**2022年2月改訂（第5版）
*2021年2月改訂

貯法：室温保存
有効期間：3年

アスピリン/ボノプラザンフマル酸塩配合剤
アスピリン/ボノプラザンフマル酸塩配合錠

キャブピリン®配合錠
CABPIRIN® Combination Tablets

日本標準商品分類番号
873399

規制区分：処方箋医薬品注)
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	30200AMX00432
販売開始	2020年5月

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［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］
2.6 出産予定日12週以内の妊婦［9.5.1参照］

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	キャブピリン配合錠
有効成分	1錠中 アスピリンとして100mg及び ボノプラザンとして10mg（ボノプラザンフマル酸塩13.36mg）
添加剤	トウモロコシデンプン、結晶セルロース、カルメロース、ポリソルベート80、モノステアリン酸グリセリン、無水クエン酸、D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ヒプロメロース、酸化チタン、カルナウバロウ、メタクリル酸コポリマーLD、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液、クエン酸トリエチル、フマル酸

3.2 製剤の性状

販売名		キャブピリン配合錠
色調・剤形		白色のフィルムコーティング錠
識別コード		△ 375
形状	上面	△ 375
	下面	○
	側面	▭
直径（mm）		約8.0
厚さ（mm）		約3.9
質量（mg）		約207

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

6. 用法及び用量
通常、成人には1日1回1錠（アスピリン/ボノプラザンとして100mg/10mg）を経口投与する。

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤の長期投与にあたっては、定期的に内視鏡検査を実施するなど観察を十分行うこと。
8.2 脳梗塞患者への投与にあたっては、他の血小板凝集を抑制する薬剤等との相互作用に注意するとともに、高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。［10.2、11.1.4参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 血液の異常又はその既往歴のある患者
アスピリンは血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。［11.1.1参照］
9.1.2 出血傾向の素因のある患者
アスピリン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］
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（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。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、ボノプラザンの最大臨床用量（40mg/日）における曝露量（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）

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。
**CYP3A4で代謝される薬剤 ミダゾラム等 ［16.7.3参照］	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。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 スルピリン	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 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］

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があらわれることがある。また、消化管出血、腸管穿孔を伴う小腸・大腸潰瘍があらわれることがある。［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、ボノプラザンの臨床用量（20mg/日）における曝露量（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

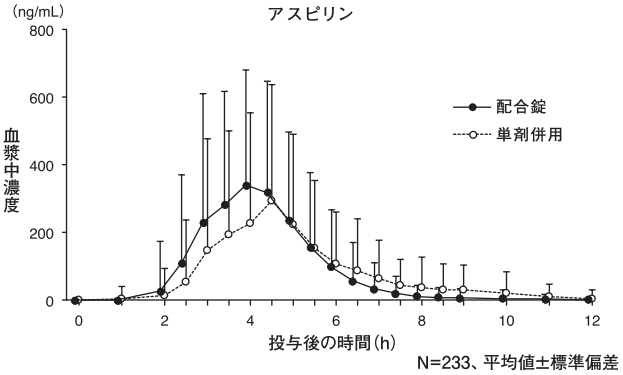
(1) アスピリン

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、ただし、T_{max}は中央値（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

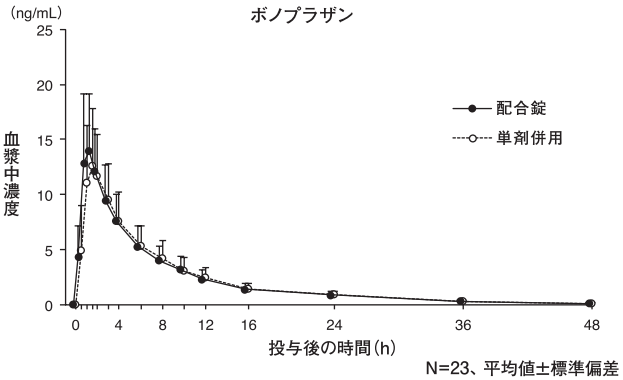
(2) ボノプラザン

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、ただし、T_{max}は中央値（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[注]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[注]、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]。

＊＊16.7.3 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2mgを単回経口投与し、2～10日目にボノプラザンとして20mg[注]を1日2回反復経口投与した試験の結果、ミダゾラムの$AUC_{(0\text{-}inf)}$及びC_{max}は、単独投与時と比較してボノプラザンとの併用時にいずれも1.9倍増加する[12]。［10.2参照］

注）本剤は、アスピリン/ボノプラザンとして100mg/10mgの配合剤である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 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

(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[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（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%］[注1] p<0.0001[注2]	

（　）は再発例数/評価例数
注1）投与群間差、［　］は両側95%信頼区間
注2）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。

(2) 国内第Ⅲ相試験（単盲検長期投与試験）

上記（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[14]。

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%］[注]	

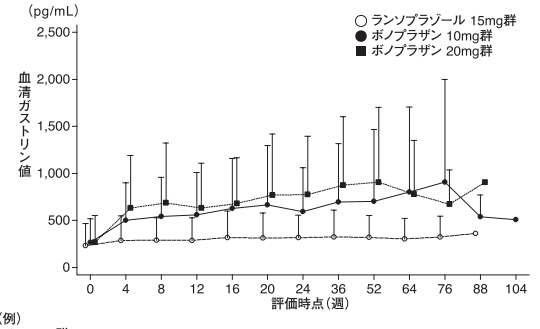
（　）は再発例数/評価例数
注）投与群間差、［　］は両側95%信頼区間

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[注]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）[14~17]。



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[注)]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[18)]。

注）本剤は、アスピリン/ボノプラザンとして100mg/10mgの配合剤である。

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[19)]。

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[20)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 アスピリン

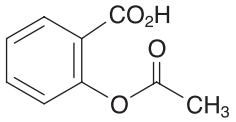
一般名：アスピリン（Aspirin）〔JAN〕

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

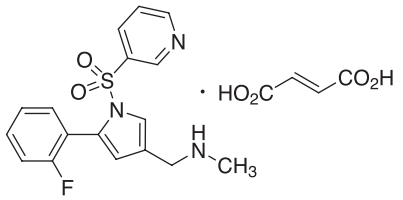
一般名：ボノプラザンフマル酸塩（Vonoprazan Fumarate）〔JAN〕

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（2020年3月25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（タケキャブ錠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（タケキャブ錠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（タケキャブ錠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（タケキャブ錠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（タケキャブ錠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（タケキャブ錠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（タケキャブ錠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（タケキャブ錠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⑬（タケキャブ錠2014年12月26日承認：CTD 2.7.6.11）

**12）ボノプラザンの薬物動態試験成績⑭（社内資料）

13）ボノプラザンの臨床試験成績⑥（タケキャブ錠2014年12月26日承認：CTD 2.7.6.20）

14）ボノプラザンの臨床試験成績⑦（タケキャブ錠2014年12月26日承認：CTD 2.7.6.23）

15）ボノプラザンの臨床試験成績①（タケキャブ錠2014年12月26日承認：CTD 2.7.6.17）

16）ボノプラザンの臨床試験成績②（タケキャブ錠2014年12月26日承認：CTD 2.7.6.18）

17）ボノプラザンの臨床試験成績⑨（タケキャブ錠2014年12月26日承認：CTD 2.7.6.24）

18）ボノプラザンの臨床試験成績④（タケキャブ錠2014年12月26日承認：CTD 2.7.6.22）

19）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.

20）ボノプラザンの薬理試験成績（タケキャブ錠2014年12月26日承認：CTD 2.6.2.6）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号

フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9：00 ～ 17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

大塚製薬株式会社 医薬情報センター

〒108-8242　東京都港区港南2-16-4

品川グランドセントラルタワー

電話 0120-189-840

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

26.2 提携

大塚製薬株式会社

〒101-8535 東京都千代田区神田司町 2-9