

使用上の注意改訂のお知らせ

2011年5月

プロトンポンプ・インヒビター

東和薬品株式会社

ランソプラゾールカプセル15mg「トール」 ランソプラゾールカプセル30mg「トール」

《ランソプラゾールカプセル》

ランソプラゾールOD錠15mg「トール」 ランソプラゾールOD錠30mg「トール」

《ランソプラゾール口腔内崩壊錠》

このたび、標記製品の「使用上の注意」を改訂いたしましたのでお知らせ申し上げます。
なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには日数を要する場合がございますので、
今後のご使用に際しましては、下記内容にご留意くださいますようお願い申し上げます。

1. 改訂内容

改訂後（下線部改訂）	改訂前																								
<p>4. 副作用 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。</p> <p>1) 重大な副作用(頻度不明) (省略：現行のとおり)</p> <p>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の場合</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">頻度不明</td> </tr> <tr> <td>過敏症^{注2)}</td> <td>発疹、そう痒、<u>多形紅斑</u></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">(省略：現行のとおり)</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>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 (<u>collagenous colitis等^{注4)}を含む</u>)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">(省略：現行のとおり)</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>発熱、総コレステロール上昇、尿酸上昇、女性化乳房^{注2)}、浮腫、けん怠感、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、<u>低ナトリウム血症</u></td> </tr> </table> <p>注2) このような場合には投与を中止すること。 注3) (省略：現行のとおり) 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。<u>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。</u></p>		頻度不明	過敏症 ^{注2)}	発疹、そう痒、 <u>多形紅斑</u>	(省略：現行のとおり)		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 (<u>collagenous colitis等^{注4)}を含む</u>)	(省略：現行のとおり)		その他	発熱、総コレステロール上昇、尿酸上昇、女性化乳房 ^{注2)} 、浮腫、けん怠感、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、 <u>低ナトリウム血症</u>	<p>4. 副作用 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。</p> <p>1) 重大な副作用(頻度不明) (省略)</p> <p>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の場合</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">頻度不明</td> </tr> <tr> <td>過敏症^{注2)}</td> <td>発疹、そう痒</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">(省略)</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>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^{注4)}</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">(省略)</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>発熱、総コレステロール上昇、尿酸上昇、女性化乳房^{注2)}、浮腫、けん怠感、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</td> </tr> </table> <p>注2) このような場合には投与を中止すること。 注3) (省略) 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。</p>		頻度不明	過敏症 ^{注2)}	発疹、そう痒	(省略)		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 ^{注4)}	(省略)		その他	発熱、総コレステロール上昇、尿酸上昇、女性化乳房 ^{注2)} 、浮腫、けん怠感、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
	頻度不明																								
過敏症 ^{注2)}	発疹、そう痒、 <u>多形紅斑</u>																								
(省略：現行のとおり)																									
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 (<u>collagenous colitis等^{注4)}を含む</u>)																								
(省略：現行のとおり)																									
その他	発熱、総コレステロール上昇、尿酸上昇、女性化乳房 ^{注2)} 、浮腫、けん怠感、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、 <u>低ナトリウム血症</u>																								
	頻度不明																								
過敏症 ^{注2)}	発疹、そう痒																								
(省略)																									
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 ^{注4)}																								
(省略)																									
その他	発熱、総コレステロール上昇、尿酸上昇、女性化乳房 ^{注2)} 、浮腫、けん怠感、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																								

改訂後（下線部改訂）	改訂前
<p>ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合 （省略：現行のとおり） なお、外国で行われた試験で認められている副作用は次のとおりである。 （省略：現行のとおり）</p>	<p>ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合 （省略） なお、外国で行われた試験で認められている副作用は次のとおりである。 （省略）</p>
<p>9. その他の注意 1)～6)（省略：現行のとおり） <u>7) 海外における複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターによる治療において骨粗鬆症に伴う股関節骨折、手関節骨折、脊椎骨折のリスク増加が報告されている。特に、高用量及び長期間（1年以上）の治療を受けた患者で、骨折のリスクが増加した。</u> 8)（省略：現行の 7) のとおり）</p>	<p>2. 重要な基本的注意 1)～6)（省略） （記載なし） 7)（省略）</p>

3 ページ以降に改訂後の「使用上の注意」を記載しておりますので、併せてご参照ください。

2. 改訂理由

「副作用 その他の副作用」の項

他社のランソプラゾール製剤において、因果関係が否定できない「多形紅斑」「低ナトリウム血症」の副作用報告が集積されたため「その他の副作用」の項に追記しました。また「大腸炎」に関する記載において、「collagenous colitis 等を含む」を追記し、注意喚起いたしました。

なお、弊社製剤：ランソプラゾールカプセル/OD錠「トーワ」においては、現在のところ「多形紅斑」「大腸炎（collagenous colitis 等を含む）」「低ナトリウム血症」の副作用報告はありません。

「その他の注意」の項

プロトンポンプインヒビター（PPI）治療における骨折リスク増加の可能性について、米国食品医薬品局（FDA）は、複数の観察研究のレビュー結果に基づき、PPI 製剤共通の注意事項として 2010 年 5 月に安全性情報を発出し、2010 年 9 月には全ての PPI 製剤の米国添付文書に追記されました。

米国の措置を受けて、国内における注意喚起の必要性が検討された結果、国内で市販されている全ての PPI 製剤共通の注意事項として、海外における複数の観察研究で骨折リスク増加が報告されている旨を、追記することといたしました。

今回の改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会の医薬品安全対策情報（DSU）No. 200（2011 年 6 月）に掲載される予定です。

■使用上の注意（改訂項目のみ記載）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

現行のとおり

【効能・効果に関連する使用上の注意】

現行のとおり

【用法・用量に関連する使用上の注意】

現行のとおり

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

現行のとおり

2. 重要な基本的注意

現行のとおり

3. 相互作用

現行のとおり

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用（頻度不明）

(1) アナフィラキシー反応（全身発疹、顔面浮腫、呼吸困難等）があらわれることがあり、**ショック**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、また、顆粒球減少、血小板減少、貧血**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(3) 黄疸、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う**重篤な肝機能障害**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(4) **中毒性表皮壊死融解症** (Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、**皮膚粘膜眼症候群** (Stevens-Johnson症候群)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**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**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**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の場合

	頻度不明
過敏症 ^{注2)}	発疹、そう痒、 多形紅斑
肝臓 ^{注3)}	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、A1-P上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇
血液	好酸球増多
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4)}を含む ）
精神神経系	頭痛、眠気、うつ状態、不眠、めまい、振戦
その他	発熱、総コレステロール上昇、尿酸上昇、女性化乳房 ^{注2)} 、浮腫、けん怠感、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

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、**collagenous colitis等**が発現している可能性があるため、速やかに本剤の投与を中止すること。**腸管粘膜に縦走潰瘍、びらん、易出血等の異常を認めることがあるので、下血、血便が認められる場合には、適切な処置を行うこと。**

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

	頻度不明
消化器	軟便、下痢、味覚異常、腹部膨満感、悪心、嘔吐、腹痛、便秘、口内炎、舌炎、口渇、胸やけ、胃食道逆流、食欲不振
肝臓 ^{注5)}	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、A1-P上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇、ビリルビン上昇
血液 ^{注5)}	好中球減少、好酸球増多、白血球増多、貧血、血小板減少
過敏症 ^{注6)}	発疹、そう痒
精神神経系	頭痛、眠気、めまい、不眠、しびれ感、うつ状態
その他	トリグリセライド上昇、尿酸上昇、総コレステロール上昇・低下、尿蛋白陽性、尿糖陽性、けん怠感

注5) 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6) このような場合には投与を中止すること。

■使用上の注意（改訂項目のみ記載）

なお、外国で行われた試験で認められている副作用は次のとおりである。

	頻度不明
消化器	下痢、味覚異常、悪心、嘔吐、口内炎、腹痛、排便回数増加
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇
過敏症	発疹
精神神経系	頭痛、めまい

5. 高齢者への投与

現行のとおり

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

現行のとおり

7. 小児等への投与

現行のとおり

8. 適用上の注意

現行のとおり

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。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。
- 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（2000mg/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) 海外における複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターによる治療において骨粗鬆症に伴う股関節骨折、手関節骨折、脊椎骨折のリスク増加が報告されている。特に、高用量及び長期間（1年以上）の治療を受けた患者で、骨折のリスクが増加した。

8) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意：ランソプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼気試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼気試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。