キャブピリン配合錠

に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利並びに記載内容及びマスキング箇所の責任は、武田薬品工業株式会社に帰属するものである。

武田薬品工業株式会社

再審査申請資料概要

キャブピリン配合錠

武田薬品工業株式会社

目次

1. 審査概要 4
1.1 再審査申請品目の概要 4
1.2 承認時の状況 4
1.2.1 作用機序及び薬効薬理 4
1.2.1.1 作用部位・作用機序 4
1.2.1.2 薬効を裏づける試験成績 4
1.2.1.3 作用発現時間・持続時間 11
1.2.2 薬物動態 12
1.2.2.1 血中濃度の推移 12
1.2.2.2 薬物速度論的パラメータ 16
1.2.2.3 母集団（ポピュレーション）解析 17
1.2.2.4 吸収 17
1.2.2.5 分布 18
1.2.2.6 代謝 22
1.2.2.7 排泄 24
1.2.2.8 トランスポーターに関する情報 24
1.2.2.9 透析等による除去率 24
1.2.2.10 特定の背景を有する患者 25
1.2.2.11 その他 26
1.2.3 臨床試験成績の概要 27
1.2.4 承認条件 29
1.3 承認から再審査申請に至るまでの経緯 29
1.3.1 承認事項の一部変更、剤形追加の経緯 29
1.3.2 「使用上の注意」の改訂の経緯 29
1.3.3 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯 29
1.3.3.1 追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要 29
1.3.3.2 追加のリスク最小化計画の概要 30
1.3.4 国内における使用状況 30
1.3.5 外国における承認、販売状況 30
1.4 安全性に関する検討 31
1.4.1 副作用・感染症発現状況 31
1.4.2 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果 32
1.4.3 安全性に関する措置 32
1.4.4 安全性に関する研究報告 32
1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報 33
1.4.6 追加のリスク最小化計画の実施結果 34
1.4.7 その他の安全性に関する事項 34
1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察 35

1.5 有効性に関する検討 35
1.5.1 有効性に関する調査・試験の実施結果 35
1.5.2 有効性に関する措置 35
1.5.3 有効性に関する研究報告 35
1.5.4 その他の有効性に関する事項 36
1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察 36
1.6 総合評価 36
1.6.1 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否 36
1.6.2 承認条件の見直しの要否 36
1.6.3 注意事項等情報の改訂の要否 36
1.6.4 医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否 36
1.7 引用文献の一覧 36

1. 審査概要

1.1 再審査申請品目の概要

再審査申請品目の概要は別紙様式 1 を参照。

1.2 承認時の状況

1.2.1 作用機序及び薬効薬理

1.2.1.1 作用部位・作用機序

【アスピリン】[1)]

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。

【ボノプラザンフマル酸塩】

ボノプラザンは酸による活性化を必要とせずカリウムイオンに競合的な様式でプロトンポンプを阻害し、胃酸分泌を抑制する（図 1.2.1-1）。

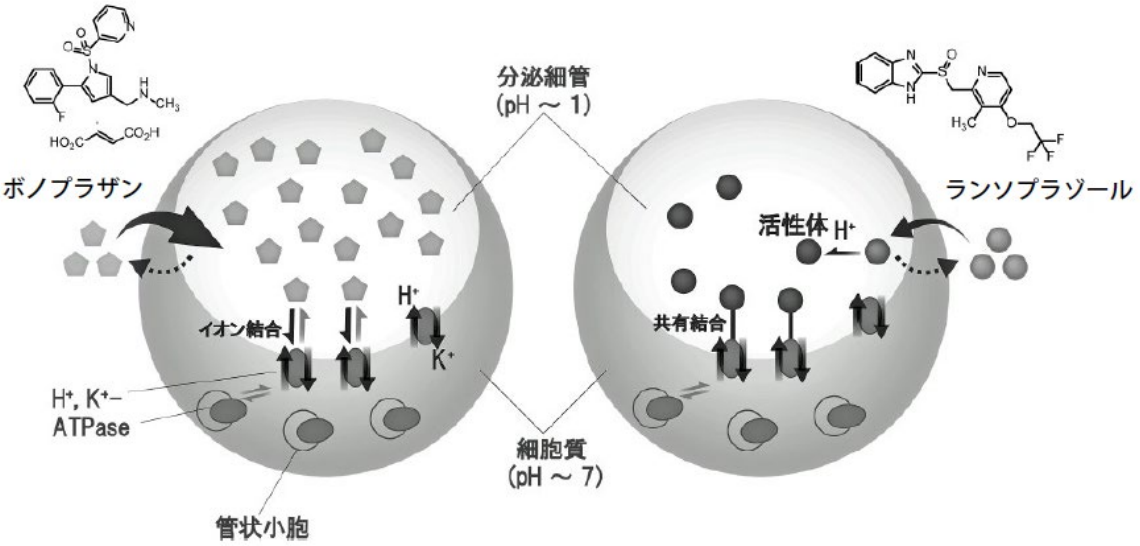


図 1.2.1-1　胃酸分泌抑制の作用機序

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

（監修：自治医科大学名誉教授　菅野　健太郎　先生）

1.2.1.2 薬効を裏づける試験成績

【アスピリン】

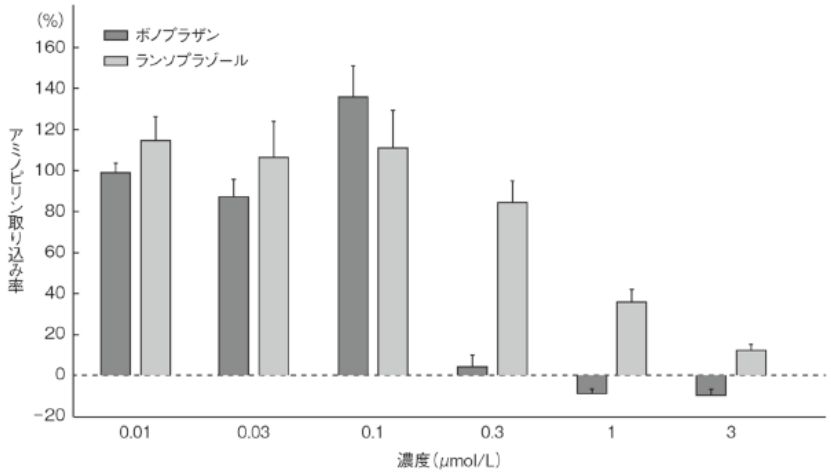
該当資料なし

【ボノプラザンフマル酸塩】

（1）胃酸分泌抑制の作用機序

1）ウサギ単離胃底腺における酸生成抑制作用（*in vitro*）

ボノプラザンはウサギ単離胃底腺におけるフォルスコリン刺激酸生成に対して抑制作用を示した（IC_{50} 値は 0.30 μmol/L、95%信頼区間は算出不可）（図 1.2.1-2）。



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

図 1.2.1-2　ウサギ単離胃底腺におけるフォルスコリン刺激酸生成に対する作用

［試験方法］

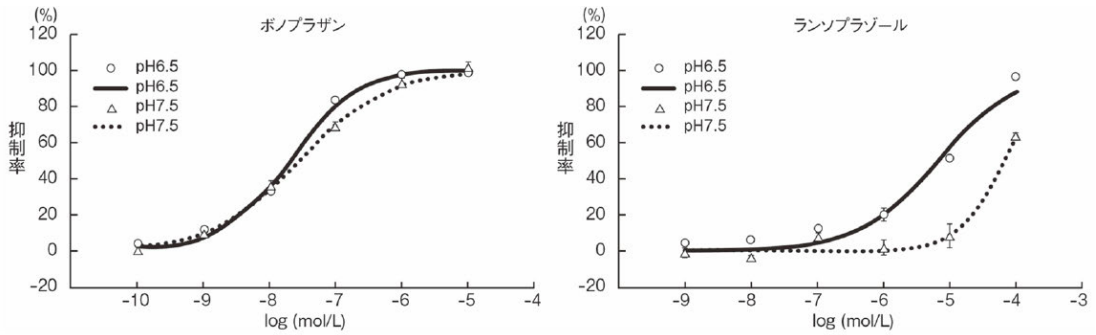
麻酔ウサギの腹部大動脈灌流後に胃摘出して得た単離胃底腺浮遊液を、ボノプラザンフマル酸塩、ランソプラゾール又は溶媒に加え、反応液に［^{14}C］アミノピリン及び酸生成刺激剤としてフォルスコリンを加えて、上清の放射活性（dpm）及び沈渣の放射活性（dpm）を測定した。単離胃底腺へのアミノピリン取込み率を計算し、各群の酸生成の指標として用いた。

（タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月）

2）ブタ胃粘膜 H^+, K^+-ATPase 阻害作用

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

ボノプラザンの H^+, K^+-ATPase 阻害作用はランソプラゾールに比べ強力であり、ランソプラゾールは pH により活性が変化するのに対し、ボノプラザンは pH 環境による影響をほぼ受けなかった（図 1.2.1-3）。



平均値±標準誤差（n＝3）

図 1.2.1-3　ブタ胃粘膜ミクロソームにおける H^+, K^+-ATPase 活性に対する作用

［試験方法］

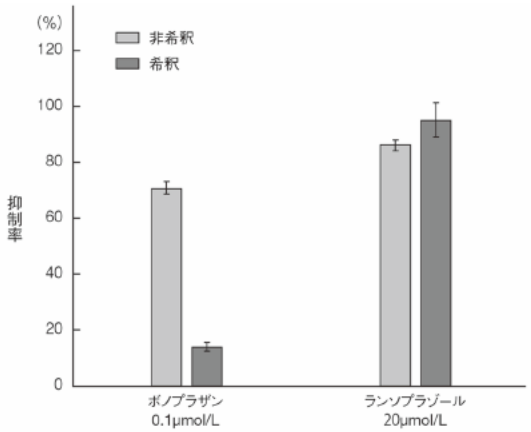
KCl（添加又は非添加）、$MgCl_2$、バリノマイシン及びブタ胃粘膜ミクロソーム画分を含む酵素溶液にボノプラザンフマル酸塩又はランソプラゾールを添加し、ATP 溶液と反応させた。ATP 活性は ATP 分解により生じる無機リン酸

量を測定して求めた。H^+, K^+-ATPase 活性はカリウムイオン存在下での活性から非存在下の活性を差し引いて求めた。

（タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月）

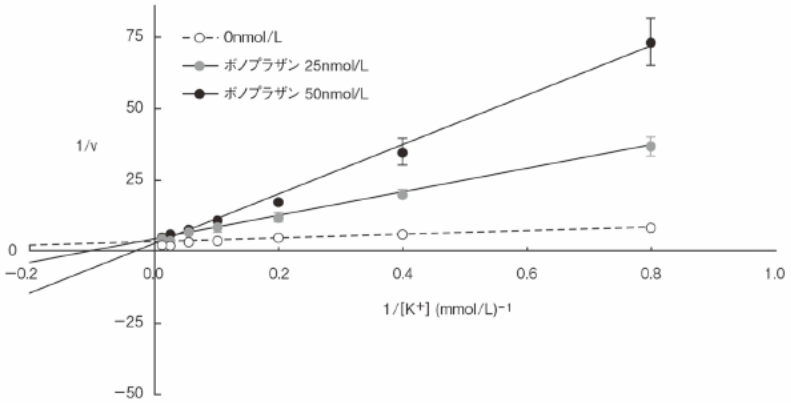
② H^+, K^+-ATPase 阻害様式の検討（*in vitro*）

ボノプラザンは可逆的かつカリウムイオン競合的な様式で H^+, K^+-ATPase 活性を阻害したことから、H^+, K^+-ATPase と非可逆的な結合を形成するランソプラゾールとは阻害様式が異なると考えられた（図 1.2.1-4、図 1.2.1-5）。



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

図 1.2.1-4　ブタ胃粘膜ミクロソームにおける H^+, K^+-ATPase 活性に対する可逆的又は非可逆的阻害作用



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

図 1.2.1-5　ブタ胃粘膜ミクロソームにおける H^+, K^+-ATPase 活性に対するカリウムイオン競合的阻害作用

［試験方法］

・H^+, K^+-ATPase 阻害作用の可逆性について以下の方法で検討した。ボノプラザンフマル酸塩又はランソプラゾールを塩酸液中で処理した後、ブタ胃粘膜ミクロソーム画分に $MgCl_2$ 及びバリノマイシン存在下で、ATP 分解により生じる無機リン酸量を測定して求めた。H^+, K^+-ATPase 活性はカリウムイオン存在下での活性から非存在下の活性を差し引いて求めた。可逆性の確認のため、酸素－化合物混合液を 45 倍希釈して、反応を開始し、抑制作用が減弱するかを調べた。

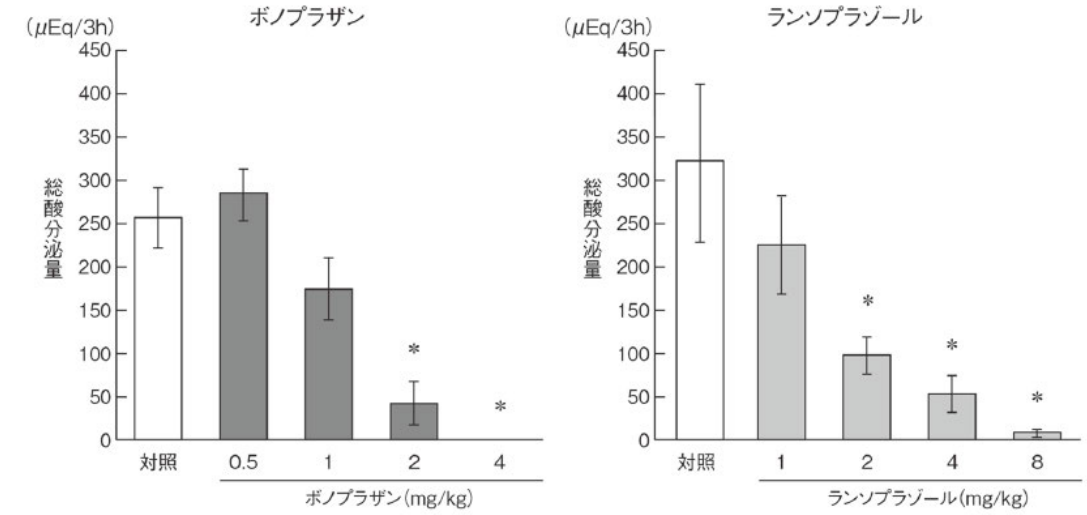
・H^+, K^+-ATPase 阻害作用がカリウムイオン競合的か否かについて以下の方法で検討した。$MgCl_2$ 及びバリノマイシン存在下のブタ胃ミクロソーム画分に、各濃度の KCl を含有する反応液にボノプラザンフマル酸塩を添加し、H^+, K^+-ATPase 活性を上記の方法で測定した。

（タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月）

（2）胃酸分泌抑制作用

1）ラットにおける基礎酸分泌に対する作用

ボノプラザンはラットにおける基礎酸分泌を抑制し（図 1.2.1-6）、ID_{50} 値［両側 95%信頼区間］は 1.26［0.98，1.87］ mg/kg であった。



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

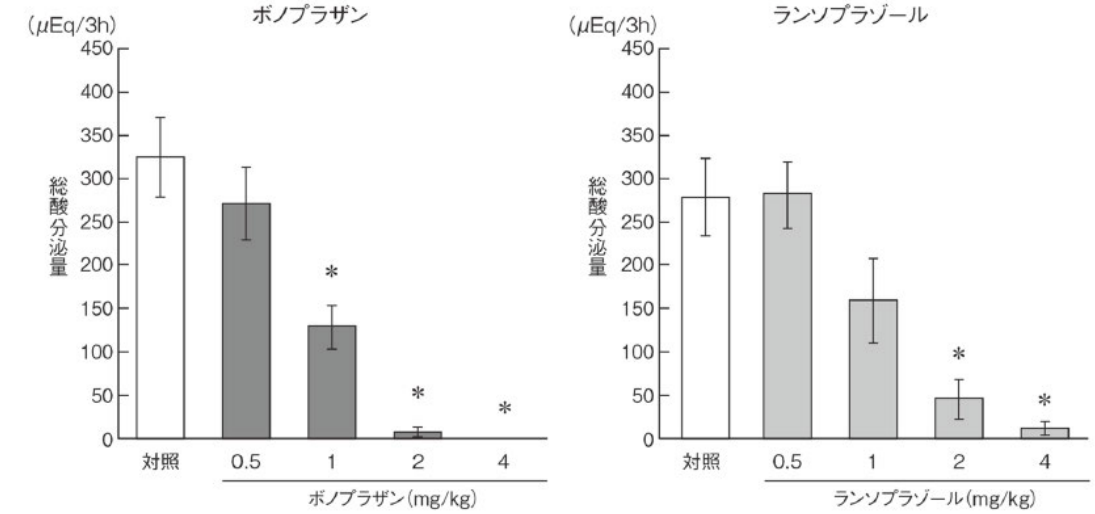
図 1.2.1-6　ラットにおける基礎酸分泌に対する作用

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

（タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月）

2）麻酔ラットにおけるヒスタミン刺激酸分泌に対する作用

ボノプラザンはラットにおけるヒスタミン刺激酸分泌を抑制し（図 1.2.1-7）、ID_{50} 値［両側 95%信頼区間］は 0.86［0.69，1.05］ mg/kg であった。



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

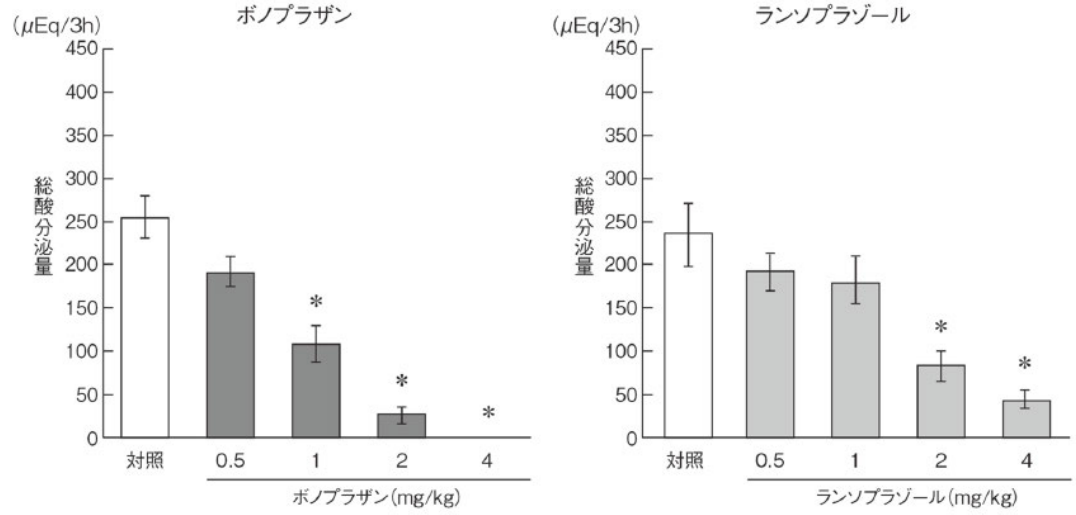
図 1.2.1-7　麻酔ラットのヒスタミン刺激酸分泌に対する作用

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

（タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月）

3）麻酔ラットにおける 2-デオキシ-D-グルコース刺激酸分泌に対する作用

ボノプラザンはラットにおける 2-デオキシ-D-グルコース刺激酸分泌を抑制し（図 1.2.1-8）、ID_{50} 値［両側 95%信頼区間］は 0.83［0.70，0.98］ mg/kg であった。



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

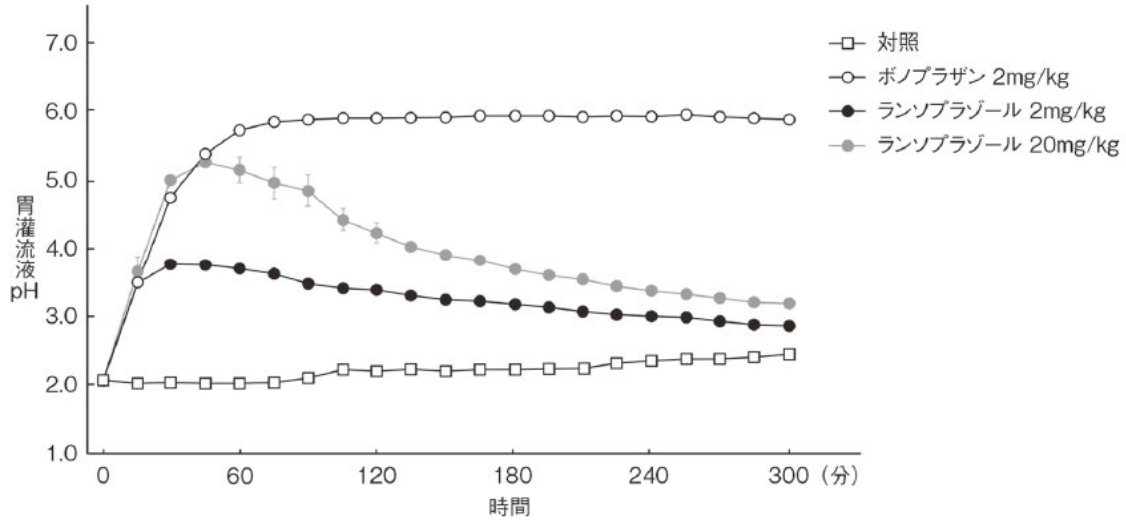
図 1.2.1-8　麻酔ラットの 2-デオキシ-D-グルコース刺激胃酸分泌に対する作用

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

（タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月）

4）麻酔ラットにおけるヒスタミン刺激下の胃灌流液 pH に対する作用

麻酔ラットにおけるヒスタミン刺激下の胃灌流液 pH に対する作用について、検討した結果は以下のとおりであった（図 1.2.1-9）。



平均値±標準誤差（n=5）

図 1.2.1-9　ラットにおけるヒスタミン刺激下における胃灌流液 pH に対する作用

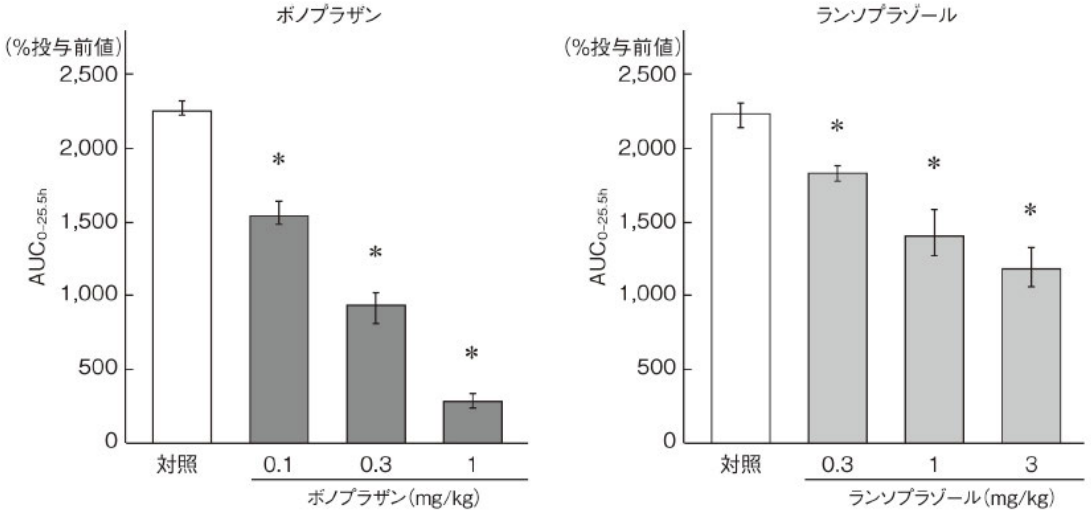
［試験方法］

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

（タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月）

5）ハイデンハイン・ポーチ犬におけるヒスタミン刺激酸分泌に対する作用

ハイデンハイン・ポーチ犬におけるヒスタミン刺激酸分泌について検討した結果は以下のとおりであった（図 1.2.1-10）。



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

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

図 1.2.1-10　ハイデンハイン・ポーチ犬における時間－酸分泌曲線の下の面積（AUC）に対する作用

［試験方法］

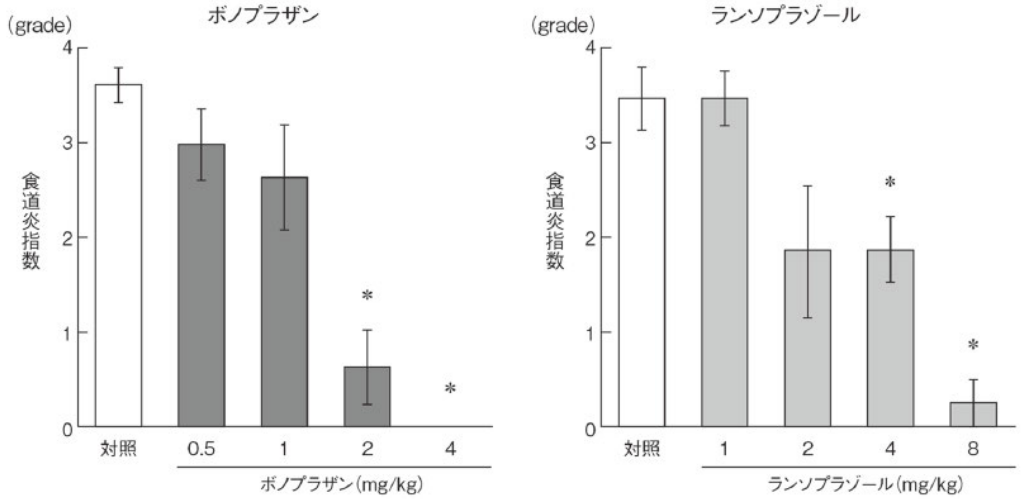
絶食下のハイデンハイン・ポーチを有するビーグル犬にボノプラザンフマル酸塩又はランソプラゾールを単回経口投与した後にヒスタミン 30 μg/kg を皮下投与した。胃液量及び酸度の積を酸分泌量とし、薬物投与時から 25.5 時間後までの酸分泌－時間曲線下の面積（$AUC_{0-25.5\,h}$）を算出し、薬剤による酸分泌抑制作用を評価した。

（タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月）

（3）上部消化管損傷形成抑制作用

1）ラットにおける逆流性食道炎に対する作用

ボノプラザンはラットにおける実験的逆流性食道炎を抑制し（図 1.2.1-11）、ID_{50} 値［両側 95%信頼区間］は 1.27［0.90，1.85］ mg/kg であった。



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

図 1.2.1-11　ラットの実験的逆流性食道炎に対する作用

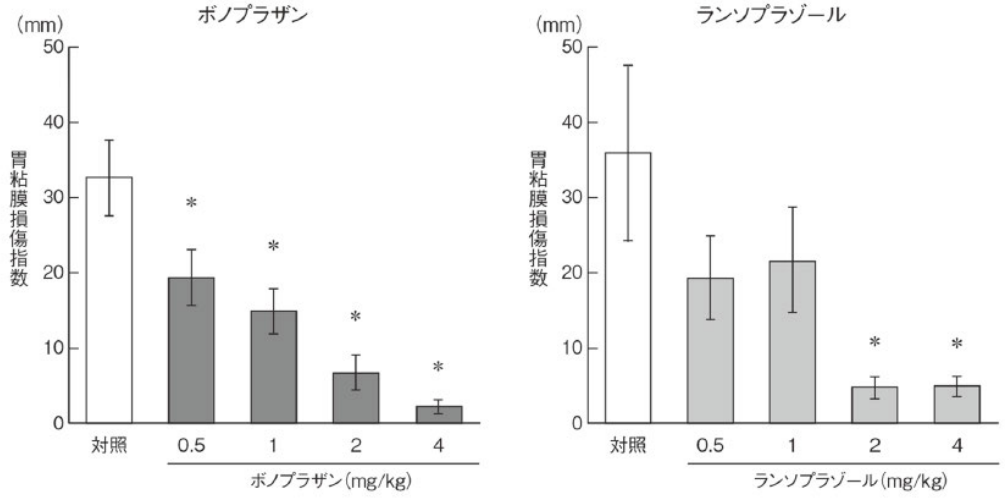
［試験方法］

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

（タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月）

2）ラットにおけるアスピリン誘発胃粘膜損傷に対する作用

ボノプラザンはラットにおけるアスピリン誘発胃粘膜損傷を抑制し（図 1.2.1-12）、ID_{50} 値［両側 95%信頼区間］は 0.73［0.43，1.01］ mg/kg であった。



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

図 1.2.1-12　ラットにおけるアスピリン誘発胃粘膜損傷に対する作用

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

（タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月）

3）ラットにおけるインドメタシン誘発胃粘膜損傷に対する作用

ボノプラザンはラットにおけるインドメタシン誘発胃粘膜損傷を抑制し（図 1.2.1-13）、ID_{50} 値［両側 95%信頼区間］は 1.65［0.00，2.04］ mg/kg であった。

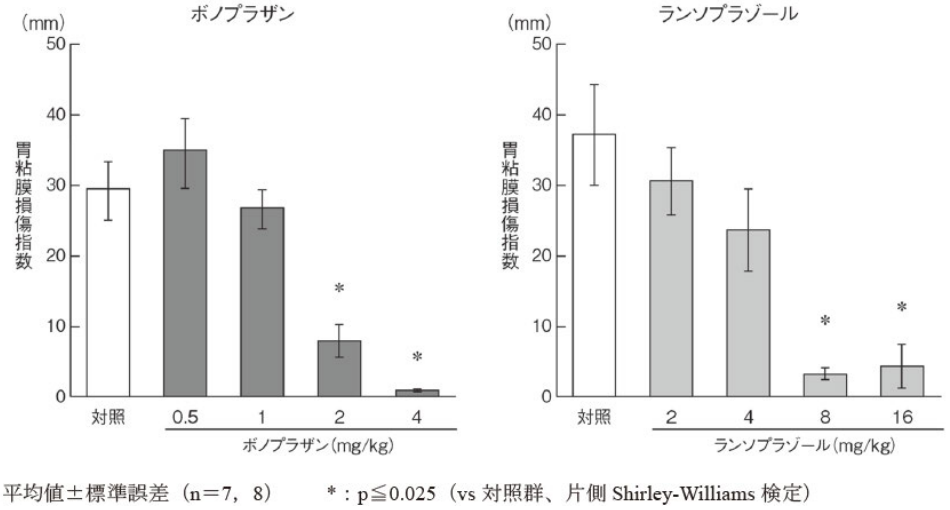


図 1.2.1-13　ラットにおけるインドメタシン誘発胃粘膜損傷に対する作用

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

（タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月）

1.2.1.3 作用発現時間・持続時間

【アスピリン】

該当資料なし

【ボノプラザンフマル酸塩】

（1）24 時間胃内 pH モニタリング

健康成人男子（60 例）を対象にボノプラザン 10 mg 又はプラセボを朝食絶食下に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、24 時間胃内 pH をモニタリングした結果は以下のとおりであった（図 1.2.1-14、表 1.2.1-1）。

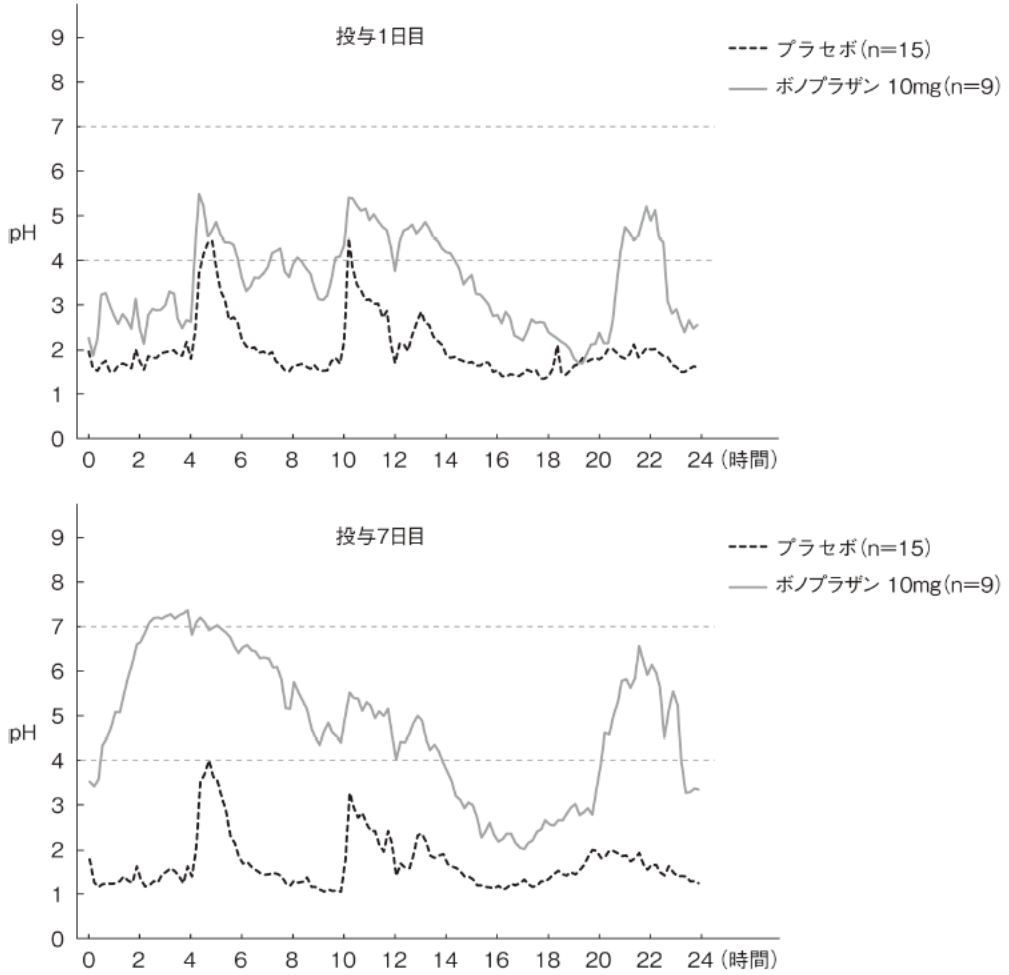


図 1.2.1-14　24 時間胃内 pH モニタリング

表 1.2.1-1　24 時間の pH HTR

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

（タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月）

1.2.2 薬物動態

1.2.2.1 血中濃度の推移

（1）治療上有効な血中濃度

【アスピリン】

該当資料なし

【ボノプラザンフマル酸塩】

該当資料なし

（2）臨床試験で確認された血中濃度

1）単回投与

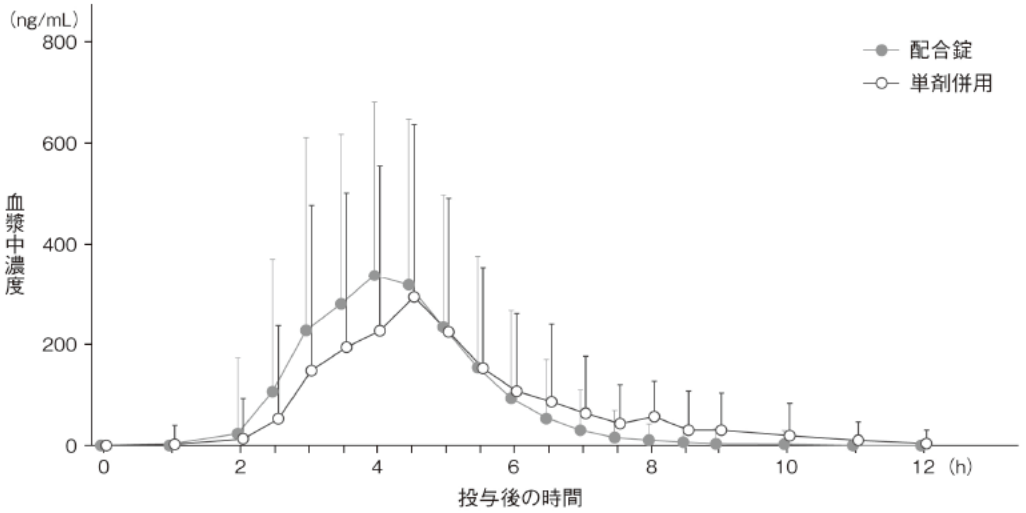
【アスピリン】

健康成人男性 233 例にアスピリン／ボノプラザンとして 100 mg/10 mg（配合錠投与）又はアスピリン腸溶錠 100 mg 及びボノプラザン錠 10 mg（併用投与）をクロスオーバー法により朝食絶食下に 1 日 1 回投与したときのアスピリンの薬物動態学的パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりである（表 1.2.2-1、図 1.2.2-1）。

表 1.2.2-1　朝食絶食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}※ (h)	$AUC_{(last)}$ (ng・h/mL)	$T_{1/2z}$ (h)
配合錠（n＝233）	786.1±349.18	4.000 (2.00，11.0)	975.7±327.58	0.4151±0.12045[a)]
単剤併用（n＝233）	677.8±404.26	4.500 (1.00，12.0)	899.8±323.46	0.4894±0.98199[b)]

※中央値（最小値，最大値）　　平均値±標準偏差



n=233、平均値＋標準偏差

図 1.2.2-1　朝食絶食下投与時のアスピリンの血漿中濃度

【ボノプラザンフマル酸塩】

健康成人男性 23 例にアスピリン／ボノプラザンとして 100 mg/10 mg（配合錠投与）又はアスピリン腸溶錠 100 mg 及びボノプラザン錠 10 mg（併用投与）をクロスオーバー法により朝食絶食下に 1 日 1 回投与したときのボノプラザンの薬物動態学的パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりである（表 1.2.2-2、図 1.2.2-2）。

表 1.2.2-2　朝食絶食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}※ (h)	$AUC_{(last)}$ (ng・h/mL)	$T_{1/2z}$ (h)
配合錠（n＝23）	14.77±5.0945	1.500 (1.00，3.00)	97.36±32.128	8.172±0.81625
単剤併用（n＝23）	14.09±5.0778	1.500 (1.00，3.00)	96.41±31.431	8.047±1.1520

※中央値（最小値，最大値）　　平均値±標準偏差

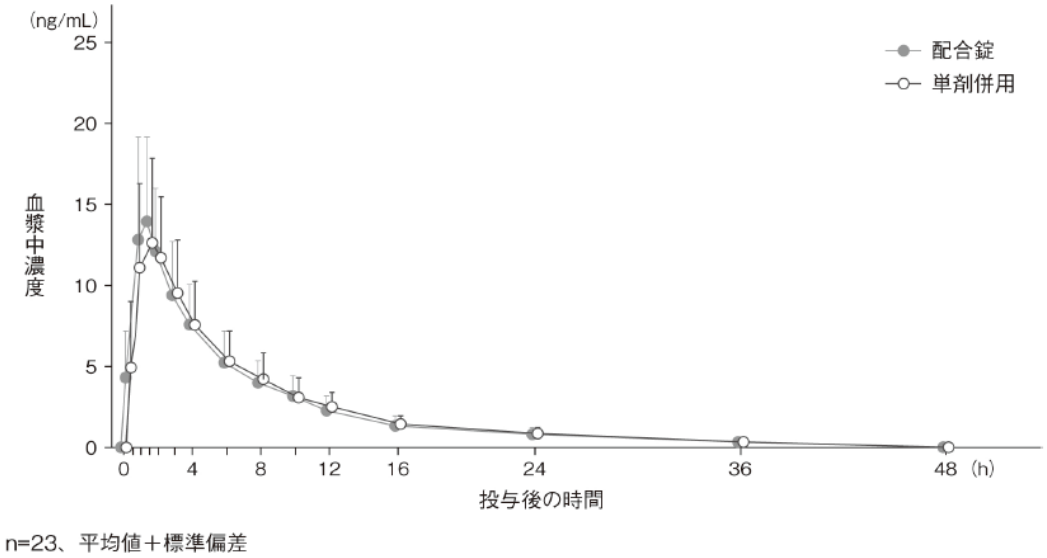


図 1.2.2-2　朝食絶食時のボノプラザンの血漿中濃度

2）生物学的同等性

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

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

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

（3）中毒域

【アスピリン】

該当資料なし

【ボノプラザンフマル酸塩】

該当資料なし

（4）食事・併用薬の影響

1）食事の影響

健康成人男性 12 例にアスピリン／ボノプラザン配合錠として 100 mg/10 mg を朝食開始 30 分後に投与したとき、朝食絶食下投与と比較してアスピリンの Cmax は 1.5 倍に増加、AUC は 1.2 倍に増加、ボノプラザンの Cmax は 1.4 倍に増加、AUC は 1.2 倍に増加した（表 1.2.2-3）。

表 1.2.2-3　アスピリン及びボノプラザンの薬物動態学的パラメータに及ぼす食事の影響

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

平均値±標準偏差、※中央値（最小値，最大値）

2）薬物間相互作用

① ボノプラザン、クラリスロマイシン併用時の薬物動態

外国健康成人男性を対象に 1 日目及び 8 日目にボノプラザンとして 40 mg 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 500 mg（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-inf)及び Cmax は、単独投与時と比較してクラリスロマイシンとの併用投与時に 1.6 倍及び 1.4 倍増加した。

（タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月）

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

② ボノプラザン、低用量アスピリン併用時の薬物動態

健康成人男性を対象にボノプラザン 40 mg、アスピリン 100 mg 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。

（タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月）

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

③ ボノプラザン、ミダゾラム併用時の薬物動態

外国健康成人を対象に 1 日目及び 9 日目にミダゾラム 2 mg を単回経口投与し、2～10 日目にボノプラザンとして 20 mg を 1 日 2 回反復経口投与した試験の結果、ミダゾラムの AUC(0-inf)及び Cmax は、単独投与時と比較してボノプラザンとの併用時にいずれも 1.9 倍増加した。

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

1.2.2.2 薬物速度論的パラメータ

（1）解析方法

コンパートメントモデルによらない解析

（2）吸収速度定数

【アスピリン】

該当資料なし

【ボノプラザンフマル酸塩】

該当資料なし

（3）消失速度定数

健康成人 12 例に、アスピリン／ボノプラザン配合錠として 100 mg/10 mg をクロスオーバー法で朝食絶食下及び朝食開始 30 分食後に投与したとき、見かけの消失相の消失速度定数（λz）は以下のとおりであった（表 1.2.2-4）。

表 1.2.2-4　消失速度定数

	λ_z（h^{-1}）	
	絶食下投与（n＝12）	食後投与（n＝12）
アスピリン	1.869±0.21275	1.653±0.32639
ボノプラザン	0.08499±0.011690	0.08811±0.0091438

平均値±標準偏差

（4）クリアランス

健康成人 12 例に、アスピリン／ボノプラザン配合錠として 100 mg/10 mg をクロスオーバー法で朝食絶食下及び朝食開始 30 分食後に投与したとき、見かけの全身クリアランス（CL/F）は以下のとおりであった（表 1.2.2-5）。

表 1.2.2-5　見かけの全身クリアランス

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

平均値±標準偏差

（5）分布容積

健康成人 12 例に、アスピリン／ボノプラザン配合錠として 100 mg/10 mg をクロスオーバー法で朝食絶食下及び朝食開始 30 分食後に投与したとき、消失相における見かけの分布容積（Vz/F）は以下のとおりであった（表 1.2.2-6）。

表 1.2.2-6　消失相における見かけの分布容積

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

平均値±標準偏差

（6）その他

該当資料なし

1.2.2.3 母集団（ポピュレーション）解析

（1）解析方法

【アスピリン】

該当資料なし

【ボノプラザンフマル酸塩】

コンパートメントモデルによらない解析

（2）パラメータ変動要因

【アスピリン】

該当資料なし

【ボノプラザンフマル酸塩】

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

（タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月）

注意：本配合錠の承認された効能又は効果は、
「下記疾患又は術後における血栓・塞栓形成の抑制（胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往がある患者に限る）
・狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症）、心筋梗塞、虚血性脳血管障害〔一過性脳虚血発作（TIA）、脳梗塞〕
・冠動脈バイパス術（CABG）あるいは経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行後」である

1.2.2.4 吸収

【アスピリン】

主として小腸上部から速やかに吸収される。

（第十七改正日本薬局方解説書 2016，C-94 廣川書店）

【ボノプラザンフマル酸塩】

［外国人データ］

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

（参考）［ラット］

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

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

バイオアベイラビリティ

【アスピリン】

バイオアベイラビリティ：68%

（第十七改正日本薬局方解説書 2016，C-94 廣川書店）

【ボノプラザンフマル酸塩】

（参考）［ラット、イヌ］

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

（タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月）

1.2.2.5 分布

（1）血液－脳関門通過性

【アスピリン】

サリチル酸は中枢神経系を含む全身の組織及び体液中に広く分布する[2)]。

【ボノプラザンフマル酸塩】

「1.2.2.5（5）その他の組織への移行性」の項参照

（2）血液－胎盤関門通過性

【アスピリン】

サリチル酸は胎児に移行する[2)]。

【ボノプラザンフマル酸塩】

該当資料なし

（参考）［ラット］

妊娠 18 日目のラットに［^{14}C］ボノプラザンフマル酸塩（ボノプラザンとして 2 mg/kg）を経口投与したとき、投与後 0.25～48 時間までの母体及び胎児血漿中総放射能に対するボノプラザンの割合はそれぞれ 0.0～6.8%及び 0.0～4.5%であった。ボノプラザンフマル酸塩及びその由来成分は胎児血漿に移行するが、ボノプラザンの移行はわずかであることが示された（表 1.2.2-7）。

表 1.2.2-7　単回経口投与時の胎盤通過

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

平均値±標準偏差（n=3）、ボノプラザン及びその他の化合物：プール試料の値（n=3）
—：測定せず、（　）内は総放射能に対する%、a）ng/g ボノプラザン換算値

（タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月）

（3）乳汁への移行性

【アスピリン】

サリチル酸は乳汁に移行する[2)]。

【ボノプラザンフマル酸塩】

（参考）［ラット］

授乳ラットに［^{14}C］ボノプラザンフマル酸塩（ボノプラザンとして 2 mg/kg）を経口投与したとき、投与後 0.25～24 時間までの母体血漿及び乳汁中総放射能に対するボノプラザンの割合はそれぞれ 0.0～7.7%及び 0.0～22.7%であった。ボノプラザンフマル酸塩及びその由来成分の一部が乳汁へ移行し、一部はボノプラザンとしても乳汁に移行することが示された（表 1.2.2-8）。

表 1.2.2-8　単回経口投与時の乳汁移行

試料	化合物	放射能濃度（ng/mL、ボノプラザン換算値）				
		0.25 時間	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間
血漿	総放射能	104 (100.0)	208 (100.0)	162 (100.0)	99 (100.0)	17 (100.09)
	ボノプラザン	8 (7.7)	14 (6.7)	4 (2.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
	その他	96 (92.3)	194 (93.3)	158 (97.5)	98 (99.0)	17 (100.0)
乳汁	総放射能	97 (100.0)	111 (100.0)	131 (100.0)	125 (100.0)	36 (100.0)
	ボノプラザン	22 (22.7)	18 (16.2)	3 (2.3)	2 (1.6)	0 (0.0)
	その他	75 (77.3)	93 (83.8)	128 (97.7)	123 (98.4)	36 (100.0)

（　）内は総放射能に対する％

（タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月）

（4）髄液への移行性

該当資料なし

（5）その他の組織への移行性

【アスピリン】

サリチル酸は中枢神経系を含む全身の組織及び体液中に広く分布し、血漿、肝臓、腎皮質、心臓及び肺において高い濃度となる[2)]。

【ボノプラザンフマル酸塩】

（参考）［ラット］

1）臓器・組織内濃度

ラットに［^{14}C］ボノプラザンフマル酸塩（ボノプラザンとして 2 mg/kg）を単回経口投与したとき、総放射能の組織内濃度は、ほとんどの組織において投与後 1 時間で最大値を示した。この時点における総放射能濃度は肝臓で最も高く、次いで腎臓、腸壁、肺、胃壁、血漿、下垂体、副腎、脾臓、血液、顎下腺、膵臓、心臓、骨髄、ハーダー腺、甲状腺、褐色脂肪、皮膚、胸腺、骨格筋、精巣、白色脂肪、眼球、脳、脊髄の順であった。各組織内の放射能は投与後 168 時間までにほぼ消失し、ボノプラザンフマル酸塩及びその由来成分の残留は認められなかった（表 1.2.2-9）。

表 1.2.2-9　単回経口投与時の放射能の組織内濃度

組織	放射能濃度（ng/g、ボノプラザン換算値）					
	15 分	1 時間	2 時間	24 時間	48 時間	168 時間
血　　液[a)]	397±152	710±79	368±47	23±5	13±1	5±0
血　　漿[a)]	436±184	1045±90	611±55	27±8	14±1	3±0
脳	31±11	47±10	31±8	2±1	2±0	1±0
脊　　髄	31±12	46±8	33±6	2±1	2±0	1±1
下 垂 体	271±108	858±499	1067±427	13±2	＜LOQ	＜LOQ
眼　　球	47±16	93±28	55±11	4±1	2±0	1±0
ﾊｰﾀﾞｰ腺	197±93	551±190	626±244	30±8	14±4	3±1
顎 下 腺	329±149	687±253	504±144	9±2	6±0	2±0
甲 状 腺	588±341	511±158	279±94	18±5	13±1	＜LOQ
胸　　腺	134±4	268±104	219±71	8±2	7±1	2±1
心　　臓	474±215	568±70	313±88	8±2	5±0	2±0
肺	1204±650	1846±592	1379±292	149±24	82±23	35±6
肝　　臓	14754±4112	9646±1109	6021±684	735±22	435±67	69±14
脾　　臓	304±140	746±288	381±114	13±2	9±1	4±0
膵　　臓	492±205	572±144	344±64	9±2	6±2	2±0
副　　腎	670±328	819±276	402±114	15±2	10±2	4±0
腎　　臓	2884±1150	5718±933	3854±1450	265±10	163±29	63±8
精　　巣	22±7	136±41	138±28	9±2	5±0	2±0
骨 格 筋	123±59	202±37	141±49	3±1	2±0	1±1
皮　　膚	85±31	290±25	208±55	18±5	13±3	6±1
白色細胞	47±19	103±18	61±16	6±1	4±2	3±1
褐色細胞	299±136	428±181	227±53	16±1	15±3	5±1
骨　　髄	190±78	560±215	328±125	19±4	12±2	3±1
胃　　壁	3074±991	1759±295	1402±343	103±26	26±23	3±1
腸　　壁	4174±1641	2689±787	2666±923	45±38	6±0	2±0

平均値±標準偏差（n=3）、LOQ：定量下限値
a）ng/mL、ボノプラザン換算値

（タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月）

2）胃壁への分布

ラットに［^{14}C］ボノプラザンフマル酸塩（ボノプラザンとして 0.75 mg/kg）を静脈内投与したときの投与 5 時間後の血漿及び胃壁内のボノプラザン濃度は以下のとおりであり、循環血中のボノプラザンは胃壁へ移行することが示された（表 1.2.2-10）。

表 1.2.2-10　静脈内投与時のボノプラザン濃度（投与 5 時間後）

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

平均値±標準偏差（n＝3）

（タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月）

（6）血漿蛋白結合率

【アスピリン】

（参考）［*in vitro*］

アスピリンの代謝物であるサリチル酸の蛋白結合率は血中濃度依存的に変化し、低濃度（<100 μg/mL）では約 90%であるが、高濃度（>400 μg/mL）では約 75%である[2)]。

【ボノプラザンフマル酸塩】

（参考）［*in vitro*］

［^{14}C］ボノプラザンフマル酸塩（ボノプラザンとして 100、1000 及び 10000 ng/mL）をラット、イヌ、ヒト血漿、4%HSA 溶液、0.05%AGP 溶液及び 4%HSA/0.05%AGP 混液に添加し、蛋白結合率を調べた（表 1.2.2-11）。

表 1.2.2-11　ラット、イヌ、ヒトにおける血漿蛋白結合率

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

3 回測定の平均

a）ボノプラザン換算濃度、b）ヒト血清アルブミン、c）α1 酸性糖蛋白質

（タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月）

1.2.2.6 代謝

（1）代謝部位及び代謝経路

【アスピリン】

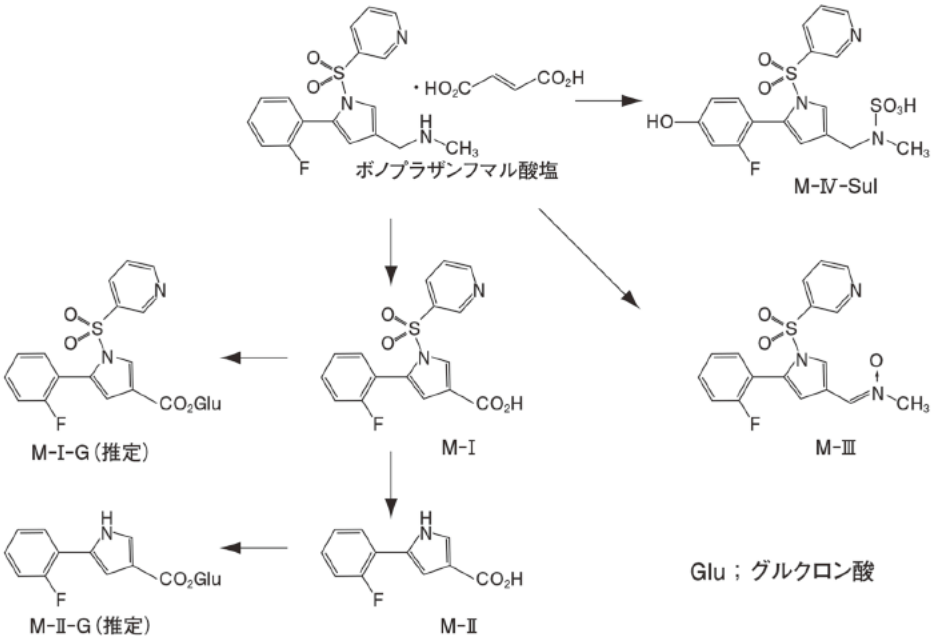
主に消化管や肝臓で加水分解されサリチル酸に代謝され、サリチル酸はグルクロン酸抱合やグリシン抱合を受けて代謝された[2)]。

【ボノプラザンフマル酸塩】

（参考）［ラット、イヌ、*in vitro*］

ボノプラザンフマル酸塩は酸化的脱アミノ化により M-Iに、M-Iは更にスルホンアミドの開裂によって M-II に代謝され、側鎖アミンがニトロンに酸化されることで M-III を生成すると推定された。M-I及び MII は、グルクロン酸抱合を受けてそれぞれ M-I-G 及び M-II-G に代謝されると推定された。さらにボノプラザンフマル酸塩は側鎖アミンの硫酸抱合とそれに続くフェニル基の水酸化により M-IV-Sul に代謝されると推定された（図 1.2.2-3）。

（タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月）



（タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月）

図 1.2.2-3　ボノプラザンフマル酸塩の推定代謝経路

（2）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

【アスピリン】

該当資料なし

【ボノプラザンフマル酸塩】

（参考）［*in vitro*］

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

（タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月）

（3）初回通過効果の有無及びその割合

【アスピリン】

初回通過効果あり [3)]

【ボノプラザンフマル酸塩】

（参考）［ラット、イヌ］

［^{14}C］ボノプラザンフマル酸塩をラット及びイヌに経口及び静脈内投与したとき、

総放射能の AUC 比から算出した吸収率はそれぞれ 92.2%及び 86.3%であった。いずれの動物においても吸収率に比べ、バイオアベイラビリティが低かったことから、ボノプラザンフマル酸塩は初回通過効果を受けることが示唆された。

（タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月）

（4）代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

【アスピリン】

代謝物であるサリチル酸は COX-1 を阻害せず、血小板凝集抑制作用を有しない[2)]。

【ボノプラザンフマル酸塩】

（参考）［*in vitro*］

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

（タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月）

1.2.2.7 排泄

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

1.2.2.8 トランスポーターに関する情報

【アスピリン】

該当資料なし

【ボノプラザンフマル酸塩】

ボノプラザンフマル酸塩は P-糖蛋白質（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、ボノプラザンフマル酸塩は Organic anion transporter（OAT）3 及び Organic cation transporter（OCT）2 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。

（タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月）

1.2.2.9 透析等による除去率

【アスピリン】

腹膜透析及び血液透析により血中濃度を減少させることができる[2)]。

【ボノプラザンフマル酸塩】

血液透析［外国人データ］

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

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

1.2.2.10 特定の背景を有する患者

（1）腎機能障害時の検討［外国人データ］

ボノプラザンでは、腎機能正常者（eGFR：90 mL/min/1.73m^2 以上）、軽度（eGFR：60～89 mL/min/1.73m^2）、中等度（eGFR：30～59 mL/min/1.73m^2）及び高度腎機能障害（eGFR：15～29 mL/min/1.73m^2）のある患者、並びに ESRD（eGFR：15 mL/min/1.73m^2 未満）患者を対象にボノプラザンとして 20 mg を投与したときの薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を検討した外国で実施した臨床試験において、ボノプラザンの AUC(0-inf)及び Cmax 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-inf)及び Cmax 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（表 1.2.2-12）。

表 1.2.2-12　血漿中総ボノプラザンの薬物動態に及ぼす腎機能の影響

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

－：該当せず

a) T_{max} は中央値を示す　b）T_{max} は Wilcoxon の順位和検定（2 標本検定）から算出した p 値を示す

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

（タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月）

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

（2）肝機能障害時の検討［外国人データ］

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 20 mg を投与したときの薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を検討した外国で実施した臨床試験において、ボノプラザンの AUC(0-inf)及び Cmax 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（表 1.2.2-13）。

表 1.2.2-13　血漿中総ボノプラザンの薬物動態に及ぼす肝機能の影響

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

－：該当せず

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

肝機能障害の程度は、Child-Pugh スコアに基づき分類している。

（タケキャブ錠承認時資料：2014 年 12 月）

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

1.2.2.11 その他

該当資料なし

1.2.3 臨床試験成績の概要

キャブピリン配合錠〔アスピリン／ボノプラザンとして 100 mg/10 mg 配合錠（本配合錠）〕の承認申請において実施した臨床試験の一覧表を表 1.2.3-1 に示した。

表 1.2.3-1　臨床試験一覧表

相	試験番号	試験の内容	対象	試験デザイン	用法・用量	評価症例数	試験期間	実施国
I	TAK-438ASA-1001	試験 1 本配合錠単回投与とボノプラザン錠及びアスピリン腸溶錠の併用単回投与の生物学的同等性の検討	日本人健康成人男子	非盲検クロスオーバー	試験 1 本配合錠（1 錠中にボノプラザン 10 mg 及びアスピリン 100 mg を含有）1 錠 又はボノプラザン錠 10 mg、アスピリン腸溶錠 100 mg 各 1 錠 朝食絶食下 経口投与	試験 1 予試験 24 例（各群 12 例） 本試験 240 例（各群 120 例）	[redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 年 [redacted] 月	日本
		試験 2 本配合錠の食事の影響の検討			本配合錠（ボノプラザン 10 mg 及びアスピリン 100 mg を含有）1 錠 朝食絶食下又は朝食開始 30 分後に経口投与	試験 2 12 例（各群 6 例）		
II	CPH-003	LDA 又は NSAID との薬物相互作用の検討	日本人健康成人男子	非盲検	ボノプラザン 40 mg アスピリン 100 mg ロキソプロフェンナトリウム 60 mg ジクロフェナクナトリウム 25 mg メロキシカム 10 mg 1 日 1 回朝食後投与し、ウォッシュアウト後、各薬剤を 6 日間反復投与（ロキソプロフェンナトリウムとジクロフェナクナトリウムは 1 日 3 回毎食後投与、それ以外は 1 日 1 回朝食後投与）の 5 日目に併用投与	64 例	[redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 年 [redacted] 月	日本 タケキャブ評価資料

相	試験番号	試験の内容	対象	試験デザイン	用法・用量	評価症例数	試験期間	実施国
III	CCT-302	LDA 長期投与時の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制における有効性及び安全性の検討	LDA 長期投与を必要とする胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有する患者	多施設 二重盲検 無作為割付 実薬対照 群間比較	ボノプラザン 10 mg、20 mg、 ランソプラゾール 15 mg 1 日 1 回 朝食後投与	621 例	[redacted] 年 [redacted] 月～ [redacted] 年 [redacted] 月	日本 タケキャブ評価資料
III	OCT-302	LDA との長期併用投与時におけるボノプラザンフマル酸塩の有効性及び安全性の検討	潰瘍再発がなく LDA 潰瘍再発抑制二重盲検比較試験（CCT-302）を終了した被験者	多施設共同 単盲検 実薬対照 並行群間 3 群比較	ボノプラザン 10 mg、20 mg、 ランソプラゾール 15 mg 1 日 1 回 朝食後投与	439 例	[redacted] 年 [redacted] 月～ [redacted] 年 [redacted] 月	日本 タケキャブ評価資料

（1）安全性

生物学的同等性試験の治験期間中にみられた有害事象は、予試験では本配合錠投与で上気道感染が 1 例（4.2%）にみられた。本試験では、本配合錠投与で咽頭炎が 6 例（2.5%）、上咽頭炎が 2 例（0.8%）にみられ、単剤併用投与で咽頭炎が 2 例（0.8%）、肝機能検査異常が 1 例（0.4%）にみられた。食事の影響検討試験では絶食下投与で上気道感染が 1 例（8.3%）にみられた。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

有害事象の程度は、生物学的同等性試験の本試験での本配合錠投与で 5 例、単剤併用投与で 1 例にみられた咽頭炎が中等度であった。その他はいずれも軽度であった。

死亡、その他の重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。特に注目すべき有害事象として、生物学的同等性試験の本試験での単剤併用投与で肝機能検査異常が 1 例（0.4%）にみられた。

臨床的に問題となる臨床検査値のベースラインからの変化はみられなかった。

治験期間中に臨床的に問題となるバイタルサイン又は体重の変化はみられなかった。

（2）有効性

有効性の評価は実施していない。

1.2.4 承認条件

なし。

低用量アスピリンとボノプラザンフマル酸塩の併用効能は 2014 年 12 月 26 日に製造販売承認を取得した。これらの併用投与時の有効性及び安全性については、タケキャブ錠の製造販売後の情報〔「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：長期投与」に関する製造販売後調査（2019 年 2 月終了、以下、本調査）を含む〕として既に集積・検討されている。その後、本配合錠は 2020 年 3 月 25 日に製造販売承認を取得したが、本配合錠が各有効成分の既承認の用法又は用量を組み合わせた配合錠であることを踏まえ、本配合錠承認時には、承認条件及び承認時に製造販売後調査等で確認するよう指示された事項はなかった。なお、本調査において、本配合錠の有効性及び安全性について、OCT-302 試験と比べて新たな懸念事項はなかった。

1.3 承認から再審査申請に至るまでの経緯

1.3.1 承認事項の一部変更、剤形追加の経緯

（1）承認事項の一部変更

1）キャブピリン配合錠

①[redacted]（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]申請、令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]承認）

・[redacted]

・[redacted]

②[redacted]（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]申請、令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]承認）

・[redacted]

・[redacted]

（2）剤形追加

該当なし

1.3.2 「使用上の注意」の改訂の経緯

再審査期間中に実施した「使用上の注意」の改訂経緯は別紙様式 3 を参照。

1.3.3 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯

該当なし。

1.3.3.1 追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要

（1）使用成績調査の概要

該当なし。

（2）製造販売後データベース調査の概要

該当なし。

（3）製造販売後臨床試験の概要

該当なし。

1.3.3.2 追加のリスク最小化計画の概要

該当なし。

1.3.4 国内における使用状況

（1）出荷数量の推移

再審査期間中の年次ごとの出荷数量を表 1.3.4 に示した。

表 1.3.4　再審査期間中の出荷数量

	剤形種類	1 年次	2 年次	3 年次	合計
出荷数量（千錠）	キャブピリン配合錠	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

本配合錠の再審査期間はタケキャブ錠 10 mg・20 mg の再審査期間の残余期間（2020 年 3 月 25 日～2022 年 12 月 25 日）が指定された。また、薬価基準収載は、2020 年 5 月であるため、出荷数量の集積期間を 1 年次のみ 2020 年 5 月から 2020 年 11 月とした。

1 年次：2020 月 5 月～2020 年 11 月

2 年次：2020 年 12 月～2021 年 11 月

3 年次：2021 年 12 月～2022 年 11 月

（2）推定使用患者数

再審査期間における本配合錠の出荷数量の合計は、[redacted] 錠であった。推定使用患者数を算出した結果、再審査期間中に、本配合錠は、約 [redacted] 人の患者に使用されたと推定された。推定使用患者数の算出式を以下に示す。

算出式：

[redacted]

1.3.5 外国における承認、販売状況

2023 年 3 月現在、本配合錠は諸外国において、承認・販売されていない。

1.4 安全性に関する検討

1.4.1 副作用・感染症発現状況

（1）「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

再審査期間中（2020 年 3 月 25 日～2022 年 12 月 25 日）に収集した副作用・感染症（以下、副作用等）のうち、再審査期間満了時の電子化された添付文書（以下、電子添文）の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用等は 20 例 21 件、予測できない重篤な副作用等は 20 例 26 件、予測できない非重篤な副作用等は 55 例 59 件であった。

再審査期間満了時の電子添文の「使用上の注意」から予測できない副作用等のうち、3 例以上報告された副作用等の内容は以下のとおりである（別紙様式 9 参照）。

① 神経系障害

・脳梗塞

6 例収集した。合併症、既往歴等の患者素因が影響した可能性も考えられる症例、詳細情報が不足しているため本配合錠との関連性を評価することが困難な症例等であり、本配合錠との関連を強く示唆する症例の集積はなかった。

・味覚不全

3 例収集した。いずれも詳細情報が不足しているため本配合錠との関連性を評価することが困難な症例であり、本配合錠との関連を強く示唆する症例の集積はなかった。

② 一般・全身障害および投与部位の状態

・異常感

6 例収集した。いずれも詳細情報が不足しているため本配合錠との関連性を評価することが困難な症例であり、本配合錠との関連を強く示唆する症例の集積はなかった。

・不快感

3 例収集した。いずれも詳細情報が不足しているため本配合錠との関連性を評価することが困難な症例であり、本配合錠との関連を強く示唆する症例の集積はなかった。

（2）副作用・感染症症例報告における発現状況

再審査期間中（2020 年 3 月 25 日～2022 年 12 月 25 日）に収集した副作用等のうち、医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）に報告した副作用等症例［医療関係者から厚生労働大臣になされた副作用等報告（医療機関報告）のうち、総合機構により詳細調査が行われ、総合機構より得られた情報（総合機構への報告を不要としたもの）も含めている。］の発現状況は別紙様式 10 を参照。

総合機構に報告した副作用等は 36 例であり、主な副作用等は、脳梗塞が 6 例、胃潰瘍が 4 例、胃腸出血が 3 例、低ナトリウム血症、下痢、十二指腸潰瘍及び皮下出血が各 2 例であった。

これらの症例のうち、転帰死亡例は 2 例（悪性新生物、心不全）であった。死亡例について、いずれの症例も当該疾患を合併症として有しており、患者素因の影響が考えられる。

なお、再審査期間中に病原体の混入が疑われた感染症の報告はなかった。

（3）副作用・感染症症例報告の目次

副作用等報告を電子的に行っているため、別紙様式 11（副作用・感染症症例報告の目次）は添付していない。

1.4.2 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果

該当なし。

1.4.3 安全性に関する措置

再審査期間中に緊急安全性情報、安全性速報の配布はなく、安全性に起因する製品回収及び出荷停止等の措置も実施しなかった。

（1）外国措置報告の状況

再審査期間中に情報を入手し、総合機構に報告した本配合錠の各有効成分に関する外国措置報告状況は別紙様式 13 を参照。

安全性に関する外国措置報告は、計 2 報あり、うち 1 報はプロトンポンプインヒビター（PPI）の顕微鏡的大腸炎に関連する報告、他の 1 報は非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の胎児の腎機能障害に関連する報告であった。

NSAIDs の胎児の腎機能障害について、米国での措置（PMDA 識別番号：AG-20000852-01）を鑑み、2021 年 2 月 25 日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知に基づき、国内電子添文の「使用上の注意」の「9.5.2 妊婦（ただし、出産予定日 12 週以内の妊婦は除く）又は妊娠している可能性のある女性」の項に胎児の腎機能障害に関する注意喚起を追記した。

1.4.4 安全性に関する研究報告

再審査期間中に情報を入手し、総合機構に報告した本配合錠の各有効成分に関する研究報告状況は別紙様式 14 を参照。

安全性に関する研究報告は計 48 報あり、うち 47 報はアスピリンに関する報告、うち 1 例はボノプラザンフマル酸塩に関連する報告であった。

アスピリンに関連する報告について、うち 28 報は出血に関連する報告で、5 報は癌及び癌による死亡に関連する報告であった。死亡に関連する報告、入院及び出血に関連する報告が、各 2 報であった。主要心血管イベント及び出血に関連する報告、心血管イベントに関連する報告、出血及び死亡に関連する報告、卵割率及び着床率の減少並びに

流産に関連する報告、COVID-19 における死亡及び酸素療法の必要に関する報告、COVID-19 感染後の入院、挿管及び出血に関連する報告、新生児の周産期健康障害に関連する報告、早産に関連する報告、COVID-19 感染後の入院に関連する報告、COVID-19 感染後の死亡に関連する報告が、各 1 報であった。

ボノプラザンフマル酸塩に関連する報告については、クロストリジウム・ディフィシル感染に関連する報告であった。

再審査期間中に情報を入手し、報告した研究報告について、本配合錠のリスクに関して新たなエビデンスを確立する情報はなかったことから、国内で「使用上の注意」の改訂等の対応は行っていない。

1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報

（1）小児

該当なし（小児への投与が 1 例報告されているが、副作用等は報告されていない）。

再審査期間中に総合機構に報告した本配合錠の各有効成分に関する外国措置報告及び研究報告のうち、小児に関連する外国措置報告及び研究報告はなかった。

（2）高齢者

再審査期間中に収集した副作用等のうち、高齢者（65 歳以上）の症例は、重篤 25 例、非重篤 77 例であった。主な副作用等は、下痢が 15 例、腹部不快感及び発疹が各 6 例、悪心が 5 例であり、再審査期間中に収集した副作用等全体と大きな違いはなかった。

再審査期間中に総合機構に報告した本配合錠の各有効成分に関する研究報告のうち、高齢者に関連する研究報告は、6 報であった（1.4.4 項参照）。いずれの報告においても本配合錠との関連を結論付けるための十分な知見が得られていないことから、国内で「使用上の注意」改訂等の対応は行っていない。なお、再審査期間中に総合機構に報告した本配合錠の各有効成分に関する外国措置報告のうち、高齢者に関連する外国措置報告はなかった。

（3）妊婦

再審査期間中に妊婦投与例の報告はなかった。

再審査期間中に総合機構に報告した本配合錠の各有効成分に関する外国措置報告及び研究報告のうち、妊婦に関連する外国措置報告及び研究報告は、それぞれ 1 報及び 4 報であった（1.4.3（1）項及び 1.4.4 項参照）。外国措置報告（PMDA 識別番号：AG-20000852-01）を鑑み、2021 年 2 月 25 日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知に基づき、国内電子添文の「9.5.2 妊婦（ただし、出産予定日 12 週以内の妊婦は除く）又は妊娠している可能性のある女性」の項に胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症について注意喚起を追記した。

（4）腎機能障害患者

再審査期間中に収集した副作用等のうち、腎機能障害患者*であることが特定できた症例に発現したのは、重篤 1 例、非重篤 2 例であった。副作用等は、下痢が 2 例、腹部不快感が 1 例であり、再審査期間中に収集した副作用等全体と大きな違いはなかった。

再審査期間中に総合機構に報告した本配合錠の各有効成分に関する研究報告のうち、腎機能障害患者に関連する研究報告は、2 報であった（1.4.4 項参照）。いずれの報告においても、本配合錠との関連を結論付けるための十分な知見が得られていないことから、国内で「使用上の注意」改訂等の対応は行っていない。なお、再審査期間中に総合機構に報告した本配合錠の各有効成分に関する外国措置報告のうち、腎機能障害患者に関連する外国措置報告はなかった。

*：SMQ（MedDRA/J ver.25.1）における「急性腎不全」、「慢性腎臓病」及び「腎血管障害」の広域に該当するすべての基本語を合併症に有する患者と定義した。

（5）肝機能障害患者

再審査期間中に収集した副作用等のうち、肝機能障害患者*であることが特定できた症例に発現したのは、重篤 1 例であった。副作用等は低ナトリウム血症であった。

再審査期間中に総合機構に報告した本配合錠の各有効成分に関する外国措置報告及び研究報告のうち、肝機能障害患者に関連する外国措置報告及び研究報告はなかった。

*：SMQ（MedDRA/J ver.25.1）における「肝障害」の広域に該当するすべての基本語を合併症に有する患者と定義した。

1.4.6 追加のリスク最小化計画の実施結果

該当なし。

1.4.7 その他の安全性に関する事項

（1）過量投与に関する報告

再審査期間中に過量投与*に関する報告を 7 例 7 件収集した。

報告された事象は、偶発的過量投与が 3 例、過量投与が 2 例、処方に基づく過量投与及び不適切な年齢の患者への製品適用が各 1 例であった。

副作用等の発現を伴った症例は 1 例で、副作用等は胃食道逆流性疾患であり、非重篤であった。

*：以下の事象を過量投与と定義した。
PT：過量投与、PT：企図的過量投与、PT：処方に基づく過量投与、PT：新生児毒性、PT：各種物質毒性、PT：回避された子供の偶発的製品曝露、PT：偶発的製品曝露、PT：子供の偶発的製品曝露、PT：偶発的過量投与、PT：偶発的プラセボ使用、PT：誤った医療機器での薬剤投与、PT：不適切な年齢の患者への製品適用、PT：製品適用過誤、PT：規定量以上の投与、PT：誤った投与量の投与、PT：誤用量投与、PT：医療機器による誤用量投与、PT：使い捨て製品の複数回使用、PT：全身毒性、PT：中毒性心筋症（MedDRA/J ver.25.1）

（2）薬物乱用に関する報告

該当する症例の収集はなかった。

*：以下に該当する事象を薬物乱用と定義した。
SMQ：薬物乱用および依存（狭域）（MedDRA/J ver.25.1）

（3）適応外使用に関する報告

再審査期間中に適応外使用*に関する報告を 49 例 50 件収集した。

報告された事象はいずれも適応外使用であり、適応外使用の多くが潰瘍再発抑制を目的として投与した症例、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴のない患者へ投与した症例、逆流性食道炎又は動脈硬化症に投与した症例等であった。

副作用等の発現を伴った症例は 16 例で、主な副作用等は腹部不快感が 3 例、胃潰瘍及び発疹が各 2 例であった。重篤な副作用等は 3 例で、胃潰瘍が 2 例、糖尿病が 1 例であり、転帰死亡例はなかった。

*：以下に該当する事象を適応外使用と定義した。
HLT：適応外使用（MedDRA/J ver.25.1）

（4）有効性欠如に関する報告

再審査期間中に有効性欠如*に関する報告を 3 例 3 件収集した。

報告された事象は、治療用製品効果不十分が 2 例、薬効欠如が 1 例であった。

副作用等の発現を伴った症例は 2 例で、副作用等は脳梗塞及び消化不良が各 1 例であった。重篤な副作用等は脳梗塞の 1 例であり、転帰は不明であった。

*：以下に該当する事象を有効性欠如と定義した。
SMQ：効能／効果の欠如（MedDRA/J ver.25.1）

1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察

（1）「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症に関する考察

再審査期間中に収集した副作用等のうち、再審査期間満了時の電子添文の「使用上の注意」から予測できない副作用等について、3 例以上報告された副作用等の集積状況を踏まえ、「使用上の注意」への追記の必要性を検討した結果、いずれも本配合錠との関連を強く示唆する症例の集積はなく、現時点での対応は不要と考える。

1.5 有効性に関する検討

1.5.1 有効性に関する調査・試験の実施結果

該当なし。

1.5.2 有効性に関する措置

再審査期間中に有効性に起因する製品回収及び出荷停止等の措置は実施しなかった。

（1）外国措置報告の状況

再審査期間中に情報を入手し、総合機構に報告した本配合錠の各有効成分に関する外国措置報告は、別紙様式 13 を参照。

有効性に関する外国措置報告はなかった。

1.5.3 有効性に関する研究報告

再審査期間中に情報を入手し、総合機構に報告した本配合錠の各有効成分に関する研究報告は、別紙様式 14 を参照。

有効性に関する研究報告はなかった。

1.5.4 その他の有効性に関する事項

該当なし。

1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察

該当なし。

1.6 総合評価

1.6.1 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否

「1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察」及び「1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察」の項で述べたように、再審査期間中、本配合錠の安全性プロファイルの変化を示す情報及び有効性に影響を及ぼすと考えられる情報は得られなかった。

以上のことから、用法及び用量、効能又は効果の変更は不要と考える。

1.6.2 承認条件の見直しの要否

承認条件が設定されていないため、該当しない。

1.6.3 注意事項等情報の改訂の要否

「1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察」の項で述べたように、再審査期間中、本配合錠の安全性プロファイルの変化を示す情報は得られなかった。また、再審査期間中、有効性に影響を及ぼすと考えられる情報は入手していない。

以上のことから、電子添文の改訂は不要と考える。

1.6.4 医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否

該当なし。

1.7 引用文献の一覧

1）監訳 髙折修二 他：グッドマン・ギルマン薬理書（第 11 版）、廣川書店. 2007;1889-1890.

2）Federal Register Vol. 63, No.205. 56802-56819.

3）Levy G：Br J Clin Pharmacol. 1980；10（S2）：285S-290S（PMID：7437270）

別紙様式 1

再審査申請品目の概要

承認番号	30200AMX00432000	承認年月日	2020 年 3 月 25 日
薬効分類	873399	再審査期間	タケキャブ錠 10 mg・20 mg の再審査期間の残余期間（2020 年 3 月 25 日～2022 年 12 月 25 日）
販売名	キャブピリン配合錠		
有効成分名	アスピリン、ボノプラザンフマル酸塩		
申請者名	武田薬品工業株式会社		
含量及び剤形	1 錠中にアスピリン 100 mg 及びボノプラザン 10 mg を含有するフィルムコーティング錠		
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 100 mg/10 mg）を経口投与する。		
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		
薬価収載年月日	2020 年 5 月 20 日	発売年月日	2020 年 5 月 22 日
承認事項の一部変更年月日及びその事項	該当せず		
備考	再審査期間としてタケキャブ錠 10 mg・20 mg の再審査期間の残余期間が指定された。医薬品リスク管理計画書の策定及び実施が承認条件になっていない品目である。 作成担当：[redacted] 連絡先：[redacted]		

別紙様式 3

「使用上の注意」の改訂の経緯

<table>
<tr><th>改訂年月</th><th>改訂内容</th><th>改訂理由</th></tr>
<tr><td>2020 年 10 月</td><td>
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
（略）
2.4 出血傾向のある患者［アスピリンにより血小板機能異常が起こることがあるため、出血傾向を助長するおそれがある。］［9.1.2、11.1.4 参照］
2.5 アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者［重篤なアスピリン喘息発作を誘発させることがある。］［9.1.3、11.1.5 参照］
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
（略）
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~~アスピリンは出血を増強させるおそれがある。［2.4、11.1.4 参照］
9.1.3 気管支喘息のある患者
（アスピリン喘息を有する場合を除く）
アスピリン喘息でないことを十分に確認すること。気管支喘息の患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれて~~おり~~いる可能性があり、それらの患者では重篤な喘息発作を誘発させることがある。［2.5、11.1.5 参照］
10. 相互作用
（略）
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td colspan="3">（略）</td></tr>
<tr><td>イブプロフェン
ナプロキセン
ピロキシカム
スルピリン</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td colspan="3">（略）</td></tr>
</table>
11. 副作用
（略）
11.1 重大な副作用
（略）
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~~出血（頻度不明）
脳出血等の頭蓋内出血（初期症状：頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等）、肺出血、消化管出血、鼻出血、眼底出血等があらわれることがある。［2.4、8.2、9.1.2、9.1.4、10.2 参照］
（略）
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~~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
</td><td>____部、取消し線部：
2020 年 10 月 6 日付自主改訂による追記及び削除</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>改訂年月</th><th>改訂内容</th><th>改訂理由</th></tr>
<tr><td></td><td>（続き）
らわれることがある。［2.3、10.2 参照］</td><td></td></tr>
<tr><td>2021 年 2 月</td><td>9.5 妊婦
9.5.1 出産予定日 12 週以内の妊婦
（略）
9.5.2 妊婦（ただし、出産予定日 12 週以内の妊婦は除く）又は妊娠している可能性のある女性
治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。シクロオキシゲナーゼ阻害剤（経口剤、坐剤）を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある。</td><td>____部：
2021 年 2 月 25 日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知による追記</td></tr>
<tr><td>2022 年 2 月</td><td>10. 相互作用
ボノプラザンは主として肝薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝され、一部 CYP2B6、CYP2C19 及び CYP2D6 で代謝される。また、ボノプラザンは弱い CYP3A4 阻害作用を有する。
ボノプラザンの胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を促進又は抑制する可能性がある。
10.1 併用禁忌（併用しないこと）
（略）
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td colspan="3">（略）</td></tr>
<tr><td>CYP3A4 で代謝される薬剤
ミダゾラム等
［16.7.4 参照］</td><td>左記薬剤の作用を増強する可能性がある。</td><td>ボノプラザンの CYP3A4 に対する弱い阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害される。</td></tr>
</table></td><td>____部：
2022 年 2 月 16 日付自主改訂による追記</td></tr>
<tr><td>2022 年 6 月</td><td>11.1 重大な副作用
（略）
11.1.7 消化性潰瘍、小腸・大腸潰瘍（頻度不明）
下血（メレナ）を伴う胃潰瘍・十二指腸潰瘍等の消化性潰瘍があらわれることがある。また、消化管出血、腸管穿孔、狭窄・閉塞を伴う小腸・大腸潰瘍があらわれることがある。［2.3、10.2 参照］</td><td>____部：
2022 年 6 月 14 日付自主改訂による追記</td></tr>
</table>

別紙様式9

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	73	85	20	26	55	59
感染症および寄生虫症	2	2	2	2	0	0
憩室炎	1	1	1	1	0	0
腎盂炎	1	1	1	1	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	1	1	1	0	0
悪性新生物	1	1	1	1	0	0
免疫系障害	1	1	0	0	1	1
過敏症	1	1	0	0	1	1
代謝および栄養障害	5	5	4	4	1	1
低カリウム血症	1	1	1	1	0	0
低ナトリウム血症	2	2	2	2	0	0
アルコール不耐性	1	1	0	0	1	1
糖尿病	1	1	1	1	0	0
精神障害	1	1	0	0	1	1
抑うつ症状	1	1	0	0	1	1
神経系障害	12	13	7	7	6	6
脳梗塞	6	6	6	6	0	0
塞栓性脳梗塞	1	1	1	1	0	0
味覚不全	3	3	0	0	3	3
感覚鈍麻	1	1	0	0	1	1
傾眠	1	1	0	0	1	1
下肢静止不能症候群	1	1	0	0	1	1
眼障害	3	3	0	0	3	3
眼瞼痙攣	1	1	0	0	1	1
霧視	1	1	0	0	1	1
視力低下	1	1	0	0	1	1
耳および迷路障害	1	1	0	0	1	1
耳不快感	1	1	0	0	1	1
心臓障害	3	3	1	1	2	2
心不全	1	1	1	1	0	0
動悸	2	2	0	0	2	2
血管障害	1	1	1	1	0	0
出血性ショック	1	1	1	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	3	0	0	3	3
咳嗽	1	1	0	0	1	1
咽頭紅斑	1	1	0	0	1	1
しゃっくり	1	1	0	0	1	1
胃腸障害	18	19	4	5	14	14
裂孔ヘルニア	1	1	0	0	1	1
胃粘膜紅斑	2	2	0	0	2	2
胃炎	1	1	0	0	1	1
下痢	2	2	2	2	0	0
胃食道逆流性疾患	2	2	0	0	2	2
嚥下障害	1	1	0	0	1	1
おくび	1	1	0	0	1	1
変色便	2	2	0	0	2	2
悪心	1	1	1	1	0	0
嘔吐	1	1	1	1	0	0
短腸症候群	1	1	1	1	0	0
口腔粘膜変色	1	1	0	0	1	1
口内炎	1	1	0	0	1	1
口唇びらん	1	1	0	0	1	1
舌紅斑	1	1	0	0	1	1
皮膚および皮下組織障害	3	3	1	1	2	2
発疹	1	1	1	1	0	0
皮膚障害	1	1	0	0	1	1
脱毛症	1	1	0	0	1	1
筋骨格系および結合組織障害	2	2	0	0	2	2
骨溶解	1	1	0	0	1	1
背部痛	1	1	0	0	1	1
生殖系および乳房障害	1	1	0	0	1	1
重度月経出血	1	1	0	0	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	19	20	0	0	19	20
発熱	2	2	0	0	2	2
無力症	1	1	0	0	1	1
状態悪化	1	1	0	0	1	1
不快感	3	3	0	0	3	3
異常感	6	6	0	0	6	6
疼痛	1	1	0	0	1	1
口渇	1	1	0	0	1	1
体調不良	2	2	0	0	2	2
ポリープ	1	1	0	0	1	1
粘膜萎縮	1	1	0	0	1	1
治療用製品効果増強	1	1	0	0	1	1
臨床検査	4	4	2	2	2	2
血中ガストリン増加	1	1	1	1	0	0
好酸球数増加	1	1	1	1	0	0
フィブリンＤダイマー増加	1	1	0	0	1	1

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常	1	1	0	0	1	1
外科および内科処置	2	2	2	2	0	0
腸切除	1	1	1	1	0	0
入院	1	1	1	1	0	0

MedDRA/J version （25.1）

各副作用等は、以下のとおり集計している。
【SOC［器官別大分類］】
同一症例に同一のSOC［器官別大分類］の副作用等（PT［基本語］）が複数回発現した場合には、PTの異同によらず、以下のように集計している。
・症例数：「重篤」、「非重篤」については、重篤性に従い、それぞれ1例として集計する。「総数」については、1例として集計する。
・件数：「総数」、「重篤」、「非重篤」にそれぞれ重複集計する。
【PT［基本語］】
同一症例に同一の副作用等（PT［基本語］）が複数回発現した場合には、以下のように集計している。
・症例数：「重篤」、「非重篤」については、重篤性に従い、それぞれ1例として集計する。「総数」については、1例として集計する。
・件数：「総数」、「重篤」、「非重篤」にそれぞれ重複集計する。

別紙様式10

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数			
	1年次 2020年3月25日 ～ 2020年12月25日	2年次 2020年12月26日 ～ 2021年12月25日	3年次 2021年12月26日 ～ 2022年12月25日	再審査期間中の合計
感染症および寄生虫症	0	1	1	2
憩室炎	0	1	0	1
腎盂炎	0	0	1	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	0	0	1
悪性新生物	1	0	0	1
血液およびリンパ系障害	0	1	0	1
好中球減少症	0	1	0	1
代謝および栄養障害	0	3	1	4
低カリウム血症	0	1	0	1
低ナトリウム血症	0	1	1	2
糖尿病	0	1	0	1
神経系障害	1	6	0	7
脳梗塞	1	5	0	6
塞栓性脳梗塞	0	1	0	1
心臓障害	0	1	0	1
心不全	0	1	0	1
血管障害	0	1	1	2
出血性ショック	0	1	0	1
出血	0	0	1	1
胃腸障害	2	5	10	17
胃腸出血	0	1	2	3
血便排泄	0	1	0	1
メレナ	0	0	1	1
上部消化管出血	0	0	1	1
腸出血	0	0	1	1
出血性腸炎	1	0	0	1
下痢	0	0	2	2
悪心	0	0	1	1
嘔吐	0	0	1	1
十二指腸潰瘍	0	1	1	2
胃潰瘍	1	2	1	4
出血性大腸潰瘍	0	0	1	1
皮膚および皮下組織障害	1	2	1	4
剥脱性皮膚炎	0	0	1	1
発疹	1	0	0	1
皮下出血	0	2	0	2
臨床検査	0	2	0	2
血中ガストリン増加	0	1	0	1
好酸球数増加	0	1	0	1
出荷数量　キャブピリン配合錠（錠）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

MedDRA/J version（25.1）

同一症例に同一のSOC［器官別大分類］、PT［基本語］が複数回発現した場合には、重複集計していない。

集計期間は、当該症例のPMDAへの初回報告日で判断する（再審査期間中に入手し、期間後に初回報告した症例は最終の期間に含む）。ただし、PMDAへの報告を不要としたものは、初回情報入手日で判断する。

別紙様式 13

外国措置報告の状況

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA 識別番号	種類
マレーシア当局は、pantoprazole の全ての製造販売業者に対し European Medical Agency が顕微鏡的大腸炎を添付文書へ追記するよう推奨したとの情報を入手し、すべてのプロトンポンプインヒビター（以下、PPI）に共通するクラスエフェクトである可能性があることから、医療従事者向けにマレーシアで入手可能な全ての PPI（pantoprazole、omeprazole、lansoprazole、esomeprazole、rabeprazole、dexlansoprazole 及び vonoprazan）に対して Alert Letter を発出した。	マレーシア	Proton pump inhibitors: Risk of microscopic colitis（National Pharmaceutical Regulatory Agency: Ministry of Health Malaysia）https://www.npra.gov.my/index.php/en/component/content/article/419-english/safety-alerts-main/safety-alerts-2020/1527105-proton-pump-inhibitors-risk-of-microscopic-colitis.html?Itemid=1391	AG-20000244-01	安全性
米国食品医薬品局は、妊娠約 20 週以降における非ステロイド性抗炎症薬（以下、NSAIDs）の使用は、胎児に腎機能障害を引き起こす可能性があることから、妊娠 20 週以降の NSAIDs の使用を避けるよう勧告した。	アメリカ合衆国	FDA recommends avoiding use of NSAIDs in pregnancy at 20 weeks or later because they can result in low amniotic fluid (10-15-2020 FDA Drug Safety Communication)https://www.fda.gov/media/142967/download.2020	AG-20000852-01	安全性

別紙様式 14

研究報告の状況

研究報告の概要	研究報告の公表状況	PMDA 識別番号	種類
高齢患者における低用量アスピリンの有効性に対する血圧の影響を検討した結果、高血圧患者においてアスピリン治療は出血性イベント（頭蓋外出血、出血性脳卒中）のリスク上昇と関連していた。	Ando K, et al. Influence of blood pressure on the effects of low-dose asprin in elderly patients with multiple atherosclerotic risks. Journal of Hypertension. 2019;37:1301-1307	AF-20000247-01	安全性
イタリア Trieste 大学の老人病棟のデータ 659 例を用いた後ろ向きコホート研究により、重度の認知障害に苦しむ高齢患者におけるアスピリンによる出血リスクについて解析された。その結果、アスピリン処方を受けて退院した患者では、アスピリン処方を受けなかった患者と比較して、頭蓋内出血及び軟部組織出血の高い発生率に関連が認められた。	Bartoli G, et al. Aspirin and hemorrhagic events among patients suffering from severe cognitive impairment: A retrospective cohort study. (Abstract Number: O-48) (15th International Congress of the European Geriatric Medicine Society, EuGMS 2019. Krakow, Poland.). European Geriatric Medicine. 2019;10 (Suppl 1):S18	AF-20000186-01	安全性
スウェーデンの単一施設における膵管内乳頭粘液性腫瘍（以下、IPMN）の手術を受けた患者を用いた後ろ向きコホート研究で、癌関連死と使用された薬剤［アスピリン、アンジオテンシン変換酵素阻害薬／アンジオテンシン受容体拮抗薬、スタチン］との関連を解析した結果、アスピリン使用者で IPMN 手術後の癌関連死の有意なリスク上昇が示唆された。	Valente R, et al. Aspirin is associated with increased risk of cancer related death after surgery for intrapapillary mucinous tumors of the pancreas: A large single center cohort study (27th United European Gastroenterology Week, UEG. Barcelona, Spain. Abstract Number: P1502). United European Gastroenterology Journal. 2019;7(8 Supplement):794	AF-20000384-01	安全性
2 つの抗血小板療法を比較した無作為非盲検優越性試験 GLOBAL LEADERS の事後解析の結果、急性冠症候群（以下、ACS）の患者で経皮的冠動脈インターベンション（以下、PCI）後 1 ヵ月から 12 ヵ月の間で、チカグレロル単独療法と比較して、チカグレロル及びアスピリン併用療法は重大出血リスクの増加が示唆された。	Tomaniak M, et al. Benefit and Risks of Aspirin in Addition to Ticagrelor in Acute Coronary Syndromes: A Post Hoc Analysis of the Randomized GLOBAL LEADERS Trial. JAMA cardiology. 2019;4(11):1092-1101	AF-20000346-01	安全性

研究報告の概要	研究報告の公表状況	PMDA 識別番号	種類
台湾の National Health Insurance Research Database を用いた特発性脳内出血と診断された患者の後ろ向きコホート研究の結果、アスピリンを含むシクロオキシゲナーゼ（以下、COX）阻害薬による抗血小板療法（以下、APT）を受けた患者では、非 APT 群と比較して有意に院内死亡率が高かった。	Liu ZH, et al. Prior Antiplatelet Therapy, Excluding Phosphodiesterase Inhibitor Is Associated with Poor Outcome in Patients with Spontaneous Intracerebral Haemorrhage. Translational Stroke Research. 2020;11(2):185-194	AF-20000057-01	安全性
AUGUSTUS 試験の事後解析において、ACS を発症又は PCI 施行後で P2Y12 阻害薬を投与されている心房細動患者で、プラセボ群に比較してアスピリン群で重症出血（出血による死亡、頭蓋内出血又は重大出血）リスク上昇が示唆された。	Alexander JH, et al. Risk/Benefit Tradeoff of Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Early and Late After an Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention: Insights From AUGUSTUS. Circulation. 2020;141(20):1618-1627	AF-21000235-01	安全性
Beaumont Health System のデータベースを用いた心房細動又は心房粗動の患者を対象とした後ろ向きコホート研究の結果、Direct oral anticoagulant（以下、DOAC）とアスピリンの併用療法は、DOAC 単独療法と比較した場合、主要心血管イベント及び出血の両者のリスク増加が示唆された。	Said A, et al. Concomitant use of direct oral anticoagulants and aspirin versus direct oral anticoagulants alone in atrial fibrillation and flutter: A retrospective cohort. BMC Cardiovascular Disorders. 2020;20:Article no.263.	AF-20000308-01	安全性
10 件の症例対照研究を対象としたメタアナリシスの結果、3 ヵ月未満の短期間のアスピリンの使用は、動脈瘤性くも膜下出血のリスク上昇と関連が示された。但し、3 ヵ月以上の長期使用では有意な関連は認められなかった。	Qian C, et al. Association Between Aspirin Use and Risk of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Meta-analysis. World Neurosurgery. 2020;138:299-308	AF-20000126-01	安全性
アスピリンによる一次予防に関して、患者登録を 2005 年以降に実施した研究及び 1978 年から 2002 年に実施した研究それぞれのメタ解析を行った結果、アスピリンによる死亡に至った出血性脳卒中、重大出血、頭蓋内出血リスクの有意な増加が示唆された。	Moriarty F, Ebell MH. A comparison of contemporary versus older studies of aspirin for primary prevention. Family practice. 2020;37(3):290-296	AF-21000433-01	安全性
Finnish National Cancer Registry を使用し、腎細胞癌（以下、RCC）の診断を受けた患者を対象として、非ステロイド性抗炎症薬（以下、NSAIDs）の使用と RCC による死亡の関連を調査した結果、RCC 診断前にアスピリンを使用した患者において、RCC による死亡の有意なリスク増加が示唆された。	Veskimae P, et al. NSAID usage is an independent risk factor for renal cell carcinoma death. (EAU20 Virtual Congress and Theme Week, Online. Abstract Number: PT176). European Urology Open Science. 2020;19(Suppl 2):e1952	AF-20000344-01	安全性

研究報告の概要	研究報告の公表状況	PMDA 識別番号	種類
心血管疾患（以下、CVD）の病歴のない患者に対するアスピリンの効果をプラセボと比較した 13 件の臨床試験を対象としてメタ解析を行った結果、アスピリン群で出血性脳卒中及び重大出血の安全性複合エンドポイントでリスク上昇が示唆された。	Masson G, et al. Aspirin in primary prevention. Meta-analysis stratified by baseline cardiovascular risk. [Aspirina en la prevencion primaria. Metaanalisis estratificado por riesgo cardiovascular basal.]. Archivos de Cardiologia de Mexico. 2020;90(3):293-299	AF-20000688-01	安全性
単一施設にて、術後に抗凝固療法を受けた成人患者を対象として後ろ向きコホート研究を行った結果、アスピリン及び抗凝固療法の併用は、抗凝固療法単独と比較して、重大出血のリスク増加が示唆された。また、抗凝固療法開始前からアスピリン使用を継続していた患者では重大出血との関連は示されなかったが、抗凝固療法中にアスピリンを開始した患者では、重大出血との関連が示された。	Rayes HA, et al. Concomitant Aspirin and Anticoagulation Is Associated With Increased Risk for Major Bleeding in Surgical Patients Requiring Postoperative Intensive Care. Critical Care Medicine. 2020;48(7):985-992	AF-21000184-01	安全性
オーストラリア及び米国在住の高齢者を対象とした ASPirin in Reducing Events in the Elderly（以下、ASPREE 試験）の結果、低用量アスピリンと、転移癌、ステージ 4 の癌罹患及び癌による死亡のリスク増加との関連が示唆された。	McNeil JJ, et al. Effect of aspirin on cancer incidence and mortality in older adults (https://academic.oup.com/jnci/advance-article/doi/10.1093/jnci/djaa114/5889955?searchresult=1). Oxford University Press. 2020	AF-20000411-01	安全性
12 件のランダム化比較試験（以下、RCT）を対象としたメタ解析の結果、コントロール群と比較して、アスピリン群ではアテローム性動脈硬化性 CVD の減少と関連がみられたが、重大出血の発現が有意に増加した。	Nudy M, et al. Aspirin for Primary Atherosclerotic Cardiovascular Disease Prevention as Baseline Risk Increases: A Meta-Regression Analysis. American Journal of Medicine. 2020;133(9):1056-1064	AF-20000586-01	安全性
10 件の RCT を対象としたメタ解析の結果、CVD の既往歴のない高齢者において、コントロール群と比較して、アスピリン群では重大出血の有意なリスク上昇との関連が示唆された。	Galli M, et al. Aspirin in primary prevention of cardiovascular disease in the elderly. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2020;6(5):326-327	AF-20000672-01	安全性
長期のアスピリン使用による癌の一次予防効果を明らかにするための 29 件の RCT を対象としたメタ解析の結果、アスピリン非使用と比較して、アスピリン使用では重大出血及び全出血イベントの有意なリスク上昇との関連が示唆された。	Wu Q, et al. Long-term aspirin use for primary cancer prevention: An updated systematic review and subgroup meta-analysis of 29 randomized clinical trials. Journal of Cancer. 2020;11(21):6460-6473	AF-20000673-01	安全性

研究報告の概要	研究報告の公表状況	PMDA 識別番号	種類
アスピリン服用群と非服用群を比較した 14 件の臨床試験を対象として、CVD に対する一次予防としてのアスピリンの有効性と安全性に関してメタ解析を実施した。その結果、アスピリン服用と重大出血リスク、頭蓋内出血リスク及び重大胃腸出血リスク上昇との関連が示唆された。	Zhao B, et al. Pros and Cons of Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A Secondary Study of Trial Sequential Analysis. Frontiers in Pharmacology. 2021;11:592116	AF-21000003-01	安全性
ASPREE 試験において、癌の発生及び死亡について分析した結果、プラセボ群と比較してアスピリン群では、転移癌及び診断時ステージ 4 の癌リスク増加、並びにステージ 3 及び 4 の癌よる死亡リスク増加との関連が示唆された。	Mcneil JJ, et al. Effect of Aspirin on Cancer Incidence and Mortality in Older Adults. Journal of the National Cancer Institute. 2021;113(3):258-265	AF-21000451-01	安全性
韓国で全国的な多施設の前向き観察コホート研究を行った結果、慢性腎臓病（以下、CKD）患者において、低用量アスピリン非使用患者と比較して、使用患者で心血管イベント（以下、CVE）発生が有意に増加した。特に 60kg 未満の低体重患者では CVE リスクの有意な増加が示唆された。	Oh YJ, et al. Low-dose aspirin was associated with an increased risk of cardiovascular events in patients with chronic kidney disease and low bodyweight: results from KNOW-CKD study. Scientific Reports. 2021;11:Article no. 6691	AF-21000682-01	安全性
非盲検、2×2 要因、無作為化比較試験、心房細動及び ACS 又は PCI を受けた患者に対してアピキサバン対ビタミン K 拮抗薬、及びアスピリン対プラセボの安全性を評価した AUGUSTUS 試験において、腎機能に応じた抗血栓療法の有効性及び安全性を評価した結果、アスピリンが投与された患者ではプラセボに対してすべての推算糸球体濾過値カテゴリーで大出血又は臨床的に関連性のある非大出血リスクの有意な増加を示した。	Hijazi Z, et al. Apixaban or Vitamin K Antagonists and Aspirin or Placebo According to Kidney Function in Patients With Atrial Fibrillation After Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention Insights From the AUGUSTUS Trial. Circulation. 2021;143(12):1215-1223	AF-22000391-01	安全性
一次予防を目的とした ASPREE 試験のデータを用い、消化管出血について評価した結果、アスピリン群ではプラセボ群と比較して全体的な重大消化管出血リスクの増加が示唆された。	Mahady SE, et al. Major GI bleeding in older persons using aspirin: incidence and risk factors in the ASPREE randomised controlled trial. Gut. 2021;70(4):717-724	AF-21000048-01	安全性
中国南部の 4 臨床施設において 2015 年 3 月から 2017 年 11 月の期間に登録した虚血性脳卒中患者でのアスピリンの安全性及び有効性を調査した多施設前向きコホート研究の結果、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ（以下、G6PD）欠損症患者は、G6PD 正常患者と比較して、アスピリン服用によって中等度から重度の出血及び全死因死亡の有意なリスク増加が示唆された。	Chen Y, et al. Safety and efficacy of low-dose aspirin in ischemic stroke patients with different G6PD conditions. International Journal of Stroke. 2021;16(4):411-419	AF-21000299-01	安全性

研究報告の概要	研究報告の公表状況	PMDA 識別番号	種類
米国ミシガン州において、DOAC の治療を受けている心房細動又は静脈血栓塞栓症患者のレジストリデータをもとに、アスピリン併用の影響についてコホート研究を実施したところ、DOAC 群と比較して、DOAC+アスピリン群で入院及び出血による入院の有意な増加が示唆された。	Schaefer JK, et al. Adverse Events Associated with the Addition of Aspirin to Direct Oral Anticoagulant Therapy without a Clear Indication. JAMA Internal Medicine. 2021;181(6):817-824	AF-21000485-01	安全性
アスピリン使用と一般的な癌の転帰との関連について調査したコホート研究及び RCT のメタ解析を実施し、アスピリン使用の影響を評価した結果、高頻度のアスピリン使用による肺癌リスクの増加、及び高用量のアスピリン使用による前立腺癌リスクの増加が示唆された。	Wang L, et al. Aspirin Use and Common Cancer Risk: A Meta-Analysis of Cohort Studies and Randomized Controlled Trials. Frontiers in Oncology. 2021;11:Article no. 690219	AF-21000576-01	安全性
2017 年 10 月から 2020 年 7 月の間で、抗甲状腺抗体陽性の女性を対象に、生殖補助医療の過程におけるアスピリンとプレドニゾンの投与の影響について前向き研究を実施した。結果、非投与群と比較して、アスピリン＋プレドニゾン投与群では、新鮮胚移植の卵割率及び着床率が減少し、流産率の増加を認めた。	Xie J, et al. The risk of aspirin and prednisone using in women with antithyroid antibodies undergoing assisted reproductive technology. (37th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE 2021. Virtual. Abst no. P-757). Human Reproduction. 2021;36(SUPPL 1):i481-i482	AF-22000122-01	安全性
13 件のアスピリンとプラセボ／コントロールを比較したランダム化試験を対象としてメタ解析を実施した結果、アスピリン使用と硬膜下血腫の相対リスク増加との関連が示唆された。	Hart RG, et al. Aspirin Use and Risk of Subdural Hematoma: Updated Meta-Analysis of Randomized Trials. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2021;30(8):Article No.105911	AF-21000298-01	安全性
脳卒中の二次予防に対する抗血小板薬を評価した RCT のメタ解析の結果、アスピリンによる頭蓋内出血及び重大出血の有意なリスク増加が示唆された。	Del Giovane C, et al. Antiplatelet drugs for secondary prevention in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and network meta-analysis. BMC Neurology. 2021;21:Article no. 319	AF-21000468-01	安全性
日本の全国的な病院のレセプトデータベースを用いた後ろ向きケースコントロール研究において、ボノプラザンの治療を受けた患者におけるクロストリジウム・ディフィシル感染症発症について検討した結果、ボノプラザン使用とクロストリジウム・ディフィシル感染症の関連が示唆された。	Watanabe K, et al. Potent Acid Suppression With Vonoprazan vs Proton Pump Inhibitors Does Not Have Higher Association With Clostridioides difficile Infection. Am J Gastroenterol. 2021;116(8):1632-1637	AF-21000622-01	安全性

研究報告の概要	研究報告の公表状況	PMDA 識別番号	種類
韓国において Korean National Health Insurance System のデータを使用し、アスピリンと新型コロナウイルス感染症（以下、COVID-19）の転帰の関連について後ろ向き観察コホート研究を行った結果、COVID-19 診断前 2 週間以内のアスピリン使用は、非使用と比較して死亡率の有意な増加が示唆された。また、COVID-19 診断後 2 週間以内のアスピリン使用は、非使用と比較して酸素療法が必要になるリスクが有意に高いことが示唆された。	Kim I, et al. Aspirin Is Related to Worse Clinical Outcomes of COVID-19. Medicina. 2021;57(9):Number 931	AF-21000574-01	安全性
英国の前向きコホート研究である UK Biobank においてアスピリン使用と死亡に至ったくも膜下出血（以下、SAH）の関連について解析した結果、アスピリン使用と SAH、特に病院外で発生した場合に関連が示唆された。	Ewbank F, et al. The association between aspirin and subarachnoid haemorrhage: Analysis of the UK Biobank (Abst No: T3M-3, 2021 Society of British Neurological Surgeons Autumn Meeting. Dundee, United Kingdom). British Journal of Neurosurgery. 2021;35(4):508-509	AF-21000857-01	安全性
Ovid MEDLINE により 2015 年から 2020 年の試験を特定し、CKD 患者のアスピリンによる CVD 一次予防についてメタ解析を行った結果、プラセボ群と比較して、アスピリン群では大出血及び小出血のリスクに有意な増加を認めた。	Pallikadavath S, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Preventive Cardiology. 2021;28(17):1953-1960	AF-22000059-01	安全性
米国の三次医療機関の電子診療記録のデータを用い、低用量アスピリンを使用した女性の出産時の出血リスクについて後ろ向きコホート研究を実施した結果、低用量アスピリンを使用しなかった女性と比較して、使用した女性では分娩後異常出血の有意なリスク増加が示唆された。	White K, et al. Low Dose Aspirin for Preeclampsia Prevention and Postpartum Blood Loss (SMFM 42nd Annual Meeting: The Pregnancy Meeting. Orlando, Florida, United States). American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2022;226(1 Supple):S75-S76	AF-21000826-01	安全性
AUGUSTUS 試験の事後解析として、ベースラインの HAS-BLED スコア及び CHA2DS2-VASc スコアで層別化し抗血栓薬レジメンの安全性と有効性を評価した結果、P2Y12 阻害薬を投与されている ACS を罹患及び／又は PCI を受けた心房細動患者において、ベースラインのリスクに関係なくアスピリンによる有意な出血リスク増加が認められた。	Harskamp RE, et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation After Acute Coronary Syndromes or Percutaneous Intervention. Journal of the American College of Cardiology. 2022;79(5):417-427	AF-22000670-01	安全性

研究報告の概要	研究報告の公表状況	PMDA 識別番号	種類
CVD の一次予防におけるアスピリン投与群対アスピリン非投与又はプラセボ群を比較した無作為化試験のメタ解析を実施し、アスピリンの有効性及び安全性を調査した結果、アスピリン投与による大出血、頭蓋内出血及び消化管出血の増加が認められた。	Calderone D, et al. Efficacy and Safety of Aspirin for Primary Cardiovascular Risk Prevention in Younger and Older Age: An Updated Systematic Review and Meta-analysis of 173,810 Subjects from 21 Randomized Studies. Thrombosis and haemostasis. 2022;122(3):445-455	AF-22000071-01	安全性
2019 年 12 月から 2020 年 10 月までの間で Pearl Diver Supercomputer の MCOVID19 データセットを使用した遡及的レビューを実施し、冠動脈疾患（以下、CAD）及び CKD 既往歴のある患者について、アスピリン長期服用の影響を評価した。結果、アスピリン非服用群と比較して、アスピリン服用群における COVID-19 感染後の入院、挿管、消化管出血に有意なリスク増加を認めた。	Zadeh AV, et al. THE EFFECT OF LONG-TERM USE OF ASPIRIN ON THE OUTCOMES OF COVID-19 INFECTION IN PATIENTS WITH A HISTORY OF CORONARY ARTERY DISEASE AND CHRONIC KIDNEY DISEASE. (ACC 22. Washington, DC,United States.). Journal of the American College of Cardiology. 2022;79(9 Supple):1035	AF-22000084-01	安全性
2019 年 12 月から 2020 年 10 月までの間で Pearl Diver Supercomputer の MCOVID19 データセットを使用した遡及的レビューを実施し、CAD 及び 2 型糖尿病両方の既往歴のある患者について、アスピリン長期服用の影響を評価した。結果、アスピリン非服用群と比較して、アスピリン長期服用群では入院、消化管出血、及び頭蓋内出血に高いリスクを認めた。	Zadeh AV, et al. THE EFFECT OF LONG- TERM USE OF ASPIRIN ON THE OUTCOMES OF COVID-19 INFECTION IN PATIENTS WITH A HISTORY OF CORONARY ARTERY DISEASE AND DIABETES. (ACC 22. Washington, DC, United States.). Journal of the American College of Cardiology. 2022;79(9 Supple):1036	AF-22000083-01	安全性
2018 年 1 月から 2021 年 1 月までのオランダの 15 施設にて、2×3 要因デザインの非盲検多施設共同ランダム化比較試験を実施し、虚血性脳卒中の成人患者に対する脳血管内治療におけるアスピリン及び未分画ヘパリンの安全性及び有効性を調査した結果、アスピリン投与群は、アスピリン非投与群に比べ、症候性頭蓋内出血において有意なリスク上昇を認めた。	van der Steen W, et al. Safety and efficacy of aspirin, unfractionated heparin, both, or neither during endovascular stroke treatment (MR CLEAN-MED): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. The Lancet. 2022;399(10329):1059-1069	AF-22000111-01	安全性

研究報告の概要	研究報告の公表状況	PMDA 識別番号	種類
頭部外傷で抗血小板薬及び抗凝固薬服用患者における遅延性外傷性頭蓋内出血（以下、DH）の発生を調査した結果、抗凝固薬／抗血小板薬とアスピリンの併用患者での DH 発生リスクは、抗凝固薬／抗血小板薬単独服用患者と比較して、有意に高かった。	Chang W, et al. Increased relative risk of delayed hemorrhage in patients taking anticoagulant/antiplatelet medications with concurrent aspirin therapy: implications for clinical practice based on 3-year retrospective analysis in a large health system. Emergency radiology. 2022;29(2):353-358	AF-22000058-01	安全性
2008 年から 2018 年に食道癌切除術を受けた患者に対して単一施設の後ろ向きコホート研究として、診断前のアスピリンの長期服用群及び非服用群の生存率を調査した結果、アスピリン服用群では有意に短い生存期間が認められた。	Jiang J, et al. Effect of taking aspirin before diagnosis on the prognosis of esophageal squamous cell carcinoma and analysis of prognostic factors. Journal of International Medical Research. 2022;50(4):DOI: 10.1177/03000605221089799	AF-22000239-01	安全性
CVD の一次予防として低用量アスピリンの投与とプラセボ又は非介入を比較したランダム化臨床試験を対象とした系統的レビュー及びメタ解析を実施した結果、低用量アスピリンを投与された患者は、全体での大出血及び部位別出血が有意に増加した。	Guirguis- Blake JM, et al. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2022;327 (16):1585-1597	AF-22000342-01	安全性
1985 年から 2015 年の 30 年間に収集した単産の妊娠データ 151,141 件を用いて、市販鎮痛剤（非処方）の胎内曝露と新生児の有害事象を調査するため後ろ向きコホート研究を実施した。その結果、妊娠中のアスピリンを含む市販鎮痛剤の使用は早産（37 週未満）、死産、新生児死亡、出生時体重、標準化出生時体重スコア、新生児病棟への入院、分娩 1 分及び 5 分後の APGAR スコア、神経管欠損、及び男児では尿道下裂といった新生児の周産期健康障害のリスク増加と関連が認められた。	Zafeiri A, et al. Maternal over-the-counter analgesics use during pregnancy and adverse perinatal outcomes: cohort study of 151 141 singleton pregnancies. BMJ Open. 2022;12(5):Article no. e048092	AF-22000307-01	安全性
2019 年 1 月から 2021 年 12 月に日本赤十字社和歌山医療センターで治療された大腸憩室出血患者 218 例を用いた後ろ向き研究の結果、止血困難因子としてバイアスピリンとの関連が認められた。	岩上　裕吉　他. 大腸憩室出血における止血困難例についての検討（第 108 回日本消化器内視鏡学会近畿支部例会、2022.6.11）. 第 108 回日本消化器内視鏡学会近畿支部例会プログラム・抄録集. 2022; 57	AF-22000541-01	安全性

研究報告の概要	研究報告の公表状況	PMDA 識別番号	種類
男女別にアスピリンによる心血管イベントの一次予防を評価した 11 件の無作為化対照試験を対象としてメタアナリシスを実施した結果、アスピリン群ではプラセボ群と比較して、男女ともに大出血リスクの有意な増加が認められた。	Gdovinova Z, et al. Aspirin for Primary Stroke Prevention; Evidence for a Differential Effect in Men and Women. Frontiers in Neurology. 2022;13:Article 856239	AF-22000529-01	安全性
九州大学病院又は松山赤十字病院にて上部消化管内視鏡検査を用いて消化性潰瘍と診断された 1,935 例を対象に、抗血栓薬、NSAIDs の使用率について出血性潰瘍群と非出血性潰瘍群で比較し多変量解析の結果、アスピリンは独立した出血のリスク因子として挙げられ、特にアスピリンと非選択的 COX2 阻害薬の併用は出血リスクを増加させた。	川崎　啓祐　他. 出血性消化性潰瘍に対する薬剤の影響度（第 119 回日本消化器病学会九州支部例会／第 113 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会　2022.6.24-25）. 第 119 回日本消化器病学会九州支部例会／第 113 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集. 2022; 89(S3-09)	AF-22000606-01	安全性
ACS を罹患及び／又は PCI を受けた心房細動患者を対象として、アスピリン対プラセボの有効性及び安全性を評価した AUGUSTUS 試験について、脳卒中、一過性脳虚血発作（以下、TIA）又は血栓塞栓症（以下、TE）の既往の有無別に事後解析を行った結果、アスピリンは脳卒中/TIA/TE の既往のない患者において、大出血又は臨床的に重要な非大出血の増加と関連が認められた。	Bahit MC, et al. Apixaban or Warfarin and Aspirin or Placebo After Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Atrial Fibrillation and Prior Stroke: A Post Hoc Analysis From the AUGUSTUS Trial. JAMA Cardiology. 2022;7(7):682-689	AF-22000618-01	安全性
シドニー南西部の施設における妊娠前糖尿病の女性患者 494 人のデータを用いた後ろ向きコホート研究の結果、妊娠 16 週より前に子癇前症の予防のためにアスピリンを処方されていた患者では、処方されていなかった患者よりも早産率が高かった。	Jeyaruban A, et al. Influence of aspirin on obstetric outcomes in women with pre-gestational diabetes: A South Western Sydney cohort study. (Joint ADIPS (Australasian Diabetes in Pregnancy Society) and SOMANZ (Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand) Annual Scientific Meeting 23-24 July 2021. Virtual. Abstract Number: 99). Obstetric Med. 2022;15(Suppl 1):35	AF-22000680-01	安全性
米国の大規模な統合型医療提供システムにおいて、2020 年 3 月から 2021 年 3 月の間に COVID-19 検査が陽性となったプライマリケア患者について、二変量解析、多変量解析ともにアスピリンを服用していた患者で入院のリスクが有意に高かった。	Morrison FJ, et al. COVID-19 outcomes in patients taking cardioprotective medications. PloS one. 2022;17(10):e0275787	AF-22000671-01	安全性

研究報告の概要	研究報告の公表状況	PMDA 識別番号	種類
COVID-19 感染前に低用量アスピリン治療を受けていた高齢 COVID-19 患者の転帰を低用量アスピリン非治療高齢 COVID-19 患者と比較する目的で、医療機関の匿名化データベースを用いた後ろ向き観察研究を行った。低用量アスピリン治療 COVID-19 患者群は、低用量アスピリン非治療 COVID-19 患者群と比較して入院時の D ダイマー値が高値にも関わらず、肺血栓塞栓症発生頻度は増加しなかった。一方で、入院 30 日未満での全死亡率は有意に高かった。	Zekri-Nechar K, et al. Analysis of Prior Aspirin Treatment on in-Hospital Outcome of Geriatric COVID-19 Infected Patients. Medicina 2022;58(11):1649	AF-22000824-01	安全性