長くなる傾向が報告されている。

## 6. 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投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。[妊娠中期及び末期に本剤を含むアンジオテンシン II 受容体拮抗剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。アムロジピンでは、動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[テルミサルタン及びアムロジピンの動物実験(ラット)で、乳汁中へ移行することが報告されている。また、テルミサルタンでは動物実験(ラット)出生前、出生後の発生及び母動物の機能に関する試験)の 15mg/kg/日以上投与群で出生児の 4 日生存率の低下、50mg/kg/日投与群で出生児の低体重及び身体発達の遅延が報告されている。]

## 7. 小児等への投与

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



## 8. 過量投与

### (1) 症状

本剤の過量投与に関する情報は得られていない。本剤の成分であるテルミサルタンの過量服用(640mg)により、低血圧及び頻脈があらわれたとの報告がある。また、めまいがあらわれるおそれがある。また、アムロジピンでは、過度の末梢血管拡張により、ショックを含む著しい血圧低下と反射性頻脈を起こすことがある。

### (2) 処置

過量服用の場合は、次のような処置を行うこと。なお、テルミサルタンは血液透析によって除去されない。アムロジピンは、蛋白結合率が高いため、透析による除去は有効ではない。また、アムロジピンベシル酸塩服用直後に活性炭を投与した場合、本剤のAUCは99%減少し、服用2時間後では49%減少したことから、本剤過量投与時の吸収抑制処置として活性炭投与が有効であると報告されている。

- 心・呼吸機能のモニターを行い、頻回に血圧を測定する。著しい血圧低下が認められた場合は、四肢の挙上、輸液の投与等、心血管系に対する処置を行う。症状が改善しない場合は、循環血液量及び排尿量に注意しながら昇圧剤の投与を考慮する。
- 胃洗浄、及び活性炭投与

## 9. 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、更には穿孔を起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

本剤を食後に服用している患者には、毎日食後に服用するよう注意を与えること。

[本剤の薬物動態は食事の影響を受け、空腹時投与した場合は、食後投与よりもテルミサルタンの血中濃度が高くなることが報告されており、副作用が発現するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)]

## 10. その他の注意

因果関係は明らかでないが、アムロジピンによる治療中に心筋梗塞や不整脈(心室性頻拍を含む)がみられたとの報告がある。

### 【薬物動態】

#### 1. 血中濃度

##### (1) 単回投与

日本人健康成人男子にテルミサルタン/アムロジピン40mg/5mg配合剤及びテルミサルタン/アムロジピン80mg/5mg配合剤を空腹時単回経口投与したときのテルミサルタン及びアムロジピンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。単剤のときと同様に、テルミサルタンのC<sub>max</sub>は用量比以上に上昇した。<sup>3)4)</sup>

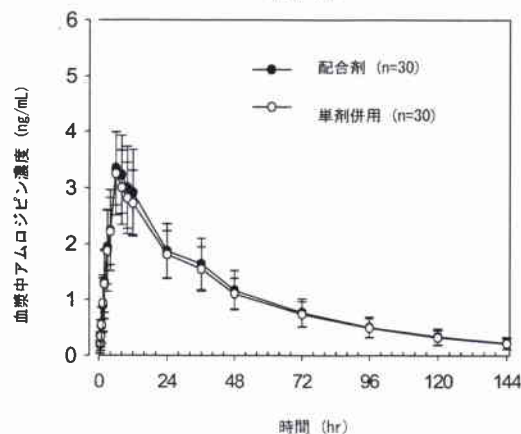
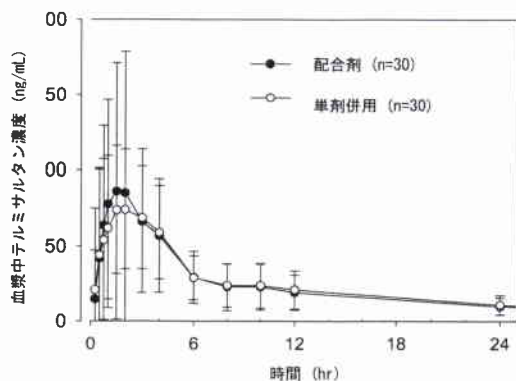
単回投与	テルミサルタン		アムロジピン	
	40mg/5mg 配合剤	80mg/5mg 配合剤	40mg/5mg 配合剤	80mg/5mg 配合剤
	n=30	n=29	n=30	n=29
C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>a)</sup>	87.0 (77.3)	466 (75.7)	3.39 (19.7)	3.00 (21.3)
AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL) <sup>a)</sup>	808 (62.8)	2330 (70.8)	156 (27.8)	137 (29.8)
t <sub>1/2</sub> (hr) <sup>a)</sup>	20.1 (35.9)	20.5 (29.2)	38.4 (18.9)	40.0 (13.8)
t <sub>max</sub> (hr) <sup>b)</sup>	1.50 (0.500 - 4.00)	0.750 (0.500 - 3.00)	6.00 (4.00 - 12.0)	6.00 (6.00 - 10.0)

a) 幾何平均値(幾何変動係数[%])

b) 中央値(最小値-最大値)

日本人健康成人男子を対象としたテルミサルタン/アムロジピン40mg/5mg配合剤と単剤併用の相対バイオアベイラビリティ試験において、本剤及び単剤併用を空腹時単回経口投与したときのテルミサルタン及びアムロジピンの血漿中濃度推移(算術平均±標準偏差)及び薬物動態パラメータは以下の

とおりであった。本剤の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは、単剤併用時と類似しており、生物学的同等性の基準を満たす製剤であることが確認されている。<sup>3)</sup>



単回投与 (40mg/5mg)	テルミサルタン		アムロジピン	
	配合剤 n=30	単剤併用 n=30	配合剤 n=30	単剤併用 n=30
C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>a)</sup>	87.0 (77.3)	85.4 (52.3)	3.39 (19.7)	3.21 (23.6)
AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL) <sup>a)b)</sup>	752 (56.0)	791 (57.4)	145 (26.7)	138 (26.7)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL) <sup>a)</sup>	808 (62.8)	837 (60.1)	156 (27.8)	150 (27.3)
t <sub>1/2</sub> (hr) <sup>a)</sup>	20.1 (35.9)	20.8 (39.8)	38.4 (18.9)	38.6 (18.5)
t <sub>max</sub> (hr) <sup>c)</sup>	1.50 (0.500 - 4.00)	1.75 (0.250 - 4.00)	6.00 (4.00 - 12.0)	6.00 (6.00 - 12.0)

a) 幾何平均値(幾何変動係数[%])

b) n=29

c) 中央値(最小値-最大値)

##### (2) 反復投与

日本人健康成人男子24例にテルミサルタン40mg錠とアムロジピン5mg錠、またはテルミサルタン80mg(テルミサルタン40mg錠×2錠)とアムロジピン5mg錠を1日1回10日間空腹時反復併用投与したときのテルミサルタン及びアムロジピンの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。テルミサルタンの血漿中濃度は、両投与群ともに単回投与後に比べてやや高く、累積係数は1.3~1.9であった。また、テルミサルタンのt<sub>max</sub>及び半減期は、両投与群ともに初回投与後と反復投与後とで類似していた。単剤のときと同様に、テルミサルタンのC<sub>max</sub>は用量比以上に上昇した。一方、アムロジピンの血漿中濃度推移は、両投与群ともに初回投与後に比べて高く、累積係数は2.9~3.5であった。また、アムロジピンのt<sub>max</sub>及び半減期は、両投与群ともに単回投与後と反復投与後とで類似していた。<sup>5)</sup>



反復投与		テルミサルタン		アムロジピン	
投与量		T40 mg+A5 mg	T80 mg+A5 mg	T40 mg+A5 mg	T80 mg+A5 mg
1 日 目	例数	12	12	12	12
	C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>a)</sup>	62.3 (56.1)	334 (83.5)	2.89 (22.6)	3.29 (27.1)
	t <sub>max</sub> (hr) <sup>b)</sup>	1.50 (0.750 - 3.00)	0.875 (0.500 - 1.00)	4.00 (3.00 - 8.00)	5.00 (3.00 - 8.00)
	AUC <sub>t</sub> (ng hr/mL) <sup>a)</sup>	460 (44.0)	1090 (72.3)	48.5 (22.5)	55.6 (31.0)
	t <sub>1/2</sub> (hr) <sup>a)</sup>	20.1 (43.0)	18.4 (28.9)	40.8 (14.1)	41.1 (20.2)
	10 日 目	例数	12	11	12
C <sub>max,ss</sub> (ng/mL) <sup>a)</sup>		116 (51.2)	398 (95.1)	8.98 (26.6)	9.69 (35.6)
t <sub>max,ss</sub> (hr) <sup>b)</sup>		1.50 (0.500 - 3.00)	0.750 (0.500 - 2.00)	6.00 (3.00 - 8.00)	6.00 (3.00 - 8.00)
AUC <sub>t,ss</sub> (ng hr/mL) <sup>a)</sup>		766 (45.1)	1370 (72.1)	168 (26.9)	190 (35.5)
t <sub>1/2,ss</sub> (hr) <sup>a)</sup>		19.0 (32.5)	18.8 (28.2)	40.5 (12.4)	40.7 (16.2)

a) 幾何平均値 (幾何変動係数 [%])  
b) 中央値 (最小値 - 最大値)

### (3) テルミサルタンとアムロジピンの相互作用

外国人健康成人男子 12 例にテルミサルタン 120 mg とアムロジピン 10 mg を併用投与したときとアムロジピン 10 mg を単独投与したときとの 1 日 1 回 9 日間反復投与後の薬物動態を比較した結果、アムロジピンの血漿中濃度推移は単独投与時と併用投与時とで類似しており、テルミサルタン併用投与によるアムロジピンの体内動態への影響は認められなかった。<sup>6)</sup>

外国人健康成人男女 36 名にテルミサルタン 80 mg とアムロジピン 10 mg を併用投与したときとテルミサルタン 80 mg を単独投与したときとの 1 日 1 回 9 日間反復投与後の薬物動態を比較した結果、テルミサルタンの血漿中濃度推移は単独投与時と併用投与時とで類似しており、アムロジピン併用投与によるテルミサルタンの体内動態への影響は認められなかった。<sup>7)</sup>

## 2. 食事の影響

日本人健康成人男子 16 例に、テルミサルタン/アムロジピン 40mg/5mg 配合剤を単回経口投与したとき、テルミサルタンは食後投与で空腹時投与に比べ t<sub>max</sub> の中央値が遅延 (食後: 4.00 時間、空腹時: 1.50 時間) し、C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 63% 及び 32% 低下した。一方、アムロジピンの C<sub>max</sub>、AUC 及び t<sub>max</sub> は空腹時投与と食後投与時とで類似しており、食事の影響は受けなかった。<sup>8)</sup>

## 3. 代謝・排泄

テルミサルタンとして、以下の報告がある。  
テルミサルタンは主として UGT 酵素によるグルクロン酸結合によって代謝される。テルミサルタンは尿中にはほとんど排泄されず、大部分が胆汁を介して糞中に排泄される。<sup>9)10)</sup>

外国人健康成人男子に <sup>14</sup>C-テルミサルタン 40 mg を空腹時に単回経口投与したとき、投与後 144 時間までの放射能の尿中及び糞中総排泄率はそれぞれ約 0.5% 及び 102% であり、吸収されたテルミサルタンの大部分が胆汁を介して糞中に排泄された。<sup>9)</sup>

アムロジピンベシル酸塩として、以下の報告がある。  
アムロジピンとして 2.5 mg 又は 5 mg を健康成人に単回経口投与した場合の投与後 6 日目までの尿中累積排泄率は、いずれの用量においても約 8% であった。また 2.5 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した場合の尿中排泄率は投与開始 6 日目でほぼ定常状態に達し、6 日目で以降の 1 日当たりの未変化体の尿中排泄率は 6.3~7.4% であった。

<参考>

Beresfordらは健康成人に<sup>14</sup>C-標識アムロジピン 15 mg を単回経口投与した場合、投与12日目までに投与放射能の59.3%は尿中、23.4%は糞中に排泄され、尿中放射能の9%は未変化体であり、その他に9種の代謝物が認められたと報告している。なお、これら代謝物にはアムロジピンをしのご薬理作用は認められていない。

められていない。

## 4. 肝障害患者への投与

テルミサルタンとして、以下の報告がある。  
外国人肝障害患者男子 12 例 (Child-Pugh 分類 A (軽症) : 8 例、B (中等症) : 4 例) にテルミサルタン 20 mg 及び 120 mg<sup>11)</sup>を経口投与したとき、健康成人に比較し C<sub>max</sub> は 4.5 倍及び 3 倍高く、AUC は 2.5 倍及び 2.7 倍高かった。<sup>11)</sup>  
注)肝障害のある患者に投与する場合の最大投与量は 1 日 40 mg である。

アムロジピンベシル酸塩として、以下の報告がある。  
肝硬変患者 (Child 分類 A, B) 5 例にアムロジピンとして 2.5 mg を単回投与した場合、健康成人に比べ、投与 72 時間後の血中濃度が有意に上昇し、t<sub>1/2</sub>、AUC はやや高値を示したが有意差は認められなかった。

## 5. 高齢者

アムロジピンベシル酸塩として、以下の報告がある。  
高齢高血圧患者 6 例 (男性 2 例、女性 4 例、平均年齢 79.7 歳) にアムロジピンとして 5 mg を単回、及び 8 日間反復投与した場合、若年健康者 (男性 6 例、平均年齢 22.3 歳) に比し、C<sub>max</sub> 及び AUC は有意に高値を示した。

## 【臨床成績】

### 1. 検証試験

アムロジピン 5mg またはテルミサルタン 40mg 単剤で降圧効果不十分な本態性高血圧患者に対して、テルミサルタン/アムロジピン 40mg/5mg 配合剤は、アムロジピン 5mg 及びテルミサルタン 40mg 単剤継続投与に比べてトラフ時座位拡張期血圧下降度で有意な降圧効果を示した。結果は次表のとおりであった。<sup>12)13)</sup>

二重盲検投与 8 週のトラフ時座位血圧下降度

試験	投与群	拡張期血圧 (mmHg)			収縮期血圧 (mmHg)		
		投与前値 平均値 (SD)	下降度 a)		投与前値 平均値 (SD)	下降度 a)	
			調整 平均値 (SE)	群間差 調整平均値 (SE) [95%CI]		調整 平均値 (SE)	群間差 調整平均値 (SE) [95%CI]
A5 降圧効果の不均衡性を 対象とした試験	T40:A5 (263 例)	95.95 (5.02)	9.56 (0.61)	5.11 (0.57)	144.64 (11.75)	13.04 (0.88)	7.27 (0.85)
	A5 (257 例)	95.64 (4.88)	4.45 (0.61)	13.98 (6.23)	145.31 (10.36)	5.77 (0.88)	5.60 (8.95)
T40 降圧効果の不均衡性を 対象とした試験	T40:A5 (153 例)	96.76 (5.30)	13.49 (0.63)	8.02 (0.82)	145.66 (12.18)	17.86 (0.86)	11.35 (1.12)
	T40 (158 例)	96.57 (6.05)	5.47 (0.62)	16.41 (9.63)	144.77 (13.38)	6.51 (0.84)	19.16 (13.54)

T40:A5 : テルミサルタン/アムロジピン 40mg/5mg 配合剤。

A5 : アムロジピン 5mg 単剤。

T40 : テルミサルタン 40mg 単剤。

SD : 標準偏差, SE : 標準誤差, CI : 信頼区間

a) 共分散分析に基づく最小二乗平均値

b) p<0.0001

### 2. 長期投与試験

検証試験から移行した本態性高血圧患者に対し、テルミサルタン/アムロジピン 40mg/5mg 配合剤を長期投与し本剤の安全性を検討した結果、忍容性に問題はなかった。<sup>14)</sup>

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序

テルミサルタンとして、以下の報告がある。  
本剤は主に血管平滑筋のアンジオテンシン II タイプ 1 (AT<sub>1</sub>) 受容体において、生理的昇圧物質であるアンジオテンシン II

(A-II) と特異的に拮抗し、その血管収縮作用を抑制することにより降圧作用を発現する。本剤の AT<sub>1</sub> 受容体親和性は高く (K<sub>i</sub>=3.7 nM)、AT<sub>1</sub> 受容体から容易に解離しない。本剤は 10~1000 nM の濃度範囲で、A-II による摘出ウサギ大動脈標本の血管収縮反応曲線を、濃度依存的に右方に移動させると共に最大収縮を 40~50% 抑制する。また標本洗浄 120 分後においても有意な血管収縮抑制を示し、作用は持続的である。また、ブラジキニン分解酵素である ACE (キニナーゼ II) に対しては直接影響を及ぼさない。<sup>15)16)17)18)</sup>

アムロジピンベシル酸塩として、以下の報告がある。

細胞膜の膜電位依存性カルシウムチャンネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。カルシウム拮抗作用の発現は緩徐であり、持続的である。また、心抑制作用は弱く、血管選択性が認められている。<sup>19,20,21)</sup>

## 2.降圧作用

テルミサルタンあるいはアムロジピン単独あるいは併用による作用について、以下の報告がある。

覚醒下の雄性 SHR を用いて、1 mg/kg テルミサルタン及び 5 mg/kg アムロジピンを 1 日 1 回経口投与し、5 日間経時的に血圧を測定したところ、1 mg/kg テルミサルタン及び 5 mg/kg アムロジピンは、それぞれ単独投与により平均血圧が約 25 mmHg 低下し、ほぼ同様の血圧低下作用を示した。次に、1 mg/kg テルミサルタン、5 mg/kg アムロジピン併用で 1 日 1 回 5 日間経口投与を行い、経時的に血圧を測定した。テルミサルタンとアムロジピンの併用投与による血圧に対する作用は、単独投与による血圧低下作用 (約 25 mmHg の低下) に比べ、有意な血圧低下作用 (約 50 mmHg の低下) がみられた<sup>22)</sup>。

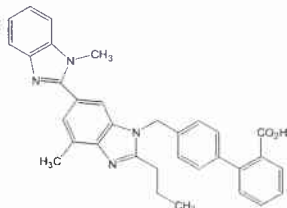
### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：テルミサルタン (JAN)

Telmisartan (JAN, INN)

化学名：4'-[4-methyl-6-(1-methyl-2-benzimidazolyl)-2-propyl-1-benzimidazolyl]methyl]-2-biphenylcarboxylic acid

化学構造式：



分子式：C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

分子量：514.62

性状：

- ・白色～微黄色の粉末である。
- ・ギ酸に溶けやすく、メタノール又は無水酢酸に溶けにくく、エタノール (95) に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

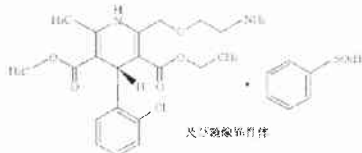
融点：269°C

分配係数：logP=3.2 (n-オクタノール/pH 7.4 リン酸緩衝液)

一般名：アムロジピンベシル酸塩 (Amlodipine Besilate)

化学名：3-Ethyl 5-methyl (4R)-2-[ (2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate monobenzenesulfonate

化学構造式：



分子式：C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> · C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S

分子量：567.05

性状：白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

メタノールに溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けにくく、水に溶けにくい。

メタノール溶液 (1→100) は旋光性を示さない。

融点：約 198°C (分解)

### 【取扱い上の注意】

分包後は吸湿して軟化することがあるので、高温・多湿を避けて保存すること。

### 【包装】

ミカムロ配合錠 AP： 100錠 (10錠×10) PTP  
700錠 (14錠×50) PTP

### 【主要文献】

- 1) Stangier J et al : J Clin Pharmacol 40 : 1373, 2000
- 2) The ONTARGET Investigators : The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE 358 (15) : 1547, 2008
- 3) 岩井孝一ほか：社内資料 相対バイオアベイラビリティ試験
- 4) 村井雅子ほか：社内資料 相対バイオアベイラビリティ試験
- 5) 岩井孝一ほか：社内資料 健康成人での薬物動態試験
- 6) Stangier J et al. : J Clin Pharmacol 40 : 1347, 2000
- 7) H Narjes, et al. : 社内資料 健康成人での薬物動態試験
- 8) 茶珍元彦ほか：社内資料 食事の影響試験
- 9) Stangier J et al : J Clin Pharmacol 40 : 1312, 2000
- 10) 荻原俊男ほか：薬理と治療 30 (Suppl.1) : S7, 2002
- 11) Schöndorfer G et al : 社内資料 肝機能障害患者の薬物動態試験
- 12) 岡崎浩太郎ほか：社内資料 検証試験
- 13) 村井雅子ほか：社内資料 検証試験
- 14) 黒木大介ほか：社内資料 長期投与試験
- 15) Wienc W : Br J Pharmacol 110(1) : 245, 1993
- 16) Wienc W : Cardiovascular Drug Reviews 18(2) : 127, 2000
- 17) Entzeroth, M. : 社内資料 in vitro 試験
- 18) Wienc, W. : 社内資料 in vitro 試験
- 19) Yamada, S. et al. : J Cardiovasc Pharmacol 23 (3) : 466, 1994
- 20) 山中 教造ほか：日本薬理学雑誌 97 (3) : 167, 1991
- 21) Burges, R. A. et al. : J Cardiovasc Pharmacol 9 (1) : 110, 1987
- 22) Katalin, K. et al. : 社内資料 血圧の併用試験

### 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社 営業本部 D1 センター  
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 3 番 11 号  
フリーダイヤル：0120-189-371

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社  
D1 センターグループ  
〒141-6017 東京都品川区大崎 2 丁目 1 番 1 号  
ThinkPark Tower  
フリーダイヤル：0120-189-779  
(受付時間) 9:00~18:00  
(土・日・祝日・弊社休業日を除く)

### 【投薬期間制限医薬品に関する情報】

本剤は、新医薬品であるため、厚生労働省告示第 97 号 (平成 20 年 3 月 19 日付) に基づき、薬価基準への収載の日の属する月の翌月の初日から起算して 1 年を経過するまで 1 回 14 日分を超える投薬は認められていません。

発売

アステラス製薬株式会社  
東京都板橋区蓮根 3 丁目 17 番 1 号  
製造販売  
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社  
東京都品川区大崎 2 丁目 1 番 1 号

様式 7

(報道発表用)

1	販 売 名	トラマールカプセル 25mg、同 50mg
2	一 般 名	トラマドール塩酸塩 Tramadol Hydrochloride (JAN)
3	申 請 者 名	日本新薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1カプセル中にトラマドール塩酸塩 25 又は 50mg を含有するカプセル剤
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはトラマドール塩酸塩として1日 100~300mg を4回に分割経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。ただし、1回 100mg、1日 400mg を超えないこととする。
6	効 能 ・ 効 果	軽度から中等度の疼痛を伴う各種癌における疼痛
7	備 考	本剤は、フェノールエーテル系の中枢性鎮痛剤（弱オピオイド）であり、今回、軽度から中等度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛に関する効能効果について申請したものである。

〇〇〇〇年〇月作成（第1版）

貯 法：室温保存  
使用期限：外箱に表示

がん疼痛治療剤  
 劇薬 処方せん医薬品<sup>(※)</sup> **トラマール<sup>®</sup>カプセル 25mg**  
 劇薬 処方せん医薬品<sup>(※)</sup> **トラマール<sup>®</sup>カプセル 50mg**  
**Tramal<sup>®</sup> Capsules 25mg・50mg**  
 <トラマドール塩酸塩カプセル>

日本標準商品分類番号		
871149		
	トラマール <sup>®</sup> 25mg	トラマール <sup>®</sup> 50mg
承認番号		
薬価収載	〇〇〇〇年〇月	〇〇〇〇年〇月
販売開始	〇〇〇〇年〇月	〇〇〇〇年〇月

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

**禁忌**（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. アルコール、睡眠剤、鎮痛剤、オピオイド鎮痛剤又は向精神薬による急性中毒患者〔中枢神経抑制及び呼吸抑制を悪化させるおそれがある。〕
3. モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者、又は投与中止後14日以内の患者（「相互作用」の項参照）
4. 治療により十分な管理がされていないてんかん患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

**組成・性状**

## 1. 組成

## トラマールカプセル 25mg

1 カプセル中にトラマドール塩酸塩 25mg を含有する。  
 添加物として結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウムを含有し、カプセル本体に酸化チタン、黄色三酸化鉄、赤色3号、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチンを含有する。

## トラマールカプセル 50mg

1 カプセル中にトラマドール塩酸塩 50mg を含有する。  
 添加物として結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウムを含有し、カプセル本体に酸化チタン、黄色三酸化鉄、青色1号、黄色5号、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチンを含有する。

## 2. 製剤の性状

トラマールカプセル 25mg はだいたい色と淡黄色よりなる硬カプセル剤である。

トラマールカプセル 50mg は緑色と淡黄色よりなる硬カプセル剤である。

	外形	側面	識別コード	カプセル号数	全長 (mm)	外径 (mm)	重量 (mg)
トラマールカプセル 25mg	○	○	122	4号	14.1	5.3	145
トラマールカプセル 50mg	○	○	123	4号	14.1	5.3	145

**効能・効果**

軽度から中等度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

## &lt;効能・効果に関連する使用上の注意&gt;

本剤は、非オピオイド鎮痛剤で治療困難な場合に使用すること。

**用法・用量**

通常、成人にはトラマドール塩酸塩として1日100～300mgを4回に分割経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。ただし1回100mg、1日400mgを超えないこととする。

## &lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;

1. 初回投与量  
本剤を初回投与する場合は、1回25mgから開始することが望ましい。
2. 投与間隔  
4～6時間ごとの定時に経口投与すること。ただし、生活時間帯に合わせて投与間隔を調整することも可能とする。
3. 疼痛増強時の臨時追加投与（レスキュー・ドーズ）  
本剤服用中に疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突出痛が発現した場合は、直ちに本剤の臨時追加投与を行って鎮痛を図ること。本剤の臨時追加投与の1回投与量は、定時投与中の本剤の1日量の1/8～1/4を経口投与すること。
4. 増量及び減量  
本剤投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行うこと。増量・減量の目安は、1回25mg（1日100mg）ずつ行うことが望ましい。
5. 投与の中止  
(1) 本剤の投与を必要としなくなった場合は、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。  
(2) 本剤の1日の定時投与量が300mgで鎮痛効果が不十分となった場合、本剤の投与を中止し、モルヒネ等の強オピオイド鎮痛剤への変更を考慮すること。その場合には、定時投与量の1/5の用量の経口モルヒネを初回投与量の目安とすることが望ましい。また、経口モルヒネ以外の強オピオイド鎮痛剤に変更する場合は、経口モルヒネとの換算で投与量を求めることが望ましい。
6. 高齢者への投与  
75歳以上の高齢者では、本剤の血中濃度が高い状態で持続し、作用及び副作用が増強するおそれがあるので、1日300mgを超えないことが望ましい（「薬物動態」の項参照）。

**使用上の注意**

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）  
(1) オピオイド鎮痛剤を投与中の患者〔痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある（「相互作用」の項参照）。〕  
(2) 腎障害又は肝障害のある患者〔高い血中濃度が持続し、作用及び副作用が増強するおそれがあるので、患者の状況を考慮し、投与間隔を延長するなど慎重に投与すること（「薬物動態」の項参照）。〕  
(3) てんかんのある患者、痙攣発作を起こしやすい患者又は痙攣発作の既往歴のある患者〔痙攣発作を誘発することがあるので、本剤投与中は観察を十分に行うこと。〕  
(4) 薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者〔依存性を生じやすい。〕  
(5) 呼吸抑制状態にある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある。〕  
(6) 脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を来すおそれがある。〕  
(7) オピオイド鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者



- (8) ショック状態にある患者〔循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。〕  
 (9) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。  
 (2) 本剤を投与した際に、悪心、嘔吐、便秘等の症状があらわれることがある。悪心・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、便秘に対する対策として緩下剤の併用を考慮し、本剤投与時の副作用の発現に十分注意すること。  
 (3) 眠気、めまいが起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意すること。

## 3. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素 CYP2D6 及び CYP3A4 により代謝される。

### (1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素阻害剤 セレギリン塩酸塩 エフビー	外国において、セロトニン症候群（錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射異常亢進、ミオクローヌス、下痢等）を含む中枢神経系（攻撃的行動、固縮、痙攣、昏睡、頭痛）、呼吸器系（呼吸抑制）及び心血管系（低血圧、高血圧）の重篤な副作用が報告されている。モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者及び投与中止後 14 日以内の患者には投与しないこと。また、本剤投与中止後にモノアミン酸化酵素阻害剤の投与を開始する場合には、2～3 日間の間隔をあけることが望ましい。	相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。

### (2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オピオイド鎮痛剤 中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤、催眠鎮静剤等	痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある。	本剤と相加的に作用が増強されると考えられる。
三環系抗うつ剤 セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）等	セロトニン症候群（錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射異常亢進、ミオクローヌス、下痢等）があらわれるおそれがある。また、痙攣発作の危険性を増大させるおそれがある。	相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。
アルコール	呼吸抑制が生じるおそれがある。	本剤と相加的に作用が増強されると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバマゼピン	同時あるいは前投与で本剤の鎮痛効果を下げ作用時間を短縮させる可能性がある。	本剤の代謝酵素が誘導されるため。
キニジン	相互に作用が増強するおそれがある。	機序不明
ジゴキシン	外国において、ジゴキシン中毒が発現したとの報告がある。	機序不明
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	外国において、出血を伴うプロトロンビン時間の延長、斑状出血等の抗凝血作用への影響がみられたとの報告がある。	機序不明
オンダンセトロン塩酸塩水和物	本剤の鎮痛作用を減弱させるおそれがある。	本剤の中枢におけるセロトニン作用が抑制されると考えられる。
ブプレノルフィン、 ベンタゾシン等	本剤の鎮痛作用を減弱させるおそれがある。また、退薬症候を起こすおそれがある。	本剤が作用する $\mu$ -オピオイド受容体の部分アゴニストであるため。

## 4. 副作用

癌性疼痛を対象とした安全性評価対象例 267 例中、副作用は 181 例(67.8%)に認められた。主なものは、便秘（30.0%）、悪心（29.2%）、嘔吐（19.5%）、傾眠（18.7%）、食欲不振（8.6%）、浮動性めまい（8.6%）及び頭痛（6.4%）であった。（承認時）

### (1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明\*）  
 ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支痙攣、喘鳴、血管神経性浮腫等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 痙攣（頻度不明\*）  
 痙攣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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 依存性（頻度不明\*）  
 長期使用時に、耐性、精神的依存及び身体的依存が生じることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止すること。本剤の中止又は減量時において、激越、不安、神経過敏、不眠症、運動過多、振戦、胃腸症状、パニック発作、幻覚、錯感覚、耳鳴等の退薬症候が生じることがあるので、適切な処置を行うこと。また、薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者では、嚴重な医師の管理下に、短期間に限って投与すること。

\*：注射剤又は海外で認められた副作用であるため頻度不明。

## (2) その他の副作用

種類	頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
呼吸器				呼吸困難	呼吸抑制
循環器			血圧上昇	ほてり	血圧低下、起立性低血圧、不整脈、心悸亢進、冷汗、顔面蒼白、胸内苦悶、頻脈、徐脈
血液凝固系			好中球増加	好酸球増加・減少、リンパ球減少	
精神神経系	傾眠、浮動性めまい、頭痛	譫妄、幻覚、鎮静、振戦、体位性めまい	いらいら感		疲労感、睡眠障害、不安感、頭重感、興奮、虚脱感、両手のしびれ感、ふらつき感、不快感、耳鳴、錯感覚、不随意性筋収縮、協調運動異常、失神、錯乱、悪夢、気分変動、活動低下・亢進、行動障害、知覚障害、言語障害
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、便秘	下痢、胃不快感	上腹部痛、口内乾燥、食欲減退		腹鳴、腹部膨満感
肝臓		AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、Al-P増加、LDH増加			
皮膚		多汗症、そう痒症、発疹	湿疹		蕁麻疹
腎臓及び尿路系		排尿困難	尿糖陽性、尿蛋白陽性、尿潜血陽性、クレアチニン増加、BUN増加		尿閉
代謝異常		尿酸増加	トリグリセリド増加		
その他		浮遊感、口渴、倦怠感、無力症、CK(CPK)増加	熱感		悪寒、冷感、発熱、霧視、散瞳

\*：注射剤又は海外で認められた副作用であるため頻度不明。

## 5. 高齢者への投与

高齢者では、生理機能が低下していることが多く、代謝・排泄が遅延し副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

## 6. 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回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊婦、新生児に対する安全性は確立されていない。また、胎盤関門を通過し、退薬症候が新生児に起こる可能性がある。なお、動物実験で、器官形成、骨化及び出生児の生存に影響を及ぼすことが報告されている。]

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止すること。[静脈内投与（国内未承認）の場合、0.1%が乳汁中に移行することが知られている。]

## 7. 小児等への投与

小児等への投与に関する安全性は確立されていない（使用経験がない）。

## 8. 過量投与

徴候、症状：中毒による典型的な症状は、縮瞳、嘔吐、心血管虚脱、昏睡に至る意識障害、痙攣、呼吸停止に至る呼吸抑制等が報告されている。

処置：緊急処置として、気道を確保し、症状に応じた呼吸管理と循環の管理を行うこと。本剤摂取後2時間以内の場合、胃内容物の吸引、胃洗浄あるいは活性炭投与等の処置が有効である。また、呼吸抑制に対してはナロキソンの投与、痙攣に対してはジアゼパムの静脈内投与を行うこと（ナロキソンは動物実験で痙攣を増悪させるとの報告がある）。本剤は透析によってはほとんど除去されず、急性中毒に対して、解毒のための血液透析、あるいは血液濾過のみの治療は不適切である。

## 9. 適用上の注意

薬剤交付時：

(1) 本剤の投与にあたっては、具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤の目的以外への使用をしないように指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。

(2) 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。

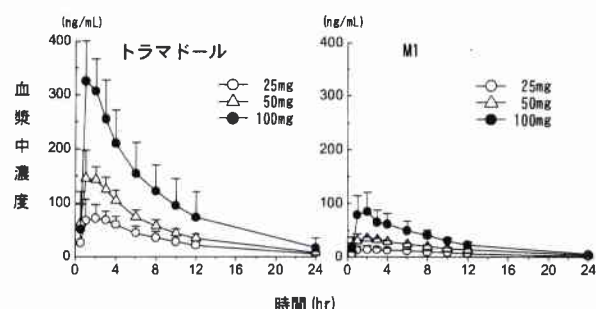
[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

## 薬物動態

## 1. 血中濃度

(1) 健康成人

健康成人男性6例にトラマドール塩酸塩カプセルを空腹時単回経口投与したとき、トラマドール及び活性代謝物モノ-O-脱メチル体（M1）の血漿中濃度は投与後2時間までに $C_{max}$ に達した後、それぞれ5~6時間及び6~7時間の $t_{1/2,\beta}$ で低下した。血漿中トラマドール及びM1の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ はいずれも用量に比例して増加した。



トラマドール塩酸塩カプセル経口投与後のトラマドール及び活性代謝物M1の血漿中濃度推移

薬物動態パラメータ

パラメータ	トラマドール		
	25mg	50mg	100mg
$C_{max}$ (ng/mL)	87.6±21.2	161±18	342±73
$t_{max}$ (hr)	1.8±0.8	1.3±0.5	1.5±0.8
$t_{1/2, \beta}$ (hr)	6.06±1.58	5.74±0.67	5.31±1.57
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	774±247	1287±229	2682±1182
パラメータ	M1		
	25mg	50mg	100mg
$C_{max}$ (ng/mL)	16.4±5.3	37.7±5.2	86.8±33.7
$t_{max}$ (hr)	2.2±1.0	1.8±0.8	2.0±1.1
$t_{1/2, \beta}$ (hr)	6.81±1.21	6.72±1.18	6.09±1.69
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	196±40	428±52	808±184

平均値±標準偏差 (n=6)

## (2) 高齢者

健康高齢者 20 例 (66~82 歳) にトラマドール塩酸塩カプセル 50mg を経口投与したときの血清中トラマドール濃度は、健康非高齢者 8 例 (22~47 歳) の結果と同様の推移を示した。一方、後期高齢者 (75 歳以上、8 例) では前期高齢者 (65 歳以上 75 歳未満、12 例) に比べ、血清中トラマドールの  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  及び尿中排泄量が 30~50% 増加し、 $t_{1/2, \beta}$  及び MRT が約 1 時間延長した。(外国人によるデータ)

## (3) 肝硬変患者

肝硬変患者 12 例にトラマドール塩酸塩カプセル 50mg を経口投与したとき、健康成人と比較して血清中トラマドールの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は顕著に増加し、 $t_{1/2, \beta}$  は約 2.6 倍に延長した。(外国人によるデータ)

## (4) 腎障害患者

腎障害患者 21 例 (クレアチンクリアランス: 80mL/min 以下) にトラマドール塩酸塩 100mg を静脈内投与したとき、血清中トラマドールの  $t_{1/2, \beta}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は健康成人のそれぞれ最大で 1.5 倍及び 2 倍であった。(外国人によるデータ)

## 2. 分布

## (1) 組織への移行 (ラット)

$^{14}C$ -トラマドール塩酸塩を雄性ラットに 30mg/kg 経口投与した後、放射能濃度はほとんどの組織で投与後 1~2 時間で最高値に達した。投与後 1 時間の組織中濃度は肝臓、腎臓及び肺が高く、それぞれ血漿中濃度の約 15、13 及び 11 倍であった。脳内の放射能濃度は血漿の約 2 倍高かった。各組織からの放射能の消失は血漿と同様に速やかであり、放射能濃度は投与後 24 時間で最高値の 10% 以下に低下した<sup>2)</sup>。

## (2) 血漿タンパク結合 (平衡透析法)

$^{14}C$ -トラマドール塩酸塩の血漿タンパク結合率は、0.2~10  $\mu$ g/mL の範囲で 19.5~21.5% であり、結合率に濃度依存性は認められなかった<sup>3)</sup>。

## 3. 代謝

(1) トラマドールの主な代謝経路は、O-及び N-脱メチル化 (第一相反応) 並びにそれらの代謝物のグルクロン酸又は硫酸抱合 (第二相反応) であった<sup>1)</sup>。

(2) トラマドールの O-脱メチル化反応には CYP2D6 が、N-脱メチル化反応には CYP3A4 が主に関与していた<sup>4)</sup>。

## 4. 排泄

健康成人男性 6 例にトラマドール塩酸塩カプセル 25、50 又は 100mg を空腹時単回経口投与したとき、投与後 24 時間までの尿中排泄率に用量間で差はなく、投与量の 12~16% が未変化体として、12~15% がモノ-O-脱メチル体 (M1)、15~18% が M1 の抱合体として排泄された<sup>1)</sup>。

臨床成績<sup>5)</sup>

非オピオイド鎮痛剤 (非ステロイド性鎮痛剤又はアセトアミノフェン) 投与中で安静時の痛みの程度 (VAS 値) が 25mm 以上の日本人慢性疼痛患者 95 例を対象とし、本剤 1 日 4 回又は対照薬 (モルヒネ硫酸塩徐放性製剤) を 1 日 1 回 (朝) 2 週間投与した第Ⅲ相二重盲検比較試験の成績は以下のとおりであった。

主要評価項目として設定した便秘スコアは、本剤群と対照薬群との間に有意な差が認められ (P=0.0073)、本剤は対照薬に比べて便秘の程度が低いことが示唆された。

第Ⅲ相二重盲検比較試験における便秘スコア (便秘スコア解析対象 90 例)

	評価例数	便秘スコア <sup>a)</sup>						検定
		0	1	2	3	4	5	
本剤群	46	18 (39.1)	2 (43.5)	8 (60.9)	15 (93.5)	1 (95.7)	1 (100.0)	P=0.0073 (Wilcoxon 順位和 検定)
対照薬群	44	8 (18.2)	4 (27.3)	7 (43.2)	10 (65.9)	7 (81.8)	4 (90.9)	

(累積%)

- a) 便秘スコア 0: 便秘なし  
便秘スコア 1: 便秘あり、無処置  
便秘スコア 2: 便秘あり、酸化マグネシウム 990mg/日 (330mg/回) 以下を服用  
便秘スコア 3: 便秘あり、酸化マグネシウム 990mg/日 (330mg/回) を超えて服用  
便秘スコア 4: 便秘あり、刺激性下剤を服用  
便秘スコア 5: 便秘あり、坐剤又は浣腸を実施  
便秘スコア 6: 便秘あり、排便を実施

最終評価時の安静時の痛みの程度 (VAS 値) とその変化量に基づく改善度判定により「有効」と判定された症例の割合は、本剤群 89.6% (43/48 例)、対照薬群 87.2% (41/47 例) であった。また、最終評価時の安静時の痛みの程度 (VAS 値) とその変化量及びレスキュー・ドーズの投与状況は表 2 のとおりであり、本剤群と対照薬群でほぼ同様であった。

第Ⅲ相二重盲検比較試験における最終評価時 (2 週後又は中止時) の安静時の痛みの程度 (VAS 値) とその変化量及びレスキュー・ドーズ投与状況

	本剤群	対照薬群
評価例数	48	47
治験薬投与開始前の VAS 値 (mm) <sup>a)</sup>	45.3±15.9	44.5±16.8
最終評価時の VAS 値 (mm) <sup>a)</sup>	16.5±14.4	14.1±21.3
最終評価時の VAS 値変化量 (mm) <sup>a)</sup>	-28.9±17.0	-30.5±27.0
最終評価時の レスキュー・ドーズ	投与症例の割合 (%) <sup>b)</sup> 29.2(14)	投与症例の割合 (%) <sup>b)</sup> 27.7(13)
	投与回数 (回/日) <sup>c)</sup> 2.1±1.0	投与回数 (回/日) <sup>c)</sup> 2.1±1.0

- a) 平均値±標準偏差  
b) レスキュー・ドーズ (本剤群: 本剤、対照薬群: モルヒネ硫酸塩製剤) 投与症例の割合 (レスキュー・ドーズ投与例数)  
c) レスキュー・ドーズ投与症例における平均投与回数、平均値±標準偏差

## 薬効薬理

1. 薬理作用に関する検討 (in vivo)<sup>6,7)</sup>

- (1) マウス及びラットを用いたライジング法、ホットプレート法及びテールフリック法による侵害刺激実験において、トラマドール塩酸塩は経口、腹腔内又は皮下投与で鎮痛効果を示した。代謝物 M1 の塩酸塩をラットに静脈内投与した場合、テールフリック法による侵害刺激反応をトラマドール塩酸塩よりも低用量から抑制した。
- (2) マウスを用いたテールフリック法による侵害刺激法において、トラマドール塩酸塩を腹腔内投与した時の鎮痛作用はオピオイド受容体拮抗薬であるナロキソン塩酸塩で抑制された。一方、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体拮抗薬であるヨヒンビン塩酸塩及びセロトニン 2 型受容体拮抗薬であるリタンセリンは、マウスにトラマドール塩酸塩をくも膜下腔内に投与した時の鎮痛作用を抑制した。

2. 作用点に関する検討 (in vitro)<sup>8)</sup>

- (1) ラット脳を用いた受容体結合実験において、トラマドール塩酸塩は  $\delta$  及び  $\kappa$ -オピオイド受容体よりも  $\mu$ -オピオイド受容体に高い結合親和性を示した。M1 塩酸塩のラット  $\mu$ -オピオイド受容体に対する結合親和性は、モルヒネ硫酸塩に劣るもののトラマドール塩酸

塩より高かった。

- (2) ラット脳を用いた取り込み実験において、トラマドール塩酸塩はノルアドレナリン及びセロトニンの再取り込み系を抑制した。これらの再取り込み系に対する M1 塩酸塩の抑制作用は、トラマドール塩酸塩と同程度あるいは弱かった。

### 有効成分に関する理化学的知見

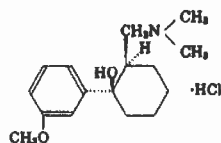
一般名：トラマドール塩酸塩 (Tramadol Hydrochloride) (JAN)

化学名：(1*RS*,2*RS*)-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol hydrochloride

分子式：C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> · HCl

分子量：299.84

化学構造式：



及び鏡像異性体

性状：

本品は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

本品は水、メタノール、酢酸（100）又はエタノール（95）に溶けやすく、無水酢酸に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点：181～184℃

### 包装

トラマールカプセル 25mg：PTP 100 カプセル、500 カプセル、  
1000 カプセル

バラ 500 カプセル

トラマールカプセル 50mg：PTP 100 カプセル、500 カプセル、  
1000 カプセル

バラ 500 カプセル

### 主要文献

- 1) 大熊誠太郎ほか：健康成人を対象としたトラマドール塩酸塩の第 I 相試験（日本新薬社内資料）
- 2) トラマドール塩酸塩の組織分布試験（日本新薬社内資料）
- 3) トラマドール塩酸塩の血漿タンパク結合試験（日本新薬社内資料）
- 4) トラマドール塩酸塩の *in vitro* 代謝試験（日本新薬社内資料）
- 5) 平賀一陽ほか：トラマドール塩酸塩のモルヒネを対照とした第 III 相比較試験（日本新薬社内資料）
- 6) Raffa R.B. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 260(1), 275(1992)
- 7) Hennies H.H. et al. : Arzneimittelforschung, 38(II), 877(1988)
- 8) Frink M.C. et al. : Arzneimittelforschung, 46(II), 1029(1996)

### 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本新薬株式会社 学術部 医薬情報課 くすり相談担当

〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 14

フリーダイヤル 0120-321-372

TEL 075-321-9064

FAX 075-321-9061

### 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付、平成 18 年厚生労働省告示第 107 号 一部改訂）に基づき、薬価基準収載後 1 年を経過する月の末日までは、投薬は 1 回 14 日分を限度とされています。

製造販売元

日本新薬株式会社

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 14