



2015年3月改訂(第8版)
*2012年9月改訂

プロトンポンプインヒビター

日本標準商品分類番号 872329

処方箋医薬品^{注1)}

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。)

タケプロン[®] 静注用 30mg

「タケダ」

Takepron[®] INTRAVENOUS 30mg.

注射用ランソプラゾール

承認番号	薬価収載	販売開始
21800AMZ10392	2006年12月	2006年12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、リルピピリン塩酸塩を投与中の患者(「相互作用」の項参照)

【組成・性状】

1バイアル中の有効成分	ランソプラゾール 30mg
性状	白色～帯黄白色の塊又は粉末
pH	10.6～11.3 (日局生理食塩液 5 mLにて溶解時)
浸透圧比*	約 1 (日局生理食塩液 5 mLにて溶解時)

*浸透圧比: 生理食塩液に対する比

添加物: D-マンニトール 60mg、メグルミン 10mg、pH調整剤

【効能・効果】

経口投与不可能な下記の疾患

出血を伴う胃潰瘍、十二指腸潰瘍、急性ストレス潰瘍及び急性胃粘膜病変

【用法・用量】

通常、成人には、ランソプラゾールとして1回30mgを、日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液に混合して1日2回点滴静注する、或いは日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液20mLに溶解して1日2回緩徐に静脈注射する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤は投与開始から3日間までの成績で高い止血効果が認められているので、内服可能となった後は経口投与に切りかえ、漫然と投与しないこと。【臨床成績】の項参照
(2) 国内臨床試験において、本剤の7日間を超える使用経験はない。

【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、本剤で効果がみられない場合には、他の療法に切りかえること。
(2) 噴出性又は湧出性出血や露出血管を認めるなど急激な出血の危険性のある場合は、ヒータープローブやクリッピング等の内視鏡的止血術を行うこと。

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。
* 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(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。

注1) 処方箋医薬品: 注意—医師等の処方箋により使用すること

* 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。	

4. 副作用

承認時までの試験では、ランソプラゾールとして1回30mgを1日2回投与された221例中31例(14.0%)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ALT(GPT)上昇(6.2%)、AST(GOT)上昇(5.7%)、LDH上昇(2.0%)、 γ -GTP上昇(1.5%)等の臨床検査値異常変動であった。

以下の副作用は経口製剤で認められたものであるが、静注製剤においても注意が必要である。

(1) 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) **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。
- 6) **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

以下の副作用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。

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
1) 過敏症	発疹、痒痒		多形紅斑
2) 肝 臓	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(collagenous colitis等^{注2)} を含む)
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、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

注2) 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。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので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、経口)において胎児血漿中濃度は母動物の血漿中濃度より高いことが認められている。また、ウサギ(経口30mg/kg/日)で胎児死亡率の増加が認められている。]
- (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、経口)で母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

- (1) **投与経路**：本剤は静脈内注射にのみ使用すること。
- (2) **溶解後**：経時変化を生じることがあるため、溶解後は速やかに使用することとし保存しないこと。
- (3) **配合変化**：配合変化による変色、沈殿物を生じることがあるため、日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液以外の溶解液、輸液、補液及び他剤との混合はしないこと。
- (4) **投与方法**：本剤を投与する場合は、専用の経路を用いることとし他剤と共用しないこと。やむを得ず、他剤の輸液経路を用いて側管から投与する場合は、他剤の注入を休止し、本剤を投与する前後に日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液でフラッシュすること。

9. その他の注意

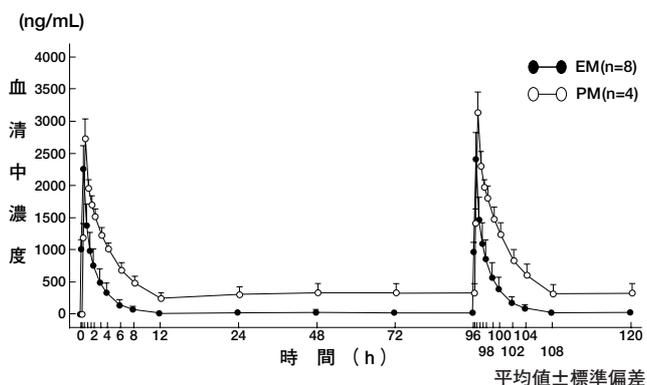
- (1)類薬(オメプラゾール)で、外国において視力障害が発現したとの報告がある。
 - (2)ラットに52週間強制経口投与した試験で、50mg/kg/日群(臨床用量の約100倍)において1例に良性の精巣間細胞腫が認められている。さらに、24ヵ月間強制経口投与した試験で、15mg/kg/日以上以上の群において良性の精巣間細胞腫の発生増加が、また、5mg/kg/日以上以上の群において胃のカルチノイド腫瘍が認められており、加えて、雌ラットの15mg/kg/日以上及び雄ラットの50mg/kg/日以上以上の群で網膜萎縮の発生頻度の増加が認められている。精巣間細胞腫及び網膜萎縮については、マウスのがん原性試験、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)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。
 - (4)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。
- * (5)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。

【薬物動態】

1. 血中濃度

本剤の静脈内投与における血清中濃度には個体間で差が認められる。CYP2C19の遺伝子タイプにより、本剤が速やかに代謝される群(Extensive Metabolizer: EM)と緩やかに代謝される群(Poor Metabolizer: PM)に分類した健康成人男子12例(EM: 8例、PM: 4例)を対象として、1回30mg 1日2回を5日間点滴静注した場合の血清中濃度は図のとおりである。¹⁾

	CYP2C19 による代謝型	AUC ₀₋₁₂ (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)
1日目	EM	4,386 ± 1,335	2,262 ± 354	1.5 ± 0.4
	PM	10,415 ± 1,159	2,727 ± 315	4.0 ± 0.7
5日目	EM	4,939 ± 1,541	2,414 ± 406	1.6 ± 0.5
	PM	12,579 ± 1,939	3,134 ± 316	4.2 ± 1.1



2. 蛋白結合²⁾

ランソプラゾールのヒト血清蛋白結合率は、0.05~5 µg/mLの濃度範囲で約98%である。

3. 代謝

ランソプラゾールは主にCYP2C19及びCYP3A4により代謝される。³⁾ CYP2C19には遺伝多型が存在し、日本人をはじめとするアジア系のモンゴル人種では約10~20%がPMであると報告されている。⁴⁾

4. 尿中排泄²⁾

健康成人男子(9例)に30mgを1回静脈内投与した場合、尿中には未変化体は認められず、すべて代謝物であり、投与終了24時間後までの尿中累積排泄率は12~17%である。

【臨床成績】^{6~8)}

出血を伴う消化性潰瘍等を対象とした臨床試験において、1回30mg 1日2回静脈内投与とされ止血効果が評価された203例のうち、3日間(72時間)以内に止血が認められた症例は94.6%(192/203例)である。203例中内視鏡的な前処置が行われなかった症例は41例であり、3日間(72時間)以内に止血が認められた症例は97.6%(40/41例)である。

また、上記臨床試験において、1回30mg 1日2回静脈内投与とされた221例の有害事象(臨床検査値異常変動を除く)の発現率は14.9%(33/221例)である。

背景因子別の発現率では、男性12.7%(21/166例)、非高齢者8.5%(14/165例)、体重50.0kg以上60.0kg未満の層14.9%(11/74例)、体重60.0kg以上の層(体重が不明であった例を除く)10.0%(10/100例)と比べて、女性21.8%(12/55例)、高齢者33.9%(19/56例)、体重50.0kg未満の層29.7%(11/37例)でやや高かった。

【薬効薬理】

1. 作用機序^{9~12)}

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。

血液凝固能及び血小板凝集能は酸性条件下で強く障害され、さらに血液凝固の結果として形成されたフィブリンは酸性条件下でペプシンにより溶解されることが報告されているが、本剤は胃内pHを上昇させることにより血液凝固能及び血小板凝集能を改善し、ペプシン活性を抑制して出血抑制作用を示すと考えられる。

また、胃の損傷粘膜の修復は酸性条件下で抑制されるが、本剤は酸分泌を抑制することにより胃内pHを上昇させ、損傷粘膜の修復を促進すると考えられる。

2. 胃出血抑制作用¹³⁾

ラット(静脈内投与)において、脱血ショックによる胃出血に対して抑制作用を示す。

3. 胃粘膜損傷形成抑制作用¹³⁾

ラット(静脈内投与)において、アスピリン又はインドメタシンによる胃粘膜損傷の形成を抑制する。

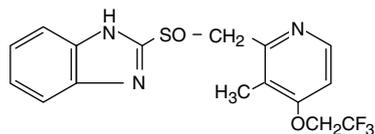
4. 胃酸分泌抑制作用(24時間胃内pHモニタリング)^{1,14,15)}

健康成人への1回30mg 1日2回静脈内投与により、持続的な胃酸分泌抑制作用が認められる。また、静脈注射(約3分)又は点滴静注(30分)において、24時間胃内pH4ホールディングタイム(pH4以上の時間の割合)は同様である。

なお、本剤の代謝型が判定された健康成人への1回30mg 1日2回静脈内投与における酸分泌抑制効果(24時間ごとのpH4ホールディングタイム)は、1日目ではEM(56~69%)、PM(90%)、5日目ではEM(80~88%)、PM(98%)である。

【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：C₁₆H₁₄F₃N₃O₂S

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】

10バイアル

【主要文献】

- 1) 注射用ランソプラゾールの臨床薬理試験成績①(社内資料)
- 2) ランソプラゾールの蛋白結合に関する検討(社内資料)
- 3) ランソプラゾールの代謝に関する検討(社内資料)
- 4) 千葉 寛：日本薬理学雑誌, **112**：15, 1998.
- 5) 鎌田 武信他：臨床医薬, **12**：2739, 1996.
- 6) 鎌田 武信他：臨床医薬, **12**：2885, 1996.
- 7) 鎌田 武信他：臨床医薬, **12**：2901, 1996.
- 8) 蘆田 潔他：薬理と治療, **35**：503, 2007.
- 9) Satoh, H. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **248**：806, 1989.
- 10) Nagaya, H. et al. : Jpn. J. Pharmacol., **55**：425, 1991.
- 11) Nagaya, H. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **248**：799, 1989.
- 12) Nagaya, H. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **252**：1289, 1990.
- 13) 佐藤 文彦他：薬理と治療, **33**：113, 2005.
- 14) 注射用ランソプラゾールの臨床薬理試験成績②(社内資料)
- 15) 注射用ランソプラゾールの臨床薬理試験成績③(社内資料)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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。

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