が上昇することがある。［16.6.1 参照］

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］

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（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。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、最大臨床用量（40mg/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。

9.6 授乳婦

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。ボノプラザンでは、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。

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

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。

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。

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（レイアタッツ）［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。
リルピビリン塩酸塩（エジュラント）［2.2 参照］	リルピビ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。

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。
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		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 ［8.2、11.1.4参照］		
血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t－PA製剤等 ［8.2、11.1.4参照］		
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。
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。

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	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 ［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	アスピリンの血小板	血小板のシクロオキ

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロキセン、ピロキシカム	凝集抑制作用を減弱するとの報告がある。	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_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［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。

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

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、血管浮腫、蕁麻疹等）があらわれることがある。

11.1.4 脳出血等の頭蓋内出血、肺出血、消化管出血、鼻出血、眼底出血等（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、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。［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及び消化管出血、腸管穿孔を伴う小腸・大腸潰瘍があらわれることがある。[2.3、10.2 参照]

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、γ-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

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。

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。

15. その他の注意

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。

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、臨床用量(20mg/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。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

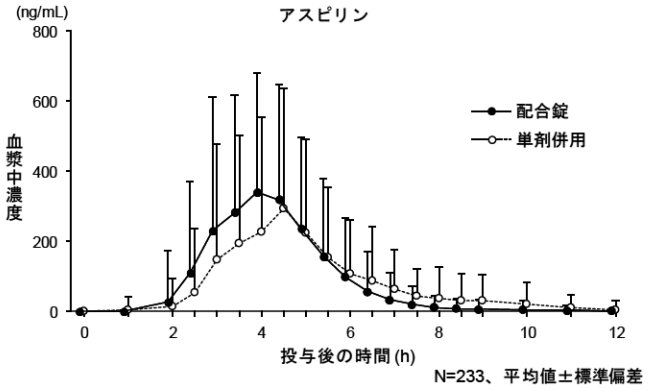
(1)アスピリン

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として 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 回投与した時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次のとおりである [1]。

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_{max} (ng/mL)	T_{max}※ (hr)	$AUC_{(last)}$ (ng・hr/mL)	$T_{1/2z}$ (hr)
配合錠	786.1±349.18	4.000(2.00-11.0)	975.7±327.58	0.4151±0.12045
単剤併用	677.8±404.26	4.500(1.00-12.0)	899.8±323.46	0.4894 ±0.98199

n=233、平均値±標準偏差、※中央値（最小値-最大値）



朝食絶食下投与時のアスピリンの血漿中濃度

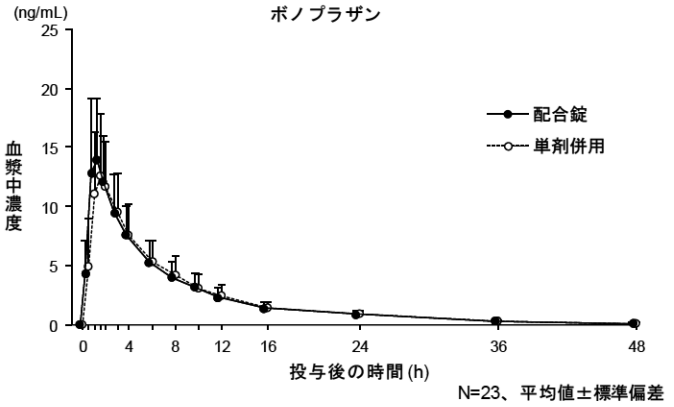
(2)ボノプラザン

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 回投与した時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次のとおりである [1]。

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_{max} (ng/mL)	T_{max}※ (hr)	$AUC_{(last)}$ (ng・hr/mL)	$T_{1/2z}$ (hr)
配合錠	14.77±5.0945	1.500(1.00-3.00)	97.36±32.128	8.172±0.81625
単剤併用	14.09±5.0778	1.500(1.00-3.00)	96.41±31.431	8.047±1.1520

n=23、平均値±標準偏差、※中央値（最小値-最大値）



朝食絶食下投与時のボノプラザンの血中濃度

16.2 吸収

16.2.1 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 分後に投与した時、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 [1]。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

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 [2]。また、[^{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*） [3]。

16.4 代謝

16.4.1 アスピリンは主に消化管や肝臓で加水分解により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。

16.4.2 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*）[4,5]。

16.4.3 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*）[6,7]。

16.5 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 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[1]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

ボノプラザンでは、腎機能正常者（eGFR：90mL/min/1.73m^{2}以上）、軽度（eGFR:60～89mL/min/1.73m^2）、中等度（eGFR:30～59mL/min/1.73m^2）及び高度腎機能障害（eGFR：15～29mL/min/1.73m^2）のある患者、並びに末期腎不全（ESRD）（eGFR：15mL/min/1.73m^{2}未満）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]。［9.2.1 参照］

16.6.2 肝機能障害患者

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[9]。［9.3.1 参照］

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 $AUC_{(0\text{-}inf)}$ 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[10]。［10.2 参照］

16.7.2 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[11]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）

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 週間経口投与した時の投与 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[12]。

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率（二重盲検）

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

副作用発現頻度は、ボノプラザン群では 10.4%（21/202 例）であった。主な副作用は、便秘（2 例）、下痢（1 例）及び血中鉄減少（4 例）であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験 （単盲検長期投与試験）

上記 17.1.1 試験を終了した患者を対象に、さらに最短 28 週、最長 80 週間ボノプラザン 10mg 又はランソプラゾール 15mg を 1 日 1 回継続投与した時の潰瘍再発率は下表のとおりであった[13]。

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率（単盲検）

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)	

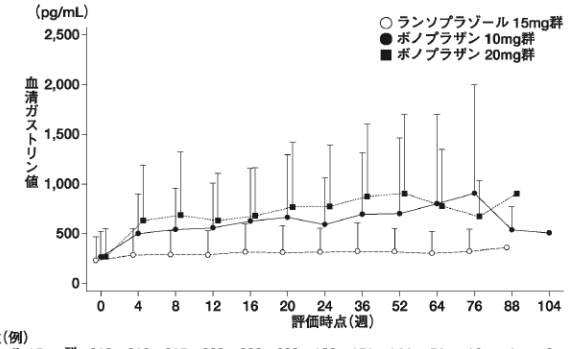
（ ）は再発例数/評価例数
a）投与群間差、［ ］は両側95%信頼区間

副作用発現頻度は、ボノプラザン群では 16.3%（33/202 例）であった。主な副作用は、便秘（2 例）、下痢（2 例）、血中鉄減少（4 例）及び高血圧（1 例）であった。

17.3 その他

17.3.1 血清ガストリンに及ぼす影響

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った。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）[13,14,15,16]。



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

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

17.3.2 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[17]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 アスピリン

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[18]。

18.1.2 ボノプラザン

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[19]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 アスピリン

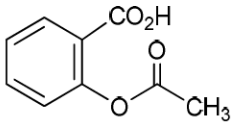
一般名：アスピリン（Aspirin）〔JAN〕

化学名：2-Acetoxybenzoic acid

分子式：$C_9H_8O_4$

分子量：180.16

化学構造式：



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。

融点：約 136℃

19.2 ボノプラザン

一般名：ボノプラザンフマル酸塩（Vonoprazan Fumarate）〔JAN〕

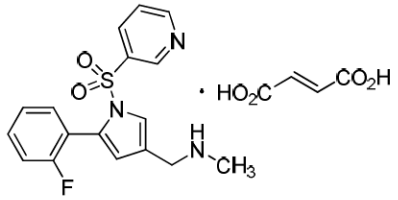
化学名：

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

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℃

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。

22. 包装

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

23. 主要文献

1) アスピリン/ボノプラザンフマル酸塩配合錠の薬物動態試験成績（20XX 年 X 月 X 日承認：CTD 2.7.6.1）
2) Federal Register Vol.63,No.205.56802-56819.
3) ボノプラザンの薬物動態試験成績③（タケキャブ 2014 年 12 月 26 日承認：CTD 2.6.4.4）
4) ボノプラザンの薬物動態試験成績④（タケキャブ 2014 年 12 月 26 日承認：CTD 2.6.4.5）
5) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑤（タケキャブ 2014 年 12 月 26 日承認：CTD 2.6.4.5）
6) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑥（タケキャブ 2014 年 12 月 26 日承認：CTD 2.6.4.5）
7) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑦（タケキャブ 2014 年 12 月 26 日承認：CTD 2.6.4.5）
8) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑨（タケキャブ 2014 年 12 月 26 日承認：CTD 2.7.6.10）
9) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑩（タケキャブ 2014 年 12 月 26 日承認：CTD 2.7.6.9）
10) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑪（タケキャブ 2014 年 12 月 26 日承認：CTD 2.7.6.13）
11) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑫（タケキャブ 2014 年 12 月 26 日承認：CTD 2.7.6.11）
12) ボノプラザンの臨床試験成績⑥（タケキャブ 2014 年 12 月 26 日承認：CTD 2.7.6.20）
13) ボノプラザンの臨床試験成績⑦（タケキャブ 2014 年 12 月 26 日承認：CTD 2.7.6.23）
14) ボノプラザンの臨床試験成績①（タケキャブ 2014 年 12 月 26 日承認：CTD 2.7.6.17）
15) ボノプラザンの臨床試験成績②（タケキャブ 2014 年 12 月 26 日承認：CTD 2.7.6.18）
16) ボノプラザンの臨床試験成績⑨（タケキャブ 2014 年 12 月 26 日承認：CTD 2.7.6.24）
17) ボノプラザンの臨床試験成績④（タケキャブ 2014 年 12 月 26 日承認：CTD 2.7.6.22）
18) 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.
19) ボノプラザンの薬理試験成績（タケキャブ 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

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

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）とアスピリンの配合錠であり、以下のとおり効能・効果（案）を設定した。

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

1.8.2.2 効能・効果の設定根拠

アスピリンは 2000 年 9 月にバイアスピリン®錠 100 mg として「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」の効能で承認されているが、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、添付文書等で消化性潰瘍の既往歴のある患者への注意喚起がなされている。それに対して「消化性潰瘍診療ガイドライン 2015（改訂第 2 版）」（日本消化器病学会．2015）では、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 の投与が有効であること、また、その投与が推奨されている。

一方、TAK-438 は、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、「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 2014 年 12 月に承認されている。TAK-438 の開発に際し、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として、TAK-438 10 mg 又は 20 mg を 1 日 1 回 24 週間投与し、ランソプラゾール 15 mg の 1 日 1 回投与を対照とする二重盲検比較試験（CCT-302 試験）を実施した。主要評価項目である「投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率（主解析）（最大の解析対象集団）」は、TAK-438 10 mg 群、20 mg 群及びランソプラゾール 15 mg 群でそれぞれ 0.5%、1.5%及び 2.8%であり、TAK-438 10 mg 群及び 20 mg 群のランソプラゾール 15 mg 群に対する非劣性が検証された［TAK-438 10 mg 群とランソプラゾール群との差（95%CI）：-2.3%（[-4.743, 0.124]%）、TAK-438 20 mg 群とランソプラゾール群との差（95%CI）：-1.3%（[-4.095, 1.523]%）、許容限界値 8.7%］。さらに、上記 CCT-302 試験を終了した患者を対象に最短 28 週、最長 80 週間、TAK-438 10 mg、TAK-438 20 mg 又はランソプラゾール 15 mg を継続投与した単盲検長期継続投与試験（OCT-302 試験）における投与 104 週後の潰瘍再発率は、TAK-438 10 mg 群 0.5%、20 mg 群 1.5%、ランソプラゾール群 3.3%であった。

以上の結果から、TAK-438 とアスピリンの併用による医療上のベネフィットは確認されており、TAK-438 及びアスピリンの配合剤である本配合錠は、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薬剤であることから、本配合錠の効能・効果（案）を 1.8.2.1 のとおり設定した。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

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 100 mg/10 mg）を経口投与する。

1.8.3.2 用法・用量の設定根拠

1.8.3.2.1 用法

TAK-438 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。

TAK-438ASA 錠への食事の影響については、「TAK-438ASA の生物学的同等性試験及び食事の影響検討試験（TAK-438ASA-1001）」の結果をもとに考察した。

（1）TAK-438ASA 配合錠の TAK-438 への食事の影響

絶食下及び食後投与における TAK-438F の AUC 及び C_{max} についての分散分析の結果、自然対数変換した TAK-438F の AUC_{∞}、AUC_{48}、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 ln(1.238)（[ln(1.175), ln(1.306)]）、ln(1.241)（[ln(1.180), ln(1.306)]）、ln(1.245)（[ln(1.182), ln(1.311)]）及び ln(1.441)（[ln(1.244), ln(1.670)]）であった。

TAK-438F 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ことから、TAK-438 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た。

（2）TAK-438ASA 配合錠のアスピリンへの食事の影響

絶食下投与及び食後投与におけるアスピリン未変化体の AUC 及び C_{max} についての分散分析の結果、自然対数変換したアスピリン未変化体の AUC_{∞}、AUC_{24}、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 ln(1.232)（[ln(0.994), ln(1.528)]）、ln(1.234)（[ln(0.995), ln(1.529)]）、ln(1.233)（[ln(0.995), ln(1.529)]）及び ln(1.500)（[ln(1.084), ln(2.078)]）であった。

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ことから、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た。

以上より、本配合錠の用法は「1 日 1 回経口投与する」とした。

1.8.3.2.2 用量

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

また、アスピリンを「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」に用いる場合の承認用法・用量は「通常、成人にはアスピリンとして 100 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状により 1 回 300 mg まで増量できる。」である。「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン」（2009 年改訂版）（2008 年度合同研究班報告）では、虚血性心疾患の既往がある患者〔不安定狭心症のアスピリン長期継続投与時、安定労作性狭心症、心筋梗塞（非急性期）、CABG 等〕に対して、アスピリン 81～162 mg/日の投与が推奨されている（エビデンスレベル：クラス I[1]）。また、「脳卒中治療ガイドライン 2015〔追補 2017〕」（日本脳卒中学会）では、非心原性脳梗塞の再発予防には抗血小板薬の投与が推奨されており（推奨グレード：A[2]）、現段階で非心原性脳梗塞の再発予防上、最も有効な抗血小板療法の一つとしてアスピリン 75～150 mg/日（推奨グレード：A）が示されている。また、Antithrombotic Trialists' Collaboration（ATT）の報告で、アスピリンは脳卒中や TIA における血管イベント（心筋梗塞、脳卒中又は致死性血管障害）の発生を 22%低減するとしているが、アスピリンの血管イベント低減効果には J カーブ現象がみられ、1 日 75～150 mg に最も大きな効果（32%リスク低減）があり、75 mg 未満では有意な効果はないと示されている（エビデンスレベル：Ia[3]）。

日本における実質的なアスピリンの通常使用量は 81～330 mg/日とされているものの、長期継続的にアスピリンを投与する場合には上述のとおり 100 mg 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 100 mg/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、本配合錠のアスピリン用量を 100 mg/日とすることは妥当であると考えた。

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

[1] 有益／有効であるという根拠があり、適応であることが一般に同意されている

[2] 行うよう強く勧められる

[3] RCTのシステマティックレビュー等

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1 禁忌

1.8.4.1.1 禁忌（案）

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］

1.8.4.1.2 禁忌の設定根拠

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）の添付文書に基づき設定した。

1.8.4.2 重要な基本的注意

1.8.4.2.1 重要な基本的注意（案）

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］

1.8.4.2.2 重要な基本的注意の設定根拠

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）の添付文書に基づき設定した。

1.8.4.3 特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.4.3.1 特定の背景を有する患者に関する注意（案）

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が上昇することがある。［16.6.1 参照］

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］

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（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。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、最大臨床用量（40 mg/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。

9.6 **授乳婦**

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。ボノプラザンでは、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。

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**

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。

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

9.1～9.6、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）の添付文書に基づき設定した。

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。

1.8.4.4 相互作用

1.8.4.4.1 相互作用（案）

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。

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 （レイアタッツ） ［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。
リルピビリン塩酸塩 （エジュラント） ［2.2 参照］	リルピビ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。

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。
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	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	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

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］	があるので、観察を十分に行い、注意すること。	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 ［8.2、11.1.4 参照］		
血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t－PA 製剤等 ［8.2、11.1.4 参照］		
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。
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。
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 ［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	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	機序は不明。

	フィルルカストの血漿中濃度が上昇することがある。	
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 ［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。

1.8.4.4.2 相互作用の設定根拠

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）の添付文書に基づき設定した。

1.8.4.5 副作用

1.8.4.5.1 副作用（案）

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**

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、血管浮腫、蕁麻疹等）があらわれることがある。

11.1.4 **脳出血等の頭蓋内出血、肺出血、消化管出血、鼻出血、眼底出血等**（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、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。［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及び消化管出血、腸管穿孔を伴う小腸・大腸潰瘍があらわれることがある。［2.3、10.2 参照］

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、γ-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

1.8.4.5.2 副作用の設定根拠

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）の添付文書に基づき設定した。なお、副作用の頻度は、国内第 3 相低用量アスピリン潰瘍再発抑制二重盲検比較試験（CCT-302）及び国内第 3 相低用量アスピリン潰瘍再発抑制長期継続投与試験（OCT-302）に基づき設定した。

1.8.4.6 過量投与

1.8.4.6.1 過量投与（案）

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。

1.8.4.6.2 過量投与の設定根拠

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)の添付文書に基づき設定した。

1.8.4.7 適用上の注意

1.8.4.7.1 適用上の注意（案）

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。

1.8.4.7.2 適用上の注意の設定根拠

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。

1.8.4.8 その他の注意

1.8.4.8.1 その他の注意（案）

15. **その他の注意**

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。
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、臨床用量（20 mg/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。
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。

1.8.4.8.2 その他の注意の設定根拠

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）の添付文書に基づき設定した。

目次

1.9 一般的名称に係る文書 2

1.9 一般的名称に係る文書

（1）ボノプラザンフマル酸塩

1）JAN

（日本名）ボノプラザンフマル酸塩

（英　名）Vonoprazan Fumarate

（化学名）

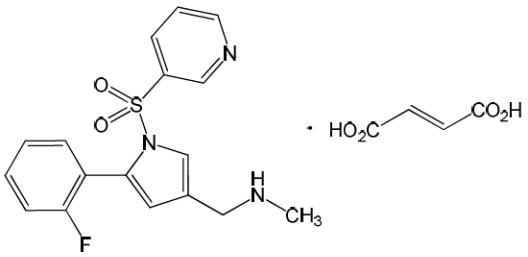
［日本名］

1-[5-(2-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1*H*-ピロール-3-イル]-*N*-メチルメタンアミン　一フマル酸塩

［英　名］

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

（構造式）



2）INN

（r-INN）vonoprazan　［List 68, page 329, WHO Drug Information, Vol.26, No.3, 2012］

（2）日局　アスピリン

1）JAN

（日本名）アスピリン

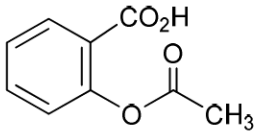
（英　名）Aspirin

（化学名）

［日本名］アセチルサリチル酸

［英　名］2-Acetoxybenzoic acid

（構造式）



目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

表

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成 10 年 3 月 18 日医薬審査第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い、作成した。

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名				
構造式				
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/ボノプラザンとして 100 mg/10 mg）を経口投与する。			
劇薬等の指定				
市販名及び有効成分・分量	市販名：キャブピリン配合錠 有効成分・含量：アスピリン 100 mg/ボノプラザンとして 10 mg（ボノプラザンフマル酸塩 13.36 mg）			
毒性	（参考：ボノプラザンフマル酸塩単独投与）			
	試験名	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主要所見
	急性毒性（単回投与毒性試験）			
	1．ラット経口	200, 600, 2000	該当せず	2000 mg/kg 群の全例、600 mg/kg 群の雌 1 例：振戦、自発運動の低下及び／あるいは強直性痙攣等を示した後に死亡 生存例：≥200 mg/kg；散瞳、流涎、600 mg/kg；自発運動の低下、振戦等 概略の致死量：600-2000 mg/kg（雄）、200-600 mg/kg（雌）
	2．イヌ経口（漸増）	2, 10, 60	該当せず	60 mg/kg の雌雄各 1 例が間代性痙攣等の後に死亡 生存例：≥10 mg/kg；嘔吐、60 mg/kg；↑ALT・AST・LDH、↓体温

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（続き）

毒性 （続き）	亜急性毒性及び慢性毒性（反復投与毒性試験）			
	1．ラット 4 週＋回復	10, 30, 100	雄: 30 雌: >100	≥10 mg/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 ≥30 mg/kg：壁細胞萎縮、↑ガストリン 100 mg/kg（雄）：↓Hb・MCV・MCH・MCHC、↓フィブリノーゲン、↑ALT・AST・ALP、肝細胞空胞化、甲状腺濾胞上皮細胞肥大 回復性あり
	2．ラット 4 週（補遺）	1, 3	無影響量 1	3 mg/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
	3．ラット 13 週	1, 10, 100, 300	10	≥10 mg/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 ≥100 mg/kg：↑尿量、↑ALP・TChol、↓TG・グルコース、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 300 mg/kg：↓MCV・MCH、↓フィブリノーゲン、胃粘液腺化生、甲状腺濾胞上皮細胞肥大
	4．ラット 26 週＋回復	1, 5, 10, 30	雄: 5 雌: 10	≥5 mg/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 ≥10 mg/kg: ↑ガストリン、胃壁細胞空胞化・萎縮、胃粘膜線維化（雄） 30 mg/kg：↑尿量、↑CK、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 休薬群（30 mg/kg）：胃粘膜線維化、その他は回復性あり
	5．イヌ 4 週	0.6, 2, 6, 20	0.6	≥2 mg/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 ≥6 mg/kg：流涎、↓クロライド 20 mg/kg（雌）：軟便
	6．イヌ 13 週＋回復	1, 1.3, 1.6, 2	<1	≥1 mg/kg: ↑ALT、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 ≥1.6 mg/kg：嘔吐 休薬群（2 mg/kg）：胃筋層変性、その他は回復性あり
	7．イヌ 39 週	0.3, 0.6, 2	0.6	≥0.3 mg/kg：胃壁細胞空胞化 ≥0.6 mg/kg：↑ガストリン 2 mg/kg: ↑好酸球、↓網状赤血球（雄）、↑ALT、胃壁肥厚、胃底腺細胞単細胞壊死、胃底腺部粘膜の過形成・炎症性細胞浸潤、胃筋層変性（雄）

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（続き）

<table>
<tr><td>毒性
（続き）</td><td>（参考：アスピリン*単独投与）
急性毒性 LD_{50}（mg/kg）
経口
マウス　♂2670
♀1930
ラット　♂3750
♀3960

亜急性毒性・慢性毒性
雌雄ラットにアスピリン*375、750 及び 1500 mg/kg/日を 3 ヵ月間連続経口投与したところ、375 mg/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、病理組織学的検査及びその他の検査項目で、対照群との間に特記すべき変化は認められなかった。

*緩衝アスピリン（1 g 中アスピリン 0.61 g, 炭酸マグネシウム 0.19 g 及びアルミニウムグリシネート 0.09 g を含む製剤）として投与</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>（参考：ボノプラザンフマル酸塩及びアスピリン併用投与試験：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）

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　72/404 = 17.8%
副作用の種類　例数
便秘　8
血中鉄減少　7
下痢　3
末梢性浮腫　3
高血圧　3
等

臨床検査値異常の種類　例数
血中鉄減少　7
血中クレアチンホスホキナーゼ増加　2
血中ブドウ糖増加　2
好酸球数増加　2
等

上記の集計は本配合剤の配合用量外であるボノプラザンとして 20 mg を投与した症例も含めた。</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>武田薬品工業株式会社　原体（ボノプラザンフマル酸塩）：製造
原体（アスピリン）：輸入
製剤：製造</td></tr>
</table>

化学名の命名に関する資料は「一般的名称に係る文書」参照のこと。

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬							
該当なし							
3.2.P 製剤							
3.2.P.1 製剤及び処方							
3.2.P.1-1	TAK-438ASA 錠の製剤及び処方	[redacted]		武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯							
3.2.P.2.1 製剤成分							
3.2.P.2.1.1-1	TAK-438ASA 錠の原薬　TAK-438 とアスピリンとの配合性試験			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.1.2-1	TAK-438ASA 錠の添加剤			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.2 製剤							
3.2.P.2.2.1-1	TAK-438ASA 錠の製剤設計			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯							
3.2.P.2.3-1	TAK-438ASA 錠の製造工程の開発の経緯			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.4 容器及び施栓系							
3.2.P.2.4-1	TAK-438ASA 錠の容器及び施栓系			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴							
3.2.P.2.5-1	TAK-438ASA 錠の微生物学的観点からみた特徴		記載なし	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性							
該当なし							
3.2.P.3 製造							
3.2.P.3.1 製造者							
3.2.P.3.1-1	TAK-438ASA 錠の製造業者		記載なし	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.2 製造処方							
3.2.P.3.2-1	TAK-438ASA 錠の製造処方			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール							
3.2.P.3.3-1	TAK-438ASA 錠の製造工程及びプロセス・コントロール			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.P.3.4-1	TAK-438ASA 錠の重要工程及び重要中間体の管理			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価							
3.2.P.3.5-1	TAK-438ASA 錠のプロセス・バリデーション／プロセス評価			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理							
3.2.P.4.1 規格及び試験方法							
3.2.P.4.1-1	TAK-438ASA 錠の添加剤の規格及び試験方法		記載なし	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）							
3.2.P.4.2-1	TAK-438ASA 錠の添加剤の規格及び試験方法（分析方法）		記載なし	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.4.3-1	TAK-438ASA 錠の添加剤の試験方法（分析方法）のバリデーション		記載なし	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.4.4-1	TAK-438ASA 錠の添加剤の規格及び試験方法の妥当性		記載なし	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤							
3.2.P.4.5-1	TAK-438ASA 錠のヒト又は動物起源の添加剤		記載なし	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.6 新規添加剤							
該当なし							
3.2.P.5 製剤の管理							
3.2.P.5.1 規格及び試験方法							
3.2.P.5.1-1	TAK-438ASA 錠の規格及び試験方法（一覧表）			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）							
3.2.P.5.2-1	Analytical Procedure for SPR-AB34 (TAK-438ASA) Tablets (10mg+100mg) - Appearance -				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2-2	Analytical Procedure for SPR-AB34 (TAK-438ASA) Tablets (10mg+100mg) - Identification (UV) (TAK-438) -				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2-3	Analytical Procedure for SPR-AB34 (TAK-438ASA) Tablets (10mg+100mg) - Identification (UV) (Aspirin) -				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2-4	Analytical Procedure for SPR-AB34 (TAK-438ASA) Tablets (10mg+100mg) - Related Substances (TAK-438) -				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2-5	Analytical Procedure for SPR-AB34 (TAK-438ASA) Tablets (10mg+100mg) - Assay (TAK-438) -				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2-6	Analytical Procedure for SPR-AB34 (TAK-438ASA) Tablets (10mg+100mg) - Related Substances (Aspirin) and Assay (Aspirin) -				国内	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.2-7	Analytical Procedure for SPR-AB34 (TAK-438ASA) Tablets (10mg+100mg) - Content Uniformity (TAK-438) -	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2-8	Analytical Procedure for SPR-AB34 (TAK-438ASA) Tablets (10mg+100mg) - Content Uniformity (Aspirin) -				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2-9	Analytical Procedure for SPR-AB34 (TAK-438ASA) Tablets (10mg+100mg) - Dissolution (TAK-438) -				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2-10	Analytical Procedure for SPR-AB34 (TAK-438ASA) Tablets (10mg+100mg) - Dissolution (Aspirin) -				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2-11	Analytical Procedure for SPR-AB34 (TAK-438ASA) Tablets (10mg+100mg) - Related Substances (Acetylsalicylic salicylic acid and Salicylic salicylic acid) -				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2-12	Analytical Procedure for SPR-AB34 (TAK-438ASA) Tablets (10mg+100mg) - Loss on Drying -				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2-13	Analytical Procedure for SPR-AB34 (TAK-438ASA) Tablets (10mg+100mg) - Hardness -				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2-14	Analytical Procedure for SPR-AB34 (TAK-438ASA) Tablets (10mg+100mg) - Microbiological examination -				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.5.3-1	TAK-438ASA Tablets (10 mg+100 mg) の申請用試験法バリデーション【確認試験(UV)(TAK-438)】				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-2	TAK-438ASA Tablets (10 mg+100 mg) の申請用試験法バリデーション【確認試験(UV)(アスピリン)】				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-3	TAK-438ASA Tablets (10 mg+100 mg) の申請用試験法バリデーション【類縁物質(TAK-438)】				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-4	TAK-438ASA Tablets (10 mg+100 mg) の申請用試験法バリデーション【含量(TAK-438)及び含量均一性試験(TAK-438)】				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-5	TAK-438ASA Tablets (10 mg+100 mg) の申請用試験法バリデーション【含量及び類縁物質（アスピリン）・含量均一性試験（アスピリン）】				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-6	TAK-438ASA Tablets (10 mg+100 mg) の申請用試験法バリデーション【溶出試験(TAK-438)】				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-7	TAK-438ASA Tablets (10 mg+100 mg) の申請用試験法バリデーション【溶出試験（アスピリン）】				国内	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.3-8	TAK-438ASA Tablets (10 mg+100 mg) の申請用試験法バリデーション【アスピリン側類縁物質(ASSA及びSSA)】	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-9	TAK-438ASA Tablets (10 mg+100 mg) の申請用試験法バリデーション【乾燥減量】				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-10	TAK-438ASA錠 (10 mg + 100 mg) 申請用試験法 バリデーション【微生物限度試験】				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-11	TAK-438ASA Tablets (10 mg+100 mg) の申請用試験法バリデーション【類縁物質(TAK-438)】(室内再現精度)				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-12	TAK-438ASA Tablets (10 mg+100 mg) の申請用試験法バリデーション【含量(TAK-438)及び含量均一性試験(TAK-438)】(室内再現精度)				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-13	TAK-438ASA Tablets (10 mg+100 mg) の申請用試験法バリデーション【含量及び類縁物質（アスピリン）・含量均一性試験（アスピリン）】(室内再現精度)				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-14	TAK-438ASA Tablets (10 mg+100 mg) の申請用試験法バリデーション【溶出試験(TAK-438)】(室内再現精度)				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-15	TAK-438ASA Tablets (10 mg+100 mg) の申請用試験法バリデーション【溶出試験　(アスピリン)】(室内再現精度)				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-16	TAK-438ASA Tablets (10 mg+100 mg) の申請用試験法バリデーション【アスピリン側類縁物質(ASSA及びSSA)】(室内再現精度)				国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4 ロット分析							
3.2.P.5.4-1	TAK-438ASA 錠のロット分析			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5 不純物の特性							
3.2.P.5.5-1	TAK-438ASA 錠の不純物の特性			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5-2	TAK-438ASA 錠の元素不純物のリスクアセスメント			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.5.6-1	TAK-438ASA 錠の規格及び試験方法の妥当性			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6-2	TAK-438ASA 錠の申請用実測値測定			[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質							
3.2.P.6-1	TAK-438ASA 錠の標準品又は標準物質			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.7 容器及び施栓系							
3.2.P.7-1	TAK-438ASA 錠の容器及び施栓系	[redacted]		武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性							
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論							
3.2.P.8.1-1	TAK-438ASA 錠の安定性のまとめ及び結論			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.P.8.2-1	TAK-438ASA 錠の承認後の安定性試験計画の作成及び実施			武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3 安定性データ							
3.2.P.8.3-1	TAK-438ASA 錠の申請用安定性試験（長期保存試験）				国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2	TAK-438ASA 錠の申請用安定性試験（加速試験）				国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-3	TAK-438ASA 錠の申請用安定性試験（光安定性試験）				国内	社内資料	評価
3.2.A その他							
該当なし							
3.2.R 各極の要求資料							
該当なし							
3.3 参考文献							
該当なし							

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2 試験報告書							
該当なし							
4.3 参考文献							
4.3-1	Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions Between Vonoprazan and Low-Dose Aspirin or Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: A Phase 2, Open-Label, Study in Healthy Japanese Men.	Sakurai Y, Shiino M, Horii S, Okamoto H, Nakamura K, Nishimura A, et al	－	－	－	Clin Drug Investig. 2017;37(1):39-49.	参考
4.3-2	Vonoprazan prevents low-dose aspirin-associated ulcer recurrence: randomised phase 3 study.	Kawai T, Oda K, Funao N, Nishimura A, Matsumoto Y, Mizokami Y, et al	－	－	－	Gut. 2018;67(6):1033-1041.	参考
4.3-3	Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: Why doesn't the stomach digest itself?	Wallace JL	－	－	－	Physiol Rev. 2008;88:1547-65.	参考
4.3-4	Internal Analgesic, Antipyretic, and Antirheumatic Drug Products for Over-The-Counter Human Use; Final Rule for Professional Labeling of Aspirin, Buffered Aspirin, and Aspirin in Combination With Antacid Drog Products	Food and Drug Administration	－	－	－	Federal Register. 1998; Vol. 63, No. 205. 56802-56819	参考
4.3-5	医療用医薬品集2012	(財) 日本医薬情報センター編集・発行	－	－	－	丸善出版. 2011:39-47	参考
4.3-6	Effect of fucoidan on aspirin-induced stomach ulceration in rats	Choi J, et al.	－	－	－	Chemico-Biological Interactions. 2010;183:249–54	参考
4.3-7	A 15-day oral dose toxicity study of aspirin eugenol ester in Wistar rats	Jianyong Li, et al	－	－	－	Food and Chemical Toxicology. 2012;50:1980-5	参考
4.3-8	緩衝アスピリン剤の安全性に関する研究一経口投与による急性毒性ならびに亜急性毒性について一	豊島ら	－	－	－	基礎と臨床 1976;10(8):1925-39	参考

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.2　全臨床試験一覧表								
5.2	－	全臨床試験一覧表	－	－	－	－	－	－
5.3　臨床試験報告書								
5.3.1　生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書								
該当なし								
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書								
5.3.1.2-1	TAK-438ASA-1001	A Phase 1, Randomized, Open-Label, Crossover Study to Evaluate the Bioequivalence of Single Oral Dose of TAK-438ASA tablet and Single Oral Dose of TAK-438 tablet plus Aspirin Enteric-Coated tablet (Study 1) and the Food Effect of Single Oral Dose of TAK-438ASA tablet (Study 2) in Healthy Adult Male Subjects	Takeda Pharmaceutical Company Limited	2018年3月～2018年10月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価
5.3.1.2-2	PCA18050	TAK-438ASA錠（10mg/100mg）及び「タケキャブ錠（TAK-438錠）＋バイアスピリン錠」のBE溶出試験	[redacted]			国内	社内資料	評価
5.3.1.2-3	PCA17445	TAK-438ASA錠（10mg/100mg）のBE溶出試験用分析法バリデーション				国内	社内資料	評価
5.3.1.3 In vitroーIn vivoの関連を検討した試験報告書								
該当なし								
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
該当なし								
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書								
該当なし								
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書								
該当なし								
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書								
5.3.2.3-1	[redacted]	Validation of the bioanalytical method for determination of acetylsalicylic acid and its metabolite salicylic acid, in human plasma by liquid chromatography tandem mass spectrometry	[redacted]			国内	社内資料	評価
5.3.2.3-2		Validation of a bioanalytical method for determination of acetylsalicylic acid and its metabolites, salicylic acid and salicyluric acid, in human urine by liquid chromatography tandem mass spectrometry				国内	社内資料	評価
5.3.2.3-3		Validation of the bioanalytical method for determination of acetylsalicylic acid and its metabolite salicylic acid, in human plasma by liquid chromatography tandem mass spectrometry (Long term stability)				国内	社内資料	評価
5.3.2.3-4		Validation of a bioanalytical method for determination of acetylsalicylic acid and its metabolites, salicylic acid and salicyluric acid, in human urine by liquid chromatography tandem mass spectrometry (long term stability)				国内	社内資料	評価
5.3.2.3-5		Validation of the bioanalytical method for determination of TAK-438F and its metabolites, M-I and M-II, in human plasma by liquid chromatography with tandem mass spectrometry — Long-term stability				国内	社内資料	評価

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.3.3　臨床薬物動態(PK)試験報告書								
該当なし								
5.3.4　臨床薬力学(PD)試験報告書								
該当なし								
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
該当なし								
5.3.5.2 非対照試験報告書								
該当なし								
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3-1	TAK-438ASA/NDA-001	Statistical Analysis Report for Common Technical Document	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	国内	社内資料	参考
5.3.5.3-2	TAK-438ASA/NDA-001	PK Analysis Report for Common Technical Document	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	国内	社内資料	参考
5.3.5.4 その他の試験報告書								
該当なし								
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書								
5.3.6-1	－	PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT For VONOPRAZAN FUMARATE (TAK-438)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	国内/海外	社内資料	参考
5.3.6-2	－	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書 タケキャブ錠10 mg タケキャブ錠20 mg（第6回調査　2019年3月22日提出）	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	国内	社内資料	参考
5.3.7　患者データー覧表及び症例記録								
5.3.7.1 症例一覧表								
5.3.7.1-1	TAK-438ASA-1001	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Limited	2018年3月～2018年10月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価
5.3.7.2 臨床検査値変動図								
5.3.7.2-1	TAK-438ASA-1001	臨床検査値変動図	Takeda Pharmaceutical Company Limited	2018年3月～2018年10月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	国内	社内資料	評価
5.4　参考文献								
5.4-1	－	ナショナルデータベースを用いた低用量アスピリン療法における消化管傷害リスクに関する研究	髙田充隆	－	－	－	医療薬学	－
5.4-2	－	Risk factor profiles, drug usage, and prevalence of aspirin-associated gastroduodenal injuries among high-risk cardiovascular Japanese patients: the results from the MAGIC study.	Uemura N, Sugano K, Hiraishi H, Shimada K, Goto S, Uchiyama S, et al	－	－	－	J Gastroenterol	－
5.4-3	－	Case-control study on the association of upper gastrointestinal bleeding and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Japan.	Sakamoto C, Sugano K, Ota S, Sakaki N, Takahashi S, Yoshida Y, et al	－	－	－	Eur J Clin Pharmacol	－
5.4-4	－	Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke.	Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, Bogousslavsky J.	－	－	－	Arch Neurol	－
5.4-5	－	Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. J Am Coll Cardiol.	Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B.	－	－	－	J Am Coll Cardiol	－

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.4-6	－	抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン.	藤本一眞、藤城光弘、加藤元嗣 、樋口和秀、岩切龍一、坂本長逸 他	－	－	－	日本消化器内視鏡学会雑誌	－
5.4-7	－	Incidence of serious upper gastrointestinal bleeding in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs in Japan.	Ishikawa S, Inaba T, Mizuno M, Okada H, Kuwaki K, Kuzume T, et al.	－	－	－	Acta Med Okayama	－
5.4-8	－	Low-dose aspirin-induced gastrointestinal diseases: past, present, and future.	Shiotani A, Kamada T, Haruma K.	－	－	－	J Gastroenterol	－
5.4-9	－	Aspirin, clopidogrel, and warfarin: is the combination appropriate and effective or inappropriate and too dangerous?	Hermosillo AJ, Spinler SA.	－	－	－	Ann Pharmacother	－
5.4-10	－	ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents.	Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, et al.	－	－	－	Circulation	－
5.4-11	－	抗血小板薬／抗凝固薬服用時の抗潰瘍薬	平石秀幸、島田忠人	－	－	－	medicina	－
5.4-12	－	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	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	－	－	－	病院薬学	－
5.4-13	－	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	丸山貴生	－	－	－	Prog Med	－
5.4-14	－	高齢者胃潰瘍の薬物療法の留意点と服薬指導	木下芳一、森田照美	－	－	－	日本臨牀	－
5.4-15	－	低用量アスピリン服用患者における消化管傷害の実態および薬剤情報に関する認識調査	矢島慶子、保戸塚麻里、高橋佳奈子、冨ヶ原由季、明石貴雄、河合隆 他	－	－	－	医療薬学	－
5.4-16	－	Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis	Sheena Derry, Yoon Kong Lok	－	－	－	BMJ	－