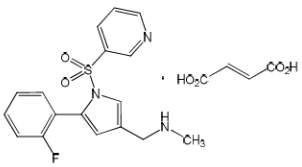
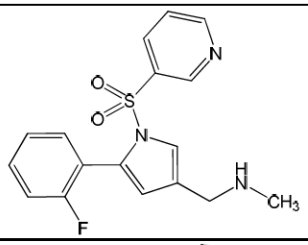
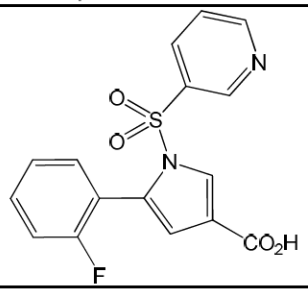
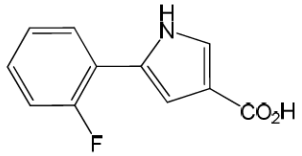
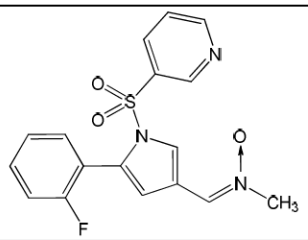
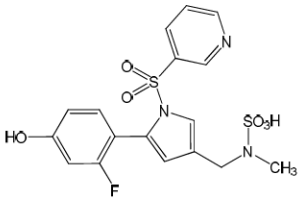
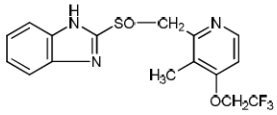
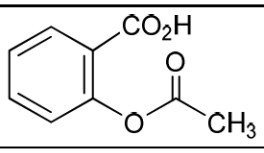
目次

略号一覧表 2
2.4 非臨床試験の概括評価 4
2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.2 薬理試験 4
2.4.3 薬物動態試験 5
2.4.4 毒性試験 7
2.4.5 総括及び結論 9
2.4.6 参考文献一覧 9

表

表 2.4.4-1 TAK-438 及びアスピリンのラット及び/又はイヌの毒性比較 8

略号一覧表

略号	一般名（略称）	化学構造式	由来
TAK-438	Vonoprazan Fumarate ボノプラザンフマル酸塩		原薬
TAK-438F	Vonoprazan ボノプラザン		フリー体
M-I			代謝物
M-II			代謝物
M-III			代謝物
M-IV-Sul			代謝物
AG-1749	Lansoprazole ランソプラゾール		原薬
	Aspirin アスピリン		原薬

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
A/G 比	Albumin/globulin ratio [アルブミン/グロブリン比]
AGP	α1 acid glycoprotein [α1-酸性糖蛋白質]
Alb	Albumin [アルブミン]
ALP	Alkaline phosphatase [アルカリホスファターゼ]
ALT	Alanine aminotransferase [アラニンアミノトランスフェラーゼ]
AST	Aspartate aminotransferase [アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ]
AUC	Area under the plasma concentration – time curve [血漿中濃度-時間曲線下面積]
BA	Bioavailability [バイオアベイラビリティー]
BCRP	Breast cancer resistance protein
BUN	Blood urea nitrogen [尿素窒素]
CK	Creatine phosphokinase [クレアチンホスホキナーゼ]
Cmax	Maximum plasma drug concentration [最高血漿中濃度]
CYP	Cytochrome P450 [チトクローム P450]
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay [酵素免疫測定法]
hERG	human Ether-a-go-go Related Gene
H.pylori	*Helicobacter pylori* [ヘリコバクター・ピロリ菌]
HSA	Human serum albumin [ヒト血清アルブミン]
IC_{50}	50% Inhibitory concentration [50%阻害濃度]
ID_{50}	50% Inhibitory dose [50%抑制用量]
K_I	Apparent inactivation constant [見かけの不活化定数]
k_{inact}	Maximal inactivation rate constant [最大不活化速度定数]
LDA	低用量アスピリン
LDH	Lactate dehydrogenase [乳酸脱水素酵素]
MIC	Minimum inhibitory concentration [最小発育阻止濃度]
MCH	Mean carpuscular hemoglobin [平均赤血球ヘモグロビン量]
MCHC	Mean carpuscular hemoglobin concentration[平均赤血球ヘモグロビン濃度]
MCV	Mean carpuscular volume [平均赤血球容積]
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cation transporter
P-CAB	Potassium-competitive acid blocker [カリウムイオン競合型アシッドブロッカー]
P-gp	P-glycoprotein [P-糖たん白質]
PPI	Proton pump inhibitor [プロトンポンプ阻害薬]
SULT	Sulfotransferase [硫酸転移酵素]
TChol	Total cholesterol [総コレステロール]
TG	Triglyceride [トリグリセリド]
TXB_2	Thromboxane B_2 [トロンボキサン B_2]

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

TAK-438 ASA 錠（以下、本配合錠）は、ボノプラザンフマル酸塩（以下、TAK-438）及び低用量アスピリン（以下、LDA）の配合剤である。本配合錠を構成する TAK-438 については、TAK-438 製剤（タケキャブ®錠）が「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・効果で承認されており、TAK-438 の LDA に対する併用療法は医療現場で既に用いられている。

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する必要はないと考えた。なお、本配合錠のように、臨床での十分な併用投与経験がある後期開発ステージ（市販後を含む）にある 2 つの被験薬による配合剤において、製造販売承認のための配合剤としての毒性試験は、毒性学的に大きな懸念がない限り、一般的に要求されていない（「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」平成 22 年 2 月 19 日　薬食審査発 0219 第 4 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）。

このため、非臨床試験の概括評価においては、既存の非臨床試験成績及び公表文献等をもとに、新たに非臨床試験を実施しなかった妥当性に関する考察を含めた非臨床試験成績の概括評価を記載した。なお、本承認申請書添付資料第 1.13 部に TAK-438 単剤（タケキャブ®錠）の製造販売承認申請書添付資料第 2 部を既提出資料として添付した。

2.4.2 薬理試験

TAK-438 単剤の既存の非臨床試験成績及び臨床試験成績、及びアスピリンの公表文献をもとに、非臨床薬理試験としての概括評価を記載した。

1) TAK-438

TAK-438 は胃壁細胞における酸分泌活性化機構の最終段階に位置する H^+, K^+-ATPase（プロトンポンプ）を直接阻害することにより強力、かつ持続的な酸分泌抑制作用を示す。ラットを用いた急性潰瘍形成抑制試験において、TAK-438 はアスピリン誘発胃粘膜損傷の形成を用量に応じて抑制し、ID_{50} 値は 0.73 mg/kg であった[1]。正常ラットにおいて、TAK-438、アスピリンのそれぞれの単独投与及び両剤併用時のコラーゲン誘発血小板凝集作用及び TXB_2 産生作用を比較したところ、TAK-438 単独投与はコラーゲン誘発血小板凝集作用及び TXB_2 産生作用に影響は見られなかった。一方アスピリン単独投与群ではコラーゲン添加による血小板凝集及び TXB_2 産生はともに抑制された。TAK-438 とアスピリンの併用群においては、コラーゲン添加による血小板凝集及び TXB_2 産生はともにアスピリン単独投与の成績と同様の抑制が認められた。以上の成績により、非臨床試験において TAK-438 投与はコラーゲン誘発血小板凝集作用及び TXB_2 産生作用に影響せず、TAK-438 とアスピリンの併用時にはアスピリンによるそれらの抑制作用に影響が無いことが示された[1]。また、国内で実施した臨床試験において、LDA の血小板凝集抑制作用は、コラーゲンで惹起した場合は TAK-438 の併用によりわずかに減弱したが、凝集をアラキドン酸で惹起した場合は TAK-438 の併用による影響を受けなかった[2]。LDA による潰瘍の累積再発率の抑制効果を検討した臨床試験におい

ては、TAK-438 と LDA の併用により、LDA による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積の再発率が抑制され、ランソプラゾール(AG-1749)と LDA 併用群に対する非劣勢が確認された[3]。

2) アスピリン

アスピリンは低用量でシクロオキシゲナーゼ－1（COX-1）を阻害することにより抗血小板作用を示す。一方で、胃粘膜の内因性プロスタグランジン量減少などにより胃潰瘍・十二指腸潰瘍発症の有害事象を引き起こすことが知られている[4]。

以上のとおり TAK-438 及び低用量アスピリンのそれぞれの薬理作用、併用投与時の薬理学的相互作用は既に明らかになっていると考えられたことから、新たに非臨床薬理試験は実施しなかった。

2.4.3 薬物動態試験

TAK-438 単剤の既存の非臨床試験成績及びアスピリンの公表文献をもとに、非臨床薬物動態試験としての概括評価を記載した。

1) TAK-438[5]

TAK-438 を経口投与したとき、ラット及びイヌのバイオアベイラビリティー（BA）はそれぞれ 10.3%及び 52.4%であった。一方、[^{14}C]TAK-438 を経口投与したとき、ラット及びイヌの経口吸収率は高くそれぞれ 92.2%及び 86.3%であった。吸収率に比べ BA が低かったことから、TAK-438 は初回通過効果を受けることが示唆された。ラットにおいて、消化管内に投与された TAK-438 は主に門脈経由で吸収され、門脈への吸収過程においてほとんどが未変化体（TAK-438F）として吸収されると考えられた。また、TAK-438F の吸収におけるリンパ経由の寄与は低いと考えられた。ラット及びイヌにおいて TAK-438F の血漿中濃度は投与量比を超えて上昇し、非線形動態の原因として肝臓での代謝による初回通過効果の飽和の可能性が考えられた。TAK-438 は P-gp 及び BCRP の基質とはならないと考えられた。

[^{14}C]TAK-438 をラットに単回経口投与すると、総放射能の組織内濃度はほとんどの組織において投与後 1 時間で最大値を示した。この時点での総放射能濃度は肝臓、腎臓、腸壁、肺、胃壁で血漿よりも高かったが、脳及び脊髄中では低かった。各組織内の総放射能は投与後 168 時間までにほぼ消失し、TAK-438F 及びその由来成分の残留は認められなかった。TAK-438F 及びその由来成分はメラニン親和性を有すると考えられた。[^{14}C]TAK-438 をラットに経口及び静脈内投与したときの組織中放射能組成の検討から TAK-438F は胃壁に選択的に分布し、循環血中の TAK-438F は胃壁へ移行することが示された。In vitro 試験におけるラット、イヌ及びヒト血漿中での TAK-438F の蛋白結合率はそれぞれ 67.3～69.5%、71.7～83.3%及び 85.2～88.0%であった。また、TAK-438F はヒト血漿中で HSA 及び AGP に結合することが明らかとなった。In vivo 試験におけるラット及びイヌ血漿中総放射能の蛋白結合率は 82.8%以上であった。妊娠ラットにおいて TAK-438F 及びその由来成分は胎盤を経て胎児に移行することが明らかとなった。In vitro 試験におけるラット、イヌ及びヒト血液中での TAK-438F の血球移行率は、それぞれ 60.3～62.9%、30.0～40.6%及び 43.7～46.0%であった。

TAK-438 は体内で M-I、M-II、M-III、M-I-G、M-II-G、M-IV-Sul 及びその他の成分に代謝された。[^{14}C]TAK-438 を経口投与したラット及びイヌ血漿中 TAK-438F の割合はいずれの動

物においても低く、排泄物中には TAK-438F はほとんど検出されなかったことから、吸収された TAK-438F は体内でほぼ完全に代謝されると考えられた。

In vitro 試験で[^{14}C]TAK-438 を代謝させた結果、ヒトでは TAK-438F は主に CYP3A4 により M-I、M-III 及び TAK-438 N-脱メチル体へ代謝され、一部 CYP2B6、CYP2C19 及び CYP2D6 により代謝された。その他ヒト肝細胞では M-II 及び M-IV-Sul の生成も認められた。また、[^{14}C]TAK-438 は SULT2A1 により硫酸抱合を受け、TAK-438 N-sulfate へ代謝された。さらに TAK-438 N-sulfate から CYP2C9 による代謝で、M-IV-Sul が生成した。これらの結果より、M-IV-Sul は TAK-438 N-sulfate を経由して生成すると考えられた。

各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5）に対する阻害作用を調べた結果、TAK-438 は CYP2B6 活性及び CYP3A4/5 活性に対して阻害作用を示し、IC_{50} 値はそれぞれ 16 μmol/L 及び 29 μmol/L であった。また、TAK-438 は CYP2B6 活性、CYP2C19 活性及び CYP3A4/5 活性に対して時間依存的阻害作用を示し、このうち、CYP2B6 活性及び CYP3A4/5 活性に対する時間依存的阻害のパラメータを算出した結果、k_{inact} 及び K_I 値はそれぞれ 0.0115 min^{-1} 及び 3.50 μmol/L、0.0161 min^{-1} 及び 1.22 μmol/L であった。

ヒト初代肝細胞を用いた試験において、TAK-438 による CYP1A2 誘導作用が認められたが、最大で陽性対照添加時の 7.3～9.3%と弱かった。CYP2B6 及び CYP3A4/5 誘導作用は認められなかった。

[^{14}C]TAK-438 を経口投与後の排泄試験の結果から、ラットでは吸収された TAK-438F 及びその由来成分は主に胆汁を介して糞中に排泄され、イヌでは主に尿中に排泄されることが明らかとなった。また、ラットでは胆汁中に排泄された TAK-438F 及びその由来成分の一部は再吸収を受けることが示唆された。TAK-438 を授乳中のラットに経口投与すると、TAK-438F 及びその由来成分の一部は乳汁中に排泄された。

臨床において TAK-438 との併用が想定される薬物を選択し、それら併用薬物と TAK-438F の血漿蛋白結合の競合について調べたところ、TAK-438F 及び試験した併用薬は互いの血漿蛋白結合に対して影響を与えなかった。

TAK-438 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示唆された。TAK-438 は P-gp の輸送活性を阻害し、P-gp に対する IC_{50} 値は 50.3 μmol/L と算出された。また、TAK-438 は OAT3 及び OCT2 に対して弱い阻害作用を示したが、IC_{50} 値は 30 μmol/L 以上であった。BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT1 に対して TAK-438 は阻害作用を示さなかった。

2) アスピリン

経口投与されたアスピリンは消化管からほぼ完全に吸収され、吸収過程において大部分が加水分解を受けサリチル酸となり、血漿中サリチル酸は投与後 1-2 時間でピークに達する[6]。ヒトにアスピリンの 100 mg 腸溶錠を空腹時単回経口投与したとき、血中アスピリン及びサリチル酸はそれぞれ投与後 4 時間及び 4.5 時間でピークに達する[7]。アスピリンの消化管からの吸収速度は食事、胃内 pH の影響を受ける[6]。サリチル酸は中枢神経系を含む全身の組織及び体液中に広く分布し、血漿、肝臓、腎皮質、心臓及び肺において高い濃度となる[6]。また、サリチル酸は胎児及び乳汁にも移行する[6]。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（<100 μg/mL）では約 90%であるが、高濃度（>400 μg/mL）では約 75%となる[6]。アスピリンは血漿中においてもサリチル酸に加水分解される[6]。サリチル酸は肝臓

でサリチル尿酸、グルクロン酸抱合体及びその他少量の代謝物に代謝される[6]。また、サリチル酸は高血中濃度で抱合能が飽和することが知られている[6]。治療用量では投与量の 10%がサリチル酸として、また、75%がサリチル尿酸及びグルクロン酸抱合体として尿中に排泄される[6]。

以上のとおり TAK-438 及びアスピリンの薬物動態は既に明らかになっていると考えられたこと、また、TAK-438 単剤の開発時に、日本人の健康成人男子を対象として、TAK-438 と LDA との薬物間相互作用試験〔国内第 II 相 LDA 又は NSAID との薬物間相互作用試験（CPH-003）〕を実施し、TAK-438 の薬物動態に及ぼす LDA の影響及び LDA の薬物動態に及ぼす TAK-438 の影響について、いずれも臨床的に意味のある影響は見られなかったことから、今回、新たに非臨床薬物動態試験は実施しなかった。

2.4.4 毒性試験

これまでに実施した TAK-438 のラット及びイヌの反復投与毒性試験[8]、公表されているアスピリン単独のラット単回試験[9]、アスピリンとオイゲノールとのエステルのラット 2 週毒性試験[10]及びアスピリンに制酸緩衝剤ダイアルミネート（炭酸マグネシウムとアルミニウムグリシネートを 2：1 の割合で配合したもの）を配合した緩衝アスピリン剤（バファリン）のラットの 13 週毒性試験[11]の結果から、毒性学的プロファイルの相異を薬理学的作用に起因する毒性所見とそれ以外の所見に分けて表 2.4.4-1 に示した。

なお、毒性試験の TAK-438 の用量は全て TAK-438F の用量を記載した。

TAK-438 及びアスピリンの共通する毒性標的臓器は胃及び肝臓であった。TAK-438 のラット及びイヌ反復投与試験でみられた胃毒性は、過剰な薬理作用に起因した胃壁細胞単細胞壊死、胃底腺細胞の単細胞壊死、胃底腺部の炎症性細胞浸潤、胃筋層変性、粘液腺化生、粘膜線維化、もしくは粘膜血管拡張である。一方、アスピリンのラット単回及び反復投与試験でみられた胃毒性は、アスピリンの過剰な薬理作用に起因した粘膜潰瘍・びらん及びオイゲノールの刺激性に起因した胃粘膜の被蓋上皮細胞（胃小窩細胞）の増数及び粘液の質の変化であり、両薬剤の標的細胞もしくは毒性発現機序が異なるため、併用投与により胃毒性が増強することは考え難い。また、TAK-438 による肝臓の肝細胞空胞化はラット 26 週間経口投与毒性試験及び 13 週間回復性試験では 30 mg/kg/日投与群で雄性ラットにみられており、肝臓の空胞化がみられない投与量（10 mg/kg/日）における曝露量（AUC：1054 ng·hr/mL）は臨床用量（10 mg/日）における TAK-438 の曝露量（AUCinf：85.76 ng·hr/mL）の約 12 倍であることから、アスピリンを併用投与しても臨床用量における肝毒性懸念は低いと考えられた。

以上の結果から、TAK-438 及びアスピリンの併用による毒性学的懸念は小さいと考えられる。

なお、TAK-438 の臨床試験において両薬剤の併用時の安全性評価を実施済みであり大きな問題がないことが確認されている[12][13]。また、本併用療法は医療現場で用いられており、承認用量での併用で安全性上の大きな問題は報告されていない[14]。

表 2.4.4-1　TAK-438 及びアスピリンのラット及び/又はイヌの毒性比較

	投与量 (mg/kg/日)	最小毒性量 (mg/kg/日)	薬理学的作用に起因する毒性所見	その他の毒性所見
TAK-438				
ラット 4 週＋回復	10, 30, 100	100	特記所見なし	肝臓（肝細胞空胞化）、甲状腺（濾胞上皮細胞肥大）、↓ヘモグロビン濃度、MCV、MCH、MCHC、フィブリノーゲン、↑AST、ALT、ALP、回復性あり
ラット 13 週	1, 10, 100, 300	100	胃（炎症性細胞浸潤、粘液腺化生）	肝臓（肝細胞空胞化）、甲状腺（濾胞上皮細胞肥大）、副腎（球状帯細胞肥大）、↑尿量、↑ALP、コレステロール、↓TG、グルコース、MCV、MCH、フィブリノーゲン
ラット 26 週＋回復	1, 5, 10, 30	10	胃（粘膜線維化、炎症性細胞浸潤、血管拡張）	胃（粘膜線維化、炎症性細胞浸潤、血管拡張）、肝臓（肝細胞空胞化）、副腎（球状帯細胞肥大）、↑CK 休薬群（30 mg/kg）：胃粘膜線維化、その他は回復性あり
イヌ 4 週	0.6, 2, 6, 20	2	胃（壁細胞単細胞壊死、胃底腺粘膜の炎症性細胞浸潤）	↓クロライド
イヌ 13 週＋回復	1, 1.3, 1.6, 2	1	胃（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） 休薬群（2 mg/kg）：胃筋層変性、その他は回復性あり	特記所見なし
イヌ 39 週	0.3, 0.6, 2	2	胃（胃底腺細胞の単細胞壊死、胃底腺部の炎症性細胞浸潤、胃筋層変性）	特記所見なし
アスピリン				
ラット 2 週 [a)]	400	400	胃（粘膜潰瘍・出血）	↑AST、ALT、BUN、↓コレステロール
ラット 2 週 [b)]	50, 1000, 2000	1000	胃（粘膜潰瘍・びらん）	胃（胃粘膜の被蓋上皮細胞（胃小窩細胞）の増数、粘液の質の変化）、十二指腸（変性、壊死等）、 肝臓（肝細胞変性、二核肝細胞数の増加）、 腎臓（尿細管上皮細胞の変性・壊死）、 ↑AST、ALP、ALT、総ビリルビン、↓グルコース
ラット 13 週 [c)]	375, 750, 1500[d)]	750	特記所見なし	肺、肝臓、腎臓（うっ血）

↑：高値、↓：低値、a) アスピリン単独投与、b)アスピリンとオイゲノールとのエステル投与、c) 緩衝アスピリン剤（バファリン）投与、d) 緩衝アスピリン剤の投与量を示す（緩衝アスピリン剤 1 g 中にアスピリン 0.61 g、炭酸マグネシウム 0.91 g とアルミニウムグリシネート 0.09 g 含有）

以上より、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」（平成 22 年 2 月 19 日　薬食審査発 0219 第 4 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）には、臨床での十分な併用投与経験がある後期開発ステージ（後期開発ステージとは、十分な臨床経験があるステージ（第 III 相臨床試験中あるいは市販後）と定

義される）の 2 つの被験薬による配合剤のほとんどについて、臨床試験あるいは製造販売承認のための配合剤としての毒性試験は、毒性学的に大きな懸念（例えば、毒性標的器官の類似）がない限り、一般的に必要ないことが示されており、TAK-438 とアスピリンの併用による毒性学的懸念は小さいと考えられること及び臨床治療用量での併用投与が既に行われ、その安全性が認められていることから、上記ガイダンスに従い、新たに本配合剤の非臨床毒性試験は実施しなかった。

2.4.5 総括及び結論

本配合錠は、TAK-438 及び LDA の配合剤である。既に TAK-438 製剤（タケキャブ®錠）が「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、TAK-438 の LDA 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 LDA 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。

薬効薬理に関しては、アスピリンはシクロオキシゲナーゼ－1（COX-1）を阻害することにより、抗血小板作用を示す。TAK-438 は、これまでに実施したラットを用いた非臨床試験（急性潰瘍モデルによる形成抑制）により、アスピリン誘発胃潰瘍を抑制し、かつアスピリンによる血小板凝集抑制、及び TXB_2 産生抑制作用に対しては TAK-438 による影響は見られなかった。また、国内で行われた臨床試験において、TAK-438 と LDA の併用によりアスピリンによる胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率が抑制されることが示されている。

薬物動態に関しては、TAK-438 と LDA との薬物間相互作用試験の結果、TAK-438 の薬物動態に及ぼす LDA の影響及び LDA の薬物動態に及ぼす TAK-438 の影響について、いずれも臨床的に意味のある影響は見られず、両薬剤を併用投与してもそれぞれの成分の薬物動態特性が変化することはないと判断した。

毒性に関しては、胃及び肝臓以外には TAK-438 とアスピリンとの毒性標的臓器の類似性はなかった。胃毒性については、標的細胞や毒性発現機序が異なり、また、肝臓毒性については、臨床用量での TAK-438 の曝露量との比較から臨床での肝毒性懸念は低いと考えられた。これらのことから、併用投与により両薬剤の毒性所見が著しく増強される危惧は低いと判断した。なお、両薬剤は既に承認されている医薬品であり、本併用療法は医療現場で行われているが、各単剤の投与実績から予想し得ない副作用は報告されていない。

以上より、本配合剤に関し、新たな非臨床試験を実施しないことは妥当と考える。

2.4.6 参考文献一覧

[1] タケキャブ錠®10mg、同錠 20mg　製造販売承認申請書添付資料 CTD M2.6.2

[2] Sakurai Y, Shiino M, Horii S, Okamoto H, Nakamura K, Nishimura A, et al. 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. Clin Drug Investig. 2017;37(1):39-49.

[3] Kawai T, Oda K, Funao N, Nishimura A, Matsumoto Y, Mizokami Y, et al. Vonoprazan prevents low-dose aspirin-associated ulcer recurrence: randomised phase 3 study. Gut. 2018;67(6):1033-1041.

[4] Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: Why doesn't the stomach digest itself? Physiol Rev. 2008;88:1547-65.
[5] タケキャブ錠®10mg、同錠 20mg 製造販売承認申請書添付資料 CTD M2.6.4
[6] Federal Register Vol. 63, No. 205. 56802-19 頁
[7] （財）日本医薬情報センター編集・発行 医療用医薬品集 2012 39-47 頁
[8] タケキャブ錠®10mg、同錠 20mg 製造販売承認申請書添付資料 CTD M2.6.6
[9] Choi J, et al. Effect of fucoidan on aspirin-induced stomach ulceration in rats. Chemico-Biological Interactions. 2010;183:249–54
[10] Jianyong Li, et al, A 15-day oral dose toxicity study of aspirin eugenol ester in Wistar rats. Food and Chemical Toxicology. 2012;50:1980-5
[11] 豊島ら 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 基礎と臨床 1976;10(8):1925-39
[12] タケキャブ錠®10mg、同錠 20mg 製造販売承認申請書添付資料 CTD M2.7.6.20
[13] タケキャブ錠®10mg、同錠 20mg 製造販売承認申請書添付資料 CTD M2.7.6.23
[14] タケキャブ錠®10mg、同錠 20mg 第 6 回 新医療用医薬品に関する安全性定期報告書