



**2018年7月改訂(第28版)
*2017年12月改訂

日本標準商品分類番号 876199

処方箋医薬品^(注1)

ランサップ® 400
ランサップ® 800

「タケダ」

LANSAP® 400 & 800

	承認番号	薬価収載	販売開始
400	21400AMZ00531	2002年12月	2002年12月
800	21400AMZ00530	2002年12月	2002年12月

効能追加	2013年2月
再審査結果	2008年3月

貯法：室温保存。開封後も湿気を避けて保存すること。(本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。)

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。)

日本薬局方ランソプラゾール腸溶カプセル、日本薬局方アモキシシリンカプセル、日本薬局方クラリスロマイシン錠

本製品に包装されている個々の製剤を単独、もしくは本製品の効能・効果以外の目的に使用しないこと。また、用法・用量のとおり、同時に服用すること。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- タケプロン、アモリン及びクラリスの成分に対する過敏症の既往歴のある患者
- アタザナビル硫酸塩、リルピピリン塩酸塩、ピモジド、エルゴタミン含有製剤、スボレキサント、ロミタピドメシル酸塩、タダラフィル[アドシルカ]、チカグレロル、イブチニブ、アスナプレビル、パニプレビルを投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- 伝染性単核症のある患者[アモキシシリン水和物で紅斑性丘疹の発現頻度が高いとの報告がある。]
- 高度の腎障害のある患者[アモキシシリン水和物、クラリスロマイシンの血中濃度が上昇することがあり、本製品では各製剤の投与量を調節できないため、本製品の使用を避けること。]

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)
ペニシリン系抗生物質に対する過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

本製品は以下の3製剤を組み合わせたものである。

ランサップ400 1シート(1日分)中	タケプロンカプセル30 アモリンカプセル250 クラリス錠200	2カプセル 6カプセル 2錠
ランサップ800 1シート(1日分)中	タケプロンカプセル30 アモリンカプセル250 クラリス錠200	2カプセル 6カプセル 4錠

3製剤各々の組成・性状は次のとおりである。

タケプロンカプセル30

1カプセル中の有効成分	ランソプラゾール 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	⊕283	
形状・号数		3号
長径(mm)	15.8	
短径(mm)	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、マクロゴール4000、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

アモリンカプセル250

1カプセル中の有効成分	アモキシシリン水和物 250mg(力価)	
色調・剤形	頭部及び胴部とも白色の硬カプセル剤	
識別コード	⊕640	
形状・号数		2号

長径(mm)	18.8
短径(mm)	6.3

添加物：ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、トウモロコシデンプン、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム

クラリス錠200

1錠中の有効成分	クラリスロマイシン 200mg(力価)		
色調・剤形	白色のフィルムコーティング錠		
形状	上面	下面	側面
直径(mm)	約8.6		
厚さ(mm)	約5.4		

添加物：デンプングリコール酸ナトリウム、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、カルナウバロウ、パラフィン、シヨ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート80、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、ヒプロメロース、酸化チタン、軽質無水ケイ酸

【効能・効果】

<適応菌種>

アモキシシリン、クラリスロマイシンに感性のヘリコバクター・ピロリ

<適応症>

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におけるヘリコバクター・ピロリ感染症、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>

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

【用法・用量】

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。

【使用上の注意】

本製品は3製剤を組み合わせたものであり、本【使用上の注意】は3製剤各々の【使用上の注意】より記載している。

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

タケプロン

- 薬物過敏症の既往歴のある患者
- 肝障害のある患者[ランソプラゾールの代謝、排泄が遅延することがある。]

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

(3)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

アモリン

- (1)セフェム系抗生物質に対する過敏症の既往歴のある患者
- (2)本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者
- (3)高度の腎障害のある患者[高い血中濃度が持続することがある。]
- (4)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (5)経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者[ビタミンK欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。]

クラリス

- (1)他のマクロライド系薬剤に対する過敏症の既往歴のある患者
- (2)肝機能障害のある患者[肝機能障害を悪化させることがある。(「副作用」の項参照)]
- (3)腎機能障害のある患者[クラリスロマイシンの血中濃度が上昇するおそれがある。(【薬物動態】、「相互作用」の項参照)]
- (4)心疾患のある患者、低カリウム血症のある患者[QT延長、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)、心室細動をおこすことがある。(「副作用」の項参照)]
- (5)高齢者(「高齢者への投与」、【薬物動態】の項参照)

2. 重要な基本的注意

アモリン

ショックがあらわれることがあるので、十分な問診を行うこと。

3. 相互作用

ランソプラゾールは主として肝薬物代謝酵素CYP2C19又はCYP3A4で代謝される。また、ランソプラゾールの胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を促進又は抑制することがある。クラリスロマイシンはCYP3A4阻害作用を有することから¹⁾、CYP3A4で代謝される薬剤と併用したとき、併用薬剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。また、クラリスロマイシンはP-糖蛋白質に対する阻害作用を有することから、P-糖蛋白質を介して排出される薬剤と併用したとき、併用薬剤の排出が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。一方、クラリスロマイシンはCYP3A4によって代謝されることから²⁾、CYP3A4を阻害する薬剤と併用したとき、クラリスロマイシンの代謝が阻害され未変化体の血中濃度が上昇する可能性があり、また、CYP3A4を誘導する薬剤と併用したとき、クラリスロマイシンの代謝が促進され未変化体の血中濃度が低下する可能性がある。

(1)併用禁忌(併用しないこと)

タケブロン

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

クラリス

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド〔オーラップ〕	QT延長、心室性不整脈(Torsades de pointesを含む)等の心血管系副作用が報告されている。	クラリスロマイシンのCYP3A4に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害され、それらの血中濃度が上昇する可能性がある。
エルゴタミン(エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩)含有製剤〔クリアミン〕〔ジヒデルゴット〕	血管攣縮等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	
* スボレキサント〔ベルソムラ〕	スボレキサントの血漿中濃度が顕著に上昇し、その作用が著しく増強するおそれがある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
* ロミタピドメシル酸塩〔ジャクスタピッド〕	ロミタピドメシル酸塩の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	クラリスロマイシンのCYP3A4に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害され、それらの血中濃度が上昇する可能性がある。
タダラフィル〔アドシルカ〕	左記薬剤のクリアランスが高度に減少し、その作用が増強するおそれがある。	
* チカグレロル〔プリリントラ〕	チカグレロルの血漿中濃度が著しく上昇するおそれがある。	
* イブルチニブ〔イムブルピカ〕	イブルチニブの血中濃度が上昇し、その作用が増強するおそれがある。	
* アスナプレビル〔スンベブラ〕〔ジメンシー〕	アスナプレビルの血中濃度が上昇し、肝臓に関連した副作用が発現、重症化するおそれがある。	
パニプレビル〔パニヘップ〕	パニプレビルの血中濃度が上昇し、悪心、嘔吐、下痢が発現が増加するおそれがある。	

(2)併用注意(併用に注意すること)

タケブロン

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が低下することがある。	ランソプラゾールが肝薬物代謝酵素を誘導し、テオフィリンの代謝を促進することが考えられている。
タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。	ランソプラゾールが肝薬物代謝酵素におけるタクロリムスの代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
ジゴキシン、メチルジゴキシン	左記薬剤の作用を増強する可能性がある。	ランソプラゾールの胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある。
イトラコナゾール、ゲフィチニブ、ボスチニブ水和物	左記薬剤の作用を減弱する可能性がある。ボスチニブ水和物との併用は可能な限り避けること。	ランソプラゾールの胃酸分泌抑制作用により左記薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
メトトレキサート	メトトレキサートの血中濃度が上昇することがある。高用量のメトトレキサートを投与する場合は、一時的にランソプラゾール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。	

アモリン

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用が増強されるおそれがある。	腸内細菌によるビタミンKの産生を抑制することがある。
経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。	腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネシド	アモキシシリン水和物の血中濃度を増加させる。	アモキシシリン水和物の尿細管分泌を阻害し、尿中排泄を低下させると考えられている。

クラリス

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシシン	嘔気、嘔吐、不整脈等が報告されているので、ジゴキシシンの血中濃度の推移、自覚症状、心電図等に注意し、異常が認められた場合には、投与量を調節する等の適切な処置を行うこと。	クラリスロマイシンの腸内細菌叢に対する影響により、ジゴキシシンの不活化が抑制されるか、もしくはP-糖蛋白質を介したジゴキシシンの輸送が阻害されることにより、その血中濃度が上昇する。
スルホニル尿素系血糖降下剤 グリベンクラミド等	低血糖(意識障害に至ることがある)が報告されているので、異常が認められた場合には、投与を中止し、ブドウ糖の投与等の適切な処置を行うこと。	機序は明確ではないが、クラリスロマイシンの併用により、左記薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
*カルバマゼピン テオフィリン、アミノフィリン水和物 シクロスポリン タクロリムス水和物 エベロリムス	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性があるため、左記薬剤の血中濃度の推移等に注意し、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	クラリスロマイシンのCYP3A4に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害される。
アトルバスタチンカルシウム水和物、シンバスタチン ロバスタチン(国内未承認)	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う横紋筋融解症が報告されているので、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。 腎機能障害のある患者には特に注意すること。	
コルヒチン	コルヒチンの血中濃度上昇に伴う中毒症状(汎血球減少、肝機能障害、筋肉痛、腹痛、嘔吐、下痢、発熱等)が報告されているので、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。 なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者には、クラリスロマイシンの併用しないこと。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
*ベンゾジアゼピン系薬剤 CYP3A4で代謝される薬剤 トリアゾラム、ミダゾラム等 非定型抗精神病薬 CYP3A4で代謝される薬剤 クエチアピンフマル酸塩等 ジソピラミド エプレレノン エルトリプタン臭化水素酸塩 カルシウム拮抗剤 CYP3A4で代謝される薬剤 ニフェジピン、ベラパミル塩酸塩等 ジエノゲスト ホスホジエステラーゼ5阻害剤 シルデナフィルクエン酸塩、タダラフィル[シアリス、ザルティア]等 クマリン系抗凝固剤 ワルファリンカリウム等 ドセタキセル水和物 オキシコドン塩酸塩水和物 フェンタニル/フェンタニルクエン酸塩	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性があるため、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	クラリスロマイシンのCYP3A4に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害される。
抗凝固剤 CYP3A4で代謝され、P-糖蛋白質で排出される薬剤 アピキサパン、リバーロキサパン		クラリスロマイシンのCYP3A4及びP-糖蛋白質に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝及び排出が阻害される。
抗凝固剤 P-糖蛋白質で排出される薬剤 ダビガトランエテキシラート、エドキサパントシル酸塩水和物		クラリスロマイシンのP-糖蛋白質に対する阻害作用により、左記薬剤の排出が阻害される。
イトラコナゾール HIVプロテアーゼ阻害剤 サキナビルメシル酸塩、リナビル等	クラリスロマイシンの未変化体の血中濃度上昇による作用の増強等の可能性がある。 また、イトラコナゾール、サキナビルメシル酸塩の併用においては、これら薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性がある。異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	クラリスロマイシンのCYP3A4に対する阻害作用により、相互に代謝が阻害される。
リファブチン、エトラビリン	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性がある。 また、クラリスロマイシンの未変化体の血中濃度が低下し、活性代謝物の血中濃度が上昇し、クラリスロマイシンの作用が減弱する可能性がある。 異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	クラリスロマイシンのCYP3A4に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害される。 また、左記薬剤のCYP3A4に対する誘導作用により、クラリスロマイシンの代謝が促進される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン エファビレンツ、ネ ビラピン	クラリスロマイシンの未変化体の血中濃度が低下し、活性代謝物の血中濃度が上昇する可能性がある。クラリスロマイシンの作用が減弱する可能性があるため、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	左記薬剤のCYP3A4に対する誘導作用により、クラリスロマイシンの代謝が促進される。

4. 副作用

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症：国内で行われた承認時までの試験では430例中217例(50.5%)に、製造販売後の調査では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(再審査終了時点)。また、外国で行われた試験では548例中179例(32.7%)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、上記の国内で行われた試験で認められたものである。

	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 ^{注2)}		AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、 γ -GTP、ビリルビンの上昇	
3) 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
4) 過敏症 ^{注3)}		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

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) このような場合には投与を中止すること。

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(13.7%)、味覚異常(9.9%)	悪心、口内炎、舌炎
2) その他		頭痛、めまい、腔モニリア症

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・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎：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、タケプロン、アモリン、クラリスでは、他にもそれぞれに次の副作用が認められている。

タケプロン

(1) 重大な副作用

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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、タケプロンの投与

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。

- 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) 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

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
1) 過敏症 ^{注3)}	発疹、痒疹		多形紅斑
2) 皮膚			亜急性皮膚エリテマトーデス
3) 肝臓 ^{注2)}	AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、 γ -GTPの上昇		
4) 血液	好酸球増多		
5) 消化器	便秘、下痢、口渇、腹部膨満感、大腸炎(collagenous colitis等 ^{注4)} 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
6) 精神神経系	頭痛、眠気	うつ状態、不眠、めまい、振戦	
7) その他	発熱、総コレステロール、尿酸の上昇	女性性乳房 ^{注3)} 、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) 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) このような場合には投与を中止すること。

注4) 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。

アモリン

(1) 重大な副作用

- ショック、アナフィラキシー(0.1%未満)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、眩暈、便意、耳鳴、発汗、喘鳴、呼吸困難、血管浮腫、全身の潮紅・蕁麻疹等の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。
- 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)(いずれも0.1%未満)、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、紅皮症(剥脱性皮膚炎)(いずれも頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、頭痛、関節痛、皮膚や粘膜の紅斑・水疱、膿疱、皮膚の緊張感・灼熱感・疼痛等の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。
- 急性腎障害等の重篤な腎障害(0.1%未満)があらわれることがあるので、定期的に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。
- 顆粒球減少(0.1%未満)、血小板減少(頻度不明)があらわれることがあるので、定期的に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。
- 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。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。
- AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸(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。
- 間質性肺炎、好酸球性肺炎(いずれも頻度不明)があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎、好酸球性肺炎が疑われた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。
- 項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等を伴う無菌性髄膜炎(頻度不明)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
1) 過敏症 ^{注5)}	発熱、発疹、蕁麻疹		痒疹

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
2)血液		好酸球増多、貧血	
3)肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇	
4)消化器	下痢、悪心、食欲不振		黒毛舌
5)菌交代症 ^(注5)		口内炎、大腸炎(カンジダ、非感受性のクレブシエラ等による)	
6)ビタミン欠乏症		ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミンB群欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)	
7)その他			梅毒患者の場合：ヤーリックス・ヘルクスハイマー反応(発熱、全身倦怠感、頭痛等の発現、病変部の悪化)

注5)このような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

注6)このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

クラリス

(1)重大な副作用

- 1)ショック、アナフィラキシー(呼吸困難、痙攣、発赤等)(頻度不明)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2)QT延長、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)、心室細動(頻度不明)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。なお、QT延長等の心疾患のある患者、低カリウム血症のある患者においては特に注意すること。〔慎重投与〕の項参照)
- 3)劇症肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、LDH、ALPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全(頻度不明)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)血小板減少、汎血球減少、溶血性貧血、白血球減少、無顆粒球症(頻度不明)があらわれることがあるので、定期的に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。
- 5)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)、多形紅斑(頻度不明)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、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)発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴うPIE症候群・間質性肺炎(頻度不明)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、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。
- 7)偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の重篤な大腸炎(頻度不明)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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8)筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症(頻度不明)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、適切な処置を行うとともに、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。
- 9)痙攣(強直間代性、ミオクロヌス、意識消失発作等)(頻度不明)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。
- 10)急性腎障害、尿管間質性腎炎(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、乏尿等の症状や血中クレアチニン値上昇等の腎機能低下所見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。
- 11)アレルギー性紫斑病(頻度不明)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。
- 12)初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な薬剤性過敏症候群⁽³⁾(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

(2)その他の副作用

次表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。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
1)過敏症	発疹 ^(注7)		痒痒感
2)精神神経系		めまい、頭痛、不眠	幻覚 ^(注7) 、失見当識 ^(注7) 、意識障害 ^(注7) 、せん妄 ^(注7) 、躁病 ^(注7) 、眠気、振戦 ^(注7) 、しびれ(感) ^(注7) 、錯感覚
3)感覚器		味覚異常(にがみ等)	耳鳴 ^(注7) 、聴力低下 ^(注7) 、嗅覚異常
4)消化器	悪心、嘔吐、胃部不快感、腹部膨満感、腹痛、下痢	食欲不振、軟便、口内炎、舌炎、舌変色	口腔内びらん ^(注7) 、胸やけ、口渇、歯変色 ^(注7)
5)血液	好酸球増多		
6)肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)上昇	γ -GTP、LDH、ALP上昇	
7)筋・骨格			筋肉痛 ^(注7)
8)その他		倦怠感	浮腫、カンジダ症 ^(注7) 、動悸 ^(注7) 、発熱、CK(CPK)上昇 ^(注7) 、脱毛、頻尿、低血糖 ^(注7)

注7)あらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

次の点に注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (1)一般に高齢者では酸分泌能が低下しており、その他生理機能の低下もあるので慎重に投与すること。(タケブロンによる)
- (2)一般に高齢者では生理機能が低下しており、アモキシシリン水和物による副作用が発現しやすく、クラリスロマイシンの高い血中濃度が持続するおそれがある。
- (3)高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。(アモリンによる)

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。
〔クラリスロマイシンでは、母動物に毒性があらわれる高用量において、胎児毒性(心血管系の異常、口蓋裂、発育遅延等)が報告されている。
なお、国外における試験で次のような報告がある。SD系ラット(15～150mg/kg/日)及びCD-1系マウス(15～1,000mg/kg/日)において、それぞれ母動物に毒性があらわれる最高用量でラット胎児に心血管系異常並びにマウス胎児に口蓋裂が認められた。また、サル(35～70mg/kg/日)において、母動物に毒性があらわれる70mg/kg/日で9例中1例に低体重の胎児がみられたが、外表、内臓、骨格には異常は認められなかった。また、ランソプラゾールでは、動物試験(ラット)において胎児血漿中濃度は母動物の血漿中濃度より高いことが認められている。⁴⁾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。⁵⁾
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たいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔ランソプラゾールでは、動物試験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。⁴⁾また、クラリスロマイシンでは、動物試験(ラット)の乳汁中濃度は、血中濃度の約2.5倍で推移した。]

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(使用経験が少ない)。

8. 適用上の注意

- (1)投与時：健常人での薬物動態試験で天然ケイ酸アルミニウムと併用した場合、クラリスロマイシンの吸収が低下するとの報告がある。
- (2)薬剤交付時：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)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の服用中や投与終了直後では、¹³C-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、¹³C-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。

(2)その他

ラットにアモキシシリン水和物(2,000mg/kg/日)、ランソプラゾール(15mg/kg/日以上)を4週間併用経口投与した試験、及びイヌにアモキシシリン水和物(500mg/kg/日)、ランソプラゾール(100mg/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。

タケブロン

- 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。⁶⁾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/日以上以上の群において網膜萎縮の発生頻度の増加が認められている。精巣間細胞腫及び網膜萎縮については、マウスのがん原性試験、イヌ、サル毒性試験では認められず、ラットに特有な変化と考えられる。
- 2) タケブロン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。
- 3) 海外における複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターによる治療において骨粗鬆症に伴う股関節骨折、手関節骨折、脊椎骨折のリスク増加が報告されている。特に、高用量及び長期間(一年以上)の治療を受けた患者で、骨折のリスクが増加した。
- 4) 海外における主に入院患者を対象とした複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターを投与した患者においてクロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染のリスク増加が報告されている。

【薬物動態】

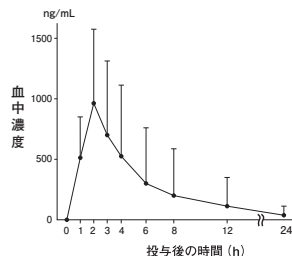
1. 血中濃度

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)^{注8)}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、ランソプラゾールの未変化体、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの血中濃度は図のとおりである。

ランソプラゾールの未変化体

	絶食下
T _{max}	1.7 ± 0.5h
C _{max}	1,104 ± 481ng/mL
T _{1/2}	1.88 ± 1.88h
AUC	5,218 ± 6,284ng·h/mL

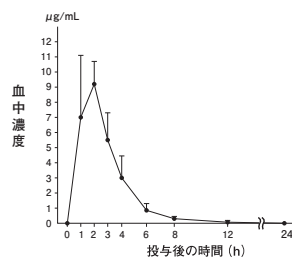
6例の平均値±標準偏差



アモキシシリン水和物

	絶食下
T _{max}	1.7 ± 0.5h
C _{max}	10.05 ± 1.62µg/mL
T _{1/2}	0.99 ± 0.24h
AUC	29.04 ± 7.15µg·h/mL

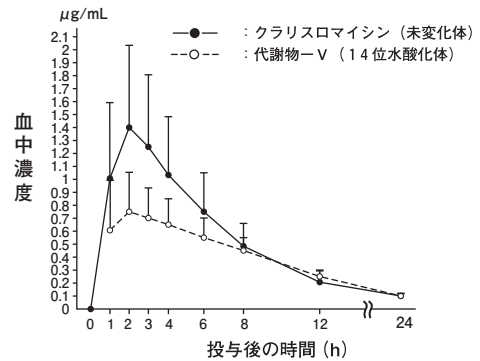
6例の平均値±標準偏差



クラリスロマイシン

	絶食下	
	未変化体	代謝物-V (14位水酸化体)
T _{max}	2.0 ± 0.6h	1.8 ± 0.8h
C _{max}	1.39 ± 0.64 µg/mL	0.78 ± 0.28 µg/mL
T _{1/2}	4.5 ± 2.6h	7.4 ± 2.0h
AUC	10.36 ± 3.84 µg·h/mL	8.02 ± 1.98 µg·h/mL

6例の平均値±標準偏差



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はほぼ同様の推移を示す。また、健康成人(7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)^{注8)}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。

2. 尿中排泄

健康成人(6例)に絶食下で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)^{注8)}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、尿中に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24時間排泄率は16.4%である。また、アモキシシリン水和物の24時間排泄率は35.8%であり、また、クラリスロマイシンの24時間排泄率は未変化体及び代謝物-V(14位水酸化体)の合計で41.9%である。

注8) ランサップの承認用法・用量と異なる。(【用法・用量】の項参照)

(参考)

クラリスロマイシン単独投与時の腎機能障害者及び高齢者における血中濃度
腎機能正常者と種々な程度の腎機能障害者及び重篤な基礎疾患のない66~82歳(平均72.2歳)の女性3名に200mg(力価)を空腹時単回経口投与したときのクラリスロマイシン(未変化体)の血中濃度パラメータは表のとおりである(測定法: Bioassay)。

①腎機能障害者⁷⁾

クレアチニンクリアランス (mL/min)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC (µg·h/mL)
Ccr ≧ 100 (n=5)	2.02	1.24	2.38	8.89
Ccr ≧ 50 (n=5)	2.15	1.89	5.74	21.69
Ccr ≧ 30 (n=5)	2.55	0.96	4.69	18.73
Ccr ≧ 5 (n=5)	3.54	1.48	6.13	36.89

②高齢者⁸⁾

	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC (µg·h/mL)
高齢者 (n=3)	3.72	2.3	4.2	19.20

【臨床成績】

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剤療法)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¹³⁹⁾においても、同程度の成績が認められている。

注9)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

【薬効薬理】

1. 抗菌作用

- (1)アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンはヘリコバクター・ピロリに対し殺菌的な抗菌作用を示す。
- (2)クラリスロマイシンの抗菌力はpHの影響を受け、酸性では中性に比べて減弱する。一方、アモキシシリン水和物はクラリスロマイシンと比べてpHの影響は少ない。
- (3)アモキシシリン水和物とクラリスロマイシンとの併用における抗菌力には、相乗又は相加作用が認められ、いずれの菌株においても拮抗作用は認められていない。また、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンともにランソプラゾールとの併用投与により、経口投与後の胃組織中濃度の上昇が認められる(ラット)。

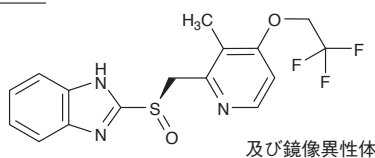
2. 作用機序

アモキシシリン水和物は細菌の細胞壁合成を阻害することにより効果を発揮し、また、クラリスロマイシンは細菌の70Sリボソームの50Sサブユニットと結合し蛋白合成を阻害することにより効果を発揮する。^{9,10)} ランソプラゾールは胃粘膜壁細胞のH⁺、K⁺-ATPaseのSH基と結合し、酵素活性を抑制することにより、酸分泌を抑制し胃内pHを上昇させる。¹¹⁻¹⁴⁾ アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンとの3剤療法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、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの抗菌活性を高めることにあると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

ランソプラゾール

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)pyridin-2-yl]methyl sulfanyl)-1H-benzimidazole

分子式：C₁₆H₁₄F₃N₃O₂S

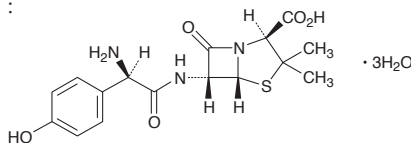
分子量：369.36

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、水にほとんど溶けない。N,N-ジメチルホルムアミド溶液(1→10)は旋光性を示さない。結晶多形が認められる。

アモキシシリン水和物

化学構造式：



一般名：アモキシシリン水和物(Amoxicillin Hydrate)〔JAN〕

略号：AMP C

化学名：(2S,5R,6R)-6-[(2R)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl-amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid trihydrate

分子式：C₁₆H₁₉N₃O₅S・3H₂O

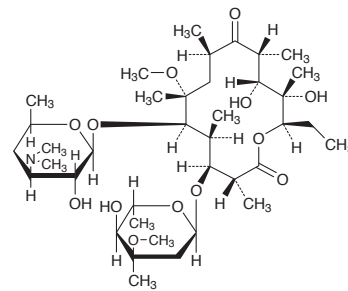
分子量：419.45

融点：約195℃(分解)

性状：アモキシシリン水和物は、白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。水又はメタノールに溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。

クラリスロマイシン

化学構造式：



一般名：クラリスロマイシン(Clarithromycin)〔JAN〕

略号：C A M

化学名：(2R,3S,4S,5R,6R,8R,10R,11R,12S,13R)-5-(3,4,6-Trideoxy-3-dimethylamino-β-D-xylo-hexopyranosyloxy)-3-(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-α-L-ribo-hexopyranosyloxy)-11,12-dihydroxy-6-methoxy-2,4,6,8,10,12-hexamethyl-9-oxopentadecan-13-olide

分子式：C₃₈H₆₉N₃O₁₃

分子量：747.95

融点：220～227℃

性状：クラリスロマイシンは、白色の結晶性の粉末で、味は苦い。アセトン又はクロロホルムにやや溶けやすく、メタノール、エタノール(95)又はジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【包装】

P T P入り 7シート(1シート×7)

【主要文献】

- 1) Mayhew, B. S. et al. : Drug Metab. Dispos., **28** : 1031, 2000.
- 2) Suzuki, A. et al. : Drug Metab. Pharmacokinetic, **18** : 104, 2003.
- 3) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル薬剤性過敏症候群
- 4) 三輪 清 他：薬理と治療, **18** : 3413, 1990.
- 5) Schardein, J. L. et al. : 薬理と治療, **18**(Suppl.10) : 2773, 1990.
- 6) Atkinson, J. E. et al. : 薬理と治療, **18**(Suppl.10) : 2713, 1990.
- 7) 瀧井昌英 他：Chemotherapy, **37** : 15, 1989.
- 8) 足立 暁 他：Chemotherapy, **36**(Suppl.3) : 660, 1988.
- 9) 上田 泰 他編：感染症学－基礎と臨床, 204, 1982. メジカルビュー社
- 10) 懸川友人 他：Chemotherapy, **36**(Suppl.3) : 123, 1988.
- 11) Satoh, H. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **248** : 806, 1989.
- 12) Nagaya, H. et al. : Jpn. J. Pharmacol., **55** : 425, 1991.
- 13) Nagaya, H. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **248** : 799, 1989.
- 14) Nagaya, H. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **252** : 1289, 1990.

**【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 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1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