キャブピリン配合錠

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、武田薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

武田薬品工業株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
1.5.1 起原又は発見の経緯 2
1.5.2 低用量アスピリンによる抗血小板療法と潰瘍発症抑制の必要性 2
1.5.3 本配合錠の臨床的意義 2
1.5.4 開発の経緯 3
1.5.4.1 品質の概要 3
1.5.4.2 非臨床試験の概要 4
1.5.4.3 臨床の概要 4
1.5.4.3.1 生物学的同等性試験 4
1.5.4.3.2 食事の影響検討試験 5
1.5.4.3.3 生物学的同等性試験の結果を踏まえた有効性及び安全性の検討 5
1.5.5 予定する効能又は効果、用法及び用量 6
1.5.6 治験相談等の経緯 6
1.5.7 本配合錠の特徴及び有用性 7
1.5.8 参考文献 7

表

表 1.5.5-1 本配合錠の効能・効果、用法・用量 6
表 1.5.6-1 本配合錠の開発の経緯 6

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

TAK-438ASA 錠（以下、本配合錠）はボノプラザンフマル酸塩（以下、TAK-438）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。1 錠中に有効成分として、TAK-438 10 mg（ボノプラザンとしての用量、以下同様）及びアスピリン 100 mg を含有する。

本配合錠の有効成分の一つである TAK-438 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（P-CAB）と呼ばれる新しいカテゴリーに分類されるプロトンポンプ阻害薬（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・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 100 mg 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・効果で承認されている。

本申請は、低用量アスピリン投与時の副作用軽減及び併用投与時に比べ服薬アドヒアランスの改善を目的とした配合錠の医薬品製造販売承認申請である。

1.5.2 低用量アスピリンによる抗血小板療法と潰瘍発症抑制の必要性

アスピリンは、低用量投与中でも、胃潰瘍・十二指腸潰瘍（低用量アスピリン潰瘍）を引き起こすことが知られており、また、低用量アスピリンは鎮痛効果を有していることから、低用量アスピリン投与中に潰瘍が生じても自覚症状に乏しく、無症状の患者であっても活動性の潰瘍が見つかることがある。このため、症状から低用量アスピリン潰瘍の有無を的確に判断できない場合も多く、無症状のうちに潰瘍が進行し、生命を脅かす出血や穿孔の危険性が高くなる。このような低用量アスピリン潰瘍を防ぐために腸溶性製剤又は制酸緩衝製剤にするといった製剤工夫がなされているが、低用量アスピリン潰瘍や出血の発症リスクは依然として臨床的に大きな問題である。

したがって、潰瘍発症リスクの高い潰瘍既往のある患者で低用量アスピリンを投与する際には、より確実に潰瘍を予防することが重要である。

1.5.3 本配合錠の臨床的意義

低用量アスピリンを含む抗血栓薬は、脳血管系、循環器系の血栓・塞栓形成の抑制を目的として使用されていることから、その投与を中止することにより、生命にかかわる重大な心血管イベントを誘発する危険性があり[1][2]、継続して投与することが重要である。しかしながら、アスピリン投与は、消化性潰瘍の既往や併用薬のない中年者においては、約 2 倍の消化管合併症（出血・穿孔）のリスクを伴う。また、消化性潰瘍の既往、*H. pylori* 感染、60 歳以上及び NSAIDs、コルチコステロイド、クロピドグレル又は抗凝固薬等の併用薬のある患者では、その消化管出血リスクは劇的に増加する[3]。

国内及び米国の学会において、低用量アスピリンによる上部消化性潰瘍の再発予防に PPI の投与が推奨されており、虚血性心疾患、虚血性脳血管障害等の既往がありアスピリンを長期継続投与する必要がある患者で、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往がある場合には、上部消化管出血再発防止のために早期段階で PPI を併用投与することが妥当であると考えられる。一方で、P-CAB である TAK-438 の開発時に、既存の PPI を併用しても低用量アスピリン潰瘍の再発を抑制できない患者が存在していたことから、低用量アスピリン投与時の TAK-438 の潰瘍再発抑制効果について、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を対象にランソプラゾール 15 mg を対照とした臨床試験を実施した。その結果、TAK-438 はランソプラゾールに比べ、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発をより抑制した。

他方、脳心血管疾患を有する患者は、そうでない患者に比べ処方される薬剤数が多く[4][5]、加えて、高齢者は複数の疾患を抱えていることが多くなり、それに伴い処方薬剤数が多くなるため、服薬アドヒアランスが低下することが報告されている[4][6]。「高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）について」（平成 30 年 5 月 29 日、医政安発 0529 第 1 号、薬生安発 0529 第 1 号）[7]では、服薬する薬剤数が多いことに関連して薬物有害事象のリスク増加、服薬過誤、服薬アドヒアランス低下等の問題につながる状態をポリファーマシーと定義しており、当該指針では、このポリファーマシーを回避するような処方態度を心がけることが大切であると提言している。その対策の一つとして服薬支援が挙げられ、服薬錠数を減らすために配合錠の使用が服薬支援の一例として推奨されている。さらなる超高齢化社会をむかえる本邦において、TAK-438 と低用量アスピリンの 2 剤を 1 剤にすることは、服薬アドヒアランス低下の問題の軽減に貢献でき、低用量アスピリンによる消化管潰瘍・出血をより確実に抑えることに貢献すると考えられる。これらは、低用量アスピリンの服薬アドヒアランス低下に起因する脳･心血管イベントの発症リスク及び TAK-438 の服薬アドヒアランス低下に起因する消化管潰瘍・出血の発症リスクを効率的に抑制でき、低用量アスピリンの継続投与も期待できると考えられる。

以上より、本配合錠は平成 26 年 11 月 21 日付薬食審査発 1121 第 12 号「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」における医療用配合剤としての事由（副作用の軽減）に該当し、服薬アドヒアランスを向上させる本配合錠を臨床現場で用いることにより、低用量アスピリンによる胃潰瘍・十二指腸潰瘍の再発をより確実に軽減することが期待される。その結果、低用量アスピリンによる長期継続投与が期待され、血栓・塞栓の形成をより確実に長期間抑制できると考えられることから、本配合剤の意義は高いと考えた。

1.5.4 開発の経緯

1.5.4.1 品質の概要

（1）規格及び試験方法

本配合錠の規格及び試験方法は、実測値、物理的化学的性質、安定性試験の成績及びロット分析結果並びに「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日付　医薬審発第 568 号）及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインについて」（平成 9 年 6 月 23 日付　薬審第 539 号、平成 15 年 6 月 24

日付　医薬審発第 0624001 号　一部改定、平成 18 年 7 月 3 日付　薬食審査発第 0703004 号　一部改定）に基づき設定した。

(2) 安定性

本配合錠の安定性を、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日付　医薬審発第 0603001 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日付　薬審第 422 号）並びに「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付　医薬審発第 0603004 号）に基づき評価した。

安定性試験の結果から、長期データ及び加速データが経時的な変化及び変動をほとんど示さなかったため、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付　医薬審発第 0603004 号）に基づき、室温保存での有効期間を 30 ヵ月とした。

また、審査中に 24 ヵ月までの長期保存試験の結果が得られ（20[redacted]年[redacted]月に保存終了）、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付　医薬審発第 0603004 号）に基づき評価し、安定であることが確認できた場合には、外挿で有効期間を 3 年に延長する予定である。

なお、長期保存試験は 36 ヵ月まで試験継続し（20[redacted]年[redacted]月に保存終了予定）、最終的には 36 ヵ月間の安定性試験結果をもって、3 年間の有効期間の妥当性を確認する予定である。

1.5.4.2 非臨床試験の概要

TAK-438 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」の効能・効果で承認されている。TAK-438 の低用量アスピリンに対する併用療法は医療現場で既に用いられており、TAK-438 及び低用量アスピリンの併用時の有効性及び安全性は既に評価されていると考える。本配合剤の申請効能・効果、用法・用量は、各単剤の承認内容の範囲内であること及び承認用量での TAK-438 及びアスピリンの併用療法で安全性上の大きな問題は報告されていないことから、本配合錠の承認申請において新たに非臨床試験を実施しなかった。

1.5.4.3 臨床の概要

1.5.4.3.1 生物学的同等性試験

本配合錠単回投与時と TAK-438 錠 10 mg 及びアスピリン腸溶錠 100 mg 併用単回投与時の血漿中 TAK-438F 及びアスピリン未変化体濃度を測定し、本配合錠と各単剤との間の生物学的同等性（BE）を検討した。

TAK-438F については、予試験において、自然対数変換した血漿中 TAK-438F の AUC_{last} 及び C_{max} の投与製剤間の差（本配合錠投与－単剤併用投与）の両側 90%CI は、それぞれ ln(0.967)～ln(1.047)及び ln(0.992)～ln(1.116)であり、いずれも BE の判定基準 ln(0.80)～ln(1.25)の範囲内であり、本配合錠と TAK-438 錠との間で BE が確認された。

アスピリン未変化体については、予試験において本配合錠とアスピリン腸溶錠との間で BE が確認されなかったことから、本試験では、アスピリン未変化体についてのみ、本配合錠と

単剤併用との間での BE を検討した。自然対数変換した血漿中アスピリン未変化体の AUC_{last} の投与製剤間の差（本配合錠投与－単剤併用投与）の両側 90%CI は ln(1.041)～ln(1.153)で、BE の判定基準の範囲内であったが、C_{max} の投与製剤間の差の両側 90%CI は ln(1.164)～ln(1.359)であり、判定基準の範囲外であった。以上より、本試験において、AUC_{last} については BE の判定基準を満たしたものの、C_{max} については BE の判定基準を満たさなかったことから、アスピリン未変化体については本配合錠とアスピリン腸溶錠との間での BE が確認できなかった。

1.5.4.3.2 食事の影響検討試験

本配合錠を単回経口投与したときの TAK-438 及びアスピリンの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。分散分析の結果、自然対数変換した血漿中 TAK-438F の AUC_{last} 及び C_{max} の投与条件間の差（食後投与－絶食下投与）の点推定値（両側 90%CI）はそれぞれ ln(1.245)（[ln(1.182), ln(1.311)]）及び ln(1.441)（[ln(1.244), ln(1.670)]）であった。また、自然対数変換した血漿中アスピリン未変化体の AUC_{last} 及び C_{max} の投与条件間の差（食後投与－絶食下投与）の点推定値（両側 90%CI）はそれぞれ ln(1.233)（[ln(0.995), ln(1.529)]）及び ln(1.500)（[ln(1.084), ln(2.078)]）であった。

以上より、血漿中 TAK-438F 及びアスピリン未変化体の C_{max} は絶食下投与時と比較して食後投与時で約 50%高かったものの、AUC については食事の影響はほとんどみられなかったことから、TAK-438 及びアスピリンの薬物動態に対して臨床的に意義のある食事の影響はないと考えられた。

1.5.4.3.3 生物学的同等性試験の結果を踏まえた有効性及び安全性の検討

本配合錠投与時と TAK-438 錠及びアスピリン腸溶錠の併用投与時の BE 試験において、本配合錠投与後及び各単剤併用投与後の TAK-438F の AUC_{last} 及び C_{max} については BE の判定基準が満たされた。一方、本配合錠投与後及び各単剤併用投与後のアスピリン未変化体の全体的な曝露量である AUC_{last} は、BE の判定基準を満たしたものの、本配合錠投与後の Cmax は各単剤併用投与後の C_{max} のやや高値を示し、BE の判定基準を満たさなかった。その要因の一つとして、他剤の試験でみられたアスピリン腸溶錠（標準製剤）の C_{max} の平均値を確認したところばらつきがあることが示唆された。本配合錠投与後にみられたアスピリン未変化体の C_{max} の値は、アスピリン腸溶錠（標準製剤）投与後の C_{max} の分布範囲であると考えられること、さらに、当該試験から得られた結果においては、各単剤併用投与時よりも本配合錠投与後のアスピリンの C_{max} のばらつきは小さかったこと、及び AUC_{last} に関しては BE の判定基準を満たしていたことから、アスピリン腸溶錠（標準製剤）のばらつきの大きさを踏まえると各単剤併用時と比べ本配合錠投与後の薬物動態は大きく異なる製剤ではないと考えられた。本配合錠投与後のアスピリン未変化体の C_{max} は各単剤併用投与後の C_{max} のやや高値を示し、BE の判定基準を満たさなかったことも踏まえたうえで、本配合錠の有効性及び安全性の考察を行ったが、既承認の低用量アスピリン製剤及び TAK-438 単剤併用と同様の有効性及び安全性が期待されると考えられた。

1.5.5 予定する効能又は効果、用法及び用量

本配合錠の申請効能・効果、用法・用量案は表 1.5.5-1 のとおりである。

表 1.5.5-1　本配合錠の効能・効果、用法・用量

販売名	キャブピリン配合錠
申請区分	医療用医薬品（2）新医療用配合剤
効能・効果（案）	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
用法・用量（案）	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。

1.5.6 治験相談等の経緯

[redacted]に関し、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構と 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験相談（[redacted]相談（オーファン以外）：受付番号[redacted]）を行い、当該結果を踏まえ、本製造販売承認申請を行った。

本配合錠の臨床データパッケージに含めた開発の経緯を表 1.5.6-1 に示す。

表 1.5.6-1　本配合錠の開発の経緯

項目			[redacted]
タケキャブ®錠 承認			
治験相談			
品質	規格及び試験方法	製剤	
	安定性試験	製剤	
臨床	第 1 相	生物学的同等性及び食事の影響検討試験（TAK-438ASA-1001：評価資料）	
	第 2 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：タケキャブ®錠承認申請時既提出資料）	
	第 3 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：タケキャブ®錠承認申請時既提出資料）	
	第 3 相	低用量アスピリン潰瘍再発抑制 長期継続投与試験（TAK-438/OCT-302:タケキャブ®錠承認申請時既提出資料）	

1.5.7 本配合錠の特徴及び有用性

今般、医薬品製造販売承認申請する本配合錠は、TAK-438 10 mg と低用量アスピリン 100 mg を組み合わせた配合錠であり、低用量アスピリン投与時における TAK-438 10 mg の有用性はすでに検証されている。本配合錠投与時と、その有効成分の単剤である TAK-438 錠及びアスピリン腸溶錠の併用投与時の BE に関しては、TAK-438F の AUC_{last} 及び C_{max} について、BE の判定基準が満たされている。一方、アスピリン未変化体の全体的な曝露量である AUC_{last} は、BE の判定基準を満たしたものの、本配合錠投与によるアスピリン未変化体の C_{max} は各単剤併用投与の C_{max} のやや高値を示し、BE の判定基準を満たさなかった。しかしながら、本配合錠投与時のアスピリンの薬物動態は各単剤併用時と比べ大きく異ならないと考えられ、本配合錠は、既承認のアスピリン製剤及び TAK-438 単剤併用と同様の有効性及び安全性が期待されると考えられる。したがって、本配合錠 1 錠で両成分の効能・効果を得ることができることから、本配合錠 1 錠で併用投与による医療上のベネフィットが得られることに加え、服薬アドヒアランスの向上及び医療現場での本配合錠の使用によりガイドラインに基づいた PPI の投与が推進されることで、長期間の投与が必要な血栓・塞栓形成の抑制において、臨床上大きな意義を有するものであると考える。

1.5.8 参考文献

[1] Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, Bogousslavsky J. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. Arch Neurol. 2005 Aug;62(8):1217-20.

[2] Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. J Am Coll Cardiol. 2005 Feb 1;45(3): 456-9.

[3] 平石秀幸、島田忠人．抗血小板薬／抗凝固薬服用時の抗潰瘍薬．medicina 2012 Jan;49(1):66-9.

[4] 上野和行、井関淳二、川副敦子、西岡純子、橋本博史、高田充隆 他．国立循環器病センター外来患者における処方薬剤数と年齢の関係．病院薬学．1998;24(6):745-9.

[5] 丸山貴生. 脳心血管疾患ハイリスク患者における生活習慣病治療の実態調査. Prog Med. 2011;31(3):935-8.

[6] 木下芳一、森田照美．高齢者胃潰瘍の薬物療法の留意点と服薬指導．日本臨牀. 2010;68(11):2046-51.

[7] 高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）について．平成 30 年 5 月 29 日、医政安発 0529 第 1 号、薬生安発 0529 第 1 号．（添付なし）

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 2

1.6 外国における使用状況等に関する資料

TAK-438ASA 錠は本邦のみで開発し、外国ではいずれの国においても開発、販売していない（2019 年 12 月現在）。

目次

1.7 同種同効品一覧表 2

表

表 1.7-1 同種同効品一覧表 2

各製品の最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品として、タケルダ®配合錠、バイアスピリン®錠 100 mg 及びタケキャブ®錠 10 mg、同 20 mg を選定し、それぞれの効能又は効果等を表 1.7-1 に示した。

表 1.7-1　同種同効品一覧表

販売名	キャブピリン®配合錠	タケルダ®配合錠	バイアスピリン®錠 100 mg	タケキャブ®錠 10 mg タケキャブ®錠 20 mg
一般名	アスピリン/ボノプラザンフマル酸塩	アスピリン/ランソプラゾール	アスピリン	ボノプラザンフマル酸塩
会社名	武田薬品工業株式会社	武田テバ薬品株式会社	バイエル薬品株式会社	武田薬品工業株式会社
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	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	・下記疾患における血栓・塞栓形成の抑制 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）施行後における血栓・塞栓形成の抑制 ・川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）	○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、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、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 ○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎
添付文書改訂日	－	2019 年 5 月改訂（第 6 版）	2017 年 5 月改訂（第 10 版）	2019 年 10 月改訂（第 7 版）

**2019年５月改訂（第６版）
*2018年７月改訂

アスピリン/ランソプラゾール配合剤
処方箋医薬品注1）

日本標準商品分類番号　873399

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
（使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。）

タケルダ®配合錠

TAKELDA® Combination Tablets

アスピリン/ランソプラゾール配合錠

承認番号	薬価収載	販売開始
22600AMX00522	2014年５月	2014年６月

再審査結果	2017年6月

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）

(1)本剤の成分又はサリチル酸系製剤に対する過敏症の既往歴のある患者
(2)アタザナビル硫酸塩、リルピビリン塩酸塩を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
(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。］
(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。］
(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。］
(6)出産予定日12週以内の妊婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

	タケルダ配合錠		
１錠中の有効成分	アスピリンとして100㎎及び ランソプラゾールとして15㎎		
剤形及び錠剤の色	白色～帯黄白色の素錠で赤橙色～暗褐色の斑点がある。		
製剤表示	タケルダ		
形　状	上面	下面	側面
			
直径（㎜）	10.0		
厚さ（㎜）	約5.4		

添加物：トウモロコシデンプン、結晶セルロース、カルメロース、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、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、ポリソルベート80、モノステアリン酸グリセリン、クエン酸トリエチル、無水クエン酸、乳糖水和物、炭酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、マクロゴール6000、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、D－マンニトール、クロスポビドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム

【効能・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

【用法・用量】

通常、成人には１日１回１錠（アスピリン/ランソプラゾールとして100㎎/15㎎）を経口投与する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)薬物過敏症の既往歴のある患者
(2)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。］
(3)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。］
(4)肝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、肝障害のある患者ではランソプラゾールの代謝、排泄が遅延することがある。］
(5)腎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。］
(6)気管支喘息のある患者［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おり、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。］
(7)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。（「相互作用」の項参照）］
(8)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
(9)妊婦（ただし、出産予定日12週以内の妊婦は禁忌）又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
(10)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. 重要な基本的注意

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。（「相互作用」の項参照）

3. 相互作用

ランソプラゾールは主として肝薬物代謝酵素CYP2C19又はCYP3A4で代謝される。
また、ランソプラゾールの胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を促進又は抑制することがある。

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

(2)**併用注意**（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が低下することがある。	ランソプラゾールが肝薬物代謝酵素を誘導し、テオフィリンの代謝を促進することが考えられている。

注１）処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。また、腎障害が発現することがある。	ランソプラゾールが肝薬物代謝酵素におけるタクロリムスの代謝を競合的に阻害するためと考えられている。 アスピリンと腎障害の副作用を相互に増強すると考えられている。
ジゴキシン、メチルジゴキシン	左記薬剤の作用を増強する可能性がある。	ランソプラゾールの胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある。
イトラコナゾール、ゲフィチニブ、ボスチニブ水和物	左記薬剤の作用を減弱する可能性がある。ボスチニブ水和物との併用は可能な限り避けること。	ランソプラゾールの胃酸分泌抑制作用により左記薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
メトトレキサート	メトトレキサートの血中濃度が上昇することがある。高用量のメトトレキサートを投与する場合は、本剤から他のアスピリン製剤への一時的な変更を考慮すること。また、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。	ランソプラゾールによるメトトレキサートの血中濃度上昇の機序は不明である。 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。
抗凝固剤 **クマリン系抗凝固剤** ワルファリンカリウム	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	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E_1製剤、E_1及びI_2誘導体製剤 ベラプロストナトリウム等 サルポグレラート塩酸塩 イコサペント酸エチル等	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。
血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA製剤等		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用剤 ヒトインスリン、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。
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。
	フェニトインの代謝、排泄が遅延することがランソプラゾールの類薬(オメプラゾール)で報告されている。	
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。
β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。
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	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	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ドネペジル塩酸塩	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。
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_2、トロンボキサンA_2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(*in vitro*)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	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	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。
ジアゼパム	ジアゼパムの代謝、排泄が遅延することがランソプラゾールの類薬(オメプラゾール)で報告されている。	

4. 副作用

低用量アスピリンの長期投与を必要とし、かつ胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する患者を対象とした試験でアスピリン100㎎及びランソプラゾール15㎎を１日１回併用投与された例において283例中45例(15.9%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は便秘(3.9%)、下痢(2.5%)であった(承認時)。低用量アスピリンの長期投与を必要とし、かつ胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する患者を対象とした製造販売後調査でアスピリン100㎎及びランソプラゾール15㎎を１日１回併用投与された例において2,952例中57例(1.9%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢(0.8%)、悪心(0.1%)であった(再審査終了時点)。

以下の副作用は、アスピリンあるいはランソプラゾールの自発報告等で認められたものである。

⑴**重大な副作用**(いずれも頻度不明)

1)**ショック、アナフィラキシー**(呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)**汎血球減少、無顆粒球症、再生不良性貧血、溶血性貧血、顆粒球減少、血小板減少、貧血**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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

4)**中毒性表皮壊死融解症**(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、**皮膚粘膜眼症候群**(Stevens-Johnson症候群)、**剝脱性皮膚炎**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5)**間質性肺炎**があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常(捻髪音)等があらわれた場合には、速やかに胸部Ｘ線等の検査を実施し、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

6)間質性腎炎**があらわれ、急性腎障害に至ることもあるので、腎機能検査値(BUN、クレアチニン上昇等)に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7)**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ので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8)**喘息発作**を誘発することがある。

9)アスピリンにより下血(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、腸管穿孔を伴う**小腸・大腸潰瘍**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑵**重大な副作用(類薬)**

ランソプラゾールの類薬(オメプラゾール)で以下の副作用が報告されている。

視力障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑶**その他の副作用**

	0.1～５%未満	0.1%未満	頻度不明
1)**過敏症**[注2]	**蕁麻疹、発疹、瘙痒**		**浮腫、多形紅斑**
2)**皮　膚**			亜急性皮膚エリテマトーデス
3)**肝　臓**[注3]	**ＡＳＴ(ＧＯＴ)、ＡＬＴ(ＧＰＴ)、AL-P、γ-GTPの上昇**		**LDHの上昇**
4)**血　液**	好酸球増多		**貧血**[注2]、**血小板機能低下(出血時間延長)**[注2]
5)**消化器**	便秘、下痢、腹部膨満感、口内炎、悪心#、**大腸炎(collagenous colitis等**[注4]**を含む)**#	口渇#、腹痛#、胃部不快感#	嘔吐、胸やけ、食欲不振、カンジダ症、味覚異常、舌炎、口唇腫脹、胃腸障害、吐血、食道炎
6)**精　神 神経系**	**頭痛**[注2]、**めまい**[注2]		眠気、うつ状態、不眠、振戦、**興奮**[注2]
7)**循環器**			血圧低下、血管炎、心窩部痛
8)**呼吸器**			気管支炎、鼻炎
9)**その他**	結膜炎	腎障害#、舌・口唇のしびれ感#、難聴#	発汗、発熱、**女性化乳房**[注2]、**倦怠感**[注5]、脱力感、四肢のしびれ感、角膜炎、かすみ目、耳鳴、筋肉痛、関節痛、脱毛、**過呼吸**[注5]、**代謝性アシドーシス**[注5]、**低血糖**[注5]、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、総コレステロール、尿酸の上昇

発現頻度は、アスピリンとランソプラゾールを併用した臨床試験又は製造販売後調査の結果に基づく(そのうち製造販売後調査は#)。その他の臨床試験や自発報告等で認められている副作用の頻度は不明としている。

注２)このような場合には投与を中止すること。

注３)観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注４)下痢が継続する場合、collagenous colitis等が発現している可能性があるため、速やかに本剤の投与を中止すること。腸管粘膜に縦走潰瘍、びらん、易出血等の異常を認めることがあるので、下血、血便が認められる場合には、適切な処置を行うこと。

注５)このような場合には投与を中止すること(アスピリンの血中濃度が著しく上昇していることが考えられる)。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎機能、肝機能などの生理機能が低下しているため、副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴出産予定日12週以内の妊婦には投与しないこと。［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。］

⑵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婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。［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。ランソプラゾールでは、動物試験(ラット)において胎児血漿中濃度は母動物の血漿中濃度より高いことが認められている。また、ウサギ(経口30mg/kg/日)で胎児死亡率の増加が認められている。］

⑶授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。［アスピリンでは、母乳中へ移行することが報告されている。ランソプラゾールでは、動物試験(ラット)で母乳中へ移行することが報告されている。］

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

⑴**徴候と症状**：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。

⑵**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是正、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。

9. 適用上の注意

⑴**薬剤交付時**：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報告されている。］

⑵**服用時**：本剤は有核錠の外層に腸溶性の細粒を含み、内核も腸溶性であるため、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。

10. その他の注意

⑴ラットにランソプラゾールを52週間強制経口投与した試験で、50mg/kg/日群(臨床用量の約100倍)において１例に良性の精巣間細胞腫が認められている。さらに、24ヵ月間強制経口投与した試験で、15mg/kg/日以上の群において良性の精巣間細胞腫の発生増加が、また、５mg/kg/日以上の群において胃のカルチノイド腫瘍が認められており、加えて、雌ラットの15mg/kg/日以上及び雄ラットの50mg/kg/日以上の群において網膜萎縮の発生頻度の増加が認められている。精巣間細胞腫及び網膜萎縮については、マウスのがん原性試験、イヌ、サルの毒性試験では認められず、ラットに特有な変化と考えられる。

⑵ランソプラゾール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。

⑶ランソプラゾールの投与が胃癌による症状を隠蔽することがある。

⑷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リスクは、ヘリコバクター・ピロリ感染陽性及び加齢により高まる可能性のあることが臨床試験により示唆されている。

⑸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。

⑹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。

⑺*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。

⑻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。

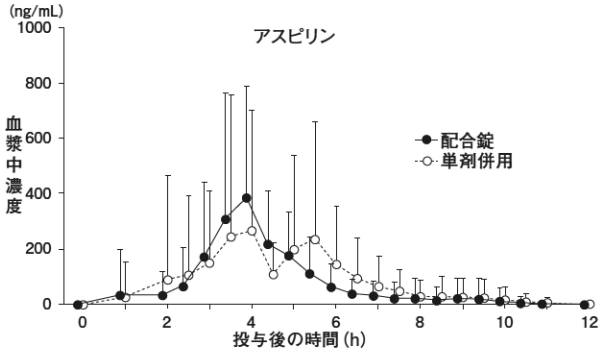
【薬物動態】

1. 血中濃度

⑴**単回投与**[1)]

1)**アスピリン**

健康成人24例(CYP2C19の遺伝子型がEM)にアスピリン/ランソプラゾールとして100mg/15mg(配合錠投与)又はアスピリン(腸溶錠)として100mg及びランソプラゾール(OD錠)として15mg(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回投与した時のアスピリンの血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータは次のとおりである。



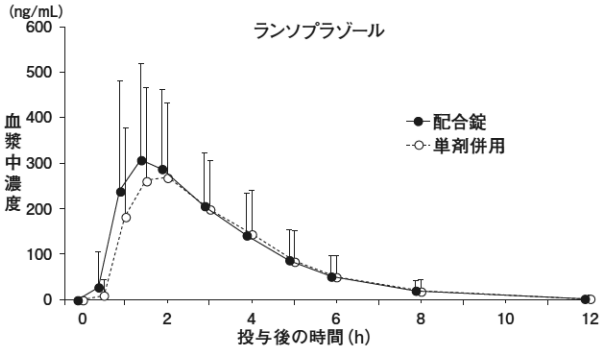
n=24、平均値±標準偏差

	C_{max} (ng/mL)	T_{max}※ (hr)	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
配合錠	670.6±327.5	4.0(1.0-9.5)	910.2±345.4	0.5±0.2
単剤併用	792.8±608.7	4.5(1.0-9.5)	994.3±510.1	0.5±0.1

n=24、平均値±標準偏差、※中央値(最小値-最大値)

2)**ランソプラゾール**

健康成人230例(CYP2C19の遺伝子型がEM)にアスピリン/ランソプラゾールとして100mg/15mg(配合錠投与)又はアスピリン(腸溶錠)として100mg及びランソプラゾール(OD錠)として15mg(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回投与した時のランソプラゾールの血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータは次のとおりである。



n=227、平均値±標準偏差

	C_{max} (ng/mL)	T_{max}※ (hr)	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
配合錠	457.1±163.8	1.5(0.5-5.0)	1,090±520.4	1.2±0.4
単剤併用	406.8±149.0	1.5(1.0-5.0)	1,009±486.2	1.2±0.4

n=227、平均値±標準偏差、※中央値(最小値-最大値)

(2)**食事の影響**[1)]

健康成人12例(CYP2C19の遺伝子型がEM)にアスピリン/ランソプラゾール配合錠として100mg/15mgを朝食開始30分後に投与した時、朝食絶食下投与と比較してアスピリンのC_{max}は２％減少、AUCは7.1％減少、ランソプラゾールのC_{max}は27.9％減少、AUCは10.7％減少した。

2. 代謝

(1)アスピリンは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る。

(2)ランソプラゾールは主にCYP2C19及びCYP3A4により代謝される。CYP2C19には遺伝多型が存在し、日本人をはじめとするアジア系のモンゴル人種では約10～20％がPMであると報告されている。[2,3)]

3. 蛋白結合[4)]

アスピリンの代謝物である[^{14}C]サリチル酸を250μg/mLの濃度でヒト血漿に添加したときの蛋白結合率は約79%であった。また、[^{14}C]ランソプラゾールを0.5μg/mLの濃度でヒト血漿に添加したときの蛋白結合率は96.4％以上であった(*in vitro*)。

4. 排泄[1)]

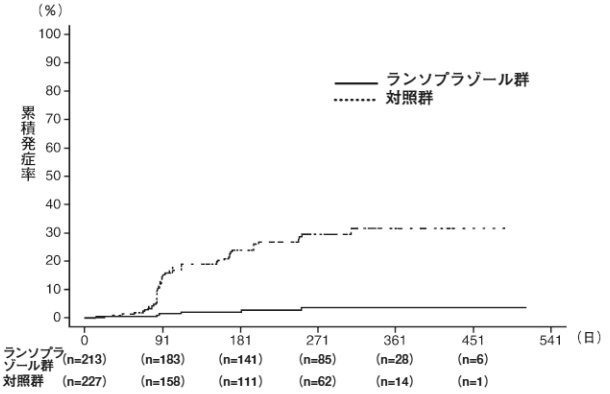
健康成人12例(CYP2C19の遺伝子型がEM)にアスピリン/ランソプラゾール配合錠として100mg/15mgを朝食絶食下又は朝食開始30分後に投与した時、24時間後の尿中排泄率はアスピリン及びサリチル酸として71.2～72.8％であった。また、ランソプラゾール代謝物の尿中排泄率は2.0～2.3％であり、ランソプラゾール未変化体は検出されなかった。

【臨床成績】

低用量アスピリン投与時におけるランソプラゾールの胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

(1)**二重盲検比較試験**[5)]

低用量アスピリン(１日81～324mg)の長期投与を必要とし、かつ胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する患者を対象としたランソプラゾール群(１日１回15mg経口投与)と対照群との二重盲検比較対照試験の結果、中間解析時におけるKaplan-Meier法により推定した治療開始361日時点の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率は、ランソプラゾール群9.5％(95％信頼区間：0.00～23.96)、対照群57.7％(95％信頼区間：29.33～85.98)であり、対照群に対するハザード比は0.0793(95％信頼区間：0.0239～0.2631)(logrank検定：p<0.00001)であった。また、最終解析時におけるKaplan-Meier法により推定した治療開始361日時点の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率は、ランソプラゾール群3.7％(95％信頼区間：0.69～6.65)、対照群31.7％(95％信頼区間：23.86～39.57)であり、対照群に対するハザード比は0.0989(95％信頼区間：0.0425～0.2300)(logrank検定：p<0.0001)であった。



最終解析時におけるKaplan-Meier法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率

(2)**長期投与試験**[6)]

上記、二重盲検比較試験後に非盲検下でランソプラゾールを継続あるいは対照群をランソプラゾールに切り替えて、１日１回15mgを24週間経口投与した長期継続投与試験において、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症は認められなかった。

【薬効薬理】

1. アスピリン[7)]

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_2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。

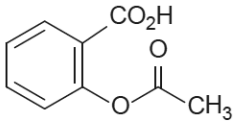
2. ランソプラゾール[8～11)]

ランソプラゾールは胃粘膜壁細胞の酸生成部位へ移行した後、酸による転移反応を経て活性体へと構造変換され、この酸転移生成物が酸生成部位に局在してプロトンポンプとしての役割を担っているH^+, K^+-ATPaseのSH基と結合し､酵素活性を抑制することにより、酸分泌を抑制すると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

アスピリン

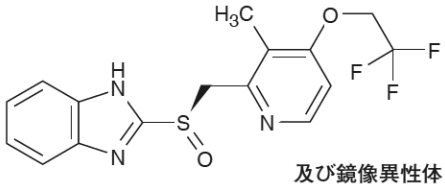
化学構造式：



一般名：アスピリン(Aspirin)〔JAN〕
化学名：2-Acetoxybenzoic acid
分子式：$C_9H_8O_4$
分子量：180.16
融　点：約136℃
性　状：アスピリンは白色の結晶、粒又は粉末で、においはなく、僅かに酸味がある。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。湿った空気中で徐々に加水分解してサリチル酸及び酢酸になる。

ランソプラゾール

化学構造式：



及び鏡像異性体

一般名：ランソプラゾール(Lansoprazole)〔JAN〕
化学名：(*RS*)-2-({[3-Methyl-4-(2, 2, 2-trifluoroethoxy) pyridin-2-yl]methyl} sulfinyl)-1*H*-benzimidazole
分子式：$C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$
分子量：369.36
融　点：約166℃（分解）
性　状：ランソプラゾールは白色～帯褐白色の結晶性の粉末である。*N*,*N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。*N*,*N*-ジメチルホルムアミド溶液(１→10)は旋光性を示さない。結晶多形が認められる。

【包 装】

100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)

【主要文献】

1) アスピリン/ランソプラゾール配合錠の薬物動態試験成績(社内資料)
2) ランソプラゾールの代謝に関する検討(社内資料)
3) 千葉　寛：日本薬理学雑誌，**112**(1)：15, 1998.
4) 蛋白結合に関する検討(社内資料)
5) Sugano K. et al.：J. Gastroenterol. **46**(6)：724, 2011.

6) ランソプラゾールの臨床試験成績(社内資料)
7) 監訳　高折修二　他：グッドマン・ギルマン薬理書(第11版), 1889-90, 2007. 廣川書店
8) Satoh H. et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther., **248**(2)：806, 1989.
9) Nagaya H. et al.：Jpn. J. Pharmacol., **55**(4)：425, 1991.
10) Nagaya H. et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther., **248**(2)：799, 1989.
11) Nagaya H. et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther., **252**(3)：1289, 1990.

＊＊＊【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。

武田テバ薬品株式会社　武田テバDIセンター
〒453-0801 名古屋市中村区太閤一丁目24番11号
TEL　0120-923-093
受付時間 9：00～17：30(土日祝日・弊社休業日を除く)

＊＊販売
武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

＊＊製造販売元
武田テバ薬品株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

810-A　①②　D7　9A000A

**2017年５月改訂（第10版）
*2014年１月改訂

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱に表示

抗血小板剤

バイアスピリン®錠100mg

（アスピリン腸溶錠）

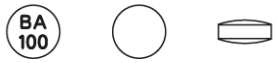
日本標準商品分類番号 873399	
承認番号	21200AMY00212
薬価収載	2000年11月
販売開始	2001年１月
効能追加	2005年10月

Bayaspirin®100mg

D8

■禁忌（次の患者には投与しないこと）
⑴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
⑵消化性潰瘍のある患者［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．（ただし，「1. 慎重投与」の項参照）］
⑶出血傾向のある患者［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．］
⑷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．］
⑸出産予定日12週以内の妊婦［「6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］
⑹低出生体重児，新生児又は乳児［「7. 小児等への投与」の項参照］

■ 組成・性状

販売名	バイアスピリン錠100mg
成分・含量	１錠中，日局アスピリン100mg含有
添加物	粉末セルロース，トウモロコシデンプン，メタクリル酸コポリマーLD，ラウリル硫酸ナトリウム，ポリソルベート80，タルク，クエン酸トリエチル
色・剤形	白色の腸溶錠（フィルムコート錠）
外　形（識別コード）	
直径（㎜）	7.3
厚さ（㎜）	3.2
重さ（mg）	137.0

■ 効能・効果

●下記疾患における血栓・塞栓形成の抑制
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）施行後における血栓・塞栓形成の抑制
●川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）

■ 用法・用量

●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，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・塞栓形成の抑制に使用する場合
通常，成人にはアスピリンとして100mgを１日１回経口投与する．
なお，症状により１回300mgまで増量できる．
●川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）に使用する場合
急性期有熱期間は，アスピリンとして１日体重１kgあたり30～50mgを３回に分けて経口投与する．解熱後の回復期から慢性期は，アスピリンとして１日体重１kgあたり３～５mgを１回経口投与する．
なお，症状に応じて適宜増減する．

用法・用量に関連する使用上の注意
⑴急性心筋梗塞ならびに脳梗塞急性期の初期治療において，抗血小板作用の発現を急ぐ場合には，初回投与時には本剤をすりつぶしたり，かみ砕いて服用すること．［「臨床成績 1. 臨床薬理」の項参照］
⑵心筋梗塞患者及び経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行患者の初期治療においては，常用量の数倍を投与することが望ましい[1]．
⑶原則として川崎病の診断がつき次第，投与を開始することが望ましい．
⑷川崎病では発症後数ヵ月間，血小板凝集能が亢進しているので，川崎病の回復期において，本剤を発症後２～３ヵ月間投与し，その後断層心エコー図等の冠動脈検査で冠動脈障害が認められない場合には，本剤の投与を中止すること．冠動脈瘤を形成した症例では，冠動脈瘤の退縮が確認される時期まで投与を継続することが望ましい．
⑸川崎病の治療において，低用量では十分な血小板機能の抑制が認められない場合もあるため，適宜，血小板凝集能の測定等を考慮すること．

■ 使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
⑴消化性潰瘍の既往歴のある患者［消化性潰瘍を再発させることがある．］
⑵血液の異常又はその既往歴のある患者［血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある．］
⑶出血傾向の素因のある患者［出血を増強させるおそれがある．］
⑷肝障害又はその既往歴のある患者［肝障害を悪化又は再発させるおそれがある．］
⑸腎障害又はその既往歴のある患者［腎障害を悪化又は再発させるおそれがある．］
⑹気管支喘息のある患者［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おり，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．］
⑺アルコールを常飲している患者［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．（「3. 相互作用」の項参照）］
⑻高齢者［「5. 高齢者への投与」の項参照］
⑼妊婦（ただし，出産予定日12週以内の妊婦は禁忌）又は妊娠している可能性のある婦人［「6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］
⑽小児［「7. 小児等への投与」の項参照］
⑾手術，心臓カテーテル検査又は抜歯前１週間以内の患者［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．］

⑿非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で，本剤の長期投与が必要であり，かつミソプロストールによる治療が行われている患者［ミソプロストールは非ステロイド性消炎鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能・効果としているが，ミソプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もあるので，本剤を継続投与する場合には，十分経過を観察し，慎重に投与すること．］

2. 重要な基本的注意

⑴サリチル酸系製剤の使用実態は我が国と異なるものの，米国においてサリチル酸系製剤と**ライ症候群**との関連性を示す疫学調査報告があるので，本剤を**15歳未満の水痘，インフルエンザの患者に投与しないことを原則とするが**，やむを得ず投与する場合には，慎重に投与し，投与後の患者の状態を十分に観察すること[2]．［ライ症候群：小児において極めてまれに水痘，インフルエンザ等のウイルス性疾患の先行後，激しい嘔吐，意識障害，痙攣（急性脳浮腫）と肝臓ほか諸臓器の脂肪沈着，ミトコンドリア変形，AST（GOT）・ALT（GPT）・LDH・CK（CPK）の急激な上昇，高アンモニア血症，低プロトロンビン血症，低血糖等の症状が短期間に発現する高死亡率の病態である．］

⑵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．［「3. 相互作用」の項参照］

⑶川崎病の急性期に対して投与する場合には，適宜，肝機能検査を行い，異常が認められた場合には**減量，休薬等**の適切な措置を講ずること．

⑷川崎病患者（川崎病による心血管後遺症を含む）に対して長期投与する場合には，定期的に臨床検査（尿検査，血液検査及び肝機能検査等）を行うこと．また，異常が認められた場合には**減量，休薬等**の適切な措置を講ずること．

3. 相互作用

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
＊	抗凝固剤	クマリン系抗凝固剤 ワルファリンカリウム	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．	本剤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，本剤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	これら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．	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため，これら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阻害剤 オザグレルナトリウム プロスタグランジンE_1製剤，E_1及びI_2誘導体製剤 ベラプロストナトリウム等 サルポグレラート塩酸塩 イコサペント酸エチル等		これら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．	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため，これら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．
＊	血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA製剤等			
	糖尿病用剤 ヒトインスリン 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．	本剤（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，本剤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．	本剤（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，本剤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．	本剤（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．	本剤（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．

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	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	本剤(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．	本剤（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	これらの薬剤の作用を減弱させることが報告されている．	本剤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る．
	β遮断剤 プロプラノール塩酸塩 ピンドロール等 ACE阻害剤 エナラプリルマレイン酸塩等	これらの薬剤の作用を減弱させることが報告されている．	本剤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る．
	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．	本剤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る．
＊	尿酸排泄促進剤 プロベネシド ベンズブロマロン	これらの薬剤の作用を減弱させることがある．	本剤（高用量投与時）はこれらの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	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	本剤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)と本剤の結合を阻害するためと考えられる．
	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．	本剤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	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．	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる．
	ザフィルルカスト	ザフィルルカストの血漿中濃度が上昇することがある．	機序不明．
	プロスタグランジンD_2，トロンボキサンA_2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（*in vitro*）において，本剤によりこれらの薬剤の非結合型分率が上昇することがある．	これら薬剤が本剤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	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，本剤との併用により出血傾向が増強すると考えられる．
	アルコール	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本剤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る．

4. 副作用

⑴**重大な副作用**（頻度不明）

＊1）ショック，アナフィラキシー：ショックやアナフィラキシー（呼吸困難，全身潮紅，血管浮腫，蕁麻疹等）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

2)**出血：**

脳出血等の頭蓋内出血：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）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

肺出血，消化管出血，鼻出血，眼底出血等：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ので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

＊3)**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），剝脱性皮膚炎**：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，剝脱性皮膚炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

4)**再生不良性貧血，血小板減少，白血球減少**：再生不良性貧血，血小板減少，白血球減少があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

5)**喘息発作**：喘息発作を誘発することがある．

6)**肝機能障害，黄疸**：AST（GOT），ALT（GPT），γ-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．

7)**消化性潰瘍，小腸・大腸潰瘍**：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，腸管穿孔を伴う小腸・大腸潰瘍があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

⑵**その他の副作用**

本剤の効能・効果，用法・用量での副作用頻度が明確となる国内での調査を実施していないので，解熱鎮痛消炎剤として使用されているアスピリン製剤による副作用頻度等に基づいて記載した．

	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
消化器	胃腸障害，嘔吐，腹痛，胸やけ，便秘，下痢，食道炎，口唇腫脹，吐血，吐き気	悪心，食欲不振，胃部不快感	
過敏症[注1)]	蕁麻疹	発疹，浮腫	
血液[注2)]			貧血，血小板機能低下（出血時間延長）
皮膚	瘙痒，皮疹，膨疹，発汗		
精神神経系[注3)]	めまい，興奮	頭痛	
肝臓	AST（GOT）上昇，ALT（GPT）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[注4)]	過呼吸，代謝性アシドーシス	倦怠感	低血糖

注1）症状があらわれた場合には投与を中止すること．

注2）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．

注3）症状があらわれた場合には減量又は投与を中止すること．

注4）減量又は投与を中止すること（血中濃度が著しく上昇していることが考えられる）．

なお，本剤の抗血小板剤としての海外市販後調査[3)]では，調査症例数2,739例中副作用発現症例数は73例（副作用発現件数は87件）で，副作用発現率は2.67%であった．副作用の器官別分類の内訳では，消化管障害（胃炎，消化管出血，潰瘍等）が最も多く2.81%で，出血・凝血障害（血腫，網膜出血等）0.15%，過敏症（発疹）0.07%，精神神経系障害（めまい）及び血液障害（貧血）はいずれも0.04%であった．

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎機能，肝機能などの生理機能が低下しているため，副作用があらわれやすいので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

⑴出産予定日12週以内の妊婦には投与しないこと．［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実験で，弱い胎児の動脈管収縮が報告されている．］

⑵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婦人には，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．［動物実験（ラット）で催奇形性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．］

⑶授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること．［母乳中へ移行することが報告されている．］

7. 小児等への投与

⑴低出生体重児，新生児又は乳児では，錠剤である本剤の嚥下が不能であることから，投与しないこと．

⑵幼児には本剤の嚥下が可能なことを確認して，慎重に投与すること．

⑶小児等では，副作用があらわれやすいので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．川崎病の治療において肝機能障害の報告があるので，適宜，肝機能検査を行い，注意すること．[「2. 重要な基本的注意」の項参照]

⑷15歳未満の水痘，インフルエンザの患者に投与しないことを原則とするが，やむを得ず投与する場合には，慎重に投与し，投与後の患者の状態を十分に観察すること．[「2. 重要な基本的注意」の項参照]

⑸本剤投与中の15歳未満の川崎病の患者が水痘，インフルエンザを発症した場合には，投与を中断することを原則とするが，やむを得ず投与を継続する場合には，慎重に投与し，投与後の患者の状態を十分に観察すること．[「2. 重要な基本的注意」の項参照]

8. 過量投与

徴候と症状：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．[「薬物動態」の項参照]

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是正，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．

9. 適用上の注意

⑴**服用時**：

1）本剤は腸溶錠であるので，急性心筋梗塞ならびに脳梗塞急性期の初期治療に用いる場合以外は，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．

2）本剤は空腹時の服用を避けることが望ましい．

⑵**薬剤交付時**：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，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている．]

10. その他の注意

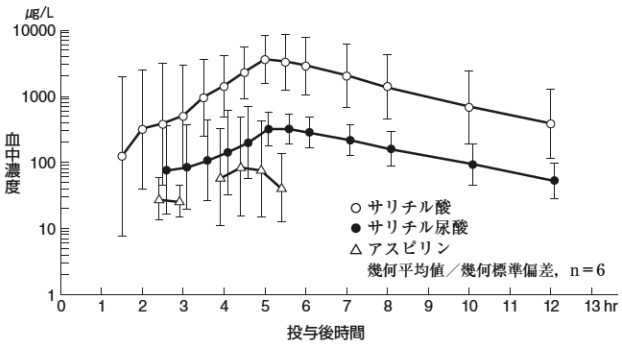
⑴*In vitro* の試験において，アスピリン等のグルクロン酸抱合により代謝される薬剤が抗ウイルス剤（ジドブジン）のグルクロン酸抱合を阻害したとの報告がある[4]．

⑵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．

■ 薬物動態

血中濃度[5,6]

健康成人男性に本剤100㎎を空腹時単回経口投与した際の血中濃度及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりである．



	Cmax〔μg/L〕	tmax〔h〕	AUC〔μg·h/L〕	t½〔h〕
アスピリン	455.3	4.00	542.2	0.44
サリチル酸	6301.4	4.50	24843	2.03
サリチル尿酸	498.8	4.75	2485.4	2.42

Cmax：最高血中濃度　tmax：最高血中濃度到達時間
AUC：血中濃度時間曲線下面積　t½：半減期
（Cmax，AUC，t½：幾何平均値，tmax：中央値，n＝6）

なお，本剤は腸溶錠であり，他製剤（アスピリン普通錠等）と比較して吸収が遅延するので，血中アスピリン及びサリチル酸のtmaxが長く，Cmaxは低い．

分　布[7]

サリチル酸は中枢神経系，母乳，胎児組織を含む全身の組織及び体液中に広く分布する．高濃度の分布が認められるのは血漿，肝臓，腎皮質，心臓，肺である．サリチル酸の蛋白結合率は血中濃度依存性を示し，低濃度域（＜100μg/mL）では約90%であるのに対し，高濃度域（＞400μg/mL）では約75%である．耳鳴等の過量投与の初期徴候は，血中サリチル酸濃度が約200μg/mLに達すると認められる．重度の毒性作用は400μg/mLを超えると発現する．[「8. 過量投与」の項参照]

代　謝[7~9]

アスピリンは腸管での吸収過程及び生体内（主として肝臓）でサリチル酸に加水分解される．サリチル酸はさらに，生体内でグリシン抱合及びグルクロン酸抱合を受け，また，ごく一部は水酸化を受けゲンチジン酸に代謝される．血中濃度の上昇に伴い，サリチル酸代謝能は飽和に達し，全身クリアランスが低下する．毒性用量（10～20g）投与後では，サリチル酸の半減期は20時間を超えるほど延長することがある．

排　泄[5,7]

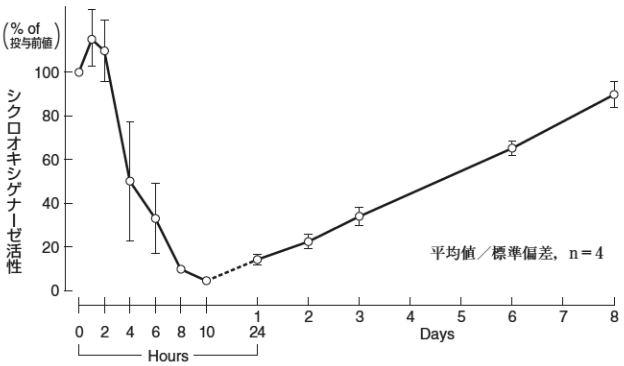
本剤100㎎を空腹時単回経口投与したとき，投与後24時間までに投与量の大部分がサリシレートとして尿中に排出され，投与24時間の尿中累積排泄率は約90%であった．サリチル酸の腎クリアランスは尿pH依存性を示し，低pHでは５%未満であるが，pH＞6.5では80%以上となることから，尿のアルカリ化は過量投与の処置上重要である．[「8. 過量投与」の項参照]

■ 臨床成績

〈海外臨床試験成績：参考〉

1. 臨床薬理

⑴健康成人に対しアスピリン腸溶錠（650㎎）を単回投与した時，血小板シクロオキシゲナーゼ活性の阻害作用は投与後４時間目から発現し，投与後10時間目に最大となった．本作用は持続的で，血小板シクロオキシゲナーゼ活性は投与後７日目に投与前のレベルまで回復した[10]（外国人，承認外用量）．



⑵健康成人に対しアスピリン腸溶錠（325㎎）をかみ砕いて服用させた場合，血小板凝集抑制作用は早期に発現し，服用後15分目よりADP及びエピネフリンによる血小板凝集の阻害並びに血清中トロンボキサンB_2（TXB_2）の低下が認められた[11]（外国人，承認外用量）．

2. 臨床効果[7,12~18]

⑴不安定狭心症患者及び慢性安定狭心症患者に対しアスピリン75～1,500㎎/日を投与した二重盲検比較試験等において，心筋梗塞発生率及び血管系死亡率の有意な低下が認められている(外国人，承認外用量を含む)．

⑵急性心筋梗塞患者に対しアスピリン75～325㎎/日を投与した二重盲検比較試験等において，再梗塞発生率，脳卒中発生率及び血管系死亡率の有意な低下が認められている(外国人，承認外用量を含む)．

⑶心筋梗塞生存者に対しアスピリン75～1,500㎎/日を投与した二重盲検比較試験等において，再梗塞発生率，脳卒中発生率及び血管系死亡率の有意な低下が認められている(外国人，承認外用量を含む)．

⑷一過性脳虚血発作(TIA)，脳卒中後の患者及び脳アテローム硬化症患者に対しアスピリン30～1,500㎎/日を投与した二重盲検比較試験等において，一過性脳虚血発作発生率，脳卒中発生率及び死亡率の有意な低下が認められている(外国人，承認外用量を含む)．

⑸冠動脈バイパス術(CABG)及び経皮経管冠動脈形成術(PTCA)後患者に対しアスピリン50～1,500㎎/日を投与した二重盲検比較試験等において，それぞれ，移植片の閉塞発生率及び再狭窄発生率の有意な低下が認められている(外国人，承認外用量を含む)．

⑹川崎病患者に対しアスピリンを急性期有熱期間には30～50㎎/kg/日(患者の重症度に応じて免疫グロブリン製剤併用療法又はアスピリン単独療法を選択)，解熱後には5㎎/kg/日を投与した試験等において，冠動脈障害の発生に対する抑制効果が認められている．

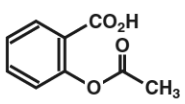
上記⑴～⑸のアスピリンの臨床効果には明らかな用量相関性が認められないこと並びに有害事象の発現を軽減するために，これらの疾患にはアスピリンの低用量療法(75～350㎎/日)が推奨されている[7]．

■ 薬効薬理[19,20]

低用量アスピリンはシクロオキシゲナーゼ1(COX-1)を阻害(セリン残基のアセチル化)することにより，トロンボキサンA_2(TXA_2)の合成を阻害し，血小板凝集抑制作用を示す．血小板におけるCOX-1阻害作用は，血小板が本酵素を再合成できないため，不可逆的である．一方，血管組織ではCOX-1の再合成が行われるため，プロスタサイクリン(PGI_2)合成阻害作用は可逆的で比較的速やかに回復する．なお，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．アスピリンのその他の作用(解熱，鎮痛，抗炎症)については成書[21]を参照のこと．

■ 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：アスピリン(Aspirin)
化学名：2-Acetoxybenzoic acid
分子式：$C_9H_8O_4$
分子量：180.16
融　点：約136℃
性　状：本品は白色の結晶，粒又は粉末で，においはなく，わずかに酸味がある．
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．
本品は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．
本品は湿った空気中で徐々に加水分解してサリチル酸及び酢酸になる．

■ 包　　装

錠　剤
100㎎ PTP包装　500錠(10錠×50)，700錠(14錠×50)
1,000錠(10錠×100)
バラ包装　500錠

■ 主要文献

1) Ryan, T. J. et al.：*J. Am. Coll. Cardiol.,* **28**(5), 1328(1996)
2) 厚生省医薬安全局：医薬品等安全性情報No. 151(1998)
3) Schauerte：バイエル薬品社内資料(1998)
4) Sim, S. M. et al.：*Br. J. Clin. Pharmac.,* **32**, 17(1991)
5) 香月正憲：バイエル薬品社内資料(1999)
6) Degen, J. et al.：バイエル薬品社内資料(1994)
7) Federal Register, **63**(205), 56802(October 23, 1998)
8) Wilson, J. T. et al.：*Clin. Pharmacol. Ther.,* **23**, 635(1978)
9) Pütter, J.：International symposium on present state of acetylsalicylic acid in research and therapeutic application, p49(1982)
10) Ali, M. et al.：*Stroke*, **11**, 9(1980)
11) Jimenez, A. H. et al.：*Am. J. Cardiol.,* **69**, 258(1992)
12) Moerloose, Ph. de. et al.：*Med. Et Hyg.,* **49**, 82(1991)
13) Born, G.V.R.：*Z. Kardiol.,* **79**, 147(1990)
14) Silagy, C.：*Drugs & Aging,* **3**, 301(1993)
15) Patrono, C.：*New Engl. J. Med.,* **330**, 1287(1994)
16) Lloyd, J. et al.：*Aust. Prescriber* **19**, 79(1996)
17) Sato, N. et al.：*Pediatr. Int.,* **41**, 1(1999)
18) 草川三治他：日本小児科学会雑誌, **87**, 2486(1983)
19) Lecomte, M. et al.：*J. Biol. Chem.,* **269**, 13207(1994)
20) Gordon, J. L. et al.：*Brit. J. Pharmac.,* **64**, 481(1978)
21) グッドマン・ギルマン薬理書　第10版（廣川書店), 27章, p872(2003)

■ 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい．

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談　0120-106-398

製造販売元　バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

**2019年10月改訂（第７版）
*2019年３月改訂

カリウムイオン競合型アシッドブロッカー
－プロトンポンプインヒビター－

日本標準商品分類番号　872329

処方箋医薬品[注1)]

タケキャブ®錠10mg
タケキャブ®錠20mg

「タケダ」

Takecab® Tablets 10mg. & 20mg.

ボノプラザンフマル酸塩錠

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
（使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。）

	承認番号	薬価収載	販売開始
10mg	22600AMX01389	2015年２月	2015年２月
20mg	22600AMX01390	2015年２月	2015年２月

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）
(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2)アタザナビル硫酸塩、リルピビリン塩酸塩を投与中の患者
（「相互作用」の項参照）

【組成・性状】

		タケキャブ錠10mg	タケキャブ錠20mg
１錠中の有効成分		ボノプラザンとして10mg（ボノプラザンフマル酸塩13.36mg）	ボノプラザンとして20mg（ボノプラザンフマル酸塩26.72mg）
色調・剤形		微黄色のフィルムコーティング錠	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10	タケキャブ20
形状	上面		
	下面		
	側面		
長径（mm）		8.2	11.2
短径（mm）		4.7	6.2
厚さ（mm）		約3.4	約3.9
質量（mg）		約115	約229

添加物：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（以上、全製剤に含有）、黄色三二酸化鉄（錠10mgにのみ含有）、三二酸化鉄（錠20mgにのみ含有）

【効能・効果】

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、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、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制
○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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の場合
血栓・塞栓の形成抑制のために低用量のアスピリンを継続投与している患者を投与対象とし、投与開始に際しては、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を確認すること。

非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合
関節リウマチ、変形性関節症等における疼痛管理等のために非ステロイド性抗炎症薬を長期継続投与している患者を投与対象とし、投与開始に際しては、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を確認すること。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合
(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。
(2)特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
(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。
(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。

【用法・用量】

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍の場合
通常、成人にはボノプラザンとして1回20mgを1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

○逆流性食道炎の場合
通常、成人にはボノプラザンとして1回20mgを1日1回経口投与する。なお、通常4週間までの投与とし、効果不十分の場合は8週間まで投与することができる。
さらに、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回10mgを1日1回経口投与するが、効果不十分の場合は、1回20mgを1日1回経口投与することができる。

○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の場合
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。

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合
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。

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合
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。
プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、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）及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1)肝障害のある患者［本剤の代謝、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。］（**【薬物動態】**の項参照）
(2)腎障害のある患者［本剤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。］（**【薬物動態】**の項参照）
(3)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意
(1)治療にあたっては経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめること。
(2)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。
(3)**逆流性食道炎の維持療法**においては、再発・再燃を繰り返す患者に対し投与することとし、本来維持療法の必要のない患者に投与することのないよう留意すること。寛解状態が長期にわたり継続する症例で、再発するおそれがないと判断される場合は1回20mgから1回10mgへの減量又は休薬を考慮すること。
(4)本剤を**ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助**に用いる際には、**除菌治療に用いられる他の薬剤**の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の**使用上の注意を必ず確認**すること。

3. 相互作用
本剤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、本剤の胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を促進又は抑制する可能性がある。

注１）処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

⑴**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(レイアタッツ)	アタザナビル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下する可能性がある。
リルピビリン塩酸塩(エジュラント)	リルピビリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりリルピ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。

⑵**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	本剤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本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。(**【薬物動態】**の項参照)
ジゴキシン、メチルジゴキシン	左記薬剤の作用を増強する可能性がある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある。
イトラコナゾール、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。	本剤の胃酸分泌抑制作用により左記薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。

4. 副作用

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎：承認時までの試験で1日1回ボノプラザンとして10㎎又は20㎎を投与された2,271例中186例(8.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用は便秘(0.7%)であった。

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：承認時までの試験で1日1回ボノプラザンとして10㎎又は20㎎を投与された431例中73例(16.9%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用は便秘(1.9%)であった。

非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制：承認時までの試験で1日1回ボノプラザンとして10㎎又は20㎎を投与された460例中78例(17.0%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用は便秘(1.5%)であった。

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助：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の3剤投与については、承認時までの試験で329例中67例(20.4%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用は下痢(10.6%)であった。ボノプラザンフマル酸塩、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの3剤投与については、承認時までの試験で50例中8例(16.0%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助：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又はメトロニダゾールの3剤投与については、臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。

⑴**重大な副作用**

＊＊1)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)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

＊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**(いずれも頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3)ヘリコバクター・ピロリの除菌に用いるアモキシシリン水和物、クラリスロマイシンでは、**偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎**(頻度不明)があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

⑵**その他の副作用**

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、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、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合

	0.1～5%未満
1)**消化器**	便秘、下痢、腹部膨満感、悪心
2)**過敏症** 注2)	**発疹**
3)**肝　臓** 注3)	**AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P、LDH、γ-GTPの上昇**
4)**その他**	浮腫、好酸球増多

注2)このような場合には投与を中止すること。
注3)観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

	5%以上	0.1～5%未満
1)**消化器**	下痢(10.6%)	味覚異常、口内炎、腹部不快感、腹部膨満感
2)**過敏症** 注2)		**発疹**
3)**肝　臓** 注3)		**AST(GOT)、ALT(GPT)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の3剤投与の試験成績に基づく。
注2)このような場合には投与を中止すること。
注3)観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では肝機能、腎機能等の生理機能が低下しているので、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[動物試験(ラット)において、最大臨床用量(40㎎/日)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。]

⑵授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[動物試験(ラット)で母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

薬剤交付時：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報告されている。]

9. その他の注意

⑴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、臨床用量(20㎎/日)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。

⑵本剤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。

⑶本剤の投与が胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認のうえ投与すること。

⑷海外における複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターによる治療において骨粗鬆症に伴う股関節骨折、手関節骨折、脊椎骨折のリスク増加が報告されている。特に、高用量及び長期間(1年以上)の治療を受けた患者で、骨折のリスクが増加した。

(5)海外における主に入院患者を対象とした複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターを投与した患者においてクロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染のリスク増加が報告されている。

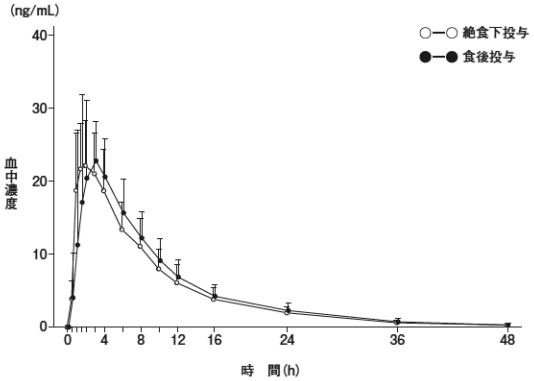
【薬物動態】

1. 単回投与時の薬物動態 [1)]

健康成人男子を対象に20mgを絶食下及び食後に単回投与した時のボノプラザンの薬物動態学的パラメータは下表のとおりである。

投与条件	絶食下	食後
T_{max}(h)	1.5(1.0, 3.0)	3.0(1.0, 4.0)
C_{max}(ng/mL)	24.3±6.6	26.8±9.6
$T_{1/2}$(h)	7.7±1.0	7.7±1.2
$AUC_{0\text{-}48}$(ng·h/mL)	222.1±69.7	238.3±71.1

12例の平均値±標準偏差(ただし、T_{max}は中央値(最小値, 最大値))



2. 反復投与時の薬物動態 [2)]

健康成人男子を対象に10mg又は20mgを1日1回7日間反復投与した時、投与7日目のボノプラザンの$AUC_{(0\text{-}tau)}$及びC_{max}は投与量の増加に伴い増加し、これらの増加の程度は投与量比をわずかに上まわる。また、ボノプラザンの血中濃度のトラフ値は、投与3日目から7日目まで一定であり、投与3日目までに定常状態に達していると考えられる。さらに、ボノプラザンの$AUC_{(0\text{-}tau)}$及び$T_{1/2}$に関する蓄積性評価の結果から、反復投与時のボノプラザンの薬物動態に時間依存性はないと考えられる。投与7日目のボノプラザンの薬物動態学的パラメータは下表のとおりである。

投与量	10mg	20mg
T_{max}(h)	1.5(0.75, 3.0)	1.5(0.75, 3.0)
C_{max}(ng/mL)	12.0±1.8	23.3±6.6
$T_{1/2}$(h)	7.0±1.6	6.1±1.2
$AUC_{(0\text{-}tau)}$(ng·h/mL)	79.5±16.1	151.6±40.3

9例の平均値±標準偏差(ただし、T_{max}は中央値(最小値, 最大値))

3. 蛋白結合率 [3)]

[^{14}C]ボノプラザンを0.1～10μg/mLの範囲でヒト血漿に添加した時の蛋白結合率は、85.2～88.0%である(*in vitro*)。

4. 代謝 [4～7)]

(1)ボノプラザンは主としてCYP3A4で代謝され、一部CYP2B6、CYP2C19及びCYP2D6で代謝される。また、硫酸転移酵素SULT2A1でも代謝される(*in vitro*)。

(2)ボノプラザンは、CYP2B6、CYP2C19及びCYP3A4/5に対して時間依存的な阻害作用を示す(*in vitro*)。また、ボノプラザンは、濃度依存的なCYP1A2誘導作用をわずかに示すが、CYP2B6及びCYP3A4/5誘導作用はほとんど示さない(*in vitro*)。

5. 排泄 [8)]

外国人健康成人男子を対象に放射性標識体(ボノプラザンとして15mg)を経口投与したとき、投与168時間後までに、投与された放射能の98.5%が尿及び糞便中に排泄される。このうち、67.4%が尿中へ、31.1%が糞便中へ排泄される。

6. 肝機能障害のある患者における薬物動態 [9)]

肝機能正常者、並びに軽度、中等度及び高度肝機能障害のある患者を対象にボノプラザンとして20mgを投与した時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$AUC_{(0\text{-}inf)}$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倍高い。

7. 腎機能障害のある患者における薬物動態 [10)]

腎機能正常者、軽度、中等度及び高度腎機能障害のある患者、並びに末期腎不全(ESRD)患者を対象にボノプラザンとして20mgを投与した時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$AUC_{(0\text{-}inf)}$及びC_{max}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$AUC_{(0\text{-}inf)}$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倍高い。

8. 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** [11)]

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、3～9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$AUC_{(0\text{-}inf)}$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倍増加する。

(2)**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の薬物動態** [12)]

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)の3剤を同時に1日2回、7日間併用投与した試験の結果、アモキシシリン未変化体の薬物動態に及ぼす影響は見られないものの、3剤併用投与によりボノプラザンの$AUC_{(0\text{-}12)}$及びC_{max}はそれぞれ1.8倍及び1.9倍増加し、クラリスロマイシン未変化体の$AUC_{(0\text{-}12)}$及びC_{max}はそれぞれ1.5倍及び1.6倍増加する。

(3)**ボノプラザン、低用量アスピリン又はボノプラザン、非ステロイド性抗炎症薬併用時の薬物動態** [13)]

健康成人男子を対象にボノプラザン40mg、アスピリン100mg又は非ステロイド性抗炎症薬(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又はメロキシカム10mg)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又は非ステロイド性抗炎症薬の影響、及び低用量アスピリン又は非ステロイド性抗炎症薬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。

【臨床成績】

1. 臨床効果

(1)**胃潰瘍、十二指腸潰瘍** [14,15)]

胃潰瘍、十二指腸潰瘍患者を対象に、ボノプラザン20mg又はランソプラゾール30mgを1日1回最大8週間(胃潰瘍)及び最大6週間(十二指腸潰瘍)経口投与した二重盲検比較試験における疾患別治癒率は下表のとおりであり、胃潰瘍患者を対象とした試験では、ランソプラゾール群に対するボノプラザン群の非劣性が認められたが、十二指腸潰瘍患者を対象とした試験では、ランソプラゾール群に対するボノプラザン群の非劣性は認められなかった。

疾患名	ボノプラザン20mg	ランソプラゾール30mg
胃潰瘍	93.5% (216/231例)	93.8% (211/225例)
	−0.3% [−4.750%, 4.208%] [a)] p=0.0011 [b)]	
十二指腸潰瘍	95.5% (170/178例)	98.3% (177/180例)
	−2.8% [−6.400%, 0.745%] [a)] p=0.0654 [c)]	

( ) は治癒例数/評価例数

a) 投与群間差、[ ] は両側95%信頼区間

b) 許容限界値を8%とした、Farrington and Manningによる非劣性検定

c) 許容限界値を6%とした、Farrington and Manningによる非劣性検定

(2)**逆流性食道炎** [16)]

逆流性食道炎患者を対象に、ボノプラザン20mg又はランソプラゾール30mgを1日1回最大8週間経口投与した二重盲検比較試験における投与4週後及び8週後までの治癒率は下表のとおりであり、投与8週後までの治癒率についてランソプラゾール群に対するボノプラザン群の非劣性が認められた。また、ボノプラザン群の投与4週後までの治癒率とランソプラゾール群の投与8週後までの治癒率の差の点推定値(両側95%信頼区間)は1.1%(−2.702～4.918%)であった。

投与期間	ボノプラザン20mg	ランソプラゾール30mg
4週後	96.6% (198/205例)	92.5% (184/199例)
	4.1% [−0.308%, 8.554%] [a)]	
8週後	99.0% (203/205例)	95.5% (190/199例)
	3.5% [0.362%, 6.732%] [a)] p<0.0001 [b)]	

( ) は治癒例数/評価例数

a) 投与群間差、[ ] は両側95%信頼区間

b) 許容限界値を10%とした、Farrington and Manningによる非劣性検定

(3)**逆流性食道炎の維持療法** [17,18)]

1) 上記(2)逆流性食道炎を対象とした試験で治癒が確認され、上記試験を完了した患者を対象に、さらにボノプラザン10mg又は20mgを1日1回52週間投与した単盲検長期投与試験における再発率は、10mg群で9.4%(14/149例)、20mg群で9.0%(13/145例)であった。

2) ボノプラザン20mgを1日1回最大8週間経口投与することにより治癒と判定された逆流性食道炎の患者を対象に、さらに維持療法としてボノプラザン10mg、20mg又はランソプラゾール15mgを1日1回24週間経口投与した二重盲検比較試験における再発率は下表のとおりであり、ランソプラゾール群に対するボノプラザン10mg群及び20mg群の非劣性が認められた。

ボノプラザン10mg	ボノプラザン20mg	ランソプラゾール15mg
5.1% (10/197例)	2.0% (4/201例)	16.8% (33/196例)
＜ボノプラザン10mg群vsランソプラゾール15mg群＞ −11.8% [−17.830%, −5.691%] [a)]、p<0.0001 [b)]		
＜ボノプラザン20mg群vsランソプラゾール15mg群＞ −14.8% [−20.430%, −9.264%] [a)]、p<0.0001 [b)]		

( ) は再発例数/評価例数

a) 投与群間差、[ ] は両側95%信頼区間

b) 許容限界値を10%とした、Farrington and Manningによる非劣性検定

(4)**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** [19,20)]

低用量アスピリン(1日81～324mg)の長期投与を必要とし、かつ胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する患者を対象に、ボノプラザン10mg又はランソプラゾール15mgを1日1回24週間経口投与した二重盲検比較試験における投与24週後の潰瘍再発率は下表のとおりであり、ランソプラゾール群に対するボノプラザン群の非劣性が認められた。

ボノプラザン10mg	ランソプラゾール15mg
0.5%(1/197例)	2.8%(6/213例)
−2.3% [−4.743%, 0.124%] [a)] p<0.0001 [b)]	

( ) は再発例数/評価例数

a) 投与群間差、[ ] は両側95%信頼区間

b) 許容限界値を8.7%とした、Farrington and Manningによる非劣性検定

上記試験を終了した患者を対象に、さらに最短28週、最長80週間継続投与した単盲検長期投与試験における潰瘍再発率は下表のとおりであった。

ボノプラザン10mg	ランソプラゾール15mg
0.5%(1/197例)	3.3%(7/213例)
−2.8%［−5.371%, −0.187%］[a]	

( )は再発例数/評価例数
a) 投与群間差、[ ]は両側95%信頼区間

(5)**非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制** [21,22]
関節リウマチ、変形性関節症等の疼痛管理のために、非ステロイド性抗炎症薬の長期投与を必要とし、かつ胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する患者を対象に、ボノプラザン10mg又はランソプラゾール15mgを1日1回24週間経口投与した二重盲検比較試験における投与24週後の潰瘍再発率は下表のとおりであり、ランソプラゾール群に対するボノプラザン群の非劣性が認められた。

ボノプラザン10mg	ランソプラゾール15mg
3.3%(7/209例)	5.5%(11/199例)
−2.2%［−6.182%, 1.826%］[a] p<0.0001 [b]	

( )は再発例数/評価例数
a) 投与群間差、[ ]は両側95%信頼区間
b) 許容限界値を8.3%とした、Farrington and Manningによる非劣性検定

上記試験を終了した患者を対象に、さらに最短28週、最長80週間継続投与した単盲検長期投与試験における潰瘍再発率は下表のとおりであった。

ボノプラザン10mg	ランソプラゾール15mg
3.8%(8/209例)	7.5%(15/199例)
−3.7%［−8.207%, 0.787%］[a]	

( )は再発例数/評価例数
a) 投与群間差、[ ]は両側95%信頼区間

(6)**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** [23]
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。

各薬剤の1回投与量	除菌[a]率	群間差
ボノプラザン20mg アモキシシリン水和物750mg(力価) クラリスロマイシン200mg(力価) 又は400mg(力価)	92.6% (300/324例)	16.7% ［11.172%, 22.138%］[b] p<0.0001 [c]
ランソプラゾール30mg アモキシシリン水和物750mg(力価) クラリスロマイシン200mg(力価) 又は400mg(力価)	75.9% (243/320例)	

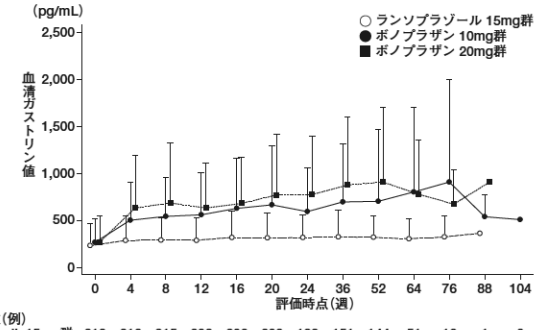
( )は除菌成功例数/評価例数
a) ^{13}C-尿素呼気試験の結果が陰性
b) 投与群間差、[ ]は両側95%信頼区間
c) 許容限界値を10%としたFarrington and Manningによる非劣性検定

さらに、ボノプラザン又はランソプラゾールと、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌が不成功であった50例を対象とした臨床試験において、ボノプラザン20mg、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの3剤を1日2回7日間経口投与した場合の除菌率は下表のとおりである。

各薬剤の1回投与量	除菌[a]率
ボノプラザン20mg アモキシシリン水和物750mg(力価) メトロニダゾール250mg	98.0% (49/50例)

( )は除菌成功例数/評価例数
a) ^{13}C-尿素呼気試験の結果が陰性

2. 血清ガストリン、内分泌細胞密度に及ぼす影響 [14,15,17,20,22]
(1)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。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の長期投与試験における血清ガストリン値の推移図は以下のとおりである。なお、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)。



症例数(例)													
ランソプラゾール 15mg群	213	216	215	209	206	203	199	151	144	51	16	1	0
ボノプラザン 10mg群	202	200	197	196	188	188	186	149	146	63	18	2	1
ボノプラザン 20mg群	201	202	196	194	190	186	186	133	130	58	13	1	0

(2)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。

【薬効薬理】

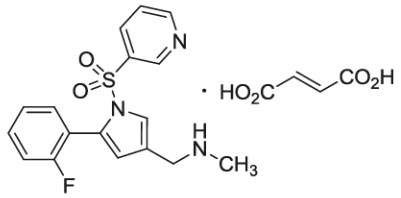
1. 作用機序 [24]
ボノプラザンは酸による活性化を必要とせず、可逆的でカリウムイオンに競合的な様式でH^+,K^+-ATPaseを阻害する。ボノプラザンは塩基性が強く胃壁細胞の酸生成部位に長時間残存して胃酸生成を抑制する。消化管上部の粘膜損傷形成に対して、ボノプラザンは強い抑制作用を示す。ボノプラザンは抗ヘリコバクター・ピロリ活性及びヘリコバクター・ピロリウレアーゼ阻害活性は示さない。

2. 胃酸分泌抑制作用 [2]
健康成人男子において、ボノプラザン10mg又は20mgの7日間反復投与により24時間中に胃内pHが4以上を示す時間の割合は、それぞれ63±9%又は83±17%である。

3. ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用
ヘリコバクター・ピロリ除菌治療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、併用されるアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン、メトロニダゾールの抗菌活性を高めることにあると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



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：$C_{17}H_{16}FN_3O_2S \cdot C_4H_4O_4$
分子量：461.46
融　点：194.8℃
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。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包 装】

10mg：100錠（10錠×10）、500錠（バラ、10錠×50）
20mg：100錠（10錠×10）、500錠（バラ、10錠×50）

【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) ボノプラザンの薬物動態試験成績②(社内資料)
3) ボノプラザンの薬物動態試験成績③(社内資料)
4) ボノプラザンの薬物動態試験成績④(社内資料)
5) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑤(社内資料)
6) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑥(社内資料)
7) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑦(社内資料)
8) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑧(社内資料)
9) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑨(社内資料)
10) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑩(社内資料)
11) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑪(社内資料)
12) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑫(社内資料)
13) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑬(社内資料)
14) ボノプラザンの臨床試験成績①(社内資料)
15) ボノプラザンの臨床試験成績②(社内資料)
16) ボノプラザンの臨床試験成績③(社内資料)
17) ボノプラザンの臨床試験成績④(社内資料)
18) ボノプラザンの臨床試験成績⑤(社内資料)
19) ボノプラザンの臨床試験成績⑥(社内資料)
20) ボノプラザンの臨床試験成績⑦(社内資料)
21) ボノプラザンの臨床試験成績⑧(社内資料)
22) ボノプラザンの臨床試験成績⑨(社内資料)
23) ボノプラザンの臨床試験成績⑩(社内資料)
24) ボノプラザンの薬理試験成績(社内資料)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

武田薬品工業株式会社　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

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

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

最新の添付文書を参照すること

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 添付文書（案） 2
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠 11
1.8.2.1 効能・効果（案） 11
1.8.2.2 効能・効果の設定根拠 11
1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠 13
1.8.3.1 用法・用量（案） 13
1.8.3.2 用法・用量の設定根拠 13
1.8.3.2.1 用法 13
1.8.3.2.2 用量 14
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠 15
1.8.4.1 禁忌 15
1.8.4.1.1 禁忌（案） 15
1.8.4.1.2 禁忌の設定根拠 15
1.8.4.2 重要な基本的注意 15
1.8.4.2.1 重要な基本的注意（案） 15
1.8.4.2.2 重要な基本的注意の設定根拠 15
1.8.4.3 特定の背景を有する患者に関する注意 15
1.8.4.3.1 特定の背景を有する患者に関する注意（案） 15
1.8.4.3.2 特定の背景を有する患者に関する注意の設定根拠 17
1.8.4.4 相互作用 17
1.8.4.4.1 相互作用（案） 17
1.8.4.4.2 相互作用の設定根拠 20
1.8.4.5 副作用 21
1.8.4.5.1 副作用（案） 21
1.8.4.5.2 副作用の設定根拠 22
1.8.4.6 過量投与 22
1.8.4.6.1 過量投与（案） 22
1.8.4.6.2 過量投与の設定根拠 22
1.8.4.7 適用上の注意 22
1.8.4.7.1 適用上の注意（案） 22
1.8.4.7.2 適用上の注意の設定根拠 22
1.8.4.8 その他の注意 22
1.8.4.8.1 その他の注意（案） 22
1.8.4.8.2 その他の注意の設定根拠 23

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に添付した。

20XX 年 X 月作成（第 1 版）

貯法：室温保存

有効期間：30 ヵ月

日本標準商品分類番号
873399

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

承認番号	
販売開始	20xx 年 x 月

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

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、リルピビ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［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［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］

3. 組成・性状

3.1 組成

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 ボノプラザンとして10mg（ボノプラザンフマル酸塩13.36mg）
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

3.2 製剤の性状

販売名		キャブピリン®配合錠
色調・剤形		白色のフィルムコーティング錠
識別コード		375
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

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

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。

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］

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

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。［2.4、11.1.4 参照］

9.1.3 気管支喘息のある患者

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おり、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。

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