日本標準商品分類番号

ボノプラザンフマル酸塩錠、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 室温保存 ボンサッフ。ノドック 400

貯法:室温保存 有効期間:3年

ボノサップ。ノピック800

VONOSAP® Pack 400 & 800

規制区分:処方箋医薬品注

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

	ボノサップパック 400	ボノサップパック 800
承認番号	22800AMX00360	22800AMX00361
販売開始	2016年6月	2016年6月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本製品に包装されている各製剤の成分に対する過敏症の既 往歴のある患者
- 2.2 アタザナビル硫酸塩、リルピビリン塩酸塩、ピモジド、エル ゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリ ン、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、スボレキサント、ダリ ドレキサント塩酸塩、ボルノレキサント水和物、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、イブル チニブ、イバブラジン塩酸塩、ベネトクラクス(再発又は難治 性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む)、再 発又は難治性のマントル細胞リンパ腫の用量漸増期)、ルラシ ドン塩酸塩、アナモレリン塩酸塩、フィネレノン、イサブコナ ゾニウム硫酸塩、ボクロスポリン、マバカムテンを投与中の患 者 [10.1参照]
 - 2.3 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「9.2.1、9.3.1、10.2参照]
 - 2.4 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。]
 - 2.5 高度の腎障害のある患者 [9.2.2参照]

3. 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。

1シート (1日分) 中	タケキャブ錠20mg 2錠 アモキシシリンカプセル250mg クラリス錠200 2錠	6カプセル
	タケキャブ錠20mg 2錠 アモキシシリンカプセル250mg クラリス錠200 4錠	6カプセル

3.1 組成

3製剤各々の組成は以下のとおりである。

〈タケキャブ錠20mg〉

1,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,	AC= 487
有効成分	1錠中
	ボノプラザンフマル酸塩26.72mg
	(ボノプラザンとして20mg)
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロー
	スナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、フマ
	ル酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、
	マクロゴール6000、酸化チタン、三二酸化鉄

〈アモキシシリンカプセル250mg〉

有効成分	1カプセル中
	日局 アモキシシリン水和物 250mg (力価)
添加剤	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
	4

(カラリス 錠200)

有効成分	1錠中			

	日局 クラリスロマイシン 200mg (力価)
添加剤	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、ショ糖
	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

3.2 製剤の性状

3製剤各々の性状は以下のとおりである。

/カーナ いづ合20mg\

(ダケキャノ)	ノ錠20mg/		
色調・剤形	微赤色の両面割線入りのフィルムコーティング錠		
製剤表示	タケキャブ20		
形状	上面	下面	側面
	9 ¹ / ₂		
長径 (mm)	11. 2		
短径 (mm)	6. 2		
厚さ (mm)	約3.9		
質量 (mg)	約229		

〈アモキシシリンカプセル250mg〉

	,
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	② 640 2号
長径 (mm)	18. 8
短径 (mm)	6. 3

〈クラリス錠200〉

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
	200 200		
直径 (mm)	約8.6		
厚さ (mm)	約5.4		
質量 (mg)	約250		

4. 効能又は効果

〈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・免疫性血小板減少症・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

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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。
- *5.2 免疫性血小板減少症に対しては、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。
 - 5.3 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。
 - 5.4 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。

6. 用法及び用量

通常、成人にはボノプラザンとして1回20mg、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。

8. 重要な基本的注意

8.1 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 効能又は効果以外の目的に使用しないこと。また、用法及び用量の とおり、同時に服用すること。

〈アモキシシリン水和物〉

- 8.2 ショック、アナフィラキシー、アレルギー反応に伴う急性冠症 候群、薬剤により誘発される胃腸炎症候群の発生を確実に予知で きる方法はないが、事前に当該事象の既往歴等について十分な問 診を行うこと。なお、抗生物質によるアレルギー歴は必ず確認する こと。[9.1.1、11.1.5-11.1.7参照]
- 8.3 急性腎障害等の重篤な腎障害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うこと。[11.1.9参照]
- 8.4 顆粒球減少、血小板減少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うこと。[11.1.10参照]

〈クラリスロマイシン〉

- 8.5 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うこと。[11.1.18参照]
- 9. 特定の背景を有する患者に関する注意
- 9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈アモキシシリン水和物〉

9.1.1 ペニシリン系又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴 のある患者(ただし、アモキシシリン水和物に対し過敏症の既往歴 のある患者には投与しないこと)

[8.2参照]

- 9.1.2 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、じん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
- 9.1.3 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

観察を十分に行うこと。ビタミンK欠乏症状があらわれることがある。 〈クラリスロマイシン〉

- 9.1.4 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
- 9.1.5 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 (Torsade de pointesを含む)、心室細動を起こすことがある。[11.1.16参照]

9.2 腎機能障害患者

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。また、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。[16.6.1参照]

9.2.1 腎機能障害患者でコルヒチンを投与中の患者

投与しないこと。クラリスロマイシンとの併用によるコルヒチン の血中濃度上昇に伴う中毒症状が報告されている。[2.3、10.2参 昭]

9.2.2 高度の腎機能障害患者

投与しないこと。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。「2.5参照]

9.3 肝機能障害患者

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。また、クラリスロマイシンにより肝機能障害を悪化させることがある。[11.1.17、16.6.2参照]

9.3.1 肝機能障害患者でコルヒチンを投与中の患者

投与しないこと。クラリスロマイシンとの併用によるコルヒチンの血中濃度上昇に伴う中毒症状が報告されている。[2.3、10.2参照]

9.5 妊娠

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が 危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

〈ボノプラザンフマル酸塩〉

9.5.1 動物試験 (ラット) において、40mg/日でのヒトにおけるボノ プラザンの曝露量 (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。

〈クラリスロマイシン〉

9.5.2 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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は 中止を検討すること。

〈ボノプラザンフマル酸塩〉

*9.6.1 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¹⁾。

〈アモキシシリン水和物〉

9.6.2 外国人データで母乳中へ移行することが報告されている²⁾。

〈クラリスロマイシン〉

9.6.3 ヒト母乳中へ移行することが報告されており、また、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。

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。

9.8 高齢者

一般に肝機能、腎機能等の生理機能が低下している。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。また、アモキシシリン水和物によるビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。 [16.6.3参照]

10. 相互作用

〈ボノプラザンフマル酸塩〉

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。

〈クラリスロマイシン〉

主としてCYP3Aにより代謝され³⁾、CYP3A、P-糖蛋白質 (P-gp) を阻害する⁴⁾。

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

〈ボノプラザンフマル酸塩〉

ハノ ノノリノノマル殴り	·m /	
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	アタザナビル硫酸塩	ボノプラザンの胃酸
(レイアタッツ)	の作用を減弱するお	分泌抑制作用により
[2.2参照]	それがある。	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。
リルピビリン塩酸塩	リルピビリン塩酸塩	ボノプラザンの胃酸
(エジュラント)	の作用を減弱するお	分泌抑制作用により
[2.2参照]	それがある。	リルピビリン塩酸塩
		の吸収が低下し、リ
		ルピビリンの血中濃
		度が低下する可能性
		がある。
クラリスロマイシン〉		

	[2.2参照]	てれかめ る。	リルビビリン塩酸塩 の吸収が低下し、リ ルピビリンの血中濃 度が低下する可能性 がある。
15	フ ラリスロマイシン〉		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	
*	ピモジド ⁵⁾ [2. 2参照]	pointesを含む) 等の	のCYP3A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
	塩・無水カフェイン・ イソプロピルアンチ ピリン 〔クリアミン〕 ジヒドロエルゴタミ ンメシル酸塩	血管攣縮等の重篤な 副作用を起こすおそ れがある。	度が上昇する可能性がある。
*	[2.2参照] スボレキサント [ベルソムラ] ダリドレキサント塩 酸塩 [クービビック] ボルノレキサント水 和物 [ボルズィ] [2.2参照]	左記薬剤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。	
	ロミタピドメシル酸 塩 [ジャクスタピッド] [2. 2参照] タダラフィル [アドシルカ] [2. 2参照]	ロミタピドの血中濃度が著しく上昇するおそれがある。 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 〔ブリリンタ〕 [2. 2参照] イブルチニブ 〔イムブルビカ〕 [2. 2参照]	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。 イブルチニブの作用 が増強するおそれが ある。	
*	イバブラジン塩酸塩 〔コララン〕 [2. 2参照〕 ベネトクラクス(再	過度の徐脈があらわれることがある。 睡寝崩壊症候群の発	
-1-	発又は難治性の慢性 リンパ性白血病(小 リンパ球性リンパ腫 を含む)、再発又は難治 性のマントル細胞リン パ腫の用量漸増期) [ベネクレクスタ] [2.2参照]	現が増強するおそれ がある。	
	ルラシドン塩酸塩 〔ラツーダ〕 [2. 2参照]	ルラシドンの血中濃 度が上昇し、作用が 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
アナモレリン塩酸塩 〔エドルミズ〕 [2.2参照]	アナモレリンの血中 濃度が上昇し、副作 用の発現が増強する おそれがある。	
フィネレノン 〔ケレンディア〕 [2. 2参照]	フィネレノンの血中 濃度が著しく上昇す るおそれがある。	
イサブコナゾニウム 硫酸塩 〔クレセンバ〕 [2.2参照]	イサブコナゾールの 血中濃度が上昇し作 用が増強するおそれ がある。	
* ボクロスポリン 〔ルプキネス〕 [2.2参照]	ボクロスポリンの血 中濃度が上昇し、そ の作用が増強するお それがある。	
* マバカムテン 〔カムザイオス〕 [2.2参照]	マバカムテンの血中 濃度が上昇し、副作 用が増強され、収縮 機能障害による心不 全のリスクが高まる おそれがある。	

10.2 併用注意(併用に注意すること)

〈ボノプラザンフマル酸塩〉

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。	
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。	
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 [16.7.2参照]	左記薬剤の作用を増 強 する 可能性 が あ る。	ボ / 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。
CYP3A4誘導剤	ボノプラザンの血中 濃度が低下する可能 性がある。	

〈アモキシシリン水和物〉

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。
プロベネシド		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。

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
*	メトトレキサート	メトトレキサートの 副作用を増強させる	メトトレキサートの 尿細管分泌を阻害
		おそれがある。	し、尿中排泄を低下 させると考えられて
			いる。
()	フラリスロマイシン〉	#5-15-15 H-m 1.N.	
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	ジゴキシン	嘔気、嘔吐、不整脈等 が報告されているの	クラリスロマイシン の腸内細菌叢に対す
		で、ジゴキシンの血	る影響により、ジゴキ
			シンの不活化が抑制
		症状、心電図等に注 意し、異常が認めら	されるか、もしくはP- gpを介したジゴキシ
		息し、異常が 認 められた場合には、投与	ンの輸送が阻害され
		量を調節する等の適	•
		切な処置を行うこと。	中濃度が上昇する。
	スルホニル尿素系血 糖降下剤	低血糖(意識障害に 至ることがある)が	
	グリベンクラミド	報告されているの	
	グリクラジド	で、異常が認められ	ある。
	グリメピリド等	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。	
	カルバマゼピン	左記薬剤の血中濃度	
	テオフィリン ^{6,7)} アミノフィリン水和	上昇に伴う作用の増 強等の可能性がある	のCYP3Aに対する阻 実作用により 左記
	物	ので、左記薬剤の血	
	シクロスポリン	中濃度の推移等に注	れる。
	タクロリムス水和物 エベロリムス	意し、異常が認められた場合には、投与量	
	L. (11) A.	の調節や中止等の適	
		切な処置を行うこと。	
		左記薬剤の血中濃度	
	ルシウム水和物 ⁸⁾ シンバスタチン ⁸⁾	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	
	未承認)	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	
	[2.3、9.2.1、9.3.1参	度上昇に伴う中毒症	
	照]	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。	
		左記薬剤の血中濃度	
	薬剤 CYP3Aで代謝される	上昇に伴う作用の増 強等の可能性がある	
	薬剤	ので、異常が認めら	
	トリアゾラム ⁹⁾ 、	れた場合には、投与	
	ミダゾラム ¹⁰⁾ 等 非定型抗精神病薬	量の調節や中止等の 適切な処置を行うこ	
	CYP3Aで代謝される	٤.	
	薬剤	なお、トルバプタン	
	クエチアピンフ マル酸塩	においては、クラリ スロマイシンとの併	
	アリピプラゾー	用は避けることが望	
	ルブロナンセリン	ましいとされており、あれた思考は田	
	テロテンセリン 等	り、やむを得ず併用 する場合において	
	ジソピラミド	は、トルバプタンの	
	トルバプタン エプレレノン	用量調節を特に考慮 すること。	
	<u>ー</u> ノレレノン	ナること。	

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
水素カル	トリプタン臭化 酸塩 シウム拮抗剤 P3Aで代謝される		
薬	剤 ニフェジピン、ベ ラパミル塩酸塩		
リオ ジエ	等 ・シグアト ・ノゲスト ・ホジエステラー		
シエ	阻害剤 ルデナフィルク ン酸塩 ¹¹⁾ 、タダラ		
ザ クマ	ィル〔シアリス、 ルティア〕等 リン系抗凝血剤 ルファリンカリ		
ドセアベ	ム等 タキセル水和物 マシクリブ ¹²⁾ -シコドン塩酸塩		
水和フェ	物 ³⁾ ンタニル/フェ ニルクエン酸塩		
発又リン	は難治性の慢性 パ性白血病(小	ベネトクラクスの副 作用が増強するおそ れがあるので、ベネ トクラクスを減量す	
を含 期、 のマ	む)の維持投与 再発又は難治性 ントル細胞リン	るとともに、患者の 状態を慎重に観察す	
急性抗凝	回維持投与期、 骨髄性白血病) 固剤 P3Aで代謝され、		クラリスロマイシンの CYP3A及びP-gpに
P- 薬	gpで排出される 剤 アピキサバン、リ バーロキサバン		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
P- 薬	:固剤 gpで排出される 剤 ダビガトランエ	適切な処置を行うこと。	クラリスロマイシンのP-gpに対する阻害作用により、左記薬剤の排出が阻害され
	テキシラート、エ ドキサバントシ ル酸塩水和物 ラコナゾール ¹⁴⁾	4 = 11 + 1 - 1 - 1 - 1	る。 クラリスロマイシン
HIV: 害剤 リ	プロテアーゼ阻	の未変化体の血中濃	と左記薬剤のCYP3A に対する阻害作用に
ダ	ルナビル エタ ール付加物等		
		可能性がある。 英語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。	
	ァブチン ¹⁶⁾ ラビリン ¹⁷⁾	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	クラリスロマイシン のCYP3A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
		中濃度が低下し、活性 代謝物の血中濃度が	のCYP3A4に対する誘 導作用により、クラ リスロマイシンの代
		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	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	節や中止等の適切な 処置を行うこと。	
リファンピシン ¹⁸⁾ エファビレンツ ネビラピン	の未変化体の血中濃 度が低下し、活性代	シンの代謝が促進される。
天然ケイ酸アルミニ ウム ¹⁹⁾	クラリスロマイシン の吸収が低下すると の報告がある。	

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。

11.1 重大な副作用

〈ボノプラザンフマル酸塩〉

- 11.1.1 ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明)
- 11.1.2 汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少(いずれ も頻度不明)
- 11.1.3 肝機能障害 (頻度不明)
- 11.1.4 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)、多形紅斑(いずれも 頻度不明)

〈アモキシシリン水和物〉

11.1.5 ショック、アナフィラキシー (いずれも0.1%未満^{注1)})

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・じん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。[8.2参照]

- 11.1.6 アレルギー反応に伴う急性冠症候群 (頻度不明) [8.2参昭]
- 11.1.7 薬剤により誘発される胃腸炎症候群 (頻度不明)

投与から数時間以内の反復性嘔吐を主症状とし、下痢、嗜眠、顔面 蒼白、低血圧、腹痛、好中球増加等を伴う、食物蛋白誘発性胃腸炎 に類似したアレルギー性の胃腸炎(Drug-induced enterocolitis syndrome)があらわれることがある。主に小児で報告されている。 [8.2参照]

11.1.8 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^{注1)})、 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)

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。

- 11.1.9 急性腎障害等の重篤な腎障害 (0.1%未満^{注1)}) [8.3参照]
- 11.1.10 顆粒球減少 (0.1%未満^{注1)})、血小板減少 (頻度不明) [8.4参照]
- 11.1.11 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(0.1%未満^{注1)}) 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。
- 11.1.12 肝機能障害、黄疸(いずれも0.1%未満)

AST、ALTの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.13 間質性肺炎、好酸球性肺炎(いずれも頻度不明)

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。

11.1.14 無菌性髄膜炎 (頻度不明)

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 性髄膜炎があらわれることがある。

注1) 発現頻度はアモキシシリン水和物の承認時までの臨床試験又は製造販売後調査の結果に基づく。

〈クラリスロマイシン〉

- 11.1.15 **ショック、アナフィラキシー** (いずれも頻度不明) 呼吸困難、痙攣、発赤等があらわれることがある。
- 11.1.16 QT延長、心室頻拍 (Torsade de pointesを含む)、心室細動 (いずれも頻度不明)

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。「9.1.5参照

- 11.1.17 **劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全** (いずれも頻度不明) 劇症肝炎、AST、ALT、γ-GTP、LDH、AL-Pの上昇等を伴う肝機能障 害、黄疸、肝不全があらわれることがある。[9.3参照]
- 11.1.18 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 (いずれも頻度不明)

[8.5参照]

11.1.19 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(いずれも 頻度不明)

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。

11.1.20 PIE症候群・間質性肺炎(いずれも頻度不明)

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等があらわれる ことがある。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。

11.1.21 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎(いずれも頻度不明) 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれること がある。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には、投与を中止し、 適切な処置を行うこと。

11.1.22 横紋筋融解症 (頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇があらわれることがある。横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.23 痙攣 (頻度不明)

痙攣 (強直間代性、ミオクロヌス、意識消失発作等) があらわれる ことがある。

11.1.24 急性腎障害、尿細管間質性腎炎(いずれも頻度不明)

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。

- 11.1.25 IgA血管炎 (頻度不明)
- 11.1.26 薬剤性過敏症症候群20 (頻度不明)

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過敏症状があらわれることがある。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。

11.2 その他の副作用

〈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〉

	5%以上	0.1~5%未満
消化器	下痢(10.6%)	味覚異常、口内炎、腹部不快感、 腹部膨満感
過敏症		発疹
肝臓		AST、ALTの上昇

表中の頻度表示は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるボノブラザンフマル酸塩、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与の試験成績に基づく。

ボノプラザンフマル酸塩、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンでは、他にもそれぞれに次の副作用が認められている。

〈ボノプラザンフマル酸塩〉

1.2 2 2 2	2 2 · /V-GX-LL/
	0.1~5%未満
消化器	便秘、下痢、腹部膨満感、悪心
過敏症	発疹
肝臓	AST、ALT、AL-P、LDH、γ-GTPの上昇
その他	浮腫、好酸球増多

〈アモキシシリン水和物〉

\ \	モヤンン	ノノ 小和物/		
		0.1~5%未満 ^{注2)}	0.1%未満 ^{注2)}	頻度不明 ^{注2)}
	過敏症	発熱、発疹、じん 麻疹		そう痒
	血液		好酸球增多、貧血	
	肝臓		AST、ALTの上昇	
	消化器	下痢、悪心、食欲 不振		黒毛舌
*	皮膚			線状IgA水疱症
	菌交代症		ロ内炎、大腸炎 (カンジダ、非感 受性のクレブシ エラ等による)	
	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)	
	その他			梅毒患者の場合: ヤーリッシュ・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2) 頻度表示はアモキシシリン水和物の承認時までの臨床試験又は製造販売後調査の結果に基づく。

〈クラリスロマイシン〉

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹	そう痒感	
精神神経系		めまい、頭痛	幻覚、失見当識、 意識障害、せん妄、 躁病、眠気、振戦、 しびれ(感)、錯感 覚、不眠
感覚器		味覚異常(にがみ 等)	耳鳴、聴力低下、 嗅覚異常
消化器		食欲不振、軟便、 口内炎、舌炎、口 渇	
血液	好酸球增多		
肝臓	AST、ALT、γ-GTP、 LDH、AL-P上昇		
筋・骨格			筋肉痛
その他			動悸、CK上昇、脱 毛、頻尿、低血糖

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意

アモキシシリン水和物や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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報 〈ボノプラザンフマル酸塩〉

- 15.1.1 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。
- 15.1.2 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。
- 15.1.3 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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

〈ボノプラザンフマル酸塩〉

15.2.1 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、20mg/日でのヒトにおけるボノプラザンの曝露量(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。

〈アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン〉

15.2.2 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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 ボノプラザン、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン併用時

健康成人男子を対象にボノプラザンとして20mg、アモキシシリン水和物として750mg(力価)及びクラリスロマイシンとして400mg(力価)を1日2回朝食後及び夕食後に7日間投与(投与最終日は朝食後1回)した時、投与7日目の薬物動態学的パラメータは下表のとおりである210。

ボノプラザン未変化体

C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₁₂ (ng • h/mL)	T _{1/2} (h)
70. 2 ± 17.3	3.0 (1.0, 4.0)	538.8 ± 134.1	9.8±1.8

n=11、平均値±標準偏差、Tmaxは中央値(最小値、最大値)

アモキシシリン未変化体

C _{max} (μg/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₁₂ (μg·h/mL)	T _{1/2} (h)
10.1±2.3	3.0 (2.0, 4.0)	34.9 ± 5.7	1.3±0.1

n=11、平均値±標準偏差、Tmaxは中央値(最小値、最大値)

クラリスロマイシン

	C_{max} (μ g/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₁₂ (μg·h/mL)	T _{1/2} (h)
未変化体	2.9±0.9	2. 0 (1. 0, 6. 0)	18. 3±4. 9	4.6±0.5
代謝物	0.9±0.2	2. 0 (1. 0, 4. 0)	7.5±0.1	8.0±1.2

n=11、平均値±標準偏差、Tmaxは中央値(最小値、最大値)

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

(1) ボノプラザン単独投与時

腎機能正常者 (eGFR:90mL/min/1.73m²以上)、軽度 (eGFR:60~89mL/min/1.73m²)、中等度 (eGFR:30~59mL/min/1.73m²) 及び高度 腎機能障害者 (eGFR:15~29mL/min/1.73m²)、並びに末期腎不全 (ESRD) (eGFR:15mL/min/1.73m²未満) 患者を対象にボノプラザンの薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を検討した臨床試験において、ボノプラザンのAUC $_{(0-inf)}$ 及び $_{mx}$ は、軽度、中等度及び高度腎機能障害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 (0-inf) 及びC_{max}は、腎機能正常者と比較してそれぞれ1.3倍 及び1.2倍高かった²²⁾ (外国人データ)。[9.2参照]

(2) クラリスロマイシン単独投与時

腎機能正常者と種々な程度の腎機能障害者に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 濃度パラメータは下表のとおりであった²³⁾ (測定法: Bioassay)。 [9.2参照]

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

16.6.2 肝機能障害患者

(1) ボノプラザン単独投与時

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者 (Child-Pugh分類スコアC)を対象にボノプラザンの薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を検討した臨床試験において、ボノプラザンのAUC $_{(0-inf)}$ 及び C_{\max} 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倍高かった 24 (外国人データ)。[9.3参照]

16.6.3 高齢者

(1) クラリスロマイシン単独投与時

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下表のとおりであった²⁵⁾(測定法:Bioassay)。[9.8参照]

	C_{max} (μ g/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC (μg•h/mL)
n=3	3. 72	2.3	4. 2	19. 20

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ボノプラザン、クラリスロマイシン併用時の薬物動態

外国健康成人男子を対象に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、 $3\sim9$ 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とき、ボノプラザンのAUC $_{(0-inf)}$ 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 26 。 [10.2参照]

16.7.2 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、 $2\sim10$ 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 $AUC_{(0-inf)}$ 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倍増加する 2^{27} 。 [10.2参照]

16.7.3 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)

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_{tau}は78~81%低下、 C_{max} 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_{tau}は54%低下、 C_{max} は44~46%低下することが推定された²⁸⁾。 [10.2参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 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

(1) 国内第Ⅲ相試験(二重盲検比較試験)

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍瘢痕患者を対象に、ボノプラザン20mg又はランソプラゾール30mg、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤を1日2回7日間経口投与した二重盲検比較試験における除菌率は下表のとおりであり、

ランソプラゾールを用いた3剤併用療法群に対するボノプラザン を用いた3剤併用療法群の非劣性が認められた²⁹。

ヘリコバクター・ピロリー次除菌注1)率

各薬剤の1回投与量	除菌率	群間差
ボノプラザン20mg		
アモキシシリン水和物750mg (力価)	92.6%	
クラリスロマイシン200mg (力価) 又	(300/324例)	16. 7%
は400mg (力価)		[11. 172%,
ランソプラゾール30mg		22. 138%] 注2)
アモキシシリン水和物750mg (力価)	75. 9%	p<0.0001 ^{注3)}
クラリスロマイシン200mg (力価) 又	(243/320例)	
は400mg (力価)		

- () は除菌成功例数/評価例数
- 注1) ¹³C-尿素呼気試験の結果が陰性
- 注2) 投与群間差、[] は両側95%信頼区間
- 注3) 許容限界値を10%としたFarrington and Manningによる非劣性検定

副作用発現頻度は、ボノプラザン群では20.4% (67/329例) であった。主な副作用は、下痢(35例)及び味覚異常(13例)であった。

18. 薬効薬理

18.1 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^{30,31)}。

ボノプラザンは酸による活性化を必要とせず、可逆的でカリウムイオンに競合的な様式でH+, K+-ATPaseを阻害する。ボノプラザンは塩基性が強く胃壁細胞の酸生成部位に長時間残存して胃酸生成を抑制する。ボノプラザンは抗ヘリコバクター・ピロリ活性及びヘリコバクター・ピロリウレアーゼ阻害活性は示さない³²⁾。アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンとの3剤療法におけるボノプラザンの役割は胃内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。

18 2 薬理作用

18.2.1 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。

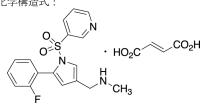
19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 ボノプラザンフマル酸塩

一般名:ボノプラザンフマル酸塩 (Vonoprazan Fumarate) [JAN] 化学名:1-[5-(2-Fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-*N*-methylmethanamine monofumarate

分子式: C₁₇H₁₆FN₃O₂S·C₄H₄O₄

分子量:461.46 化学構造式:



性状:ボノプラザンフマル酸塩は白色~ほとんど白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。

融点:194.8℃

19.2 アモキシシリン水和物

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

略号: AMPC

化学名: (2S, 5R, 6R)-6-[(2R)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl) acetylamino]-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 化学構造式:

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。

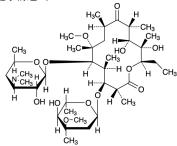
融点:約195℃ (分解) 19.3 クラリスロマイシン

一般名:クラリスロマイシン (Clarithromycin) [JAN]

略号: CAM

化学名: (2R, 3S, 4S, 5R, 6R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13R)-5-(3, 4, 6-Trideoxy-3-dimethylamino- β - $_0$ -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: C₃₈H₆₉NO₁₃ 分子量: 747.95 化学構造式:



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。

融点:220~227℃

20. 取扱い上の注意

アルミ袋を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。

22. 包装

〈ボノサップパック400〉

PTP入り 7シート (1シート×7、乾燥剤入り)

〈ボノサップパック800〉

PTP入り 7シート (1シート×7、乾燥剤入り)

*23. 主要文献

- 1) ボノプラザンの薬物動態試験成績① (社内資料)
- 2) Kafetzis D.K, et al. Acta Peadiatr Scand. 1981; 70:285.
- Suzuki A, et al. Drug Metab. Pharmacokinet. 2003; 18 (2): 104-113.
- Mayhew BS, et al. Drug Metab. Dispos. 2000; 28 (9): 1031– 1037.
- 5) Desta Z, et al. Clin Pharmacol Ther. 1999; 65 (1): 10-20.
- 6) 二木芳人, 他. Chemotherapy. 1988; 36 (S-3): 515-520.
- 7) 辻本善樹, 他. 日本小児アレルギー学会誌. 1989; 3(1):48-55
- 8) Jacobson TA. Am J Cardiol. 2004; 94 (9): 1140-1146.

- 9) Greenblatt DJ, et al. Clin Pharmacol Ther. 1998; 64 (3): 278-285.
- 10) Yeates RA, et al. Int J Clin Pharmacol Ther. 1997; 35 (12): 577-579.
- 11) Hedaya MA, et al. Biopharm Drug Dispos. 2006; 27 (2): 103-110.
- 12) Kulanthaivel P, et al. Cancer Res. 2016; 76 (14 suppl): CT153.
- 13) Liukas A, et al. J Clin Psychopharmacol. 2011; 31 (3): 302-308
- 14) Hardin TC, et al. Pharmacotherapy. 1997; 17 (1): 195.
- 15) Ouellet D, et al. Clin Pharmacol Ther. 1998; 64 (4): 355-362.
- 16) Hafner R, et al. Antimicrob Agents Chemother. 1998; 42 (3): 631-639.
- 17) Kakuda TN, et al. J Antimicrob Chemother. 2014; 69 (3): 728-734.
- 18) Wallace RJ Jr, et al. J Infect Dis. 1995; 171 (3): 747-750
- 19) 高橋賢成, 他. 臨床薬理. 1995; 26 (1): 149-150.
- 20) 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 症候群
- 21) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑬ (タケキャブ錠2014年12 月26日承認: CTD 2.7.6.12)
- 22) 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: CTD 2.7.6.10)
- 23) 瀧井昌英, 他. Chemotherapy. 1989; 37:15-21.
- 24) ボノプラザンの薬物動態試験成績①(タケキャブ錠2014年12月 26日承認:CTD 2.7.6.9)
- 25) 足立暁, 他. Chemotherapy. 1988; 36 (Suppl. 3):660-666.
- 26) 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: CTD 2.7.6.13)
- 27) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑤(社内資料)
- 28) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑩(社内資料)
- 29) ボノプラザンの臨床試験成績⑩ (タケキャブ錠2014年12月26 日承認: CTD 2.7.6.19)
- 30) 上田泰, 他編. 感染症学-基礎と臨床. メジカルビュー社. 1982; 204-214.
- 31) 懸川友人, 他. Chemotherapy. 1988; 36 (Suppl. 3): 123-128.
- 32) 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: CTD 2.6.2.6)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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)

大塚製薬株式会社 医薬情報センター

〒108-8242 東京都港区港南2-16-4 品川グランドセントラルタワー

電話 0120-189-840

26. 製造販売業者等

26.1 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 26.2 提携

大塚製薬株式会社

〒101-8535 東京都千代田区神田司町 2-9