


# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

アスピリン/ボノプラザンフマル酸塩配合剤  
アスピリン/ボノプラザンフマル酸塩配合錠

## キャブピリン®配合錠 CABPIRIN® Combination Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中アスピリンとして100mg及びボノプラザンとして10mg（ボノプラザンフマル酸塩13.36mg）
一般名	和名：アスピリン（JAN） ボノプラザンフマル酸塩（JAN） 洋名：Aspirin（JAN） Vonoprazan Fumarate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2020年3月25日 薬価基準収載年月日：2020年5月20日 販売開始年月日：2020年5月22日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 武田薬品工業株式会社 提携 大塚製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社 くすり相談室 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） くすり相談チャットボット「DI-bot」 <a href="https://www.takedamed.com/contact/">https://www.takedamed.com/contact/</a> （二次元コード） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.takedamed.com/">https://www.takedamed.com/</a>  大塚製薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-189-840 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.otsuka.co.jp/for-healthcare-professionals/">https://www.otsuka.co.jp/for-healthcare-professionals/</a>

本IFは2026年1月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

本剤は一部、国内承認外の用法及び用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、一部、国内承認外の用法及び用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 –日本病院薬剤師会–

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

---

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性.....	1
3. 製品の製剤学的特性.....	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2
(1) 承認条件.....	2
(2) 流通・使用上の制限事項.....	2
6. RMP の概要.....	2

## II. 名称に関する項目

1. 販売名.....	3
(1) 和名.....	3
(2) 洋名.....	3
(3) 名称の由来.....	3
2. 一般名.....	3
(1) 和名（命名法）.....	3
(2) 洋名（命名法）.....	3
(3) ステム（stem）.....	3
3. 構造式又は示性式.....	3
4. 分子式及び分子量.....	3
5. 化学名（命名法）又は本質.....	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	4

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質.....	5
(1) 外観・性状.....	5
(2) 溶解性.....	5
(3) 吸湿性.....	5
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	5
(5) 酸塩基解離定数.....	5
(6) 分配係数.....	6
(7) その他の主な示性値.....	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	6

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形.....	8
(1) 剤形の区別.....	8
(2) 製剤の外観及び性状.....	8
(3) 識別コード.....	8
(4) 製剤の物性.....	8
(5) その他.....	8
2. 製剤の組成.....	8
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	8
(2) 電解質等の濃度.....	8
(3) 熱量.....	8

3. 添付溶解液の組成及び容量	9
4. 力価	9
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	10
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	10
9. 溶出性	10
10. 容器・包装	10
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	10
(2) 包装	10
(3) 予備容量	10
(4) 容器の材質	11
11. 別途提供される資材類	11
12. その他	11
<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 効能又は効果	12
2. 効能又は効果に関連する注意	12
3. 用法及び用量	12
(1) 用法及び用量の解説	12
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	12
4. 用法及び用量に関連する注意	12
5. 臨床成績	13
(1) 臨床データパッケージ	13
(2) 臨床薬理試験	14
(3) 用量反応探索試験	14
(4) 検証的試験	14
(5) 患者・病態別試験	22
(6) 治療的使用	22
(7) その他	22
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	23
2. 薬理作用	23
(1) 作用部位・作用機序	23
(2) 薬効を裏付ける試験成績	24
(3) 作用発現時間・持続時間	31
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
1. 血中濃度の推移	32
(1) 治療上有効な血中濃度	32
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	32
(3) 中毒域	34
(4) 食事・併用薬の影響	34
2. 薬物速度論的パラメータ	35
(1) 解析方法	35
(2) 吸収速度定数	35
(3) 消失速度定数	35
(4) クリアランス	35

(5) 分布容積.....	36
(6) その他.....	36
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	36
(1) 解析方法.....	36
(2) パラメータ変動要因.....	36
4. 吸収.....	37
5. 分布.....	37
(1) 血液－脳関門通過性.....	37
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	37
(3) 乳汁への移行性.....	38
(4) 髄液への移行性.....	38
(5) その他の組織への移行性.....	38
(6) 血漿蛋白結合率.....	40
6. 代謝.....	40
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	40
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率.....	41
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	41
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	42
7. 排泄.....	42
8. トランスポーターに関する情報.....	42
9. 透析等による除去率.....	42
10. 特定の背景を有する患者.....	43
11. その他.....	44

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由.....	45
2. 禁忌内容とその理由.....	45
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	45
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	45
5. 重要な基本的注意とその理由.....	45
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	46
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	46
(2) 腎機能障害患者.....	46
(3) 肝機能障害患者.....	46
(4) 生殖能を有する者.....	46
(5) 妊婦.....	47
(6) 授乳婦.....	47
(7) 小児等.....	47
(8) 高齢者.....	47
7. 相互作用.....	48
(1) 併用禁忌とその理由.....	48
(2) 併用注意とその理由.....	49
8. 副作用.....	52
(1) 重大な副作用と初期症状.....	52
(2) その他の副作用.....	53
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	55
10. 過量投与.....	55
11. 適用上の注意.....	55

12. その他の注意.....	56
(1) 臨床使用に基づく情報.....	56
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	56
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
1. 薬理試験.....	57
(1) 薬効薬理試験.....	57
(2) 安全性薬理試験.....	57
(3) その他の薬理試験.....	57
2. 毒性試験.....	58
(1) 単回投与毒性試験.....	58
(2) 反復投与毒性試験.....	58
(3) 遺伝毒性試験.....	59
(4) がん原性試験.....	59
(5) 生殖発生毒性試験.....	60
(6) 局所刺激性試験.....	60
(7) その他の特殊毒性.....	60
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
1. 規制区分.....	61
2. 有効期間.....	61
3. 包装状態での貯法.....	61
4. 取扱い上の注意.....	61
5. 患者向け資材.....	61
6. 同一成分・同効薬.....	61
7. 国際誕生年月日.....	61
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	61
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	61
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	62
11. 再審査期間.....	62
12. 投薬期間制限に関する情報.....	62
13. 各種コード.....	62
14. 保険給付上の注意.....	62
<b>X I . 文献</b>	
1. 引用文献.....	63
2. その他の参考文献.....	63
<b>X II . 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況.....	64
2. 海外における臨床支援情報.....	64
<b>X III . 備考</b>	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報.....	65
(1) 粉砕.....	65
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....	65
2. その他の関連資料.....	65

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

アスピリン/ボノプラザンフマル酸塩配合錠（キャブピリン配合錠；以下、本剤）はボノプラザンフマル酸塩を含む外層とアスピリンを含む内核錠で構成されるフィルムコーティング錠である。

本剤は、1錠中に有効成分としてボノプラザン 10mg 及びアスピリン 100mg を含有する。

本剤の有効成分の一つであるボノプラザンフマル酸塩は武田薬品工業株式会社が創製した、カリウムイオン競合型アシッドブロッカー（Potassium-Competitive Acid Blocker：P-CAB）と呼ばれるカテゴリーに分類されるプロトンポンプ阻害薬（以下、PPI）であり、2014年12月に国内で「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」を含めた複数の効能又は効果で「タケキャブ錠」として製造販売承認を取得した。

一方、アスピリンは世界で初めて合成された解熱鎮痛剤であり、低用量で抗血小板作用を有することから、低用量アスピリンによる抗血小板療法が行われている。わが国では2000年9月にバイアスピリン錠 100mg が「狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症）、心筋梗塞、虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA）、脳梗塞）における血栓・塞栓形成の抑制」及び「冠動脈バイパス術（CABG）あるいは経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行後における血栓・塞栓形成の抑制」の効能又は効果で承認されている。

本剤は、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往のある低用量アスピリンを長期間服用しなければならない患者における胃・十二指腸潰瘍の再発を抑制し、更に利便性と服薬遵守率の向上を目的として開発され、2020年3月に製造販売承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的特性

(1) 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を検討した国内第Ⅲ相臨床試験において、ランソプラゾールに対する非劣性が検証された [ボノプラザン、低用量アスピリン各単剤の併用成績（CCT-302 試験）]。

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有し、低用量アスピリンの長期投与を必要とする患者において、タケキャブ錠 10mg 及びランソプラゾール 15mg 投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率は、0.5% 及び 2.8% であった（CCT-302 試験・検証項目）。

（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

なお、タケキャブ錠 10mg 投与 24、52、76、104 週後における再発率は、いずれの評価時点においても 0.5% であった [低用量アスピリン投与時における潰瘍再発抑制 長期継続投与試験（OCT-302 試験）]。

（「V. 5. (4) 2) 安全性試験」の項参照）

本試験には承認外である高用量（20mg/日）群が含まれるため、有効性成績からは削除している。一方、本試験はタケキャブ錠承認審査時評価資料のため、安全性成績では高用量群を含む情報を掲載している。

(2) 本剤の用法及び用量は 1 日 1 回 1 錠であり、各単剤による併用療法と比べて服薬する薬剤数が減少する。

### (3) 副作用

重大な副作用として、汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、再生不良性貧血、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、剥脱性皮膚炎、ショック、アナフィラキシー、出血、喘息発作、肝機能障害、黄疸、消化性潰瘍、小腸・大腸潰瘍、アレルギー反応に伴う急性冠症候群があらわれることがある。

主な副作用（0.1～5%未満に発現）は、便秘、下痢、腹部膨満感、悪心、腹痛、食道炎、胃部不快感、そう痒、貧血、好酸球増多、血圧低下、浮腫であった。

（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

本剤は、ボノプラザンフマル酸塩を含む外層とアスピリンを含む内核錠で構成されるフィルムコーティング錠である。

（「Ⅳ. 製剤に関する項目」の項参照）

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

（2026年1月時点）

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

該当しない

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

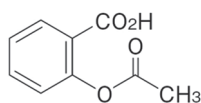
- (1) 和名  
キャブピリン®配合錠
- (2) 洋名  
CABPIRIN® Combination Tablets
- (3) 名称の由来  
TAKECAB + Low Dose ASPIRIN

### 2. 一般名

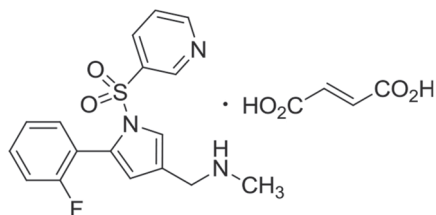
- (1) 和名（命名法）  
アスピリン（JAN）  
ボノプラザンフマル酸塩（JAN）
- (2) 洋名（命名法）  
Aspirin（JAN）  
Vonoprazan Fumarate（JAN）
- (3) ステム（stem）  
アスピリン  
不明  
  
ボノプラザンフマル酸塩  
不明

### 3. 構造式又は示性式

アスピリン



ボノプラザンフマル酸塩



### 4. 分子式及び分子量

	分子式	分子量
アスピリン	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	180.16
ボノプラザンフマル酸塩	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S · C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	461.46

**5. 化学名（命名法）又は本質**

アスピリン

2-Acetoxybenzoic acid (IUPAC)

ボノプラザンフマル酸塩

1-[5-(2-Fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-*N*-methylethylamine monofumarate  
(IUPAC)

**6. 慣用名、別名、略号、記号番号**

開発コード：TAK-438ASA

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

アスピリン

本品は白色の結晶、粒又は粉末で、においはなく、僅かに酸味がある。

ボノプラザンフマル酸塩

本品は白色～ほとんど白色の結晶又は結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

アスピリン

本品はエタノール (95) 又はアセトンに溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水に溶けにくい。水酸化ナトリウム試液又は炭酸ナトリウム試液に溶ける。

(日本薬局方)

ボノプラザンフマル酸塩

本品はジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、*N, N*-ジメチルアセトアミドにやや溶けにくく、メタノール及び水に溶けにくく、2-プロパノール及びアセトニトリルにほとんど溶けない。

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

##### (3) 吸湿性

アスピリン

該当資料なし

ボノプラザンフマル酸塩

なし (25°C/93%RH で7日間保存)

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

アスピリン

融点：約 136°C (あらかじめ浴液を 130°C に加熱しておく)

ボノプラザンフマル酸塩

融点：194.8°C

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

##### (5) 酸塩基解離定数

アスピリン

pKa=3.49 (25°C)

(THE MERCK INDEX 14<sup>th</sup> 2006 ; p140-1 Merck & Co, Inc)

ボノプラザンフマル酸塩

pKa=4.6 及び 9.3

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

## (6) 分配係数

アスピリン

該当資料なし

ボノプラザンフマル酸塩

### ■1-オクタノールと各種 pH 水系溶液との分配係数 (25°C)

pH	分配係数 P (logCo/Cw) 注1)
3.0	-1.6
5.0	-0.78
7.0	-0.0059
9.0	1.9
11.0	2.5

注1) Co/Cw=1-オクタノール相中のボノプラザンフマル酸塩濃度/水相中のボノプラザンフマル酸塩濃度

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

## (7) その他の主な示性値

アスピリン

紫外吸収スペクトル  $UV_{max}$  (0.1mol/L H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) : 229nm ( $E_{1cm}^{1\%}$  484)

$UV_{max}$  (CHCl<sub>3</sub>) : 277nm ( $E_{1cm}^{1\%}$  68)

(THE MERCK INDEX 14<sup>th</sup> 2006 ; p140-1 Merck & Co, Inc)

ボノプラザンフマル酸塩

結晶多形：これまで開発形以外の結晶形は認められていない。

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

アスピリン

本品は湿った空气中で徐々に加水分解してサリチル酸及び酢酸になる。

(日本薬局方)

ボノプラザンフマル酸塩

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25°C	60%RH	—	ポリエチレン袋 (密閉)	36 カ月	規格内
光安定性試験	25°C	成り行き	D65 光源 (2500lx)	シャーレ (ポリ塩化ビニリ デン製フィルムで覆った)	120 万 lx・h	類縁物質の増加 が認められた。

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

アスピリン

日局「アスピリン」確認試験による。

ボノプラザンフマル酸塩

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法

(3) 液体クロマトグラフィー

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

## 定量法

アスピリン

日局「アスピリン」定量法による。

ボノプラザンフマル酸塩

液体クロマトグラフィー

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)




## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

ボノプラザンフマル酸塩を含む外層とアスピリンを含む内核錠で構成される白色のフィルムコーティング錠である。

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名		キャブピリン®配合錠
形 状	上面	
	下面	
	側面	
直径 (mm)		約 8.0
厚さ (mm)		約 3.9
質量 (mg)		約 207

#### (3) 識別コード

キャブピリン配合錠：  375

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	キャブピリン®配合錠
有効成分	1錠中 アスピリンとして 100mg 及び ボノプラザンフマル酸塩 13.36mg (ボノプラザンとして 10mg)
添加剤	トウモロコシデンプン、結晶セルロース、カルメロース、ポリソルベート 80、モノステアリン酸グリセリン、無水クエン酸、D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ヒプロメロース、酸化チタン、カルナウバロウ、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分散液、クエン酸トリエチル、フマル酸

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60%RH	—	PTP 包装品 瓶包装品	24 ヶ月	規格内
加速試験	40℃	75%RH	—	PTP 包装品 瓶包装品	6 ヶ月	規格内
光安定性試験	25℃	成り行き	D65 光源 (2500lx)	包装なし：シャーレ	120 万 lx・h	規格内

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

#### ■無包装状態の安定性（製剤単独）

キャブピリン配合錠を 25℃/60%RH

H、暗所（褐色ガラス瓶、開栓）の条件下で保存した場合、6 ヶ月後まで、外観、含量、溶出性などについて特に問題となる変化は認められなかった。

ただし、高温高湿度の条件により、類縁物質・乾燥減量の増加及び硬度低下の傾向が認められる。

保存条件：25℃/60%RH、暗所（褐色ガラス瓶、開栓）

キャブピリン配合錠（Lot No. : Z138204C）

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観（色調・形状）	白色のフィルム コーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質 ボノプラザン由来 総量（%）	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
類縁物質 アスピリン由来 サリチル酸（%）	0.06	0.08	0.10	0.12	0.20
溶出性 ボノプラザン	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性 アスピリン	適合	適合	適合	適合	適合
含量 ボノプラザン（%） [残存率（%）]	103.0 [100.0]	103.3 [100.3]	100.0 [97.1]	99.8 [96.9]	100.5 [97.6]
含量 アスピリン（%） [残存率（%）]	100.0 [100.0]	100.2 [100.2]	100.2 [100.2]	100.7 [100.7]	98.9 [98.9]
乾燥減量（参考値） （%）	0.6	1.5	1.6	1.6	1.6
硬度（参考値）（N）	147	138	134	132	129

保存条件：40℃、暗所（褐色ガラス瓶、密栓）

キャブピリン配合錠（Lot No.：H0004）

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
外観（色調・形状）	白色の円形の錠剤	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質 ボノプラザン由来 総量（%）	0.3	0.4	0.5	0.5
類縁物質 アスピリン由来 サリチル酸（%）	0.08	0.07	0.10	0.14
溶出性 ボノプラザン	適合	適合	適合	適合
溶出性 アスピリン	適合	適合	適合	適合
含量 ボノプラザン（%） [残存率（%）]	102.3 [100.0]	100.2 [97.9]	101.5 [99.2]	102.9 [100.6]
含量 アスピリン（%） [残存率（%）]	101.0 [100.0]	100.8 [99.7]	100.6 [99.5]	99.9 [98.8]
乾燥減量（参考値） （%）	0.6	0.6	0.5	0.4
硬度（参考値）（N）	120	113	112	110

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

## 9. 溶出性

溶出性試験：パドル法

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2) 包装

PTP 100 錠（10 錠×10、乾燥剤入り）、瓶 500 錠（バラ、乾燥剤入り）

### (3) 予備容量

該当しない

**(4) 容器の材質**

PTP 包装：PTP シート、乾燥剤、アルミ袋、紙箱

瓶包装：ポリエチレン瓶、ポリエチレンフィルム、ポリプロピレンキャップ、乾燥剤、紙箱

**11. 別途提供される資材類**

該当しない

**12. その他**

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

下記疾患又は術後における血栓・塞栓形成の抑制（胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往がある患者に限る）

- ・狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症）、心筋梗塞、虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA）、脳梗塞）
- ・冠動脈バイパス術（CABG）あるいは経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行後

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 6. 用法及び用量

通常、成人には1日1回1錠（アスピリン/ボノプラザンとして100mg/10mg）を経口投与する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

##### 用法の設定根拠

本剤の配合成分であるボノプラザンを「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」に用いる場合、及びアスピリンを「狭心症（安全安定狭心症、不安定狭心症）、心筋梗塞、虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA）、脳梗塞）における血栓・塞栓形成の抑制、冠動脈バイパス術（CABG）あるいは経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行後における血栓・塞栓形成の抑制」に用いる場合の承認用法は、いずれも「1日1回経口投与する」である。

また、本剤の「生物学的同等性試験及び食事の影響検討試験（TAK-438ASA-1001）」の結果から、ボノプラザンの  $C_{max}$  は絶食下投与と比較して食後投与で高くなる傾向が認められたが、AUCについては絶食下投与と食後投与で大きな違いはみられず、アスピリン未変化体の  $C_{max}$  は絶食下投与と比較して食後投与で高くなる傾向が認められたが、AUCについては絶食下投与と食後投与で大きな違いはみられなかった。（「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）

以上より、本剤の用法を「1日1回経口投与する」とした。

##### 用量の設定根拠

ボノプラザンは「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」に対する有効性及び安全性が確認され、当該効能又は効果に対する承認用法及び用量は「通常、成人にはボノプラザンとして1回10mgを1日1回経口投与する。」である。

アスピリンの用量に関しては、長期継続的にアスピリンを投与する場合には、100mg前後での投与が推奨されている。また、低用量アスピリンの長期投与が必要で、かつ胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有する患者を対象に実施した臨床試験（CCT-302）において、低用量アスピリンの用量が100mg/日であった被験者の割合は全体の89.4%（555/621例）であったことから、本剤のアスピリン用量を100mg/日とすることは妥当であると考えた。

以上より、本剤の用量は、「アスピリン/ボノプラザンとして1日投与量100mg/10mg」とした。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

地域	相 試験の内容 試験番号	対象	例数	試験 デザイン	用法及び用量	区分
国内	第Ⅰ相 試験 1 : TAK-438ASA 単回 投与とボノブラザ ン錠及びアスピリ ン腸溶錠の併用単 回投与の生物学的 同等性試験  試験 2 : TAK-438ASA の食 事の影響試験 TAK-438ASA-1001 [評価資料]	健康成人男性	試験 1 : 予試験 24 例、 (各群 12 例) 本試験 240 例 (各群 120 例)  試験 2 : 12 例 (各群 6 例)	非盲検 クロスオー バー	試験 1 : TAK-438ASA 1 錠又はボ ノブラザン錠 10mg、ア スピリン腸溶錠 100mg 各 1 錠 朝食絶食下経口投与  試験 2 : TAK-438ASA 1 錠 朝食絶食下又は朝食開 始 30 分後に経口投与	◎
	第Ⅱ相 低用量アスピリン又 は NSAID との薬物 間相互作用試験 TAK-438/CPH-003 [既提出資料]	健康成人男性	64 例	非盲検	ボノブラザン 40mg アスピリン 100mg ロキソプロフェンナトリウム 60mg ジクロフェナクナトリウム 25mg メロキシカム 10mg 1 日 1 回 朝食後投与し、ウオッシュア ウト後、各薬剤を 6 日間反復 投与 (ロキソプロフェンナト リウムとジクロフェナクナト リウムは 1 日 3 回、毎食後投 与、それ以外は 1 日 1 回、朝 食後投与) の 5 日目に併用投 与	○
	第Ⅲ相 低用量アスピリン潰 瘍再発抑制 二重盲 検比較試験 TAK-438/CCT-302 [既提出資料]	低用量アスピ リン長期投与 を必要とする 胃潰瘍又は十 二指腸潰瘍の 既往を有する 患者	621 例	二重盲検 無作為割 付	ボノブラザン 10mg、20mg ランソプラゾール 15mg 1 日 1 回朝食後投与	○
	第Ⅲ相 低用量アスピリン潰 瘍再発抑制 長期継続 投与試験 (CCT-302 試 験の継続投与試験) TAK-438/OCT-302 [既提出資料]	CCT-302 試験 を終了した被 験者	439 例	単盲検	ボノブラザン 10mg、20mg ランソプラゾール 15mg 1 日 1 回朝食後投与	○

TAK-438ASA : アスピリン/ボノブラザンとして 100mg/10mg を含有する配合錠

NSAID : Non Steroidal Anti Inflammatory Drug (非ステロイド性抗炎症薬)

◎ : 評価資料 ○ : 既提出資料

注意 : 本剤の承認された用法及び用量は、

「通常、成人には 1 日 1 回 1 錠 (アスピリン/ボノブラザンとして 100mg/10mg) を経口投与する。」である。

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

タケキャブ錠では1日1回10mgの用法及び用量にて低用量アスピリンとの併用効能（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）を取得していることから、本剤では配合錠投与時と単剤併用投与時の薬物動態の検討を行なった。

以下にタケキャブ錠の該当効能承認時の臨床試験成績を示す。

低用量アスピリン投与時における潰瘍再発抑制 二重盲検比較試験<sup>1)</sup> [CCT-302 試験：非劣性試験]

試験の目的	低用量アスピリン (LDA) 長期投与を必要とする胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有する患者を対象としてランソプラゾールに対する非劣性を検証することによりボノプラザンフマル酸塩の有効性を確認する。										
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為割付、実薬対照、並行群間、3群比較										
試験の種類	第Ⅲ相、申請する適応症に関する比較対照試験										
対象	低用量アスピリン長期投与を必要とする胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有する患者										
主な選択基準	(1) 慢性疾患（虚血性心疾患、虚血性脳血管障害等）による血栓・塞栓形成抑制のため治療期中継続して低用量アスピリンの内服が必要な者 (2) 胃又は十二指腸の内視鏡検査により、以下の1) 又は2) を満たす者 1) 無作為化日の内視鏡検査で潰瘍痕（本試験では、再生粘膜、襲集中、壁変形等と定義する）が確認された場合 2) 無作為化日の内視鏡検査より前に実施された内視鏡検査で潰瘍（3mm以上の白苔を伴う粘膜欠損）又は潰瘍痕が確認された場合										
主な除外基準	(1) スクリーニング開始前 84 日以内に試験薬の投与を受けた者、過去に試験で又は治療行為としてボノプラザンフマル酸塩の投与を受けたことがある者 (2) 低用量アスピリンの種類や用法及び用量を変更する予定のある者 (3) 無作為化日の胃又は十二指腸の内視鏡検査で潰瘍（3mm以上の白苔を伴う粘膜欠損）又は新鮮出血が確認された者 (4) 胃酸分泌に影響を及ぼす手術（上部消化管切除、迷走神経切離術等）を受けた者又は受ける予定のある者 (5) 小腸出血、大腸出血又は原因不明の消化管出血がある者、Zollinger-Ellison 症候群、若しくは他の胃酸過剰分泌性疾患の既往、又は合併がある者										
例数	621 例（ボノプラザン 10mg：202 例、ボノプラザン 20mg：202 例、ランソプラゾール 15mg：217 例）										
投与方法・投与量及び投与期間	<ul style="list-style-type: none"> <li>被験者をボノプラザン 10mg 群、20mg 群又はランソプラゾール 15mg 群に 1：1：1 で無作為に割り付けた。</li> <li>治療期開始時からいずれの薬剤も 1 日 1 回朝食後に 24 週間経口投与した。内視鏡検査で潰瘍再発が確認された被験者は、その時点で試験を終了した。</li> </ul> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 50%;">スクリーニング期（-35～-4 日）</th> <th style="width: 50%;">治療期（24 週間）</th> </tr> <tr> <td></td> <td>ボノプラザン 10mg（202 例）</td> </tr> <tr> <td></td> <td>ボノプラザン 20mg（202 例）</td> </tr> <tr> <td></td> <td>ランソプラゾール 15mg（217 例）</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">低用量アスピリン※：電子添文に記載の用法及び用量</td> </tr> </table> <p>※いずれの投与群でも低用量アスピリンを併用した。低用量アスピリンは、遅くとも試験薬投与開始日までに投与を開始し、その1日用量は 81～324mg とした。原則として低用量アスピリンの種類、用法及び用量を変更しないこととした。</p>	スクリーニング期（-35～-4 日）	治療期（24 週間）		ボノプラザン 10mg（202 例）		ボノプラザン 20mg（202 例）		ランソプラゾール 15mg（217 例）	低用量アスピリン※：電子添文に記載の用法及び用量	
スクリーニング期（-35～-4 日）	治療期（24 週間）										
	ボノプラザン 10mg（202 例）										
	ボノプラザン 20mg（202 例）										
	ランソプラゾール 15mg（217 例）										
低用量アスピリン※：電子添文に記載の用法及び用量											
主要評価項目（検証項目）	投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発 <sup>***</sup> 率 ※※治療期の内視鏡検査において 3mm 以上の白苔を伴う粘膜欠損が発症した場合に潰瘍再発と判定した。										
副次評価項目	投与 12 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率、胃の粘膜傷害、十二指腸の粘膜傷害、投与 12 週後及び 24 週後の胃又は十二指腸の出血性病変の発症率、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発までの期間										

注意：本剤の承認された用法及び用量は、

「通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（アスピリン/ボノプラザンとして 100mg/10mg）を経口投与する。」である。

その他の評価項目	安全性：有害事象、臨床検査値、心電図、バイタルサイン、血清ガストリン値及びペプシノゲン I・II 値
解析計画	主要評価項目について、ボノプラザン 20mg 群とランソプラゾール 15mg 群に対して Farrington and Manning による非劣性検定を実施し、有意であればボノプラザン 10mg 群とランソプラゾール 15mg 群に対して Farrington and Manning による非劣性検定を実施した [許容限界値：8.7%、有意水準：2.5% (片側)]。また副次評価項目について、投与 12 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率、投与 12 週後及び 24 週後の胃又は十二指腸の出血性病変の発症率を投与群別に頻度集計した。胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発までの期間について、Kaplan-Meier 法を適用し累積再発率を投与群別に算出し、Cox 回帰分析モデルを適用しハザード比とその両側 95%信頼区間を算出した。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、

「通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（アスピリン/ボノプラザンとして 100mg/10mg）を経口投与する。」である。

### ①患者背景

項目	カテゴリ	ボノプラザン 10mg 群 (n=202)	ランソプラゾール 15mg 群 (n=217)
年齢 (歳)	平均値	68.9	68.3
	標準偏差	8.0	9.1
性別 [例数 (%)]	男性	166 (82.2)	178 (82.0)
	女性	36 (17.8)	39 (18.0)
BMI (スクリーニング期) (kg/m <sup>2</sup> )	平均値	24.40	24.48
	標準偏差	3.40	3.23
喫煙歴 [例数 (%)]	一度も喫煙経験がありません	44 (21.8)	49 (22.6)
	現在、喫煙者です	47 (23.3)	47 (21.7)
	過去に喫煙していましたが 現在は喫煙していません	111 (55.0)	121 (55.8)
飲酒状況 [例数 (%)]	毎日飲む	69 (34.2)	62 (28.6)
	週に 2、3 日程度飲む	31 (15.3)	30 (13.8)
	月に 2、3 日程度飲む	28 (13.9)	28 (12.9)
	全く飲まない	74 (36.6)	97 (44.7)
<i>H. pylori</i> 存在診断 [例数 (%)]	陰性	118 (58.4)	127 (59.6)
	陽性	84 (41.6)	86 (40.4)
CYP2C19 遺伝子型検査 [例数 (%)]	EM <sup>※1</sup>	163 (81.5)	187 (87.0)
	PM <sup>※2</sup>	37 (18.5)	28 (13.0)
低用量アスピリンの長期投与 に至る慢性疾患 [例数 (%)]	虚血性心疾患	121 (59.9)	136 (62.7)
	虚血性脳血管障害	76 (37.6)	71 (32.7)
	その他	44 (21.8)	39 (18.0)
長期投与する低用量アスピリン の投与開始時期 [例数 (%)]	治験薬投与開始日の 1 年前未満	21 (10.4)	16 (7.4)
	治験薬投与開始日の 1 年前から 3 年前未満	35 (17.3)	30 (13.8)
	治験薬投与開始日の 3 年以上前	146 (72.3)	171 (78.8)
長期投与する低用量アスピリン の用量 [例数 (%)]	81mg ≦ - ≦ 100mg	194 (96.0)	209 (96.3)
	162mg ≦ - ≦ 200mg	8 (4.0)	8 (3.7)
経口抗血栓薬併用の有無 [例数 (%)]	有	85 (42.1)	91 (41.9)
経口抗血栓薬 [例数 (%)]	クロピドグレル硫酸塩	45 (22.3)	39 (18.0)
	ワルファリンカリウム	10 (5.0)	15 (6.9)
	チクロピジン塩酸塩	8 (4.0)	17 (7.8)
	その他	30 (14.9)	32 (14.7)

※1 : extensive metabolizer ※2 : poor metabolizer

## ②有効性の結果

### i) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率（投与 24 週後）（主要評価項目：検証項目）

投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率において、ボノプラザン 10mg 群のランソプラゾール 15mg 群に対する非劣性が検証された ( $p < 0.0001$ )。

	ボノプラザン 10mg 群	ランソプラゾール 15mg 群
再発率 (%)		
点推定値 (再発例数/評価例数) [両側 95%信頼区間]	0.5 (1/197 例) [0.013, 2.796]	2.8 (6/213 例) [1.041, 6.030]
再発率 (%) の投与群間差 <sup>a)</sup> 点推定値 [両側 95%信頼区間]	-2.3 [-4.743, 0.124]	—
非劣性検定 <sup>b)</sup> p 値	<0.0001	

a) ボノプラザン 10mg 群—ランソプラゾール 15mg 群

b) vs ランソプラゾール 15mg 群、許容限界値を 8.7%とした Farrington and Manning による非劣性検定

### ii) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率（投与 12 週後）（副次評価項目）

投与 12 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率において、ボノプラザン 10mg 群とランソプラゾール 15mg 群間では有意な差はみられなかった。

	ボノプラザン 10mg 群	ランソプラゾール 15mg 群
再発率 (%)		
点推定値 (再発例数/評価例数) [両側 95%信頼区間]	0.5 (1/196 例) [0.013, 2.810]	0.9 (2/213 例) [0.114, 3.351]
再発率 (%) の投与群間差 <sup>a)</sup> 点推定値 [両側 95%信頼区間]	-0.4 [-2.064, 1.206]	—

a) ボノプラザン 10mg 群—ランソプラゾール 15mg 群

### iii) 胃又は十二指腸の出血性病変の発症率（投与 12、24 週後）（副次評価項目）

胃又は十二指腸の出血性病変の発症は、ボノプラザン 10mg 群では投与 12 週後、24 週後ともにみられず、ランソプラゾール 15mg 群では投与 12 週後 1.9% (4/209 例)、投与 24 週後 2.9% (6/209 例) にみられた。

### iv) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発までの期間（副次評価項目）

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発までの期間について、Kaplan-Meier 法を適用し、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積再発率を算出した結果、ボノプラザン 10mg 群における累積再発率は 0.5%、ランソプラゾール 15mg 群における累積再発率は 5.7%であった。

また、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発までの期間について、Cox 回帰分析モデルにより算出したボノプラザン 10mg 群のランソプラゾール 15mg 群に対するハザード比 [両側 95%信頼区間] は 0.20 [0.0243, 1.6902] であった。

### ③副作用

副作用の発現頻度及び件数は、ボノプラザン 10mg 群 10.4% (21/202 例) 24 件、ボノプラザン 20mg 群 16.3% (33/202 例) 41 件及びランソプラゾール 15mg 群 17.5% (38/217 例) 54 件であった。主な副作用<sup>\*</sup>は、便秘 [ボノプラザン 10mg 群 1.0% (2 例)、ボノプラザン 20mg 群 3.0% (6 例)、ランソプラゾール 15mg 群 2.3% (5 例)]、下痢 [ボノプラザン 10mg 群 0.5% (1 例)、ボノプラザン 20mg 群 0.5% (1 例)、ランソプラゾール 15mg 群 3.2% (7 例)]、血中鉄減少 [ボノプラザン 10mg 群 2.0% (4 例)、ボノプラザン 20mg 群 1.0% (2 例)] 及び高血圧 (ボノプラザン 20mg 群 1.0% (2 例)、ランソプラゾール 15mg 群 0.9% (2 例)] であった。

#### [重篤な副作用]

ボノプラザン 10mg 群：重篤な副作用はみられなかった。

ボノプラザン 20mg 群：腸炎、胃癌、口腔線維腫各 1 例

ランソプラゾール 15mg 群：急性膵炎、急性腎不全各 1 例

#### [投与中止に至った有害事象]

ボノプラザン 10mg 群：感音性難聴、便秘、帯状疱疹、下肢骨折、関節リウマチ、胃癌、膀胱癌、脳梗塞各 1 例

ボノプラザン 20mg 群：下痢、鼻咽頭炎各 2 例、腸炎、メレナ、四肢損傷、胃癌、食道癌各 1 例

ランソプラゾール 15mg 群：下痢 4 例、冠動脈狭窄、便秘、胃食道逆流性疾患、大腸ポリープ、急性膵炎、末梢性浮腫、胆管炎、胃腸炎、前立腺炎、薬疹各 1 例 (下痢及び末梢性浮腫は同一症例で発現)

#### [死亡に至った有害事象]

死亡例はみられなかった。

※主な副作用は、ボノプラザン 10mg 群、20mg 群及びランソプラゾール 15mg 群の発現例数の合計が 4 例以上であった副作用と定義した。

(タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月)

注意：本剤の承認された用法及び用量は、

「通常、成人には 1 日 1 回 1 錠 (アスピリン/ボノプラザンとして 100mg/10mg) を経口投与する。」である。

## 2) 安全性試験

本臨床試験には承認用量よりも高用量が使用された症例（20mg/日）が含まれているが、試験成績の副作用部分に関してのみ、安全性情報を網羅的に伝達する目的で承認外用量の20mg/日の情報も掲載している。

### 低用量アスピリン投与時における潰瘍再発抑制 長期継続投与試験<sup>2)</sup> [OCT-302 試験]

治験の目的	低用量アスピリン潰瘍再発抑制 二重盲検比較試験（先行試験：CCT-302）を潰瘍再発がなく終了した被験者を対象とし、低用量アスピリンとの長期併用投与時におけるボノプラザンフマル酸塩の安全性を検討する。													
試験デザイン	多施設共同、単盲検、実薬対照、並行群間、3群比較													
治験の種類	第Ⅲ相、申請する適応症に関する比較対照試験													
対象	潰瘍再発がなく低用量アスピリン潰瘍再発抑制 二重盲検比較試験（以下、先行試験）を終了した被験者													
主な選択基準	(1) 慢性疾患（虚血性心疾患、虚血性脳血管障害等）による血栓・塞栓形成抑制のため治療期中継続して低用量アスピリンの内服が必要な者 (2) 先行試験を終了した者													
主な除外基準	(1) 本試験の治験薬割付前 84 日以内に先行試験以外の治験薬の投与を受けた者 (2) 低用量アスピリンの種類や用法及び用量を変更する予定のある者 (3) 先行試験の胃又は十二指腸の内視鏡検査で潰瘍（3mm 以上の白苔を伴う粘膜欠損）又は内視鏡的止血術が必要な出血等、本治験への参加が不相当と判断される出血が確認された者 (4) 胃酸分泌に影響を及ぼす手術（上部消化管切除、迷走神経切離術等）を受けた者又は受ける予定のある者 (5) 小腸出血、大腸出血又は原因不明の消化管出血がある者、Zollinger-Ellison 症候群、若しくは他の胃酸過剰分泌性疾患の既往、又は合併がある者													
例数	439 例 (ボノプラザン 10mg : 152 例、ボノプラザン 20mg : 135 例、ランソプラゾール 15mg : 152 例)													
投与方法・投与量及び投与期間	<ul style="list-style-type: none"> <li>被験者を先行試験と同一の投与群（ボノプラザン 10mg 群、20mg 群又はランソプラゾール 15mg 群）のまま本治験に移行した。</li> <li>治験期間は、最短 28 週間〔先行試験の治験薬投与開始日から起算して 52 週（1 年）〕、最長 80 週間〔先行試験の治験薬投与開始日から起算して 104 週（2 年）〕とした。</li> <li>内視鏡検査で潰瘍再発が確認された被験者は、再発が確認された時点で本治験を終了した。</li> <li>いずれの投与群も 1 日 1 回朝食後に経口投与した。</li> </ul> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <th colspan="2">治療期（計 52～104 週間）</th> </tr> <tr> <th>先行試験（24 週間）</th> <th>長期継続投与試験（28～80 週間）</th> </tr> <tr> <td>ボノプラザン 10mg（202 例）</td> <td>ボノプラザン 10mg（152 例）</td> </tr> <tr> <td>ボノプラザン 20mg（202 例）</td> <td>ボノプラザン 20mg（135 例）</td> </tr> <tr> <td>ランソプラゾール 15mg（217 例）</td> <td>ランソプラゾール 15mg（152 例）</td> </tr> <tr> <td colspan="2">低用量アスピリン※：電子添文に記載の用法及び用量</td> </tr> </table> <p>※低用量アスピリンは、先行試験に引き続き継続して投与し、その 1 日用量は 81～324mg とした。原則として低用量アスピリンの種類、用法及び用量を変更しないこととした。</p>		治療期（計 52～104 週間）		先行試験（24 週間）	長期継続投与試験（28～80 週間）	ボノプラザン 10mg（202 例）	ボノプラザン 10mg（152 例）	ボノプラザン 20mg（202 例）	ボノプラザン 20mg（135 例）	ランソプラゾール 15mg（217 例）	ランソプラゾール 15mg（152 例）	低用量アスピリン※：電子添文に記載の用法及び用量	
治療期（計 52～104 週間）														
先行試験（24 週間）	長期継続投与試験（28～80 週間）													
ボノプラザン 10mg（202 例）	ボノプラザン 10mg（152 例）													
ボノプラザン 20mg（202 例）	ボノプラザン 20mg（135 例）													
ランソプラゾール 15mg（217 例）	ランソプラゾール 15mg（152 例）													
低用量アスピリン※：電子添文に記載の用法及び用量														
主要評価項目	安全性：有害事象													
副次評価項目	安全性：投与 104 週後までの臨床検査値、心電図、バイタルサイン、血清ガストリン値及びペプシノゲン I・II 値 有効性：投与 12、24、52、76 及び 104 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発 <sup>***</sup> 率 ***内視鏡検査において、3mm 以上の白苔を伴う粘膜欠損が発症した場合に潰瘍再発と判定した。													
その他の評価項目	有効性：投与 12、24、52、76 及び 104 週後における胃の粘膜傷害、十二指腸の粘膜傷害、胃又は十二指腸の出血性病変の発症率、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発までの期間													

注意：本剤の承認された用法及び用量は、

「通常、成人には 1 日 1 錠（アスピリン/ボノプラザンとして 100mg/10mg）を経口投与する。」である。

### ① 副作用（主要評価項目）

副作用の発現頻度及び件数は、ボノプラザン 10mg 群 16.3%（33/202 例）45 件、ボノプラザン 20mg 群 19.3%（39/202 例）55 件及びランソプラゾール 15mg 群 24.4%（53/217 例）73 件であった。主な副作用<sup>\*</sup>は、便秘 [ボノプラザン 10mg 群 1.0%（2 例）、ボノプラザン 20mg 群 3.0%（6 例）、ランソプラゾール 15mg 群 2.8%（6 例）]、下痢 [ボノプラザン 10mg 群 1.0%（2 例）、ボノプラザン 20mg 群 0.5%（1 例）、ランソプラゾール 15mg 群 4.6%（10 例）]、血中鉄減少 [ボノプラザン 10mg 群 2.0%（4 例）、ボノプラザン 20mg 群 1.5%（3 例）] 及び高血圧 [ボノプラザン 10mg 群 0.5%（1 例）、ボノプラザン 20mg 群 1.0%（2 例）、ランソプラゾール 15mg 群 0.9%（2 例）] であった。

#### [重篤な副作用]

ボノプラザン 10mg 群：急性膵炎、大腸ポリープ、胆石症、血栓性脳梗塞、糖尿病性腎症各 1 例（急性膵炎及び糖尿病性腎症は同一症例で発現）

ボノプラザン 20mg 群：胃癌 2 例、腸炎、口腔線維腫各 1 例

ランソプラゾール 15mg 群：急性膵炎、子宮頸部腺癌、急性腎不全各 1 例

#### [投与中止に至った有害事象]

ボノプラザン 10mg 群：関節リウマチ、胃癌各 2 例、心不全、感音性難聴、便秘、急性膵炎、消化不良、胆管炎、胆石症、帯状疱疹、下肢骨折、肝機能検査異常、膀胱癌、脳梗塞、痙攣、血栓性脳梗塞、糖尿病性腎症各 1 例（急性膵炎、痙攣及び糖尿病性腎症、並びに胆管炎及び肝機能検査異常はそれぞれ同一症例で発現）

ボノプラザン 20mg 群：下痢、鼻咽頭炎各 2 例、急性心不全、回転性めまい、腸炎、メレナ、四肢損傷、脊椎圧迫骨折、肝機能検査異常、糖尿病、胃癌、食道癌及び肋間神経痛各 1 例

ランソプラゾール 15mg 群：下痢 4 例、冠動脈狭窄、心筋梗塞、便秘、急性膵炎、胃食道逆流性疾患、大腸ポリープ、末梢性浮腫、胆管炎、胃腸炎、子宮頸部腺癌、小細胞肺癌、頸動脈狭窄、被殻出血、良性前立腺肥大症、前立腺炎、薬疹、大動脈解離各 1 例（下痢及び末梢性浮腫は同一症例で発現）

#### [死亡に至った有害事象]

ボノプラザン 10mg 群：心不全 1 例、なお治験薬との因果関係はないと判断された。

※主な副作用は、ボノプラザン 10mg 群、20mg 群及びランソプラゾール 15mg 群の発現例数の合計が 5 例以上であった副作用と定義した。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、

「通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（アスピリン/ボノプラザンとして 100mg/10mg）を経口投与する。」である。

② 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率（副次評価項目）

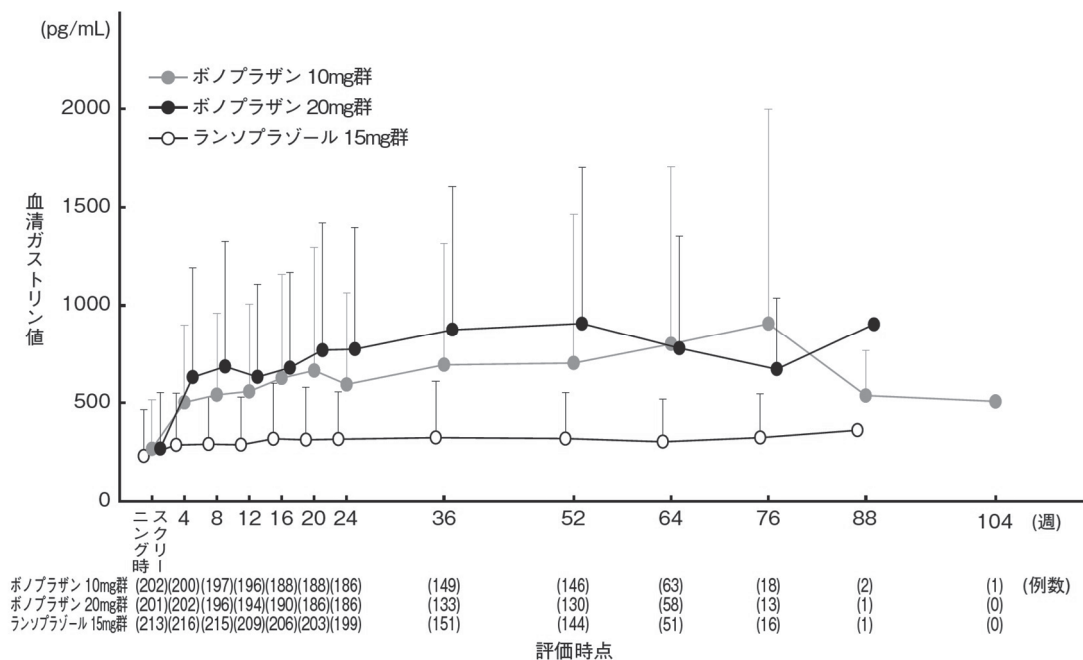
投与 12、24、52、76 及び 104 週後の再発率は、以下のとおりであった。

評価時点		ボノプラザン 10mg 群	ランソプラゾール 15mg 群
投与 12 週後	再発率 (%) 点推定値(再発例数/評価対象例数) [両側 95%信頼区間]	0.5 (1/196 例) [0.013, 2.810]	0.9 (2/213 例) [0.114, 3.351]
	再発率 (%) の投与群間差 <sup>a)</sup> 点推定値 [両側 95%信頼区間]	-0.4 [-2.064, 1.206]	—
投与 24 週後	再発率 (%) 点推定値(再発例数/評価対象例数) [両側 95%信頼区間]	0.5 (1/197 例) [0.013, 2.796]	2.8 (6/213 例) [1.041, 6.030]
	再発率 (%) の投与群間差 <sup>a)</sup> 点推定値 [両側 95%信頼区間]	-2.3 [-4.743, 0.124]	—
投与 52 週後	再発率 (%) 点推定値(再発例数/評価対象例数) [両側 95%信頼区間]	0.5 (1/197 例) [0.013, 2.796]	2.8 (6/213 例) [1.041, 6.030]
	再発率 (%) の投与群間差 <sup>a)</sup> 点推定値 [両側 95%信頼区間]	-2.3 [-4.743, 0.124]	—
投与 76 週後	再発率 (%) 点推定値(再発例数/評価対象例数) [両側 95%信頼区間]	0.5 (1/197 例) [0.013, 2.796]	3.3 (7/213 例) [1.331, 6.654]
	再発率 (%) の投与群間差 <sup>a)</sup> 点推定値 [両側 95%信頼区間]	-2.8 [-5.371, -0.187]	—
投与 104 週後	再発率 (%) 点推定値(再発例数/評価対象例数) [両側 95%信頼区間]	0.5 (1/197 例) [0.013, 2.796]	3.3 (7/213 例) [1.331, 6.654]
	再発率 (%) の投与群間差 <sup>a)</sup> 点推定値 [両側 95%信頼区間]	-2.8 [-5.371, -0.187]	—

a) ボノプラザン 10mg 群－ランソプラゾール 15mg 群

③ 低用量アスピリン併用投与時の血清ガストリン値推移（副次評価項目）

ボノプラザンを1日1回10mg又は20mgを経口投与した場合、血清ガストリン値はランソプラゾール群に比べてボノプラザン群で持続的に高値を示した。血清ガストリン値の推移図は以下のとおりであった。



平均値±標準偏差

(タケキャブ錠承認時資料：2014年12月)

注意：本剤の承認された用法及び用量は、

「通常、成人には1日1回1錠（アスピリン/ボノプラザンとして100mg/10mg）を経口投与する。」である。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

臨床成績

1) 血清ガストリンに及ぼす影響

投与終了後に血清ガストリン値の回復を確認した胃潰瘍、十二指腸潰瘍患者を対象とした臨床試験では、速やかな回復が認められた（投与終了後2～8週間）。<sup>2～5)</sup>

2) 内分泌細胞密度に及ぼす影響

逆流性食道炎の維持療法としてボノプラザンを1日1回10mg又は20mgを52週間経口投与した場合、胃粘膜の内分泌細胞密度に明らかな増加傾向は認められなかった。<sup>6)</sup>

（タケキャブ錠承認時資料：2014年12月）

注意：本剤の承認された効能又は効果は、

「下記疾患又は術後における血栓・塞栓形成の抑制（胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往がある患者に限る）

・狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症）、心筋梗塞、虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA）、脳梗塞）

・冠動脈バイパス術（CABG）あるいは経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行後」である。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、

「通常、成人には1日1回1錠（アスピリン/ボノプラザンとして100mg/10mg）を経口投与する。」である。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アスピリン

塩酸チクロピジン、シロスタゾール、ジピリダモール

ボノプラザンフマル酸塩

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

Revaprazan、Pantoprazole sodium、Ilaprazole、Tegoprazan（いずれも国内未承認）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

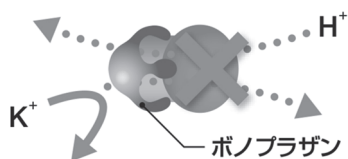
#### (1) 作用部位・作用機序

アスピリン<sup>7)</sup>

アスピリンは低用量で血小板シクロオキシゲナーゼ-1 (COX-1) 活性を阻害することから、トロンボキサン A<sub>2</sub> の生成を抑制し血小板凝集能抑制作用を示す。このアスピリンの血小板 COX-1 に対する作用は不可逆的で血小板の寿命である 7~10 日間持続することから、アスピリンを反復投与すると血小板機能は累積的に抑えられ、血栓・塞栓形成の抑制作用を示す。

ボノプラザンフマル酸塩<sup>8)</sup>

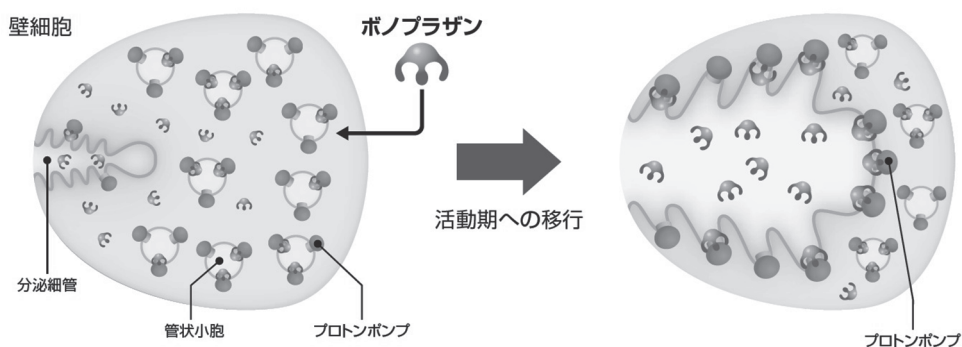
#### ■胃酸分泌抑制の作用機序



ボノプラザンは酸による活性化を必要とせず、カリウムイオンに競合的な様式でプロトンポンプを阻害し、胃酸分泌を抑制する。

#### 休止期

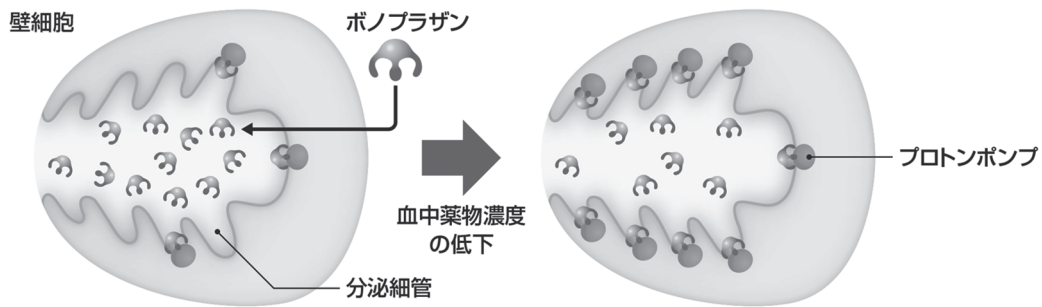
ボノプラザンは酸による活性化を必要としないため、休止期の壁細胞における管状小胞中のプロトンポンプ（酸を分泌していない状態）にも結合することができ、また酸に安定であることから壁細胞が活動期に入った際にも引き続きプロトンポンプを阻害し続けることができると考えられる。



監修：自治医科大学名誉教授 菅野 健太郎 先生

## 活動期

ボノプラザンは塩基性の性質を持ち、また酸性環境下でも安定なため、分泌細管に高濃度に集積し、長時間残存する。この性質により、血中薬物濃度の低下後に、新たに分泌細管の膜上へ移動してきたプロトンポンプも阻害することができると考えられる。



監修：自治医科大学名誉教授 菅野 健太郎 先生

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

アスピリン

該当資料なし

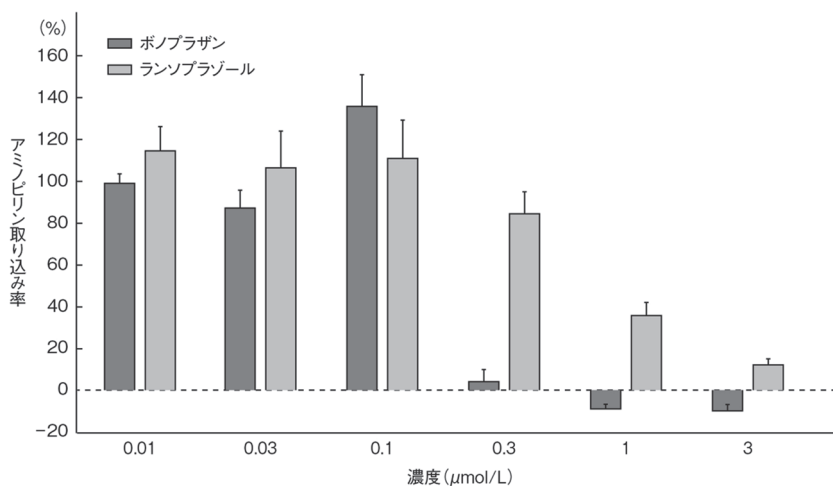
ボノプラザンフマル酸塩

### (1) 胃酸分泌抑制の作用機序

#### 1) ウサギ単離胃底腺における酸生成抑制作用 (*in vitro*)

ボノプラザンはウサギ単離胃底腺におけるフォルスコリン刺激酸生成に対して抑制作用を示した (IC<sub>50</sub> 値は 0.30 μmol/L、95%信頼区間は算出不可)。

#### ■ウサギ単離胃底腺におけるフォルスコリン刺激酸生成に対する作用



平均値±標準誤差 [n=4、対照群のアミノピリン取り込み率に対する百分率 (%)]

#### 【試験方法】

麻酔ウサギの腹部大動脈灌流後に胃摘出して得た単離胃底腺浮遊液を、ボノプラザンフマル酸塩、ランソプラゾールあるいは溶媒に加え、反応液に [<sup>14</sup>C] アミノピリン及び酸生成刺激剤としてフォルスコリンを加えて、上清の放射活性 (dpm) 及び沈渣の放射活性 (dpm) を測定した。単離胃底腺へのアミノピリン取り込み率を計算し、各群の酸生成の指標として用いた。

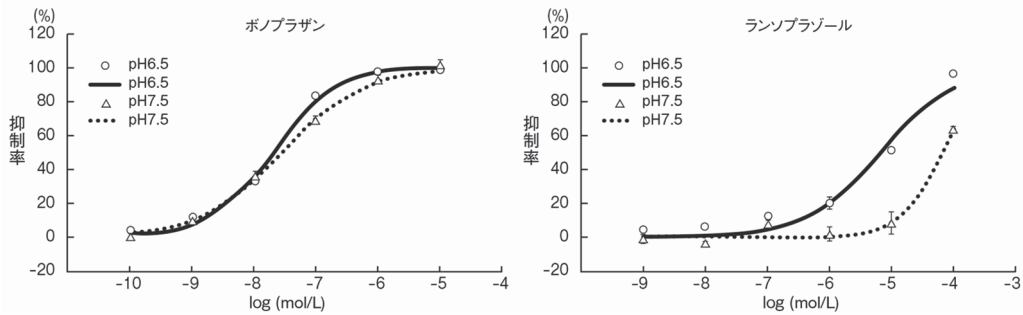
(タケキャブ錠承認時資料：2014年12月)

## 2) ブタ胃粘膜 $H^+, K^+$ -ATPase 阻害作用

### ① ブタ胃粘膜ミクロソームにおける $H^+, K^+$ -ATPase 阻害活性 (*in vitro*)

ボノプラザンの  $H^+, K^+$ -ATPase 阻害作用はランソプラゾールに比べ強力であり、ランソプラゾールは pH により活性が変化するのに対し、ボノプラザンは pH 環境による影響をほぼ受けなかった。

#### ■ ブタ胃粘膜ミクロソームにおける $H^+, K^+$ -ATPase 活性に対する作用



平均値±標準誤差 (n=3)

#### 【試験方法】

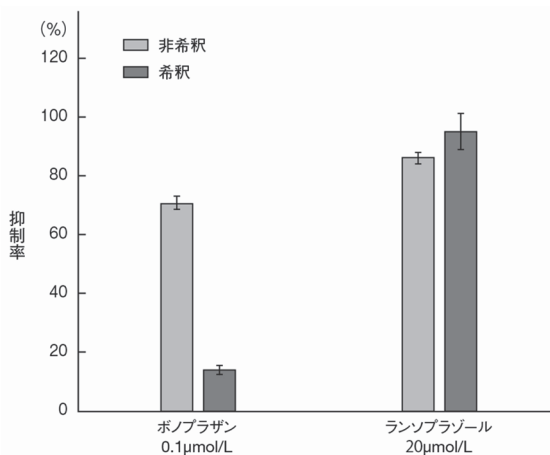
KCl (添加あるいは非添加)、MgCl<sub>2</sub>、バリノマイシン及びブタ胃粘膜ミクロソーム画分を含む酵素溶液にボノプラザンフマル酸塩又はランソプラゾールを添加し、ATP 溶液と反応させた。ATP 活性は ATP 分解により生じる無機リン酸量を測定して求めた。 $H^+, K^+$ -ATPase 活性はカリウムイオン存在下での活性から非存在下の活性を差し引いて求めた。

(タケキャブ錠承認時資料：2014年12月)

### ② $H^+, K^+$ -ATPase 阻害様式の検討 (*in vitro*)

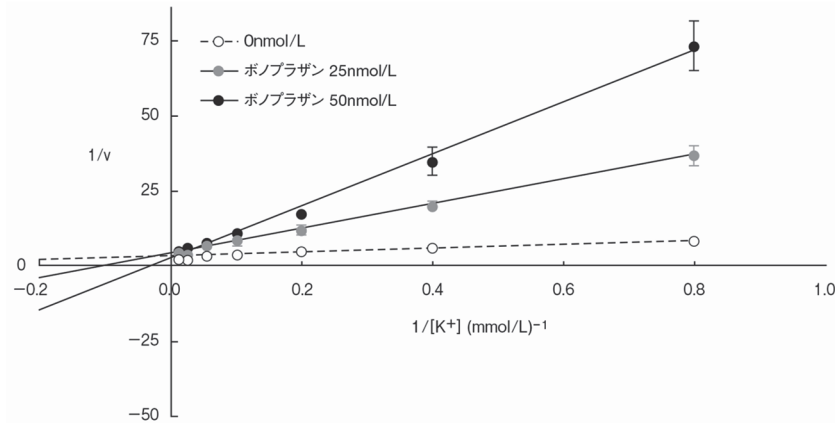
ボノプラザンは可逆的かつカリウムイオン競合的な様式で  $H^+, K^+$ -ATPase 活性を阻害したことから、 $H^+, K^+$ -ATPase と非可逆的な結合を形成するランソプラゾールとは阻害様式が異なると考えられた。

#### ■ ブタ胃粘膜ミクロソームにおける $H^+, K^+$ -ATPase 活性に対する可逆的あるいは非可逆的阻害作用



平均値±標準誤差 (n=5、K<sup>+</sup>により刺激される ATPase 活性に対する抑制率)

## ■ブタ胃粘膜マイクロソームにおけるH<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase 活性に対するカリウムイオン競合的阻害作用



阻害作用の Lineweaver-Burk プロットによる解析 (平均値±標準誤差、n=3)

### 【試験方法】

- H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase 阻害作用の可逆性について以下の方法で検討した。ボノプラザンフマル酸塩又はランソプラゾールを塩酸液中で処理した後、ブタ胃粘膜マイクロソーム画分に MgCl<sub>2</sub> 及びバリノマイシン存在下で、ATP 分解により生じる無機リン酸量を測定して求めた。H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase 活性はカリウムイオン存在下での活性から非存在下の活性を差し引いて求めた。可逆性の確認のため、酸素-化合物混合液を 45 倍希釈して、反応を開始し、抑制作用が減弱するかを調べた。
- H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase 阻害作用がカリウムイオン競合的か否かについて以下の方法で検討した。MgCl<sub>2</sub> 及びバリノマイシン存在下のブタ胃マイクロソーム画分に、各濃度の KCl を含有する反応液にボノプラザンフマル酸塩を添加し、H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase 活性を上記の方法で測定した。

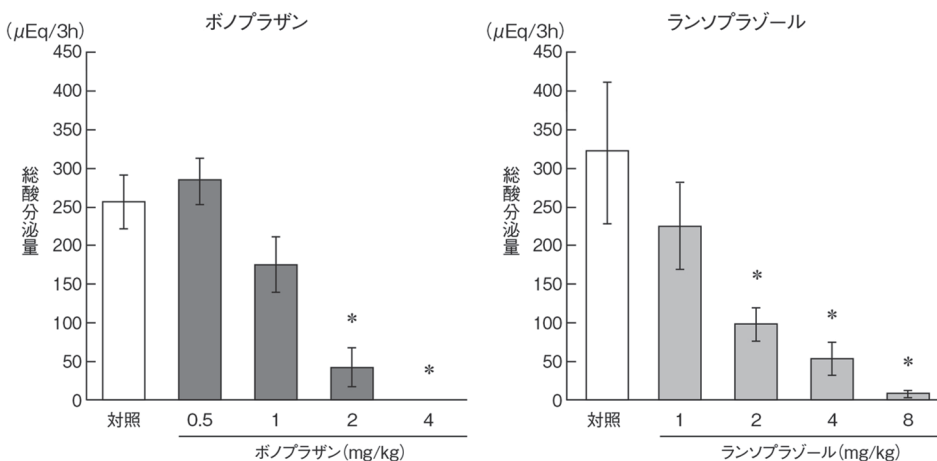
(タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月)

## (2) 胃酸分泌抑制作用

### 1) ラットにおける基礎酸分泌に対する作用

ボノプラザンはラットにおける基礎酸分泌を抑制し、ID<sub>50</sub> 値 [両側 95%信頼区間] は 1.26 [0.98, 1.87] mg/kg であった。

### ■ラットにおける基礎酸分泌に対する作用



平均値±標準誤差 (n=6-8) \* : p ≤ 0.025 (vs 対照群、片側 Shirley-Williams 検定)

### 【試験方法】

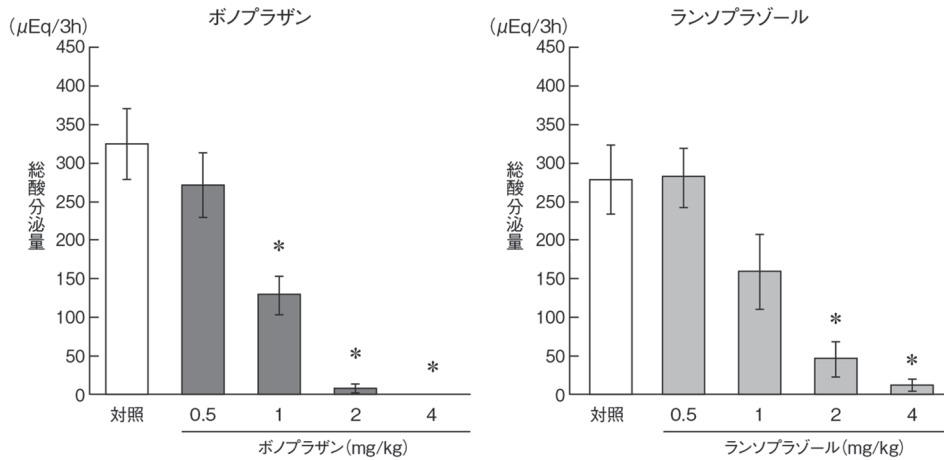
絶食下のラットにボノプラザンフマル酸塩又はランソプラゾールを単回経口投与した 1 時間後に幽門輪を結紮し、その 3 時間後に胃を摘出した。胃液量及び酸度を測定し、その積を酸分泌量とした。

(タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月)

## 2) 麻酔ラットにおけるヒスタミン刺激酸分泌に対する作用

ボノプラザンはラットにおけるヒスタミン刺激酸分泌を抑制し、ID<sub>50</sub> 値 [両側 95%信頼区間] は 0.86 [0.69, 1.05] mg/kg であった。

### ■麻酔ラットのヒスタミン刺激酸分泌に対する作用



平均値±標準誤差 (n=7, 8) \* : p ≤ 0.025 (vs 対照群、片側 Shirley-Williams 検定)

#### 【試験方法】

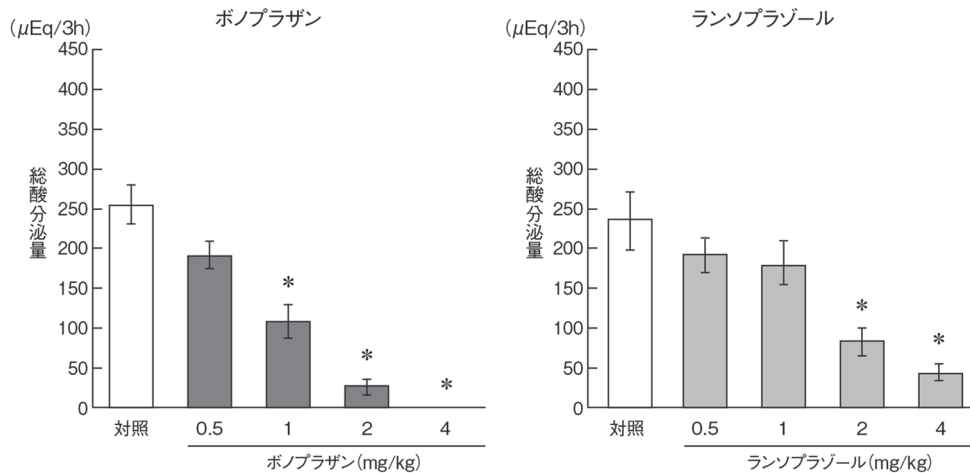
絶食下のラットにボノプラザンフマル酸塩又はランソプラゾールを単回経口投与した 1 時間後に幽門輪を結紮し、ヒスタミン 30mg/kg を皮下投与した。その 3 時間後、胃を摘出して胃液量及び酸度を測定し、その積を酸分泌量とした。

(タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月)

## 3) 麻酔ラットにおける 2-デオキシ-D-グルコース刺激酸分泌に対する作用

ボノプラザンはラットにおける 2-デオキシ-D-グルコース刺激酸分泌を抑制し、ID<sub>50</sub> 値 [両側 95%信頼区間] は 0.83 [0.70, 0.98] mg/kg であった。

### ■麻酔ラットの 2-デオキシ-D-グルコース刺激酸分泌に対する作用



平均値±標準誤差 (n=7, 8) \* : p ≤ 0.025 (vs 対照群、片側 Shirley-Williams 検定)

#### 【試験方法】

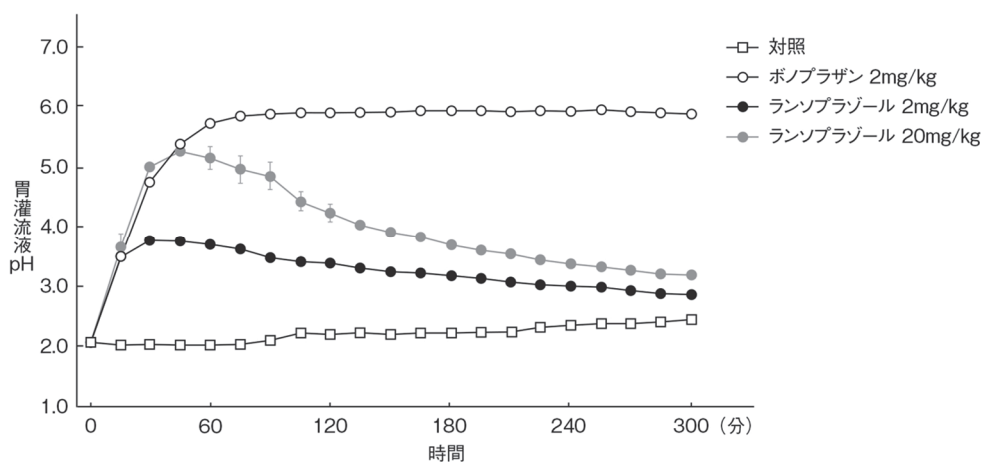
絶食下のラットにボノプラザンフマル酸塩又はランソプラゾールを単回経口投与した 1 時間後に幽門輪を結紮し、2-デオキシ-D-グルコース 200mg/kg を皮下投与した。その 3 時間後にラットの胃を摘出して胃液量及び酸度を測定し、その積を酸分泌量とした。

(タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月)

#### 4) 麻酔ラットにおけるヒスタミン刺激下の胃灌流液 pH に対する作用

麻酔ラットにおけるヒスタミン刺激下の胃灌流液 pH に対する作用について、検討した結果は以下のとおりであった。

##### ■ラットにおけるヒスタミン刺激下における胃灌流液 pH に対する作用



平均値±標準誤差 (n=5)

##### 【試験方法】

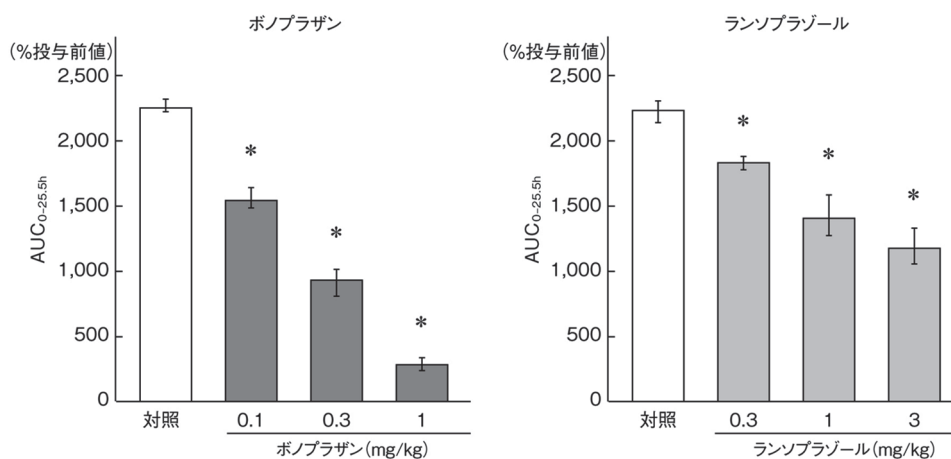
絶食下のラットにヒスタミンを 8mg/kg/h で静脈内持続投与し胃灌流液の pH が 2 付近で安定した後、ボノプラザンフマル酸塩又はランソプラゾールを単回静脈内投与し、5 時間後までの胃灌流液の pH を連続的に測定した。

(タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月)

#### 5) ハイデンハイン・ポーチ犬におけるヒスタミン刺激酸分泌に対する作用

ボノプラザンはハイデンハイン・ポーチ犬におけるヒスタミン刺激酸分泌について検討した結果は以下のとおりであった。

##### ■ハイデンハイン・ポーチ犬における時間-酸分泌曲線下の面積 (AUC) に対する作用



平均値±標準誤差 (n=5、各薬物投与の 0 から 25.5 時間後までの AUC)

\* : p ≤ 0.05 (vs 対照群、対比テストを用いた閉手順による高用量からの逐次比較)

##### 【試験方法】

絶食下のハイデンハイン・ポーチを有するビーグル犬にボノプラザンフマル酸塩又はランソプラゾールを単回経口投与した後にヒスタミン 30μg/kg を皮下投与した。胃液量及び酸度の積を酸分泌量とし、薬物投与時から 25.5 時間後までの酸分泌-時間曲線下の面積 (AUC<sub>0-25.5h</sub>) を算出し、薬剤による酸分泌抑制作用を評価した。

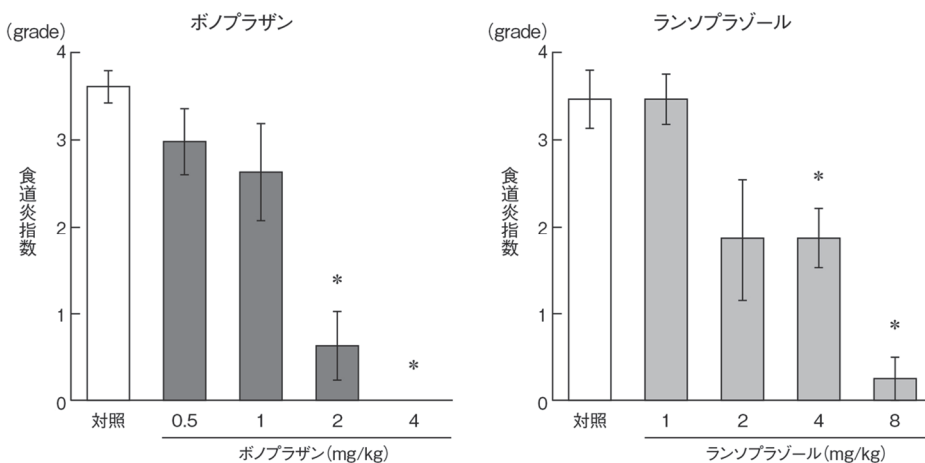
(タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月)

### (3) 上部消化管損傷形成抑制作用

#### 1) ラットにおける逆流性食道炎に対する作用

ボノプラザンはラットにおける実験的逆流性食道炎を抑制し、ID<sub>50</sub> 値 [両側 95%信頼区間] は 1.27 [0.90, 1.85] mg/kg であった。

#### ■ラットの実験的逆流性食道炎に対する作用



平均値±標準誤差 (n=7, 8) \* : p ≤ 0.025 (vs 対照群、片側 Shirley-Williams 検定)

#### 【試験方法】

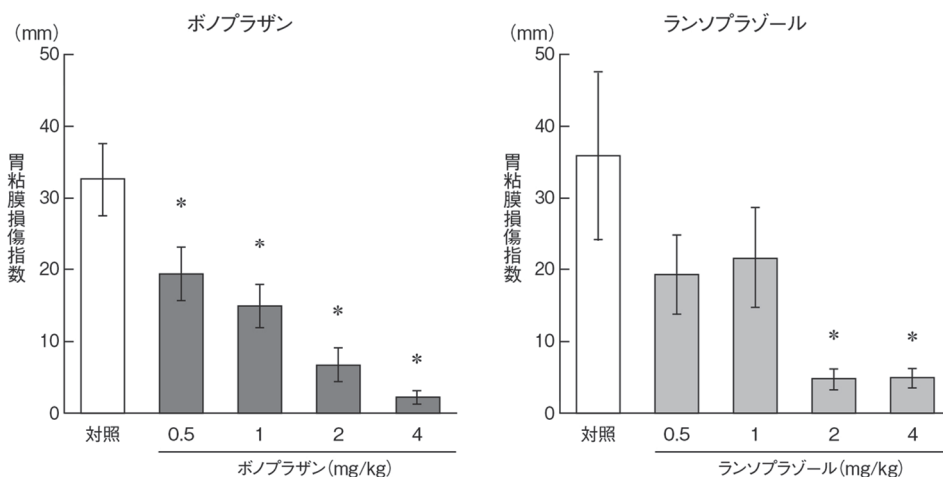
絶食下のラットにボノプラザンフマル酸塩又はランソプラゾールを単回経口投与した 1 時間後に、幽門輪及び前胃と胃体部の境界部を結紮した。その 5 時間後にラットの食道部の損傷を調べ、肉眼的に 5 段階 (0: 0%、1: 1-25%、2: 26-50%、3: 51-75%、4: >75%あるいは穿孔) に損傷の程度を分類した。

(タケキャブ錠承認時資料: 2014 年 12 月)

#### 2) ラットにおけるアスピリン誘発胃粘膜損傷に対する作用

ボノプラザンはラットにおけるアスピリン誘発胃粘膜損傷を抑制し、ID<sub>50</sub> 値 [両側 95%信頼区間] は 0.73 [0.43, 1.01] mg/kg であった。

#### ■ラットにおけるアスピリン誘発胃粘膜損傷に対する作用



平均値±標準誤差 (n=8) \* : p ≤ 0.025 (vs 対照群、片側 Shirley-Williams 検定)

#### 【試験方法】

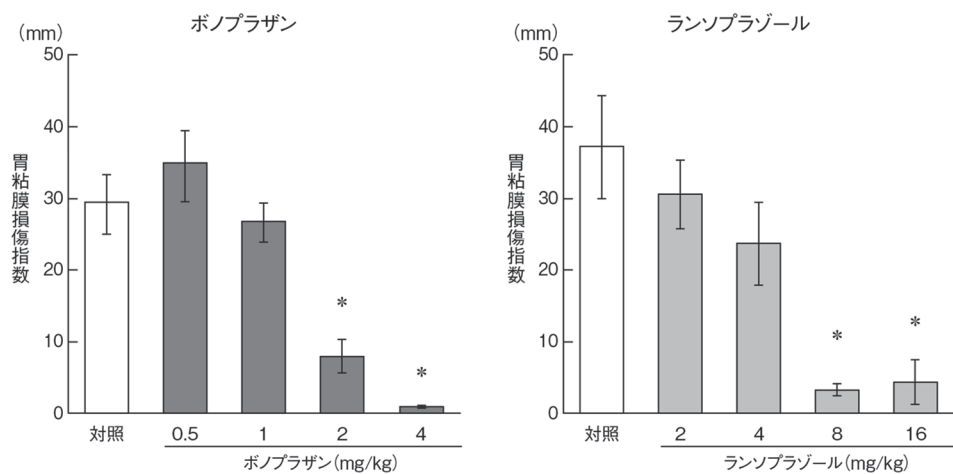
絶食下のラットにボノプラザンフマル酸塩又はランソプラゾールを経口投与した 1 時間後にアスピリン 200mg/kg を経口投与した。その 3.5 時間後に胃を摘出し実体顕微鏡下に粘膜損傷を計測し、粘膜損傷長を胃粘膜損傷指数とした。

(タケキャブ錠承認時資料: 2014 年 12 月)

### 3) ラットにおけるインドメタシン誘発胃粘膜損傷に対する作用

ボノプラザンはラットにおけるインドメタシン誘発胃粘膜損傷を抑制し、ID<sub>50</sub> 値 [両側 95% 信頼区間] は 1.65 [0.00, 2.04] mg/kg であった。

#### ■ラットにおけるインドメタシン誘発胃粘膜損傷に対する作用



平均値 ± 標準誤差 (n=7, 8) \* :  $p \leq 0.025$  (vs 対照群、片側 Shirley-Williams 検定)

#### 【試験方法】

絶食下のラットにボノプラザンフマル酸塩又はランソプラゾールを単回経口投与した 1 時間後にインドメタシン 30mg/kg を経口投与した。その 3.5 時間後に胃を摘出し粘膜損傷を計測し、粘膜損傷長を胃粘膜損傷指数とした。

(タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月)

(3) 作用発現時間・持続時間

アスピリン

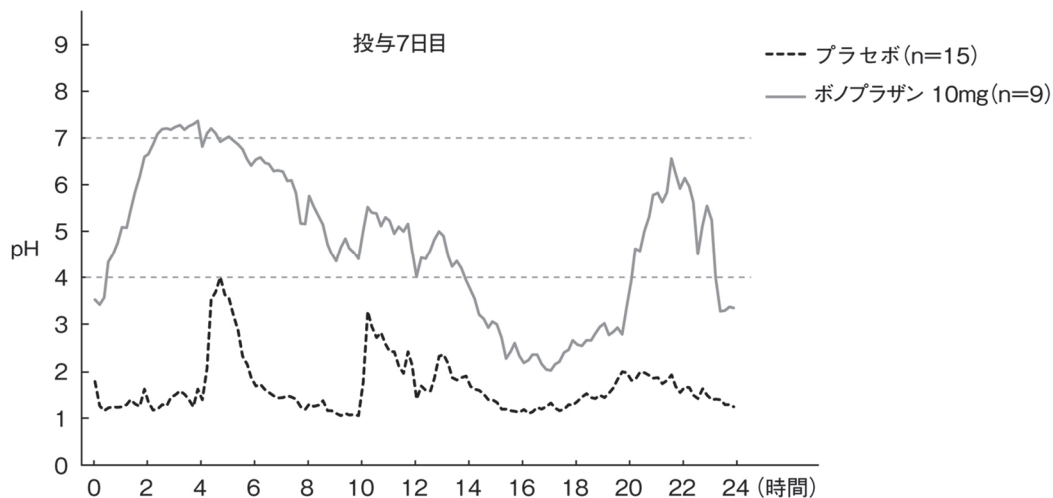
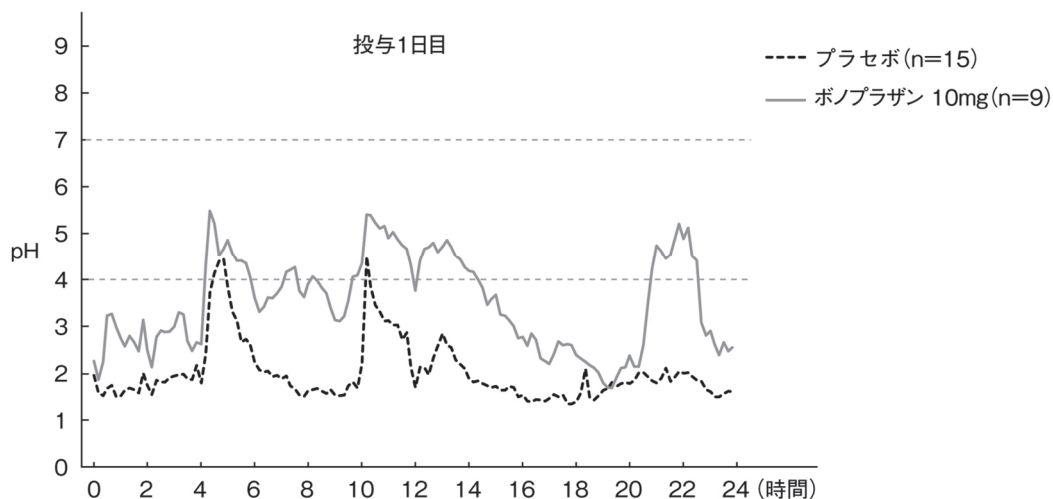
該当資料なし

ボノプラザンフマル酸塩

■24 時間胃内 pH モニタリング<sup>9)</sup>

健康成人男子 (60 例) を対象にボノプラザン 10mg 又はプラセボを朝食絶食下に 1 日 1 回 7 日間 反復経口投与し、24 時間胃内 pH をモニタリングした結果は以下のとおりであった。

■24 時間胃内 pH モニタリング



■24 時間の pH HTR

投与日	投与群	ボノプラザン 10mg		
		pH3	pH4	pH5
1 日目		50.06 ± 24.147	38.39 ± 22.340	25.10 ± 19.010
7 日目		73.01 ± 7.859	63.33 ± 8.722	52.63 ± 10.723

(タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月)

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

アスピリン

該当資料なし

ボノプラザンフマル酸塩

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与

アスピリン

健康成人男性 233 例にアスピリン/ボノプラザンとして 100mg/10mg (配合錠投与) 又はアスピリン腸溶錠 100mg 及びボノプラザン錠 10mg (併用投与) をクロスオーバー法により朝食絶食下に 1 日 1 回投与したときのアスピリンの薬物動態学的パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりである。<sup>10)</sup>

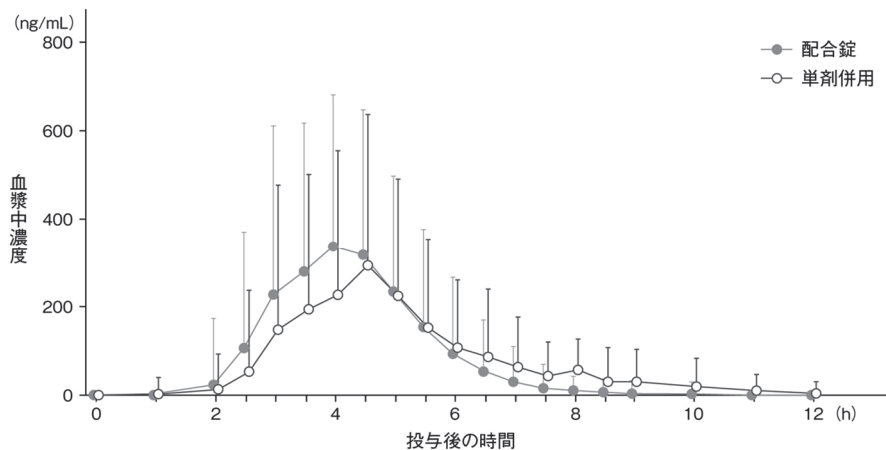
#### ■朝食絶食下投与時のアスピリンの薬物動態学的パラメータ

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>*</sup> (h)	AUC <sub>(last)</sub> (ng・h/mL)	T <sub>1/2z</sub> (h)
配合錠 (n=233)	786.1±349.18	4.000 (2.00, 11.0)	975.7±327.58	0.4151±0.12045 <sup>a)</sup>
単剤併用 (n=233)	677.8±404.26	4.500 (1.00, 12.0)	899.8±323.46	0.4894±0.98199 <sup>b)</sup>

※中央値 (最小値, 最大値)

平均値±標準偏差

#### ■朝食絶食下投与時のアスピリンの血漿中濃度



n=233、平均値±標準偏差

## ボノプラザンフマル酸塩

健康成人男性 23 例にアスピリン/ボノプラザンとして 100mg/10mg（配合錠投与）又はアスピリン腸溶錠 100mg 及びボノプラザン錠 10mg（併用投与）をクロスオーバー法により朝食絶食下に 1 日 1 回投与したときのボノプラザンの薬物動態学的パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりである。<sup>10)</sup>

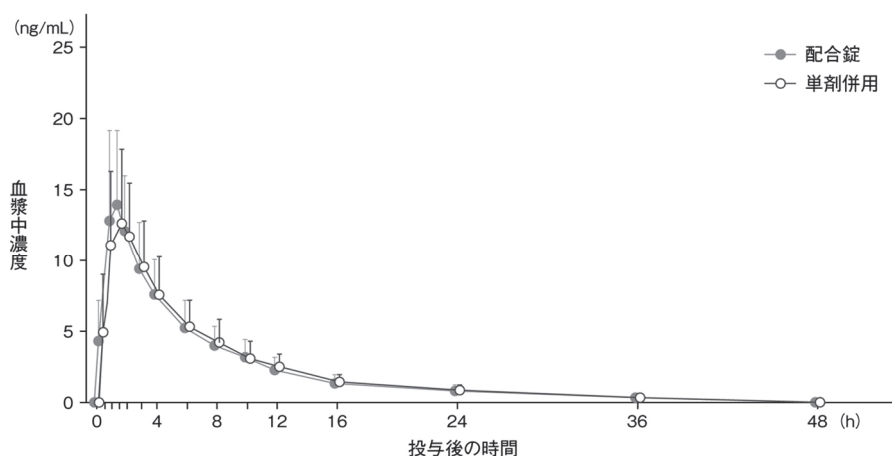
### ■朝食絶食下投与時のボノプラザンの薬物動態学的パラメータ

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>※</sup> (h)	AUC <sub>(last)</sub> (ng・h/mL)	T <sub>1/2z</sub> (h)
配合錠 (n=23)	14.77±5.0945	1.500 (1.00, 3.00)	97.36±32.128	8.172±0.81625
単剤併用 (n=23)	14.09±5.0778	1.500 (1.00, 3.00)	96.41±31.431	8.047±1.1520

※中央値（最小値，最大値）

平均値±標準偏差

### ■朝食絶食下投与時のボノプラザンの血漿中濃度



n=23、平均値+標準偏差

## 2) 生物学的同等性<sup>10)</sup>

日本人の健康成人男性 240 例を対象に、アスピリン/ボノプラザンとして 100mg/10mg 配合錠単回投与時とボノプラザンフマル酸塩錠 10mg 及びアスピリン腸溶錠 100mg 併用単回投与時の血漿中アスピリン未変化体濃度を測定し、両製剤間での生物学的同等性 (BE) をクロスオーバー法により検討した。

自然対数変換したボノプラザンの AUC<sub>(last)</sub> 及び C<sub>max</sub> の投与製剤間の差（本配合錠投与－単剤併用投与）の点推定値（両側 90%信頼区間）は ln (1.006) ([ln (0.967), ln (1.047)]) 及び ln (1.052) ([ln (0.992), ln (1.116)]) であり、両側 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の判定基準である ln (0.80) ～ln (1.25) の範囲内であった。

自然対数変換したアスピリン未変化体の AUC<sub>(last)</sub> 及び C<sub>max</sub> の投与製剤間の差（本配合錠投与－単剤併用投与）の点推定値（両側 90%信頼区間）は ln (1.095) ([ln(1.041), ln (1.153)]) 及び ln (1.258) ([ln(1.164), ln (1.359)]) であり、AUC<sub>(last)</sub> の両側 90%信頼区間は生物学的同等性の判定基準である ln (0.80) ～ln (1.25) の範囲内であったが、C<sub>max</sub> の両側 90%信頼区間はその範囲外であり、C<sub>max</sub> は単剤併用投与と比較して配合錠投与で高くなる傾向がみられた。また、自然対数変換したアスピリン未変化体の C<sub>max</sub> の投与製剤間の差（配合錠投与－単剤併用投与）の点推定値も ln (0.90) ～ln (1.11) の範囲外であった。

### (3) 中毒域

アスピリン

該当資料なし

ボノプラザンフマル酸塩

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響

健康成人男性 12 例にアスピリン/ボノプラザン配合錠として 100mg/10mg を朝食開始 30 分後に投与したとき、朝食絶食下投与と比較してアスピリンの  $C_{max}$  は 1.5 倍に増加、AUC は 1.2 倍に増加、ボノプラザンの  $C_{max}$  は 1.4 倍に増加、AUC は 1.2 倍に増加した。<sup>10)</sup>

#### ■アスピリン及びボノプラザンの薬物動態学的パラメータに及ぼす食事の影響

	アスピリン		ボノプラザン	
	絶食下投与	食後投与	絶食下投与	食後投与
AUC <sub>(0-inf)</sub> (ng・h/mL)	871.0±296.13	1028±221.75	85.76±16.890	106.0±19.470
AUC <sub>24</sub> (ng・h/mL)	869.8±295.55	1028±222.08	—	—
AUC <sub>48</sub> (ng・h/mL)	—	—	84.33±16.467	104.5±18.851
AUC <sub>(last)</sub> (ng・h/mL)	869.6±295.68	1027±222.45	83.74±16.775	19.09±5.4137
$C_{max}$ (ng/mL)	697.7±286.18	1019±415.75	12.96±2.5465	104.0±19.138
$T_{max}^{*}$ (h)	4.500 (2.00, 6.00)	4.000 (2.50, 7.00)	1.500 (1.00, 2.00)	1.500 (1.00, 3.00)

※中央値 (最小値, 最大値)

平均値±標準偏差

#### 2) 薬物間相互作用

##### ①ボノプラザン、クラリスロマイシン併用時の薬物動態

外国健康成人男性を対象に 1 日目及び 8 日目にボノプラザンとして 40mg を朝食 30 分後に単回投与し、3~9 日目にクラリスロマイシンとして 500mg (力価) を 1 日 2 回、朝夕食 30 分前に反復投与した試験の結果、ボノプラザンの AUC<sub>(0-inf)</sub> 及び  $C_{max}$  は、単独投与時と比較してクラリスロマイシンとの併用投与時に 1.6 倍及び 1.4 倍増加した。<sup>11)</sup> (「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

(タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月)

注意：本剤の承認された用法及び用量は、

「通常、成人には 1 日 1 回 1 錠 (アスピリン/ボノプラザンとして 100mg/10mg) を経口投与する。」である。

##### ②ボノプラザン、低用量アスピリン併用時の薬物動態

健康成人男性を対象にボノプラザン 40mg、アスピリン 100mg を併用投与した試験の結果、ボノプラザンの薬物動態に及ぼす低用量アスピリンの影響、及び低用量アスピリンの薬物動態に及ぼすボノプラザンの影響について、いずれも明らかな影響は見られなかった。<sup>12)</sup>

(タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月)

注意：本剤の承認された用法及び用量は、

「通常、成人には 1 日 1 回 1 錠 (アスピリン/ボノプラザンとして 100mg/10mg) を経口投与する。」である。

##### ③ボノプラザン、ミダゾラム併用時の薬物動態

外国健康成人 20 例を対象に 1 日目及び 9 日目にミダゾラム 2mg を単回経口投与し、2~10 日目にボノプラザンとして 20mg を 1 日 2 回反復経口投与した試験の結果、ミダゾラムの AUC<sub>(0-inf)</sub> 及び  $C_{max}$  は、単独投与時と比較してボノプラザンとの併用時にいずれも 1.9 倍増加した<sup>13)</sup>。(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

注意：本剤の承認された用法及び用量は、

「通常、成人には 1 日 1 回 1 錠 (アスピリン/ボノプラザンとして 100mg/10mg) を経口投与する。」である。

④生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション（リファンピシン、エファビレンツ）<sup>14)</sup>  
 ボノプラザンとして 10、20、40mg を単回投与又は 10mg を 1 日 1 回、20mg を 1 日 1 回若しくは 2 回、7 日間反復経口投与し、リファンピシン 600mg を 1 日 1 回併用投与したときで、ボノプラザンの AUC<sub>tau</sub> は 78～81%低下、C<sub>max</sub> は 71%又は 72%低下することが推定された。

ボノプラザンとして 10、20、40mg を単回投与又は 10mg を 1 日 1 回、20mg を 1 日 1 回若しくは 2 回、7 日間反復経口投与し、エファビレンツ 600mg を 1 日 1 回併用投与したときで、ボノプラザンの AUC<sub>tau</sub> は 54%低下、C<sub>max</sub> は 44～46%低下することが推定された。（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

注意：本剤の承認された用法及び用量は、  
 「通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（アスピリン/ボノプラザンとして 100mg/10mg）を経口投与する。」である。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

コンパートメントモデルによらない解析

### (2) 吸収速度定数

アスピリン

該当資料なし

ボノプラザンフマル酸塩

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

健康成人 12 例に、アスピリン/ボノプラザン配合錠として 100mg/10mg をクロスオーバー法で朝食絶食下及び朝食開始 30 分食後に投与したとき、見かけの消失相の消失速度定数 ( $\lambda_z$ ) は以下のとおりであった。<sup>10)</sup>

	$\lambda_z$ (h <sup>-1</sup> )	
	絶食下投与 (n=12)	食後投与 (n=12)
アスピリン	1.869±0.21275	1.653±0.32639
ボノプラザン	0.08499±0.011690	0.08811±0.0091438

平均値±標準偏差

### (4) クリアランス

健康成人 12 例に、アスピリン/ボノプラザン配合錠として 100mg/10mg をクロスオーバー法で朝食絶食下及び朝食開始 30 分食後に投与したとき、見かけの全身クリアランス (CL/F) は以下のとおりであった。<sup>10)</sup>

	CL/F (L/h)	
	絶食下投与 (n=12)	食後投与 (n=12)
アスピリン	131.7±56.970	101.1±19.604
ボノプラザン	120.9±23.383	97.43±17.909

平均値±標準偏差

## (5) 分布容積

健康成人 12 例に、アスピリン/ボノプラザン配合錠として 100mg/10mg をクロスオーバー法で朝食絶食下及び朝食開始 30 分食後に投与したとき、消失相における見かけの分布容積 (Vz/F) は以下のとおりであった。<sup>10)</sup>

	Vz/F (L)	
	絶食下投与 (n=12)	食後投与 (n=12)
アスピリン	69.31±24.191	63.49±19.061
ボノプラザン	1440±304.68	1110±209.35

平均値±標準偏差

## (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

### (1) 解析方法

アスピリン

該当資料なし

ボノプラザンフマル酸塩

変数増加減少法

### (2) パラメータ変動要因

アスピリン

該当資料なし

ボノプラザンフマル酸塩

日本人の逆流性食道炎患者を対象とした国内第Ⅱ相用量設定試験において測定されたボノプラザンの血漿中濃度について母集団薬物動態解析を実施し、逆流性食道炎患者におけるボノプラザンのクリアランスを推定すると共に、ボノプラザンのクリアランスに及ぼす背景因子を探索した。ボノプラザンのクリアランスは投与量、性別、年齢及び CYP2C19 遺伝子型の影響を受けることが示された。しかしながら、影響の程度はいずれも 35%以内であり、各因子により層別した、被験者固有の薬物動態学的パラメータ (クリアランス) のベイズ推定値の分布は、層間で重複していた。このことから、性別、年齢及び CYP2C19 遺伝子型に応じた投与量の調整は不要と考えられた。

(タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月)

注意：本剤の承認された効能又は効果は、

「下記疾患又は術後における血栓・塞栓形成の抑制 (胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往がある患者に限る)

- ・狭心症 (慢性安定狭心症、不安定狭心症)、心筋梗塞、虚血性脳血管障害 (一過性脳虚血発作 (TIA)、脳梗塞)
- ・冠動脈バイパス術 (CABG) あるいは経皮経管冠動脈形成術 (PTCA) 施行後」である。

## 4. 吸収

アスピリン

主として小腸上部から速やかに吸収される。

(第十七改正日本薬局方解説書 2016, C-94 廣川書店)

ボノプラザンフマル酸塩

[外国人データ]

健康成人男子(6例)を対象に [<sup>14</sup>C] ボノプラザンフマル酸塩(ボノプラザンとして 15mg)を絶食下で単回投与したとき、放射性標識されたボノプラザンは投与後速やかに吸収され、初回の検体採取時点(全血中及び血漿中では投与 0.5 時間後、赤血球中では投与 2 時間後)においても検出された。<sup>15)</sup>

(参考) [ラット]

消化管内に投与されたボノプラザンフマル酸塩は主に門脈経路で吸収され、門脈への吸収過程において、ほとんどが未変化体として吸収されると考えられた。また、ボノプラザンフマル酸塩の吸収におけるリンパ経路の寄与は低いと考えられた。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、

「通常、成人には1日1回1錠(アスピリン/ボノプラザンとして 100mg/10mg)を経口投与する。」である。

**バイオアベイラビリティ**

アスピリン

バイオアベイラビリティ：68%

(第十七改正日本薬局方解説書 2016, C-94 廣川書店)

ボノプラザンフマル酸塩

(参考) [ラット、イヌ]

[<sup>14</sup>C] ボノプラザンフマル酸塩をラット及びイヌに経口及び静脈内投与したときのボノプラザンの AUC 比から算出したラット及びイヌのバイオアベイラビリティはそれぞれ 10.3%及び 52.4%であった。

(タケキャブ錠承認時資料：2014年12月)

## 5. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

アスピリン

サリチル酸は中枢神経系を含む全身の組織及び体液中に広く分布する。<sup>16)</sup>

ボノプラザンフマル酸塩

「Ⅶ. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照

### (2) 血液－胎盤関門通過性

アスピリン

サリチル酸は胎児に移行する。<sup>16)</sup>

ボノプラザンフマル酸塩

該当資料なし

(参考) [ラット]

妊娠 18 日目のラットに [<sup>14</sup>C] ボノプラザンフマル酸塩(ボノプラザンとして 2mg/kg)を経口投与したとき、投与後 0.25～48 時間までの母体及び胎児血漿中総放射能に対するボノプラザンの割合はそれぞれ 0.0～6.8%及び 0.0～4.5%であった。ボノプラザンフマル酸塩及びその由来成分は胎児血漿に移行するが、ボノプラザンの移行はわずかであることが示された。

■単回経口投与時の胎盤通過

試料	化合物	放射能濃度 (ng/mL、ボノプラザン換算値)					
		0.25 時間	1 時間	2 時間	4 時間	24 時間	48 時間
母体血漿	総放射能	234±58 (100.0)	327±57 (100.0)	237±27 (100.0)	194±21 (100.0)	22±3 (100.0)	7±1
	ボノプラザン	16 (6.8)	11 (3.4)	5 (2.1)	0	0	—
	その他	218 (93.2)	316 (96.6)	232 (97.9)	194 (100.0)	22 (100.0)	—
胎盤 <sup>a)</sup>	総放射能	93±14	445±137	313±37	197±52	21±5	14±4
羊水	総放射能	1±1	17±5	16±2	16±6	12±2	4±1
胎児血漿	総放射能	22±3 (100.0)	114±50 (100.0)	118±17 (100.0)	121±3 (100.0)	13±1 (100.0)	3±1
	ボノプラザン	1 (4.5)	5 (4.4)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	—
	その他	21 (95.5)	109 (95.6)	117 (99.2)	120 (99.2)	13 (100.0)	—
胎児 <sup>a)</sup>	総放射能	19±2	145±48	112±12	82±5	9±1	5±1

平均値±標準偏差 (n=3)、ボノプラザン及びその他の化合物：プール試料の値 (n=3)

—：測定せず、( ) 内は総放射能に対する%、a) ng/g ボノプラザン換算値

(タケキャブ錠承認時資料：2014年12月)

(3) 乳汁への移行性

アスピリン

サリチル酸は乳汁に移行する。<sup>16)</sup>

ボノプラザンフマル酸塩

[外国人データ]

健康授乳婦にボノプラザンフマル酸塩 (ボノプラザンとして 20mg) を 1 日 1 回又は 1 日 2 回 4 日間経口投与し、最終投与日 (4 日目) の投与後 24 時間にわたり母乳を採取した。投与量に対する母乳中への移行率は、1 日 1 回投与したとき 0.012%、1 日 2 回投与したとき 0.023%であった。<sup>17)</sup>

■定常状態 (4 日目) における母乳中への移行量の平均値 (変動係数%)

	ボノプラザン 20mg 1 日 1 回投与 (n=5)	ボノプラザン 20mg 1 日 2 回投与 (n=10)
総移行量 (mg)	0.00241 (49.2%)	0.00904 (58.6%)
相対移行量 (%)	0.0120 (49.2%)	0.0226 (58.6%)

(社内資料)

(4) 髄液への移行性

アスピリン

該当資料なし

ボノプラザンフマル酸塩

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

アスピリン

サリチル酸は中枢神経系を含む全身の組織及び体液中に広く分布し、血漿、肝臓、腎皮質、心臓及び肺において高い濃度となる。<sup>16)</sup>

ボノプラザンフマル酸塩

(参考) [ラット]

1) 臓器・組織内濃度

ラットに [<sup>14</sup>C] ボノプラザンフマル酸塩 (ボノプラザンとして 2mg/kg) を単回経口投与したとき、総放射能の組織内濃度は、ほとんどの組織において投与後 1 時間で最大値を示した。この時点における総放射能濃度は肝臓で最も高く、次いで腎臓、腸壁、肺、胃壁、血漿、下垂体、副腎、脾臓、血液、顎下腺、膵臓、心臓、骨髄、ハーダー腺、甲状腺、褐色脂肪、皮膚、胸腺、骨格筋、精巣、白色脂肪、眼球、脳、脊髄の順であった。各組織内の放射能は投与後 168 時間までにほぼ消失し、ボノプラザンフマル酸塩及びその由来成分の残留は認められなかった。

■単回経口投与時の放射能の組織内濃度

組織	放射能濃度 (ng/g、ボノプラザン換算値)					
	15 分	1 時間	2 時間	24 時間	48 時間	168 時間
血液 <sup>a)</sup>	397±152	710±79	368±47	23±5	13±1	5±0
血漿 <sup>a)</sup>	436±184	1045±90	611±55	27±8	14±1	3±0
脳	31±11	47±10	31±8	2±1	2±0	1±0
脊髄	31±12	46±8	33±6	2±1	2±0	1±1
下垂体	271±108	858±499	1067±427	13±2	<LOQ	<LOQ
眼球	47±16	93±28	55±11	4±1	2±0	1±0
ハーダー腺	197±93	551±190	626±244	30±8	14±4	3±1
顎下腺	329±149	687±253	504±144	9±2	6±0	2±0
甲状腺	588±341	511±158	279±94	18±5	13±1	<LOQ
胸腺	134±4	268±104	219±71	8±2	7±1	2±1
心臓	474±215	568±70	313±88	8±2	5±0	2±0
肺	1204±650	1846±592	1379±292	149±24	82±23	35±6
肝臓	14754±4112	9646±1109	6021±684	735±22	435±67	69±14
脾臓	304±140	746±288	381±114	13±2	9±1	4±0
膵臓	492±205	572±144	344±64	9±2	6±2	2±0
副腎	670±328	819±276	402±114	15±2	10±2	4±0
腎臓	2884±1150	5718±933	3854±1450	265±10	163±29	63±8
精巣	22±7	136±41	138±28	9±2	5±0	2±0
骨格筋	123±59	202±37	141±49	3±1	2±0	1±1
皮膚	85±31	290±25	208±55	18±5	13±3	6±1
白色細胞	47±19	103±18	61±16	6±1	4±2	3±1
褐色細胞	299±136	428±181	227±53	16±1	15±3	5±1
骨髄	190±78	560±215	328±125	19±4	12±2	3±1
胃壁	3074±991	1759±295	1402±343	103±26	26±23	3±1
腸壁	4174±1641	2689±787	2666±923	45±38	6±0	2±0

平均値±標準偏差 (n=3)、LOQ: 定量下限値

a) ng/mL、ボノプラザン換算値

(タケキャブ錠承認時資料: 2014 年 12 月)

2) 胃壁への分布

ラットに [<sup>14</sup>C] ボノプラザンフマル酸塩 (ボノプラザンとして 0.75mg/kg) を静脈内投与したときの投与 5 時間後の血漿及び胃壁内のボノプラザン濃度は以下のとおりであり、循環血中のボノプラザンは胃壁へ移行することが示された。

■静脈内投与時のボノプラザン濃度 (投与 5 時間後)

組織	濃度 (ボノプラザン換算値)
血漿	1 ± 1 ng/mL
胃壁	1352 ± 423 ng/g

平均値±標準偏差 (n=3)

(タケキャブ錠承認時資料: 2014 年 12 月)

## (6) 血漿蛋白結合率

アスピリン

(参考) [*in vitro*]

アスピリンの代謝物であるサリチル酸の蛋白結合率は血中濃度依存的に変化し、低濃度 (<100µg/mL) では約 90%であるが、高濃度 (>400µg/mL) では約 75%である。<sup>16)</sup>

ボノプラザンフマル酸塩

(参考) [*in vitro*]

[<sup>14</sup>C] ボノプラザンフマル酸塩 (ボノプラザンとして 100、1000 及び 10000ng/mL) をラット、イヌ、ヒト血漿、4%HSA 溶液、0.05%AGP 溶液及び 4%HSA/0.05%AGP 混液に添加し、蛋白結合率を調べた。<sup>18)</sup>

### ■ラット、イヌ、ヒトにおける血漿蛋白結合率

蛋白種	血漿中濃度 <sup>a)</sup> (ng/mL)	結合率 (%)		
		100	1000	10000
ラット血漿		69.3	69.5	67.3
イヌ血漿		83.3	82.9	71.7
ヒト血漿		86.5	85.2	88.0
4%HSA 溶液 <sup>b)</sup>		43.8	44.6	43.0
0.05%AGP 溶液 <sup>c)</sup>		45.7	41.3	21.4
4%HSA/0.05%AGP 混合溶液		60.1	59.1	51.1

3 回測定の平均

a) ボノプラザン換算濃度、b) ヒト血清アルブミン、c) α1 酸性糖蛋白質

(タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月)

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

アスピリン

主に消化管や肝臓で加水分解されサリチル酸に代謝され、サリチル酸はグルクロン酸抱合やグリシン抱合を受けて代謝された。<sup>16)</sup>

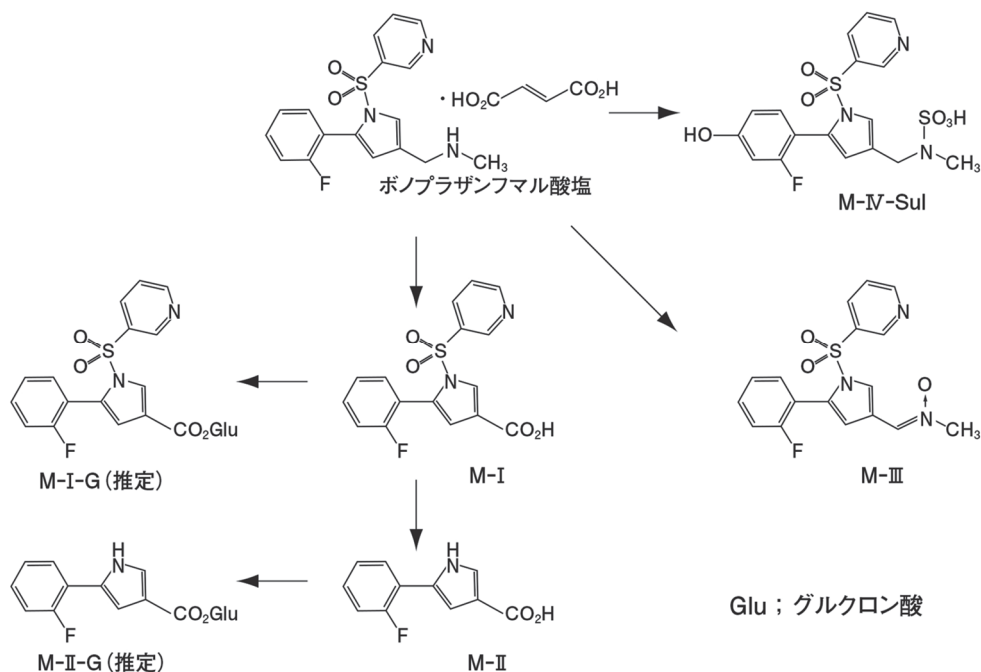
ボノプラザンフマル酸塩

(参考) [ラット、イヌ、*in vitro*]

ボノプラザンフマル酸塩は酸化的脱アミノ化により M-I に、M-I は更にスルホンアミドの開裂によって M-II に代謝され、側鎖アミンがニトロンに酸化されることで M-III を生成すると推定された。M-I 及び M-II は、グルクロン酸抱合を受けてそれぞれ M-I-G 及び M-II-G に代謝されると推定された。さらにボノプラザンフマル酸塩は側鎖アミンの硫酸抱合とそれに続くフェニル基の水酸化により M-IV-Sul に代謝されると推定された。

(タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月)

■ボノプラザンフマル酸塩の推定代謝経路



(タケキャブ錠承認時資料：2014年12月)

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

アスピリン

該当資料なし

ボノプラザンフマル酸塩

(参考) [in vitro]

- 1) ボノプラザンフマル酸塩は主として CYP3A4 で代謝され、一部 CYP2B6、CYP2C19 及び CYP2D6 で代謝された。また、硫酸転移酵素 SULT2A1 でも代謝された。<sup>19, 20)</sup>
- 2) ボノプラザンフマル酸塩は、CYP2B6、CYP2C19 及び CYP3A4/5 に対して時間依存的な阻害作用を示した。<sup>21)</sup>
- 3) ボノプラザンフマル酸塩は、濃度依存的な CYP1A2 誘導作用をわずかに示したが、CYP2B6 及び CYP3A4/5 誘導作用はほとんど示さなかった。<sup>22)</sup>

(タケキャブ錠承認時資料：2014年12月)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

アスピリン

初回通過効果あり<sup>23)</sup>

ボノプラザンフマル酸塩

(参考) [ラット、イヌ]

[<sup>14</sup>C] ボノプラザンフマル酸塩をラット及びイヌに経口及び静脈内投与したとき、総放射能の AUC 比から算出した吸収率はそれぞれ 92.2%及び 86.3%であった。いずれの動物においても吸収率に比べ、バイオアベイラビリティが低かったことから、ボノプラザンフマル酸塩は初回通過効果を受けることが示唆された。

(タケキャブ錠承認時資料：2014年12月)

#### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

アスピリン

代謝物であるサリチル酸は COX-1 を阻害せず、血小板凝集抑制作用を有しない。<sup>16)</sup>

ボノプラザンフマル酸塩

(参考) [*in vitro*]

主要代謝物 M-I、M-II、M-III及び M-IV-Sul の H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase 阻害活性はボノプラザンの 1/150 以下であった。

(タケキャブ錠承認時資料：2014年12月)

#### 7. 排泄

健康成人男性 12 例にアスピリン/ボノプラザン配合錠として 100mg/10mg を朝食絶食下又は朝食開始 30 分後投与したとき、24 時間後の尿中排泄率はアスピリン及びサリチル酸として 77.53～80.89%であった。また、ボノプラザンは、投与後 48 時間後までに代謝物を含め尿中排泄率は 7.683～8.903%であった。<sup>10)</sup>

#### 8. トランスポーターに関する情報

アスピリン

該当資料なし

ボノプラザンフマル酸塩

ボノプラザンフマル酸塩は P-gp の輸送活性を阻害し、P-gp に対する IC<sub>50</sub> 値は 50.3µmol/L と算出された。また、ボノプラザンフマル酸塩は OAT3 及び OCT2 に対して弱い阻害作用を示したが、IC<sub>50</sub> 値は 30µmol/L 以上であった。

(タケキャブ錠承認時資料：2014年12月)

#### 9. 透析等による除去率

アスピリン

腹膜透析及び血液透析により血中濃度を減少させることができる。<sup>16)</sup>

ボノプラザンフマル酸塩

血液透析 [外国人データ]

末期腎不全患者 (n=8) を対象にボノプラザンとして 20mg を単回経口投与したときの、ボノプラザン透析液中排泄率 (AcD) は 0.94%であった。<sup>24)</sup>

注意：本剤の承認された用法及び用量は、

「通常、成人には1日1回1錠（アスピリン/ボノプラザンとして100mg/10mg）を経口投与する。」である。

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 腎機能障害時の検討 [外国人データ]<sup>24)</sup>

ボノプラザンでは、腎機能正常者 (eGFR : 90mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上)、軽度 (eGFR : 60 ~ 89mL/min/1.73m<sup>2</sup>)、中等度 (eGFR : 30 ~ 59mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 及び高度腎機能障害 (eGFR : 15 ~ 29mL/min/1.73m<sup>2</sup>) のある患者、並びに末期腎不全 (ESRD) (eGFR : 15mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満) 患者を対象にボノプラザンとして 20mg を投与したときの薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を検討した外国で実施した臨床試験において、ボノプラザンの AUC<sub>(0-inf)</sub> 及び C<sub>max</sub> は、軽度、中等度及び高度腎機能障害のある患者では腎機能正常者と比較してそれぞれ 1.3 ~ 2.4 倍及び 1.2 ~ 1.8 倍高く、腎機能の低下に伴い増加し、また、ESRD 患者における AUC<sub>(0-inf)</sub> 及び C<sub>max</sub> は、腎機能正常者と比較してそれぞれ 1.3 倍及び 1.2 倍高い。(「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照)

### ■血漿中総ボノプラザンの薬物動態に及ぼす腎機能の影響

パラメータ	調整済み幾何平均値 <sup>a)</sup>	比 <sup>b)</sup> (腎機能障害患者 /腎機能正常者)	比の 両側 90%信頼区間
腎機能正常者 <sup>c)</sup> (n=13)			
C <sub>max</sub> (ng/mL)	12.5	—	—
T <sub>max</sub> (h)	1.5	—	—
AUC <sub>(0-inf)</sub> (ng·h/mL)	122	—	—
軽度腎機能障害患者 (n=8)			
C <sub>max</sub> (ng/mL)	16.6	1.326	0.955, 1.841
T <sub>max</sub> (h)	1.5	p=0.369	—
AUC <sub>(0-inf)</sub> (ng·h/mL)	204	1.675	1.146, 2.448
中等度腎機能障害患者 (n=8)			
C <sub>max</sub> (ng/mL)	15.3	1.218	0.877, 1.692
T <sub>max</sub> (h)	2.0	p=0.736	—
AUC <sub>(0-inf)</sub> (ng·h/mL)	158	1.296	0.887, 1.894
高度腎機能障害患者 (n=8)			
C <sub>max</sub> (ng/mL)	22.6	1.802	1.298, 2.503
T <sub>max</sub> (h)	1.3	p=0.847	—
AUC <sub>(0-inf)</sub> (ng·h/mL)	291	2.388	1.634, 3.490
ESRD 患者 (n=8)			
C <sub>max</sub> (ng/mL)	15.2	1.212	0.873, 1.682
T <sub>max</sub> (h)	1.8	p=1.000	—
AUC <sub>(0-inf)</sub> (ng·h/mL)	153	1.260	0.862, 1.841

— : 該当せず

a) T<sub>max</sub> は中央値を示す    b) T<sub>max</sub> は Wilcoxon の順位和検定 (2 標本検定) から算出した p 値を示す

c) 腎機能正常者については、腎機能障害を有する被験者と年齢 (±10 歳)、性別、人種、体重 (±20%) 及び喫煙状態 (喫煙者/非喫煙者) を対応させた。

(タケキャブ錠承認時資料 : 2014 年 12 月)

注意 : 本剤の承認された用法及び用量は、

「通常、成人には 1 日 1 回 1 錠 (アスピリン/ボノプラザンとして 100mg/10mg) を経口投与する。」である。

## (2) 肝機能障害時の検討 [外国人データ]<sup>25)</sup>

ボノプラザンでは、肝機能正常者、並びに軽度 (Child-Pugh 分類スコア A)、中等度 (Child-Pugh 分類スコア B) 及び高度肝機能障害 (Child-Pugh 分類スコア C) のある患者を対象にボノプラザンとして 20mg を投与したときの薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を検討した外国で実施した臨床試験において、ボノプラザンの AUC<sub>(0-inf)</sub> 及び C<sub>max</sub> は、軽度、中等度及び高度肝機能障害のある患者では肝機能正常者と比較してそれぞれ 1.2~2.6 倍及び 1.2~1.8 倍高い。(「VIII. 6. (3) 肝機能障害患者」の項参照)

### ■血漿中総ボノプラザンの薬物動態に及ぼす肝機能の影響

パラメータ	調整済み幾何平均値	比 (肝機能障害患者 /肝機能正常者)	比の 両側 90%信頼区間
肝機能正常者 <sup>a)</sup> (n=12)			
C <sub>max</sub> (ng/mL)	17.040	—	—
AUC <sub>(0-inf)</sub> (ng·h/mL)	167.513	—	—
軽度肝機能障害患者 (n=8)			
C <sub>max</sub> (ng/mL)	21.079	1.237	0.912, 1.678
AUC <sub>(0-inf)</sub> (ng·h/mL)	201.667	1.204	0.868, 1.669
中等度肝機能障害患者 (n=8)			
C <sub>max</sub> (ng/mL)	29.772	1.747	1.288, 2.371
AUC <sub>(0-inf)</sub> (ng·h/mL)	399.285	2.384	1.719, 3.305
高度肝機能障害患者 (n=6)			
C <sub>max</sub> (ng/mL)	29.964	1.758	1.259, 2.456
AUC <sub>(0-inf)</sub> (ng·h/mL)	436.389	2.605	1.821, 3.727

— : 該当せず

a) 肝機能正常者については、肝機能障害を有する被験者と年齢 (±10 歳)、性別、人種、体重 (±20%) 及び喫煙状態 (喫煙者/非喫煙者) を対応させた。

肝機能障害の程度は、Child-Pugh スコアに基づき分類している。

(タケキャブ錠承認時資料 : 2014 年 12 月)

注意 : 本剤の承認された用法及び用量は、

「通常、成人には 1 日 1 回 1 錠 (アスピリン/ボノプラザンとして 100mg/10mg) を経口投与する。」である。

## 11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分又はサリチル酸系製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 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 [10.1 参照]
- 2.3 消化性潰瘍のある患者 [アスピリンのプロスタグランジン生合成抑制作用により胃の血流量が減少し、消化性潰瘍を悪化させることがある。] [11.1.7 参照]
- 2.4 出血傾向のある患者 [アスピリンにより血小板機能異常が起こることがあるため、出血傾向を助長するおそれがある。] [9.1.2、11.1.4 参照]
- 2.5 アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者 [重篤なアスピリン喘息発作を誘発させることがある。] [9.1.3、11.1.5 参照]
- 2.6 出産予定日 12 週以内の妊婦 [9.5.1 参照]

<解説>

本配合錠の有効成分であるボノプラザンフマル酸塩（タケキャブ錠）及びアスピリン（バイアスピリン錠）の電子添文に基づき設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の長期投与にあたっては、定期的に内視鏡検査を実施するなど観察を十分行うこと。
- 8.2 脳梗塞患者への投与にあたっては、他の血小板凝集を抑制する薬剤等との相互作用に注意するとともに、高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。 [10.2、11.1.4 参照]

<解説>

本配合錠の有効成分であるボノプラザンフマル酸塩（タケキャブ錠）及びアスピリン（バイアスピリン錠）の電子添文に基づき設定した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 血液の異常又はその既往歴のある患者

アスピリンは血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。[11.1.1 参照]

##### 9.1.2 出血傾向の素因のある患者

アスピリンは出血を増強させるおそれがある。[2.4、11.1.4 参照]

##### 9.1.3 気管支喘息のある患者（アスピリン喘息を有する場合を除く）

アスピリン喘息でないことを十分に確認すること。気管支喘息の患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれている可能性があり、それらの患者では重篤な喘息発作を誘発させることがある。[2.5、11.1.5 参照]

##### 9.1.4 アルコールを常飲している患者

アスピリンはアルコールと同時に服用すると、消化管出血を誘発又は増強することがある。  
[10.2、11.1.4 参照]

##### 9.1.5 手術、心臓カテーテル検査又は抜歯前1週間以内の患者

アスピリンは手術、心臓カテーテル検査又は抜歯時の失血量を増加させるおそれがある。

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

##### 9.2.1 腎機能障害又はその既往歴のある患者

アスピリンは腎障害を悪化又は再発させるおそれがある。また、腎機能障害患者では、ボノプラザンの排泄が遅延することにより血中濃度が上昇することがある。[16.6.1 参照]

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 肝機能障害又はその既往歴のある患者

アスピリンは肝障害を悪化又は再発させるおそれがある。また、肝機能障害患者では、ボノプラザンの代謝、排泄が遅延することにより血中濃度が上昇することがある。[11.1.6、16.6.2 参照]

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

9.5.1 出産予定日 12 週以内の妊婦

投与しないこと。アスピリンでは、妊娠期間の延長、動脈管の早期閉鎖、子宮収縮の抑制、分娩時出血の増加につながるおそれがある。海外での大規模な疫学調査では、妊娠中のアスピリン服用と先天異常児出産の因果関係は否定的であるが、長期連用した場合は、母体の貧血、産前産後の出血、分娩時間の延長、難産、死産、新生児の体重減少・死亡などの危険が高くなるおそれを否定できないとの報告がある。また、ヒトで妊娠末期に投与された患者及びその新生児に出血異常があらわれたとの報告がある。さらに、妊娠末期のラットに投与した試験で、弱い胎児の動脈管収縮が報告されている。[2.6 参照]

9.5.2 妊婦（ただし、出産予定日 12 週以内の妊婦は除く）又は妊娠している可能性のある女性

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。シクロオキシゲナーゼ阻害剤（経口剤、坐剤）を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある。アスピリンでは、動物試験（ラット）で催奇形作用があらわれたとの報告がある。妊娠期間の延長、過期産につながるおそれがある。ボノプラザンでは、動物試験（ラット）において、ボノプラザンの最大臨床用量（40mg/日）における曝露量（AUC）の約 28 倍を超える曝露量で、胎児体重及び胎盤重量の低値、外表異常（肛門狭窄及び尾の異常）、並びに内臓異常（膜性部心室中隔欠損及び鎖骨下動脈起始異常）が認められている。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

9.6.1 授乳を避けさせること。アスピリンで、ヒト母乳中に移行することが報告されている。

9.6.2 健康授乳婦にボノプラザン 20mg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回 4 日間経口投与したとき、それぞれ投与量の 0.012% 又は 0.023% が母乳中に移行した<sup>17)</sup>。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では腎機能、肝機能等の生理機能が低下している。

<解説>

#### 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1~9.5、9.8

本配合錠の有効成分の各単剤であるボノプラザンフマル酸塩（タケキャブ錠）及びアスピリン（バイアスピリン錠）の電子添文に基づき設定した。

#### 特定の背景を有する患者に関する注意 9.5.2

非ステロイド性抗炎症薬（以下、NSAIDs）について、複数の論文において、シクロオキシゲナーゼ-2 阻害作用による胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症リスクが示唆されていることから、NSAIDs 全般の添付文書において、上記事象に関する注意喚起又は情報提供を行うこととなった（令和3年2月25日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知）。NSAIDs であるアスピリンを有効成分の一つとして含有する本配合錠についても、以上の内容を踏まえ、胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症に関する情報を本項に追記した。

#### 特定の背景を有する患者に関する注意 9.6

健康授乳婦を対象として母乳中のボノプラザン濃度を評価した第I相試験において、ボノプラザン20mgを1日1回又は1日2回4日間経口投与したとき、それぞれ投与量の0.012%又は0.023%が母乳中に移行した。

#### 特定の背景を有する患者に関する注意 9.7

小児等を対象とした臨床試験は本配合錠で実施していないため設定した。

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

ボノプラザンは主として肝薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝され、一部 CYP2B6、CYP2C19 及び CYP2D6 で代謝される。また、ボノプラザンは弱い CYP3A4 阻害作用を有する。ボノプラザン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可能性がある。

### (1) 併用禁忌とその理由

#### 10.1 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） [2.2 参照]	アタザナビル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。	ボノプラザン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可能性がある。
リルピピリン塩酸塩 （エジュラント） [2.2 参照]	リルピピリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。	ボノプラザン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可能性がある。

## (2) 併用注意とその理由

10.2 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
CYP3A4 阻害剤 クラリスロマイシン等 [16.7.1 参照]	ボノプラザン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との併用によりボノプラザンの血中濃度が上昇したとの報告がある。
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。	ボノプラザン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 チロシンキナーゼ阻害剤 ゲフィチニブ ニロチニブ エルロチニブ ネルフィナビルメシル酸塩	左記薬剤の作用を減弱する可能性がある。	ボノプラザン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。
CYP3A4 で代謝される薬剤 ミダゾラム等 [16.7.3 参照]	左記薬剤の作用を増強する可能性がある。	ボノプラザンの CYP3A4 に対する弱い阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害される。
強い又は中程度の CYP3A4 誘導剤 リファンピシン エファビレンツ等 [16.7.4 参照]	ボノプラザンの血中濃度が低下する可能性がある。	左記薬剤の CYP3A4 に対する誘導作用により、ボノプラザンの代謝が促進される可能性がある。
クマリン系抗凝固剤 ワルファリンカリウム [8.2、11.1.4 参照]	クマリン系抗凝固剤の作用を増強し、出血時間の延長、消化管出血等を起こすことがあるので、クマリン系抗凝固剤を減量するなど慎重に投与すること。	アスピリンは血漿蛋白に結合したクマリン系抗凝固剤と置換し、遊離させる。また、アスピリンは血小板凝集抑制作用、消化管刺激による出血作用を有する。
血液凝固阻止剤 ヘパリン製剤 ダナパロイドナトリウム 第 Xa 因子阻害剤 リバーロキサバン等 抗トロンビン剤 ダビガトランエテキシ ラートメタンスルホン 酸塩等 トロンボモデュリン アルファ 等 [8.2、11.1.4 参照]	左記薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	アスピリンは血小板凝集抑制作用を有するため、左記薬剤との併用により出血傾向が増強されるおそれがある。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 チクロピジン塩酸塩 シロスタゾール クロピドグレル硫酸塩 トロンボキサン合成酵素阻害剤 オザグレルナトリウム プロスタグランジン E1 製剤、E1 及び I2 誘導体制剤 ベラプロストナトリウム 等 サルボグレラート塩酸塩 イコサペント酸エチル等 [8.2、11.1.4 参照]		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 製剤等 [8.2、11.1.4 参照]	左記薬剤との併用により、出血の危険性が增大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	アスピリンは血小板凝集抑制作用を有するため、左記薬剤との併用により出血傾向が増強されるおそれがある。
糖尿病用剤 インスリン ヒト (遺伝子組み換え) トルブタミド等	糖尿病用剤の作用を増強し、低血糖を起こすことがあるので、糖尿病用剤を減量するなど慎重に投与すること。	アスピリン（高用量投与時）は血漿蛋白に結合した糖尿病用剤と置換し、遊離させる。また、アスピリンは大量で血糖降下作用を有する。
メトトレキサート	メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化器障害等）が増強されることがある。	アスピリン（高用量投与時）は血漿蛋白に結合したメトトレキサートと置換し、遊離させる。また、アスピリンはメトトレキサートの腎排泄を阻害すると考えられている。
バルプロ酸ナトリウム	バルプロ酸ナトリウムの作用を増強し、振戦等を起こすことがある。	アスピリン（高用量投与時）は血漿蛋白に結合したバルプロ酸ナトリウムと置換し、遊離させる。
フェニトイン	総フェニトイン濃度を低下させるが、非結合型フェニトイン濃度を低下させないとの報告があるので、総フェニトイン濃度に基づいて増量する際には臨床症状等を慎重に観察すること。	アスピリン（高用量投与時）は血漿蛋白に結合したフェニトインと置換し、遊離させる。
副腎皮質ホルモン剤 ベタメタゾン プレドニゾロン メチルプレドニゾロン等	アスピリン（高用量投与時）との併用時に副腎皮質ホルモン剤を減量すると、サリチル酸中毒を起こすことが報告されている。また、消化管出血を増強させることが考えられている。	機序は不明。
リチウム製剤	リチウム中毒を起こすことが報告されている。	アスピリン（高用量投与時）は腎のプロスタグランジンの生合成を抑制し、腎血流量を減少させることにより、リチウムの腎排泄を低下させることが考えられている。
チアジド系利尿剤 ヒドロクロロチアジド等 ループ利尿剤 フロセミド	左記薬剤の作用を減弱させることが報告されている。	アスピリンは腎のプロスタグランジンの生合成を抑制して、水、塩類の体内貯留が生じ、利尿剤の水、塩類排泄作用に拮抗するためと考えられている。
$\beta$ 遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 ピンドロール等 ACE 阻害剤 エナラプリルマレイン酸塩等	左記薬剤の作用を減弱させることが報告されている。	アスピリンは血管拡張作用を有する腎プロスタグランジンの生合成、遊離を抑制し、血圧を上昇させることが考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ニトログリセリン製剤	ニトログリセリンの作用を減弱させることがある。	アスピリンはプロスタグランジンの生合成を抑制することにより、冠動脈を収縮させ、ニトログリセリンの作用を減弱させることが考えられている。
尿酸排泄促進剤 プロベネシド ベンズブロマロン	左記薬剤の作用を減弱させることがある。	アスピリン（高用量投与時）は左記薬剤の尿酸排泄に拮抗する。
非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤 インドメタシン ジクロフェナクナトリウム等 [8.2、11.1.4 参照]	アスピリンとの併用により出血及び腎機能の低下を起こすことがある。	機序は不明。
イブプロフェン ナプロキセン ピロキシカム スルピリン水和物	アスピリンの血小板凝集抑制作用を減弱するとの報告がある。	血小板のシクロオキシゲナーゼ-1 (COX-1) とアスピリンの結合を阻害するためと考えられている。
炭酸脱水酵素阻害剤 アセタゾラミド等	アセタゾラミドの副作用を増強し、嗜眠、錯乱等の中枢神経系症状、代謝性アシドーシス等を起こすことが報告されている。	アスピリンは血漿蛋白に結合したアセタゾラミドと置換し、遊離させる。
ドネペジル塩酸塩 [11.1.7 参照]	アスピリンとの併用により消化性潰瘍を起こすことがある。	コリン系が賦活され胃酸分泌が促進される。
タクロリムス水和物 シクロスポリン	腎障害が発現することがある。	アスピリンとの併用により、腎障害の副作用を相互に増強すると考えられている。
ザフィルルカスト	アスピリンとの併用によりザフィルルカストの血漿中濃度が上昇することがある。	機序は不明。
プロスタグランジン D <sub>2</sub> 、 トロンボキサン A <sub>2</sub> 受容体拮抗剤 ラマトロバン セラトロダスト	ヒト血漿蛋白結合に対する相互作用の検討 ( <i>in vitro</i> ) において、アスピリンにより左記薬剤の非結合型分率が上昇することがある。	左記薬剤がアスピリンと血漿蛋白結合部位で置換し、遊離型血中濃度が上昇すると考えられている。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) フルボキサミンマレイン酸塩 塩酸セルトラリン等 [8.2、11.1.4 参照]	皮膚の異常出血（斑状出血、紫斑等）、出血症状（胃腸出血等）が報告されている。	SSRI の投与により血小板凝集が阻害され、アスピリンとの併用により出血傾向が増強すると考えられている。
アルコール [9.1.4、11.1.4 参照]	消化管出血が増強されるおそれがある。	アルコールによる胃粘膜障害とアスピリンのプロスタグランジン合成阻害作用により、相加的に消化管出血が増強すると考えられている。

<解説>

本配合錠の有効成分の各単剤であるボノプラザンフマル酸塩(タケキャブ錠)及びアスピリン(バイアスピリン錠)の電子添文に基づき設定した。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用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。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、再生不良性貧血（頻度不明）

[9.1.1 参照]

###### 11.1.2 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、剥脱性皮膚炎（頻度不明）

###### 11.1.3 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

ショックやアナフィラキシー（呼吸困難、全身潮紅、血管性浮腫、蕁麻疹等）があらわれることがある。

###### 11.1.4 出血（頻度不明）

脳出血等の頭蓋内出血（初期症状：頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等）、肺出血、消化管出血、鼻出血、眼底出血等があらわれることがある。[2.4、8.2、9.1.2、9.1.4、10.2 参照]

###### 11.1.5 喘息発作（頻度不明）

[2.5、9.1.3 参照]

###### 11.1.6 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、 $\gamma$ -GTP 等の著しい上昇を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。[9.3.1 参照]

###### 11.1.7 消化性潰瘍、小腸・大腸潰瘍（頻度不明）

下血（メレナ）を伴う胃潰瘍・十二指腸潰瘍等の消化性潰瘍があらわれることがある。また、消化管出血、腸管穿孔、狭窄・閉塞を伴う小腸・大腸潰瘍があらわれることがある。[2.3、10.2 参照]

###### 11.1.8 アレルギー反応に伴う急性冠症候群（頻度不明）

## (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	0.1～5%未満	頻度不明
消化器	便秘、下痢、腹部膨満感、悪心、腹痛、食道炎、胃部不快感	胃腸障害、嘔吐、胸やけ、口唇腫脹、吐血、食欲不振
過敏症		発疹、蕁麻疹
皮膚	そう痒	発汗
血液	貧血、好酸球増多	血小板機能低下（出血時間延長）
精神神経系		めまい、興奮、頭痛
肝臓		AST、ALT、AL-P、LDH、 $\gamma$ -GTPの上昇
腎臓		腎障害
循環器	血圧低下	血管炎、心窩部痛
呼吸器		気管支炎、鼻炎
感覚器		角膜炎、結膜炎、耳鳴、難聴
その他	浮腫	過呼吸、代謝性アシドーシス、倦怠感、低血糖

### <解説>

本配合錠の有効成分であるボノプラザンフマル酸塩（タケキャブ錠）及びアスピリン（バイアスピリン錠）の電子添文に基づき設定した。なお、副作用の頻度は、国内第Ⅲ相低用量アスピリン潰瘍再発抑制二重盲検比較試験（CCT-302）及び国内第Ⅲ相低用量アスピリン潰瘍再発抑制長期継続投与試験（OCT-302）に基づき設定した。

■項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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

タケキャブ錠承認時までの試験におけるボノプラザンとして 10mg 又は 20mg を投与された例での副作用の発現状況である。

■副作用の発現状況

解析対象例数	431
副作用発現例数	73
副作用発現頻度 (%)	16.9
副作用発現件数	101

■種類別副作用発現頻度

副作用の種類	発現例数 (%)
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>3 ( 0.7 )</b>
胃腸炎	1 ( 0.2 )
食道カンジダ症	1 ( 0.2 )
前庭神経炎	1 ( 0.2 )
<b>良性、悪性および詳細不明の新生物 ( 嚢胞およびポリープを含む )</b>	<b>4 ( 0.9 )</b>
胃癌	2 ( 0.5 )
胃新生物	1 ( 0.2 )
口腔線維腫	1 ( 0.2 )
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>4 ( 0.9 )</b>
鉄欠乏性貧血	2 ( 0.5 )
貧血	1 ( 0.2 )
骨髄浮腫	1 ( 0.2 )
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>2 ( 0.5 )</b>
糖尿病	1 ( 0.2 )
低カリウム血症	1 ( 0.2 )
<b>精神障害</b>	<b>1 ( 0.2 )</b>
チック	1 ( 0.2 )
<b>神経系障害</b>	<b>5 ( 1.2 )</b>
味覚異常	1 ( 0.2 )
頭痛	1 ( 0.2 )
感覚鈍麻	1 ( 0.2 )
肋間神経痛	1 ( 0.2 )
血栓性脳梗塞	1 ( 0.2 )
<b>眼障害</b>	<b>1 ( 0.2 )</b>
流涙増加	1 ( 0.2 )
<b>耳および迷路障害</b>	<b>2 ( 0.5 )</b>
メニエール病	1 ( 0.2 )
耳鳴	1 ( 0.2 )
<b>血管障害</b>	<b>5 ( 1.2 )</b>
高血圧	3 ( 0.7 )
起立性低血圧	1 ( 0.2 )
静脈瘤	1 ( 0.2 )
<b>胃腸障害</b>	<b>30 ( 7.0 )</b>
便秘	8 ( 1.9 )
下痢	3 ( 0.7 )
腹部不快感	2 ( 0.5 )
上腹部痛	2 ( 0.5 )
腸炎	2 ( 0.5 )
鼓腸	2 ( 0.5 )
胃ポリープ	2 ( 0.5 )
痔核	2 ( 0.5 )
大腸ポリープ	2 ( 0.5 )

副作用の種類	発現例数 (%)
腹部膨満	1 ( 0.2 )
十二指腸ポリープ	1 ( 0.2 )
消化不良	1 ( 0.2 )
心窩部不快感	1 ( 0.2 )
硬便	1 ( 0.2 )
萎縮性胃炎	1 ( 0.2 )
胃食道逆流性疾患	1 ( 0.2 )
メレナ	1 ( 0.2 )
悪心	1 ( 0.2 )
食道炎	1 ( 0.2 )
急性膵炎	1 ( 0.2 )
<b>肝胆道系障害</b>	<b>2 ( 0.5 )</b>
胆石症	1 ( 0.2 )
脂肪肝	1 ( 0.2 )
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>5 ( 1.2 )</b>
紅斑	1 ( 0.2 )
痒疹症	1 ( 0.2 )
発疹	1 ( 0.2 )
皮膚腫瘍	1 ( 0.2 )
中毒性皮疹	1 ( 0.2 )
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>4 ( 0.9 )</b>
背部痛	2 ( 0.5 )
四肢痛	2 ( 0.5 )
関節リウマチ	1 ( 0.2 )
<b>腎および尿路障害</b>	<b>1 ( 0.2 )</b>
糖尿病性腎症	1 ( 0.2 )
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>2 ( 0.5 )</b>
女性化乳房	2 ( 0.5 )
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>5 ( 1.2 )</b>
末梢性浮腫	3 ( 0.7 )
倦怠感	1 ( 0.2 )
発熱	1 ( 0.2 )
<b>臨床検査</b>	<b>18 ( 4.2 )</b>
血中鉄減少	7 ( 1.6 )
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 ( 0.5 )
血中ブドウ糖増加	2 ( 0.5 )
好酸球数増加	2 ( 0.5 )
血中ビリルビン増加	1 ( 0.2 )
心電図 QT 延長	1 ( 0.2 )
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 ( 0.2 )
肝機能検査異常	1 ( 0.2 )
ビタミン B12 減少	1 ( 0.2 )

ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.16.0) に記載されている用語 (Preferred Term : 基本語) で表示している。  
(タケキャブ錠承認時集計 : 2014 年 12 月)

注意 : 本剤の承認された用法及び用量は、

「通常、成人には 1 日 1 回 1 錠 (アスピリン/ボノプラザンとして 100mg/10mg) を経口投与する。」である。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

アスピリンでは、耳鳴、めまい、頭痛、嘔吐、難聴、軽度の頻呼吸等の初期症状から血中濃度の上昇に伴い、重度の過呼吸、呼吸性アルカローシス、代謝性アシドーシス、痙攣、昏睡、呼吸不全等が認められる。

#### 13.2 処置

催吐、胃洗浄、活性炭投与（ただし、催吐及び胃洗浄後）、輸液注入によるアシドーシスは正、アルカリ尿促進（ただし、腎機能が正常の場合）、血液透析、腹膜透析を必要に応じて行う。

<解説>

本配合錠の有効成分であるアスピリン（バイアスピリン錠）の電子添文に基づき設定した。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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ある。

14.1.2 本剤の内核錠は腸溶性であるため、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまずに服用させること。

<解説>

14.1.1 PTP包装を用いる薬剤の共通の注意事項として設定した。

14.1.2 本配合錠は、腸溶性フィルムコーティングを施したアスピリン内核錠を含むため、設定した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 ボノプラザンの長期投与中に良性の胃ポリープを認めたとの報告がある。
- 15.1.2 ボノプラザン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。
- 15.1.3 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（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。
- 15.1.4 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。
- 15.1.5 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 ボノプラザンでは、マウス及びラット2年間経口投与がん原性試験において、ボノプラザンの臨床用量（20mg/日）における曝露量（AUC）と等倍程度の曝露量で胃の神経内分泌腫瘍が、約300倍で胃の腺腫（マウス）が、また、約13倍以上（マウス）及び約58倍以上（ラット）で肝臓腫瘍が認められている。
- 15.2.2 *in vitro* の試験において、アスピリン等のグルクロン酸抱合により代謝される薬剤が抗ウイルス剤（ジドブジン）のグルクロン酸抱合を阻害したとの報告がある。

<解説>

その他の注意は、本配合錠の有効成分の各単剤であるボノプラザンフマル酸塩（タケキャブ錠）及びアスピリン（バイアスピリン錠）の電子添文に基づき設定した。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

アスピリン

該当資料なし

ボノプラザンフマル酸塩

##### 1) 中枢神経系に対する作用

ラットにおけるボノプラザンフマル酸塩（ボノプラザンとして0、30、100及び600mg/kg）単回経口投与後の一般症状及び行動の観察において、100mg/kg以上で散瞳がみられ、600mg/kgでは中枢抑制を示唆する変化がみられ、6例中1例が死亡した。

##### 2) 心血管系に対する作用

ボノプラザンフマル酸塩（ボノプラザンとして0、0.5、5及び50µg/mL）のhERG電流阻害を検討したところ、0.5µg/mL以上の濃度で有意にhERG電流を阻害した（IC<sub>50</sub>値は4.8µg/mL）。また、無麻酔イヌにおける血圧、心拍数及び心電図については、いずれも明らかな作用を示さなかった。

##### 3) 呼吸系に対する作用

ラットにおけるボノプラザンフマル酸塩（ボノプラザンとして0、30、100及び600mg/kg）単回経口投与後の呼吸数、一回換気量、分時換気量及びenhanced pause（Penh：気道収縮の指標）を検討したところ、600mg/kg投与後4及び8時間に一回換気量及び分時換気量の低値がみられ8例中4例が死亡した。死亡例のうち1例にPenhの高値が死亡前にみられたが、死因との関係は明らかではなかった。

（タケキャブ錠承認時資料：2014年12月）

#### (3) その他の薬理試験

アスピリン

該当資料なし

ボノプラザンフマル酸塩

（参考情報）

ボノプラザンフマル酸塩は、10µmol/Lで評価した133種類の機能タンパク（受容体、イオンチャネル、酵素、輸送体等）のうち、L型カルシウムチャネル、ムスカリンM1、M2及びM3受容体、セロトニン5-HT<sub>2</sub>受容体、シグマ受容体及びナトリウムチャネルに対して50%以上の阻害作用を示した。L型カルシウムチャネル、ムスカリンM1及びM3受容体、セロトニン5-HT<sub>2</sub>受容体に対するIC<sub>50</sub>値を求めたところ、それぞれ2.27、1.49、0.80及び1.43µmol/Lであった。

（タケキャブ錠承認時資料：2014年12月）

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

緩衝アスピリン\*

動物種 投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	
	マウス	ラット
経口	雄 2670 雌 1930	雄 3750 雌 3960

\*：緩衝アスピリン (1g 中アスピリン 0.61g 炭酸マグネシウム 0.91g 及びアルミニウムグリシネート 0.09g を含む製剤)

ボノプラザンフマル酸塩

動物種	投与量 <sup>a)</sup> (mg/kg/日)	概略の致死量 <sup>a)</sup> (mg/kg/日)	主要所見・試験結果
ラット	200, 600, 2000	雄：600-2000 雌：200-600	2000mg/kg 群の全例、600mg/kg 群の雌 1 例：振戦、自発運動の低下、強直性痙攣等を示した後に死亡 生存例：≥200mg/kg；散瞳、流涎、600mg/kg；自発運動の低下、振戦等
イヌ	2, 10, 60 (漸増)	10-60	60mg/kg の雌雄各 1 例が間代性痙攣等の後に死亡 生存例：≥10mg/kg；嘔吐、60mg/kg；ALT・AST・LDH の高値、体温低下

投与経路：経口、a) ボノプラザンとして

### (2) 反復投与毒性試験

緩衝アスピリン\*

雌雄ラットに緩衝アスピリン 375、750 及び 1500mg/kg/日を 3 ヶ月間連続経口投与したところ、375mg/kg/日投与群では、体重変化、摂餌量、飲水量、血液学的検査、血清の生化学的検査、臓器重量、病理組織学検査及びその他の検査項目で、対照群との間に特筆すべき変化は認められなかった。

\*：緩衝アスピリン (1g 中アスピリン 0.61g 炭酸マグネシウム 0.91g 及びアルミニウムグリシネート 0.09g を含む製剤)

ボノプラザンフマル酸塩

動物種	投与期間	投与量 <sup>a)</sup> (mg/kg/日)	無毒性量 <sup>a)</sup> (mg/kg/日)	主要所見・試験結果
マウス	13 週間	2, 6, 20, 200	20	≥60mg/kg：総タンパク・アルブミン・A/G 比・LDH (雄)・総コレステロール (雄) の低値、胃底腺拡張、胃底腺細胞過形成 200mg/kg：ALT・ALP・血小板・白血球・好中球比の高値、総コレステロール (雌)・リンパ球比の低値、胃の炎症性細胞浸潤、限局性肝細胞壊死、肝細胞の核内封入体、肝臓の限局性出血
ラット	4 週間＋ 4 週間回復	10, 30, 100	雄：30 雌：>100	≥10mg/kg：胃重量の高値、胃壁細胞空胞化、前胃境界縁の扁平上皮過形成、頸部粘液細胞過形成、globule leukocyte 浸潤及び好酸球浸潤 ≥30mg/kg：壁細胞萎縮、ガストリンの高値 100mg/kg (雄)：Hb・MCV・MCH・MCHC 及びフィブリノーゲンの低値、ALT・AST・ALP の高値、肝細胞空胞化、甲状腺濾胞上皮細胞肥大 回復性あり
	4 週間	1, 3	無影響量 1	3mg/kg：胃重量の高値、胃壁細胞空胞化、前胃境界縁の扁平上皮過形成、頸部粘液細胞過形成、globule leukocyte 浸潤及び好酸球浸潤
	13 週間	1, 10, 100, 300	10	≥10mg/kg：胃重量の高値、胃壁細胞空胞化・萎縮、主細胞好酸性化、前胃境界縁の扁平上皮過形成、globule leukocyte 浸潤、ガストリンの高値 ≥100mg/kg：尿量増加、ALP・総コレステロールの高値、トリグリセリド・グルコースの低値、胃主細胞過形成、炎症性細胞浸潤、幽門部増殖帯の拡大、小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞空胞化、副腎球状帯細胞肥大 300mg/kg：MCV・MCH の低値、フィブリノーゲンの低値、胃粘液腺化生、甲状腺濾胞上皮細胞肥大

投与経路：経口、a) ボノプラザンとして

動物種	投与期間	投与量 <sup>a)</sup> (mg/kg/日)	無毒性量 <sup>a)</sup> (mg/kg/日)	主要所見・試験結果
ラット	26週間＋ 13週間回復	1, 5, 10, 30	雄：5 雌：10	<p>≥5mg/kg：胃重量の高値、胃主細胞好酸性化、前胃境界縁の扁平上皮過形成、globule leukocyte 浸潤</p> <p>≥10mg/kg：ガストリンの高値、胃壁細胞空胞化・萎縮、胃粘膜線維化（雄）</p> <p>30mg/kg：尿量増加、CK の高値、胃粘膜線維化、胃の炎症性細胞浸潤・血管拡張、小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞空胞化、副腎球状帯細胞肥大</p> <p>休薬群（30mg/kg）：胃粘膜線維化、その他は回復性あり</p>
イヌ	4週間	0.6, 2, 6, 20	0.6	<p>≥2mg/kg：嘔吐、胃壁細胞の萎縮、空胞化、単細胞壊死、胃底腺粘膜の炎症性細胞浸潤</p> <p>≥6mg/kg：流涎、クロライドの低値</p> <p>20mg/kg（雌）：軟便</p>
	13週間＋ 4週間回復	1, 1.3, 1.6, 2	<1	<p>≥1mg/kg：ALT の高値、胃底腺細胞の単細胞壊死、胃底腺粘膜の炎症性細胞浸潤、胃筋層変性、胃底腺粘膜の過形成、胃壁細胞空胞化</p> <p>≥1.6mg/kg：嘔吐</p> <p>休薬群（2mg/kg）：胃筋層変性、その他は回復性あり</p>
	39週間	0.3, 0.6, 2	0.6	<p>≥0.3mg/kg：胃壁細胞空胞化</p> <p>≥0.6mg/kg：ガストリンの高値</p> <p>2mg/kg：好酸球数の高値、網状赤血球数の低値（雄）、ALT の高値、胃壁肥厚、胃底腺細胞の単細胞壊死、胃底腺部粘膜の過形成・炎症性細胞浸潤、胃筋層変性（雄）</p>

投与経路：経口、a) ボノプラザンとして

### (3) 遺伝毒性試験

アスピリン

該当資料なし

ボノプラザンフマル酸塩

細菌（大腸菌及びネズミチフス菌）を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺（CHL）細胞を用いる *in vitro* 染色体異常試験及びラット小核試験のいずれの試験においても遺伝毒性は認められなかった。

### (4) がん原性試験

アスピリン

該当資料なし

ボノプラザンフマル酸塩

マウス（ボノプラザンとして0、6、20、60及び200mg/kg/日）及びラット（ボノプラザンとして0、5、15、50及び150mg/kg/日）で24ヵ月間がん原性を検討した。

マウスでは、胃の神経内分泌細胞腫瘍（6mg/kg以上の雄、60及び200mg/kgの雌）、肝細胞腺腫の増加（20mg/kg以上の雄、60及び200mg/kgの雌）、肝細胞癌の増加（60及び200mg/kgの雄、200mg/kgの雌）がみられた。また、少数例であるが胃の腺腫（200mg/kgの雌雄）がみられた。ラットでは、胃の神経内分泌細胞腫瘍（カルチノイド）の増加（5mg/kg以上の雌雄）、肝細胞腺腫の増加（50及び150mg/kg群の雌雄）、肝細胞癌（50mg/kgの雄、150mg/kgの雌雄）がみられた。また、少数例であるが肝細胞・胆管細胞腺腫（50mg/kgの雄）あるいは肝細胞・胆管細胞癌（150mg/kgの雄）がみられた。

## (5) 生殖発生毒性試験

アスピリン

該当資料なし

ボノプラザンフマル酸塩

	動物種	投与量 <sup>a)</sup> (mg/kg/日)	無毒性量 <sup>a)</sup> (mg/kg/日)	主要所見・試験結果
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	ラット	30, 100, 300	30 生殖能: ≥300 胚: ≥300	≥100mg/kg: 散瞳 300mg/kg: 死亡(雄)、振戦、腹臥位、尿による外陰部被毛汚染、体重増加抑制、体重・摂餌量低値
胚及び胎児発生に関する試験	ラット	30, 100, 300	母動物: 30 胚・胎児: 100	≥100mg/kg: 母動物; 体重増加抑制、摂餌量低値 300mg/kg: 胎児; 体重減少、胎盤重量・骨化仙尾椎数の低値、尾異常・肛門狭窄・膜性部心室中隔欠損・鎖骨下動脈起始異常の発現頻度の高値
	ウサギ	3, 10, 30	母動物: 3 胚・胎児: >30	≥10mg/kg: 母動物; 糞量減少、摂餌量低値、体重減少 30mg/kg: 母動物; 流産
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	ラット	1, 3, 10, 100	母動物: 10 出生児: 10	100mg/kg: 母動物; 体重増加量・摂餌量低値 100mg/kg: 出生児; 生後4日調整除外児に肝尾状葉変色巣(白色及び黒色)、出生児体重低値

投与経路: 経口、a) ボノプラザンとして

## (6) 局所刺激性試験

アスピリン

該当資料なし

ボノプラザンフマル酸塩

ウサギ静脈刺激性試験では局所刺激性はみられなかった。ウサギ静脈周囲刺激性については回復性のある軽微な変化がみられた。

## (7) その他の特殊毒性

アスピリン

該当資料なし

ボノプラザンフマル酸塩

### 1) 光毒性試験

ヘアレスマウスを用いた *in vivo* 光毒性試験では光毒性はみられなかった。

### 2) 代謝物 M-IV-Sul の安全性評価

代謝物である M-IV-Sul の安全性について、ラットにおける 2 及び 13 週間皮下投与毒性試験、復帰突然変異試験、*in vitro* 染色体異常試験、ラット小核試験、ラット胚・胎児発生試験及び光毒性試験を実施した。その結果、変異原性、催奇形性作用及び光毒性はみられなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：キャブピリン配合錠 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）  
有効成分：アスピリン 該当しない  
            ボノプラザンフマル酸塩 劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

20.1 開封後はなるべく速やかに使用すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：キャブピリン配合錠を服用される方へ

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：本剤は、アスピリンとボノプラザンフマル酸塩を含有する配合剤である。

単剤製品名

アスピリン：アスピリン等

ボノプラザンフマル酸塩：タケキャブ錠 10mg/20mg、タケキャブ OD 錠 10mg/20mg

同 効 薬：タケルダ配合錠（アスピリン及びランソプラゾールの配合剤）

アスピリン及びボノプラザンフマル酸塩の併用

アスピリン及びランソプラゾールの併用

アスピリン及びエソメプラゾールの併用

### 7. 国際誕生年月日

2020年3月25日（日本）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
キャブピリン配合錠	2020年3月25日	30200AMX00432	2020年5月20日	2020年5月22日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

**10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

再審査結果通知年月日：2024年9月11日

内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

**11. 再審査期間**

タケキャブ錠 10mg/20mg の再審査期間の残余期間：2020年3月25日～2022年12月25日（終了）

**12. 投薬期間制限に関する情報**

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

**13. 各種コード**

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
キャブピリン 配合錠	3399103F1020	3399103F1020	127953501	622795301

**14. 保険給付上の注意**

該当しない

# X I . 文献

## 1. 引用文献

- 1) ボノプラザンの臨床試験成績⑥ (タケキャブ錠 2014 年 12 月 26 日承認 : CTD2.7.6.20)
- 2) ボノプラザンの臨床試験成績⑦ (タケキャブ錠 2014 年 12 月 26 日承認 : CTD2.7.6.23)
- 3) ボノプラザンの臨床試験成績① (タケキャブ錠 2014 年 12 月 26 日承認 : CTD2.7.6.17)
- 4) ボノプラザンの臨床試験成績② (タケキャブ錠 2014 年 12 月 26 日承認 : CTD2.7.6.18)
- 5) ボノプラザンの臨床試験成績⑨ (タケキャブ錠 2014 年 12 月 26 日承認 : CTD2.7.6.24)
- 6) ボノプラザンの臨床試験成績④ (タケキャブ錠 2014 年 12 月 26 日承認 : CTD2.7.6.22)
- 7) 監訳 高折修二 他:グッドマン・ギルマン薬理書 (第 11 版), 廣川書店. 2007; 1889-1890.
- 8) ボノプラザンの薬理試験成績 (タケキャブ錠 2014 年 12 月 26 日承認 : CTD2.6.2.6)
- 9) ボノプラザンの薬物動態試験成績② (反復投与試験) (タケキャブ錠 2014 年 12 月 26 日承認 : CTD2.7.6.4)
- 10) アスピリン/ボノプラザンフマル酸配合錠の薬物動態試験成績 (2020 年 3 月 25 日承認 : CTD2.7.6.1)
- 11) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑫ (タケキャブ錠 2014 年 12 月 26 日承認 : CTD2.7.6.13)
- 12) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑭ (タケキャブ錠 2014 年 12 月 26 日承認 : CTD2.7.6.11)
- 13) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑮ (社内資料)
- 14) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑯ (社内資料)
- 15) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑨ (単回投与マスバランス試験、海外) (タケキャブ錠 2014 年 12 月 26 日承認 : CTD2.7.6.6)
- 16) Federal Register Vol. 63, No.205. 56802-56819.
- 17) ボノプラザンの薬物動態試験成績① (社内資料)
- 18) ボノプラザンの薬物動態試験成績④ (タケキャブ錠 2014 年 12 月 26 日承認 : CTD2.6.4.4)
- 19) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑤ (タケキャブ錠 2014 年 12 月 26 日承認 : CTD2.6.4.5)
- 20) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑥ (タケキャブ錠 2014 年 12 月 26 日承認 : CTD2.6.4.5)
- 21) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑦ (タケキャブ錠 2014 年 12 月 26 日承認 : CTD2.6.4.5)
- 22) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑧ (タケキャブ錠 2014 年 12 月 26 日承認 : CTD2.6.4.5)
- 23) Levy G : Br J Clin Pharmacol. 1980 ; 10 (S2) : 285S-290S (PMID : 7437270)
- 24) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑩ (タケキャブ錠 2014 年 12 月 26 日承認 : CTD2.7.6.10)
- 25) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑪ (タケキャブ錠 2014 年 12 月 26 日承認 : CTD2.7.6.9)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

海外では承認されていない（2023年12月現在）。

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## **XIII. 備考**

### **1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報**

#### **(1) 粉碎**

該当資料なし

「VIII. 11. 適用上の注意」を参照すること。

#### **(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性**

該当資料なし

### **2. その他の関連資料**

患者向け資材：

- ・キャブピリン配合錠を服用される方へ

