日本標準商品分類番号 872329

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

カリウムイオン競合型アシッドブロッカー
－ プロトンポンプインヒビター －
ボノプラザンフマル酸塩錠

タケキャブ® 錠10mg
タケキャブ® 錠20mg

Takecab® Tablets 10mg & 20mg

タケキャブ® OD錠10mg
タケキャブ® OD錠20mg

Takecab® OD Tablets 10mg & 20mg

剤形	タケキャブ錠10mg・20mg　フィルムコーティング錠 タケキャブOD錠10mg・20mg　素錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中ボノプラザンとして10mg（ボノプラザンフマル酸塩13.36mg）又は20mg（ボノプラザンフマル酸塩26.72mg）含有
一般名	和名：ボノプラザンフマル酸塩（JAN） 洋名：Vonoprazan Fumarate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	錠10mg・20mg　　OD錠10mg・20mg 製造販売承認年月日：2014年12月26日　　2022年3月15日 薬価基準収載年月日：2015年2月24日　　2023年5月24日 販売開始年月日：2015年2月26日　　2023年7月6日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元　武田薬品工業株式会社 提携　　大塚製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社　くすり相談室 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） くすり相談チャットボット「DI-bot」 https://www.takedamed.com/contact/（二次元コード） 医療関係者向けホームページ https://www.takedamed.com/ 大塚製薬株式会社　医薬情報センター TEL　0120-189-840 医薬関係者向けホームページ https://www.otsuka.co.jp/for-healthcare-professionals/

本IFは2026年7月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

本剤は一部、国内承認外の用法及び用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、一部、国内承認外の用法及び用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

（2020年4月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目
1. 開発の経緯 …… 1
2. 製品の治療学的特性 …… 1
3. 製品の製剤学的特性 …… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 …… 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項
   (1)承認条件 …… 3
   (2)流通・使用上の制限事項 …… 3
6. RMPの概要 …… 3

Ⅱ．名称に関する項目
1. 販売名
   (1)和名 …… 4
   (2)洋名 …… 4
   (3)名称の由来 …… 4
2. 一般名
   (1)和名(命名法) …… 4
   (2)洋名(命名法) …… 4
   (3)ステム(stem) …… 4
3. 構造式又は示性式 …… 4
4. 分子式及び分子量 …… 4
5. 化学名(命名法)又は本質 …… 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …… 4

Ⅲ．有効成分に関する項目
1. 物理化学的性質
   (1)外観・性状 …… 5
   (2)溶解性 …… 5
   (3)吸湿性 …… 5
   (4)融点(分解点)、沸点、凝固点 …… 5
   (5)酸塩基解離定数 …… 5
   (6)分配係数 …… 5
   (7)その他の主な示性値 …… 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 …… 6

Ⅳ．製剤に関する項目
1. 剤形
   (1)剤形の区別 …… 7
   (2)製剤の外観及び性状 …… 7
   (3)識別コード …… 7
   (4)製剤の物性 …… 7
   (5)その他 …… 7
2. 製剤の組成
   (1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤 …… 8
   (2)電解質等の濃度 …… 8
   (3)熱量 …… 8

3. 添付溶解液の組成及び容量 …… 8
4. 力価 …… 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 …… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 …… 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 …… 13
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 14
9. 溶出性 …… 14
10. 容器・包装
(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 …… 14
(2)包装 …… 14
(3)予備容量 …… 14
(4)容器の材質 …… 14
11. 別途提供される資材類 …… 14
12. その他 …… 14

Ⅴ. 治療に関する項目
1. 効能又は効果 …… 15
2. 効能又は効果に関連する注意 …… 15
3. 用法及び用量
(1)用法及び用量の解説 …… 16
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠 …… 17
4. 用法及び用量に関連する注意 …… 20
5. 臨床成績
(1)臨床データパッケージ …… 21
(2)臨床薬理試験 …… 24
(3)用量反応探索試験 …… 26
(4)検証的試験 …… 27
(5)患者・病態別試験 …… 62
(6)治療的使用 …… 63
(7)その他 …… 69

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 70
2. 薬理作用
(1)作用部位・作用機序 …… 70
(2)薬効を裏付ける試験成績 …… 72
(3)作用発現時間・持続時間 …… 79

Ⅶ. 薬物動態に関する項目
1. 血中濃度の推移
(1)治療上有効な血中濃度 …… 80
(2)臨床試験で確認された血中濃度 …… 80
(3)中毒域 …… 83
(4)食事・併用薬の影響 …… 84
2. 薬物速度論的パラメータ
(1)解析方法 …… 87
(2)吸収速度定数 …… 87
(3)消失速度定数 …… 87
(4)クリアランス …… 87

(5)分布容積 …… 87
(6)その他 …… 87
3. 母集団(ポピュレーション)解析
(1)解析方法 …… 88
(2)パラメータ変動要因 …… 88
4. 吸収 …… 88
5. 分布
(1)血液－脳関門通過性 …… 89
(2)血液－胎盤関門通過性 …… 89
(3)乳汁への移行性 …… 90
(4)髄液への移行性 …… 90
(5)その他の組織への移行性 …… 90
(6)血漿蛋白結合率 …… 92
6. 代謝
(1)代謝部位及び代謝経路 …… 92
(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率 …… 93
(3)初回通過効果の有無及びその割合 …… 93
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 …… 93
7. 排泄 …… 93
8. トランスポーターに関する情報 …… 94
9. 透析等による除去率 …… 94
10. 特定の背景を有する患者 …… 95
11. その他 …… 96

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由 …… 97
2. 禁忌内容とその理由 …… 97
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 …… 97
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 …… 97
5. 重要な基本的注意とその理由 …… 97
6. 特定の背景を有する患者に関する注意
(1)合併症・既往歴等のある患者 …… 98
(2)腎機能障害患者 …… 98
(3)肝機能障害患者 …… 98
(4)生殖能を有する者 …… 98
(5)妊婦 …… 99
(6)授乳婦 …… 99
(7)小児等 …… 99
(8)高齢者 …… 100
7. 相互作用
(1)併用禁忌とその理由 …… 100
(2)併用注意とその理由 …… 101
8. 副作用
(1)重大な副作用と初期症状 …… 102
(2)その他の副作用 …… 103
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 109
10. 過量投与 …… 109
11. 適用上の注意 …… 109

12. その他の注意
(1)臨床使用に基づく情報 …… 110
(2)非臨床試験に基づく情報 …… 111

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験
(1)薬効薬理試験 …… 112
(2)安全性薬理試験 …… 112
(3)その他の薬理試験 …… 112
2. 毒性試験
(1)単回投与毒性試験 …… 112
(2)反復投与毒性試験 …… 113
(3)遺伝毒性試験 …… 114
(4)がん原性試験 …… 114
(5)生殖発生毒性試験 …… 114
(6)局所刺激性試験 …… 114
(7)その他の特殊毒性 …… 114

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 …… 115
2. 有効期間 …… 115
3. 包装状態での貯法 …… 115
4. 取扱い上の注意 …… 115
5. 患者向け資材 …… 115
6. 同一成分・同効薬 …… 115
7. 国際誕生年月日 …… 115
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 …… 115
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 …… 115
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 …… 116
11. 再審査期間 …… 116
12. 投薬期間制限に関する情報 …… 116
13. 各種コード …… 116
14. 保険給付上の注意 …… 116

Ⅺ. 文献

1. 引用文献 …… 117
2. その他の参考文献 …… 117

Ⅻ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 …… 118
2. 海外における臨床支援情報 …… 118

ⅩⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 …… 119
(1)粉砕 …… 119
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 …… 120
2. その他の関連資料 …… 121

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ボノプラザンフマル酸塩(タケキャブ錠；以下、本剤)は武田薬品工業株式会社が創製したカリウムイオン競合型アシッドブロッカー（Potassium-Competitive Acid Blocker：P-CAB)とも呼ばれるカテゴリーのプロトンポンプ阻害薬(以下、PPI)である。

既存のPPIは酸の存在下で活性体に変換されてプロトンポンプのSH基に非可逆的に結合し、酵素活性を阻害するのに対し、本剤は酸による活性化を必要とせず、カリウムイオンと競合的な様式で可逆的に酵素活性を阻害すると考えられている。また塩基性の性質をもつこと、酸性環境下でも安定であることにより、胃壁細胞の分泌細管に高濃度に集積、長時間残存でき、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ている。

本剤の酸関連疾患を対象とした臨床試験において、臨床的に十分な有効性等が確認され、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制及び胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、免疫性血小板減少症、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の効能又は効果にて2014年2月に製造販売承認申請を行い、2014年12月に製造販売承認を取得した。

また、タケキャブOD錠10mg、20mgは、服薬アドヒアランスの改善を目指した口腔内崩壊錠であり、タケキャブ錠と同一の効能又は効果、用法及び用量にて2021年3月に製造販売承認申請を行い、2022年3月に製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1)酸による活性化を必要とせず、胃の壁細胞に集積し、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。　(「Ⅵ.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)

(2)健康成人にタケキャブ錠を1日1回7日間投与した時、投与7日目の24時間の胃内pH4 HTR※は、タケキャブ錠10mg：63.33%、タケキャブ錠20mg：83.37%であった。

(「Ⅵ.2.(3)作用発現時間・接続時間」の項参照)

※pH4以上に保つ時間の割合(pH HTR：pH holding time ratio)

(3)逆流性食道炎の治癒と維持療法について検討した国内第Ⅲ相臨床試験(CCT-002・CCT-003試験)において、ランソプラゾールに対する非劣性が検証された。

(「V.5.(4)1)有効性検証試験③及び④」の項参照)

逆流性食道炎に対する投与8週後までの内視鏡的治癒率は、タケキャブ錠20mg：99.0%、ランソプラゾール30mg：95.5%であった(CCT-002試験・検証項目)。

逆流性食道炎の維持療法において投与24週後の内視鏡的再発率は、タケキャブ錠10mg：5.1%、20mg：2.0%、ランソプラゾール15mg：16.8%であった(CCT-003試験・検証項目)。

CCT-003試験は承認審査時評価資料のため、20mg/日群を含むすべての症例の有効性・安全性成績を掲載している。

注意：本剤の用法及び用量(抜粋)

〈逆流性食道炎〉

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

(4)ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助について検討した国内第Ⅲ相臨床試験(CCT-401試験)において、ボノプラザン3剤併用療法群のランソプラゾール3剤併用療法群に対する非劣性が検証された。

(「**V.5.(4)1)有効性検証試験**⑦」の項参照)

アモキシシリン水和物、クラリスロマイシンとの3剤併用療法の除菌率(一次除菌)は、タケキャブ錠20mg:92.6%、ランソプラゾール30mg:75.9%であった(検証項目)。
なお、一次除菌不成功例に二次除菌を目的としてタケキャブ錠20mg、アモキシシリン水和物、メトロニダゾールを投与した3剤併用療法の除菌率は98.0%であった。

(5)低用量アスピリン又は非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制を検討した国内第Ⅲ相臨床試験(CCT-302・CCT-301試験)において、ランソプラゾールに対する非劣性が検証された。

(「**V.5.(4)1)有効性検証試験**⑤」及び「**V.5.(4)2)安全性試験**②及び③」の項参照)

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有し、低用量アスピリン又は非ステロイド性抗炎症薬の長期投与を必要とする患者において、タケキャブ錠10mg及びランソプラゾール15mg投与24週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率は、低用量アスピリン投与時:0.5%及び2.8%、非ステロイド性抗炎症薬投与時:3.3%及び5.5%であった(検証項目)。
本試験には承認外である高用量(20mg/日)群が含まれるため、有効性成績からは削除している。一方、本試験は承認審査時評価資料のため、安全性成績では高用量群を含む情報を掲載している。

注意:本剤の用法及び用量(抜粋)

〈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〉
通常、成人にはボノプラザンとして1回10mgを1日1回経口投与する。

〈非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉
通常、成人にはボノプラザンとして1回10mg を1日1回経口投与する。

(6)胃潰瘍、十二指腸潰瘍において、有効性が示された。

(「**V.5.(4)1)有効性検証試験**①及び②」の項参照)

胃潰瘍に対する投与8週後までのタケキャブ錠20mgの内視鏡的治癒率は93.5%であった(検証項目)。
十二指腸潰瘍に対する投与6週後までの内視鏡的治癒率は「最大の解析対象集団」を対象としたとき(検証項目)、タケキャブ錠20mg及びランソプラゾール30mgでそれぞれ95.5%及び98.3%でこのときは対照群に対する非劣性が検証されなかった(p=0.0654、Farrington and Manning)が、「治験実施計画書に適合した対象集団」を対象としたとき、投与6週後までのタケキャブ錠20mgの治癒率は97.1% であり、対照群に対する非劣性が示された(p=0.0171、Farrington and Manning、名目上のp値)。

(7)重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、肝機能障害、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、低マグネシウム血症があらわれることがある。また、ヘリコバクター・ピロリの除菌に用いるアモキシシリン水和物、クラリスロマイシンでは、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。

(「**Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状**」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

(1)タケキャブOD錠は水なしでも服用可能な口腔内崩壊錠である。 (「**Ⅰ.1.開発の経緯**」の項参照)

(2)タケキャブ錠とタケキャブOD錠との生物学的同等性が認められた。

(「**Ⅶ.1.(2)4)生物学的同等性試験**」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無(「Ⅰ.6.RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知 使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について(平成27年2月23日付、保医発0223第2号・一部改正 令和5年5月23日付、保医発0523第2号)(「**X.14.保険給付上の注意**」の項参照)	有

(2026年7月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

安全性検討事項のうち本剤の「重要な特定されたリスク」について収集した情報を検討した結果、リスクに関するプロファイルに変化はなく、さらなる追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の計画は不要と考えられた。また「重要な潜在的リスク」についても本剤投与による、発現のリスクを示す新たなエビデンスの集積はなく、さらなる追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の計画は不要と考えられた。

■再審査申請時の医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要(令和4年3月提出)

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	**【重要な潜在的リスク】**	**【重要な不足情報】**
・ショック、アナフィラキシー ・汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少 ・肝機能障害 ・中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens Johnson症候群)及び多形紅斑	・骨折 ・クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染 ・血清ガストリン値の上昇による神経内分泌腫瘍 ・肺炎	なし
有効性に関する検討事項		
・長期投与における有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 なし
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化計画 なし

医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等は適切に実施されたものと判断した。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

タケキャブ® 錠10mg
タケキャブ® 錠20mg

タケキャブ® OD錠10mg
タケキャブ® OD錠20mg

(2) 洋名

Takecab® Tablets 10mg
Takecab® Tablets 20mg

Takecab® OD Tablets 10mg
Takecab® OD Tablets 20mg

(3) 名称の由来

タケダのP-CAB（Potassium-Competitive Acid Blocker：ピーキャブ）

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ボノプラザンフマル酸塩(JAN)

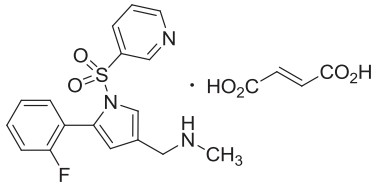
(2) 洋名（命名法）

Vonoprazan Fumarate（JAN）

(3) ステム（stem）

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{17}H_{16}FN_3O_2S \cdot C_4H_4O_4$
分子量：461.46

5. 化学名(命名法)又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：TAK-438

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色～ほとんど白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

本品は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。

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

(3) 吸湿性

なし(25℃／93% RHで7日間保存)

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

(4) 融点（分解点)、沸点、凝固点

融点：194.8℃

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 4.6及び9.3

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

(6) 分配係数

■1-オクタノールと各種pH水系溶液との分配係数(25℃)

pH	分配係数P(logCo/Cw)[注1)]
3.0	－1.6
5.0	－0.78
7.0	－0.0059
9.0	1.9
11.0	2.5

注1) Co/Cw＝1-オクタノール相中のボノプラザンフマル酸塩濃度／水相中のボノプラザンフマル酸塩濃度

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

(7) その他の主な示性値

結晶多形：これまで開発形以外の結晶形は認められていない。

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60％ RH	―	ポリエチレン袋(密閉)	36 ヵ月	変化なし
光安定性試験	25℃	成り行き	D65光源 (2,500lx)	シャーレ(ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った)	120万lx･h	類縁物質の増加が認められた。

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1)紫外可視吸光度測定法

(2)赤外吸収スペクトル測定法

(3)液体クロマトグラフィー

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

定量法

液体クロマトグラフィー

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

タケキャブ錠10mg：フィルムコーティング錠
タケキャブ錠20mg：両面割線入りのフィルムコーティング錠

タケキャブOD錠10mg：素錠
タケキャブOD錠20mg：両面割線入りの素錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		タケキャブ錠10mg			タケキャブ錠20mg		
色調・剤形		微黄色のフィルムコーティング			微赤色の両面割線入りの フィルムコーティング錠		
形状		上面	下面	側面	上面	下面	側面
	旧						
	新						
長径(mm)		8.2			11.2		
短径(mm)		4.7			6.2		
厚さ(mm)		約3.4			約3.9		
質量(mg)		約115			約229		

販売名	タケキャブOD錠10mg			タケキャブOD錠20mg		
色調・剤形	白色～ほとんど白色の素錠			白色～ほとんど白色の両面割線入りの素錠		
形状	上面	下面	側面	上面	下面	側面
直径(mm)	約8.1			約10.1		
厚さ(mm)	約3.5			約4.5		
質量(mg)	約220			約440		

(3) 識別コード

タケキャブ錠10mg　旧形状：△B217、新形状：該当しない(製剤表示：タケキャブ10)
タケキャブ錠20mg　旧形状：△B218、新形状：該当しない(製剤表示：タケキャブ20)

タケキャブOD錠10mg　該当しない(製剤表示：タケキャブOD10)
タケキャブOD錠20mg　該当しない(製剤表示：タケキャブOD20)

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	タケキャブ錠10mg	タケキャブ錠20mg
有効成分	1錠中 ボノプラザンフマル酸塩13.36mg （ボノプラザンとして10mg）	1錠中 ボノプラザンフマル酸塩26.72mg （ボノプラザンとして20mg）
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄	D-マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、三二酸化鉄

販売名	タケキャブOD錠10mg	タケキャブOD錠20mg
有効成分	1錠中 ボノプラザンフマル酸塩13.36mg （ボノプラザンとして10mg）	1錠中 ボノプラザンフマル酸塩26.72mg （ボノプラザンとして20mg）
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、乳糖水和物、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ヒプロメロース、無水クエン酸、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、酸化チタン、軽質無水ケイ酸、コハク酸、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマー、フマル酸ステアリルナトリウム、アセスルファムカリウム、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、トリアセチン、フマル酸一ナトリウム、香料	

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

タケキャブ錠10mg及び20mgの安定性はいずれも以下のとおりであった。

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60％ RH	―	PTP＋紙箱 ポリエチレン瓶	36 ヵ月	規格内
光安定性試験	25℃	成り行き	D65光源 (2,500lx)	包装なし：シャーレ	120万lx･h	規格内

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

タケキャブOD錠10mg及び20mgの安定性はいずれも以下のとおりであった。

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60% RH	—	PTP包装	36ヵ月	規格内
				瓶包装		
加速試験	40℃	75% RH	—	PTP包装	6ヵ月	規格内
				瓶包装		
光安定性試験	25℃	60% RH	D65光源 (2,500lx)	包装なし	120万lx·h	規格内

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

■錠剤分割時の安定性

タケキャブ錠

タケキャブ錠20mgを分割後、25℃ /75% RH、白色蛍光灯の条件下で観察した結果、100日後まで、外観、含量、溶出性などについて特に問題となる変化は認められなかった。

保存条件：25℃ /75% RH、白色蛍光灯(500lx × 24h = 12000lx・h/日)(プラスチックプレート)

タケキャブ錠20mg(Lot No.Z658Q01)

測定項目	イニシャル	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	100日
外観(色調・形状)	(半錠フィルム部分)微赤色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	(分割面)白色	変化なし	淡黄色	淡黄色	淡黄色
類縁物質(総量)(%)	0.55	0.51	0.57	0.59	0.66
含量(%) [( )内は残存率]	100.4 (100.0)	99.0 (98.6)	99.9 (99.5)	99.5 (99.1)	99.4 (99.0)
溶出性	適合	適合	適合	適合	適合

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

タケキャブOD錠

該当資料なし

■無包装状態の安定性

タケキャブ錠

タケキャブ錠10mg及び20mgを25℃ /75% RH、暗所(ガラス瓶、開放)、あるいは40℃ /75% RH、暗所(褐色ガラス瓶、開栓)の条件下で保存した場合、いずれも6ヵ月後まで、外観、含量、溶出性などについて特に問題となる変化は認められなかった。

保存条件：25℃ /75% RH、暗所（ガラス瓶、開放）

タケキャブ錠10mg（Lot No.Z658P01）

測定項目	イニシャル	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外観（色調・形状）	微黄色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（総量）（%）	0.50	0.57	0.51	0.59
含量（%） ［（　）内は残存率］	99.8 （100.0）	100.8 （101.0）	100.4 （100.6）	99.9 （100.1）
乾燥減量（%）	0.9	2.5	2.5	2.4
硬度（N）	132	95	89	98
溶出性	適合	適合	適合	適合

タケキャブ錠20mg（Lot No.Z658Q01）

測定項目	イニシャル	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外観（色調・形状）	微赤色の両面割線入りの フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（総量）（%）	0.50	0.58	0.51	0.58
含量（%） ［（　）内は残存率］	99.8 （100.0）	100.3 （100.5）	100.1 （100.3）	100.1 （100.3）
乾燥減量（%）	0.7	2.5	2.4	2.4
硬度（N）	154	108	105	113
溶出性	適合	適合	適合	適合

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

保存条件：40℃ /75% RH、暗所（褐色ガラス瓶、開栓）

タケキャブ錠10mg（Lot No.003）

測定項目	イニシャル	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外観（色調・形状）	微黄色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（総量）（%）	0.2	0.2	0.3	0.3
含量（%） ［（　）内は残存率］	100.3 （100.0）	101.4 （101.1）	100.7 （100.4）	100.8 （100.5）
乾燥減量（%）	0.9	2.7	2.9	2.8
硬度（N）	133	85	88	93
溶出性	適合	適合	適合	適合

タケキャブ錠20mg（Lot No.003）

測定項目	イニシャル	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外観（色調・形状）	微赤色の両面割線入りの フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（総量）（%）	0.2	0.2	0.2	0.2
含量（%） ［（　）内は残存率］	99.7 （100.0）	99.9 （100.2）	99.7 （100.0）	99.6 （99.9）
乾燥減量（%）	1.0	2.7	2.8	2.8
硬度（N）	148	96	103	104
溶出性	適合	適合	適合	適合

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

タケキャブOD錠

タケキャブOD錠10mg及び20mgを25℃ /60% RH、25℃ /75% RH、あるいは40℃ /75% RH（いずれもガラス瓶、開栓）の条件下で保存した場合の安定性について、6ヵ月の結果を表に示す。

いずれの保存条件下においても1ヵ月後には吸湿のため硬度が低下し、速い崩壊性を示した。同条件下において1ヵ月以後6ヵ月までの間、全ての項目の試験結果にほとんど変化はなく、高湿度下での保存による錠剤の吸湿が1ヵ月以内に平衡に達したと考えられた。いずれも外観及び含量、類縁物質（総量）、溶出性については6ヵ月後まで特に問題となる変化は認められなかった。

保存条件：25℃ /60% RH、暗所（ガラス瓶、開栓）

タケキャブOD錠10mg（Lot No.Z143101C）

測定項目	イニシャル	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外観	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
含量（%）	99.4	99.8	99.7	100.4
類縁物質（総量）（%）	0.3	0.3	0.3	0.3
崩壊性（秒）	17	9	8	9
溶出性	速やかに溶出	イニシャルから変化なし	イニシャルから変化なし	イニシャルから変化なし
硬度（N）	67	30	30	32

タケキャブOD錠20mg（Lot No.Z143201C）

測定項目	イニシャル	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外観	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
含量（%）	99.4	99.7	99.7	99.3
類縁物質（総量）（%）	0.3	0.3	0.3	0.3
崩壊性（秒）	24	13	12	11
溶出性	速やかに溶出	イニシャルから変化なし	イニシャルから変化なし	イニシャルから変化なし
硬度（N）	119	54	55	56

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

保存条件：25℃ /75% RH（褐色ガラス瓶、開栓）

タケキャブOD錠10mg（Lot No.Z143101C）

測定項目	イニシャル	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外観	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
含量(%)	99.4	99.9	99.1	99.8
類縁物質(総量)(%)	0.3	0.3	0.3	0.3
崩壊性(秒)	17	8	8	5
溶出性	速やかに溶出	イニシャルから変化なし	イニシャルから変化なし	イニシャルから変化なし
硬度(N)	67	17	算出不可能*	12

＊ 10錠の測定結果の中に装置の測定範囲の下限である10N未満が含まれていた。

タケキャブOD錠20mg（Lot No.Z143201C）

測定項目	イニシャル	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外観	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
含量(%)	99.4	99.1	98.1	98.8
類縁物質(総量)(%)	0.3	0.3	0.3	0.3
崩壊性(秒)	24	11	10	10
溶出性	速やかに溶出	イニシャルから変化なし	イニシャルから変化なし	イニシャルから変化なし
硬度(N)	119	23	17	18

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

保存条件：40℃ /75% RH（褐色ガラス瓶、開栓）

タケキャブOD錠10mg（Lot No.Z143101C）

測定項目	イニシャル	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外観	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
含量(%)	99.4	100.2	99.3	99.3
類縁物質(総量)(%)	0.3	0.3	0.3	0.4
崩壊性(秒)	17	8	8	5
溶出性	速やかに溶出	イニシャルから変化なし	イニシャルから変化なし	イニシャルから変化なし
硬度(N)	67	算出不可能*	算出不可能*	算出不可能*

＊ 10錠の測定結果の中に装置の測定範囲の下限である10N未満が含まれていた。

タケキャブOD錠20mg（Lot No.Z143201C）

測定項目	イニシャル	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外観	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
含量(%)	99.4	98.9	98.9	98.2
類縁物質(総量)(%)	0.3	0.3	0.3	0.4
崩壊性(秒)	24	8	10	10
溶出性	速やかに溶出	イニシャルから変化なし	イニシャルから変化なし	イニシャルから変化なし
硬度(N)	119	13	13	14

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

■PTPシート及び瓶包装の室内散乱光（白色蛍光灯）下の安定性

タケキャブOD錠10mg及び20mgをPTPシート及び瓶包装の室内散乱光（白色蛍光灯）の条件下で観察した結果、いずれの包装形態においても100日後変化なく安定であった。PTPシートで保存した錠剤は、湿度の影響によると考えられるごくわずかな硬度の低下が認められた。

保存条件：25℃ /75% RH、室内散乱光（白色蛍光灯、500lx）
包装形態：PTPシート（アルミ袋から出した状態）、瓶包装

タケキャブOD錠10mg　PTPシート（Lot No.Z143101A）

測定項目	イニシャル	100日（遮光）	100日（室内散乱光）
外観	白色の素錠	変化なし	変化なし
含量（%）	99.8	100.4	99.9
類縁物質（総量）（%）	0.3	0.3	0.3
硬度（N）	66	60	58

タケキャブOD錠20mg　PTPシート（Lot No.Z143201A）

測定項目	イニシャル	100日（遮光）	100日（室内散乱光）
外観	白色の素錠	変化なし	変化なし
含量（%）	100.1	100.0	100.4
類縁物質（総量）（%）	0.3	0.3	0.3
硬度（N）	122	113	111

タケキャブOD錠10mg　瓶包装（Lot No.Z143101B）

測定項目	イニシャル	100日（遮光）	100日（室内散乱光）
外観	白色の素錠	変化なし	変化なし
含量（%）	100.2	99.8	99.9
類縁物質（総量）（%）	0.3	0.3	0.3
硬度（N）	64	64	66

タケキャブOD錠20mg　瓶包装（Lot No.Z143201B）

測定項目	イニシャル	100日（遮光）	100日（室内散乱光）
外観	白色の素錠	変化なし	変化なし
含量（%）	100.2	100.7	100.0
類縁物質（総量）（%）	0.3	0.3	0.3
硬度（N）	119	119	125

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

9. 溶出性

溶出試験法・パドル法

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

タケキャブ錠10mg

PTP:100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

瓶:500錠バラ

タケキャブ錠20mg

PTP:100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

瓶:500錠バラ

タケキャブOD錠10mg

PTP:100錠(10錠×10、乾燥剤入り)

瓶:200錠(バラ、乾燥剤入り)

タケキャブOD錠20mg

PTP:100錠(10錠×10、乾燥剤入り)

瓶:200錠(バラ、乾燥剤入り)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

タケキャブ錠

PTP包装:PTPシート、紙箱

瓶包装:ポリエチレン瓶、ポリプロピレンキャップ、紙箱

タケキャブOD錠

PTP包装:PTPシート、乾燥剤、アルミラミネート袋、紙箱

瓶包装:ポリエチレン瓶、ポリプロピレンキャップ、乾燥剤、紙箱

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、免疫性血小板減少症、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉

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

〈非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉

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

〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉

5.3 進行期胃MALTリンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。

5.4 免疫性血小板減少症に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。

5.5 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。

5.6 ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる際には、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認すること。

＜解説＞

〈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〉

5.1 慢性疾患（虚血性心疾患、虚血性脳血管障害等）による血栓・塞栓形成抑制のために低用量アスピリンの長期投与を必要とする胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する患者を対象とした臨床試験により有効性及び安全性が確認されている。

そのため、本効能で使用する際には、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有していることを確認すること。

〈非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉

5.2 慢性疾患（関節リウマチ、変形性関節症等）による疼痛管理のために非ステロイド性抗炎症薬の長期投与を必要とする胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する患者を対象とした臨床試験により有効性及び安全性が確認されている。

そのため、本効能で使用する際には、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有していることを確認すること。

〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉

5.3 ヘリコバクター・ピロリ除菌療法の適応となる胃MALTリンパ腫は限局期（Lugano国際会議分類のstage Ⅰ若しくは$Ⅱ_1$）の症例である。進行期症例におけるヘリコバクター・ピロリ除菌療法の有効性は確立されていない。

5.4 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「血液凝固異常症に関する調査研究班」による「成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド2012年版」では、ヘリコバクター・ピロリ陽性の、血小板数が1万/μL以上の成人特発性血小板減少性紫斑病患者(急性型、慢性型を問わない)がヘリコバクター・ピロリ除菌療法の適応症例である。

5.5 胃癌の発症抑制に対する有効性が確立しているのは、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃であることから記載している。なお、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が行われた症例は限定されており、長期的な予後については不明である。ヘリコバクター・ピロリ除菌治療後も内視鏡検査等による定期的な観察を行うこと。

5.6 ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる際には、他疾患との鑑別のため、ヘリコバクター・ピロリの感染診断及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈胃潰瘍、十二指腸潰瘍〉

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

〈逆流性食道炎〉

通常、成人にはボノプラザンとして1回20mgを1日1回経口投与する。なお、通常4週間までの投与とし、効果不十分の場合は8週間まで投与することができる。

さらに、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回10mgを1日1回経口投与するが、効果不十分の場合は、1回20mgを1日1回経口投与することができる。

〈低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉

通常、成人にはボノプラザンとして1回10mgを1日1回経口投与する。

〈非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉

通常、成人にはボノプラザンとして1回10mgを1日1回経口投与する。

〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉

通常、成人にはボノプラザンとして1回20mg、アモキシシリン水和物として1回750mg（力価)及びクラリスロマイシンとして1回200mg（力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはボノプラザンとして1回20mg、アモキシシリン水和物として1回750mg（力価)及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1) 用法

①投与回数

＜胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制＞

健康成人男子を対象とした国内第Ⅰ相　反復投与試験(CPH-002)において、ボノプラザンとして10mg、15mg、20mg、30mg、40mgを朝食絶食下で1日1回7日間反復投与したとき、ボノプラザン10mg以上の投与量で酸分泌抑制効果が24時間にわたって示された。

低用量アスピリン潰瘍の再発抑制、非ステロイド性抗炎症薬潰瘍の再発抑制に必要な胃酸分泌抑制の程度は明らかになっていないものの、消化性潰瘍(胃潰瘍又は十二指腸潰瘍)及び胃逆流症の治癒成績には一般的にそれぞれpH3 HTR※及びpH4 HTRが影響するといわれることから、pH3 HTR及びpH4 HTRについて検討したところ、ボノプラザン10mg群、15mg群、20mg群、30mg群及び40mg群で、投与7日目の24時間のpH3 HTRの平均値はそれぞれ73.01％、76.03％、87.16％、96.34％及び100.00％であり、pH4 HTRの平均値はそれぞれ63.33％、68.51％、83.37％、95.17％及び99.99％であった。

また、胃潰瘍患者、十二指腸潰瘍患者、逆流性食道炎患者、低用量アスピリン長期投与を必要とする胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有する患者並びに非ステロイド性抗炎症薬長期投与を必要とする胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有する患者を対象とした、それぞれの国内第Ⅲ相　検証試験では、いずれも本剤10mg又は20mgの1日1回投与による有効性及び安全性が確認されている。

以上の結果から、本剤の用法を「1日1回投与」と設定した。

※pH3以上に保つ時間の割合(pH HTR：pH holding time ratio)

注意：本剤の用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

＜ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助＞

ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助における本剤の投与目的は、胃内pHを上昇させて中性領域に近づけることである。ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助には、一般的にpH5 HTRが影響するといわれている。

健康成人男子を対象とした国内第Ⅰ相　反復投与試験(CPH-002)において、ボノプラザンとして10mg、15mg、20mg、30mg及び40mgを朝食絶食下で1日1回7日間反復投与したときの投与7日目の24時間のpH5 HTRについて検討したところ、平均値はボノプラザン10mg群、15mg群、20mg群、30mg群及び40mg群で、それぞれ52.63％、60.18％、73.24％、91.97％及び98.58％であり、十分な酸分泌抑制効果がみられたものの、ボノプラザン20mgの投与7日目の平均胃内pHの推移では、pH5を下回る時間帯が夜から朝にかけて一部みられた。そのため、ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助における本剤の投与回数は1日2回が適切であると考えられた。

また、ヘリコバクター・ピロリ一次除菌及び二次除菌に対する、既存のPPIによる3剤併用療法における用法は1日2回投与である。抗菌薬の投与が1日2回であることから、服薬コンプライアンス遵守のために、本剤についても1日2回投与と設定することが妥当と考えられた。

また、ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍瘢痕又は十二指腸潰瘍瘢痕患者を対象としてランソプラゾール／アモキシシリン／クラリスロマイシン3剤併用療法1日2回投与と比較した国内第Ⅲ相試験(CCT-401試験)では、ボノプラザン／アモキシシリン／クラリスロマイシン3剤併用療法1日2回投与による有効性及び安全性が確認されている。さらに、一次除菌後観察期終了時の除菌判定により一次除菌不成功と判断された被験者を対象としてボノプラザン／アモキシシリン／メトロニダゾール3剤併用療法1日2回投与による有効性及び安全性も確認されている。

以上の成績より、ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助における用法を一次除菌療法及び二次除菌療法ともに「1日2回投与」とした。

注意：本剤の用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

②食事の影響

日本人健康成人男子を対象とした国内第Ⅲ相　食事の影響検討試験（CPH-007試験）において、ボノプラザン20mgを朝食絶食下及び朝食後に単回投与したとき、ボノプラザンの薬物動態に及ぼす食事の影響はほとんどみられなかった。

また、日本人健康成人男子を対象とした国内第Ⅰ相　単回投与試験おいてボノプラザン10mg又は40mgを絶食下及び食後に単回投与したとき、ボノプラザンの$AUC_{0\text{-}48}$及びCmaxは絶食下投与と比較して食後投与でやや増加する傾向がみられたものの、その程度は小さかった。（食後投与／絶食下投与比の点推定値：1.076 ～ 1.318）

以上の成績より、食事は本剤の薬物動態に大きな影響は及ぼさないと判断し、本剤は絶食下投与又は食後投与のいずれでも可能と考えた。

注意：本剤の用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

③投与期間

＜胃潰瘍＞

国内第Ⅲ相　胃潰瘍　二重盲検比較試験（CCT-101試験）の主要評価項目である「胃潰瘍の内視鏡所見での投与8週後までの治癒率」について、ボノプラザン20mg群のランソプラゾール30mg群に対する非劣性が検証された。また、ボノプラザン20mgの8週間投与による安全性に特段の問題はみられなかった。

以上の成績から、本剤の投与期間はランソプラゾールの胃潰瘍の治療に対して承認されている投与期間と同一の「通常8週間までの投与」とした。

＜十二指腸潰瘍＞

国内第Ⅲ相　十二指腸潰瘍　二重盲検比較試験（CCT-102試験）の主要評価項目である「十二指腸潰瘍の内視鏡所見での投与6週後までの治癒率」について、「最大の解析対象集団」を対象とした場合には、ボノプラザン20mg群のランソプラゾール30mg群に対する非劣性が検証されなかったものの、「治験実施計画書に適合した対象集団」及び「最大の解析対象集団のうち、治験薬の投与終了状態が完了の被検者」を対象とした場合では、ボノプラザン20mg群のランソプラゾール30mg群に対する非劣性が検証されたことから、両投与群で潰瘍治療効果に臨床的な差はないと考えられた。

また、ボノプラザン20mg群の6週間投与による安全性に特段の問題はみられなかった。

以上の成績から、本剤の投与期間は、ランソプラゾールの十二指腸潰瘍の治療に対して承認されている投与期間と同一の「通常6週間までの投与」とした。

＜逆流性食道炎（治療）＞

国内第Ⅲ相　逆流性食道炎　二重盲検比較試験（CCT-002試験）において、ボノプラザン20mg群の投与4週後までの治癒率とランソプラゾール30mg群の投与8週後までの治癒率との差の点推定値（両側95％信頼区間）は1.1％（-2.702 ～ 4.918％）であり、両側95％信頼区間の下側限界（-2.702％）が主要評価項目の主解析で用いた非劣性の許容限界値（-10％）を上回ったことから、非劣性が確認された。本剤4週間の投与により、ランソプラゾールで承認された8週間投与に劣らない有効性が示されたことから、本剤の投与期間は「通常4週間までの投与」とした。

また、国内第Ⅱ相　逆流性食道炎　用量設定試験（CCT-001試験）及びCCT-002試験において、4週投与時に未治癒でも8週間投与により治癒に至る患者がみられ、ボノプラザン20mgの8週間投与による安全性に特段の問題はみられなかったことから、「効果不十分の場合は8週間まで投与することができる」こととした。

＜ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助＞

国内第Ⅲ相　ヘリコバクター・ピロリ除菌　二重盲検比較試験（CCT-401試験）の主要評価項目である「一次除菌投与終了4週後のヘリコバクター・ピロリ一次除菌率」について、ボノプラザン／アモキシシリン／クラリスロマイシン3剤併用療法のランソプラゾール／アモキシシリン／クラリスロマイシン3剤併用療法に対する非劣性が検証された。

さらに、一次除菌後観察期終了時の除菌判定により一次除菌不成功と判断された被検者を対象として、ボノプラザン／アモキシシリン／メトロニダゾール3剤併用療法1日2回投与による有効性も確認された。

また、ボノプラザン／アモキシシリン／クラリスロマイシン3剤併用療法の7日間投与及びボノプラザン／アモキシシリン／メトロニダゾール3剤併用療法の7日間投与による安全性に特段の問題はみられなかった。

以上の成績から、本剤の投与期間は、一次除菌療法及び二次除菌療法ともランソプラゾールのヘリコバクター・ピロリ除菌の補助に対して承認されている投与期間と同一の「7日間」とした。

2）用量

＜胃潰瘍、十二指腸潰瘍＞

国内第Ⅲ相　胃潰瘍　二重盲検比較試験（CCT-101試験）及び国内第Ⅲ相　十二指腸潰瘍　二重盲検比較試験（CCT-102試験）で得られた有効性及び安全性の成績より、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍における本剤の臨床用量は、1日投与量としてボノプラザン20mgが適切であると考えた。

＜逆流性食道炎（治療）＞

国内第Ⅱ相　逆流性食道炎　用量設定試験（CCT-001試験）及び国内第Ⅲ相　逆流性食道炎　二重盲検比較試験（CCT-002試験）で得られた有効性及び安全性の成績より、逆流性食道炎の治療に対する本剤の臨床用量は、1日投与量としてボノプラザン20mgが適切であると考えた。

＜逆流性食道炎（維持療法）＞

国内第Ⅲ相　逆流性食道炎　維持療法二重盲検比較試験（CCT-003試験）及びCCT-001試験で得られた有効性及び安全性の成績より、逆流性食道炎の維持療法における本剤の臨床用量は、1日投与量としてボノプラザン10mg又は20mgが適切であると考えた。

なお、ボノプラザン20mgの投与が推奨される患者としては、ロサンゼルス分類でグレードC/Dの患者、ヘリコバクター・ピロリ存在診断における陰性患者、CYP2C19遺伝子型検査における代謝能が高い患者、食道裂孔ヘルニアが有の患者、BMIが25.0kg/m^2以上の患者、65歳未満の患者又は男性の患者が考えられた。そのため、ボノプラザン20mg投与のベネフィットが安全性への懸念が上回る場合には、維持療法においてボノプラザン20mgの投与が可能となるよう用法及び用量を設定した。

＜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＞

国内第Ⅲ相　低用量アスピリン潰瘍　再発抑制二重盲検比較試験（CCT-302試験）及び国内第Ⅲ相低用量アスピリン潰瘍　再発抑制長期継続投与試験（OCT-302試験）で得られた有効性及び安全性の成績より、ボノプラザン10mg群及び20mg群は有効性及び安全性のいずれについても同程度であり、低用量アスピリン潰瘍の再発抑制における本剤の臨床用量は、1日投与量としてボノプラザン10mgが適切であると考えた。

注意：本剤の用法及び用量（抜粋）

〈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〉

通常、成人にはボノプラザンとして1回10mgを1日1回経口投与する。

＜非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制＞

国内第Ⅲ相　非ステロイド性抗炎症薬潰瘍　再発抑制二重盲検比較試験（CCT-301試験）及び国内第Ⅲ相　非ステロイド性抗炎症薬潰瘍　再発抑制長期継続投与試験（OCT-301試験）で得られた有効性及び安全性の成績より、ボノプラザン10mg群及び20mg群は有効性及び安全性のいずれについても同程度であり、非ステロイド性抗炎症薬潰瘍の再発抑制における本剤の臨床用量は、1日投与量としてボノプラザン10mgが適切であると考えた。

注意：本剤の用法及び用量（抜粋）

〈非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉

通常、成人にはボノプラザンとして1回10mgを1日1回経口投与する。

＜ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助＞

国内第Ⅲ相　ヘリコバクター・ピロリ除菌　二重盲検試験（CCT-401試験）で得られた有効性及び安全性の成績より、ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助における本剤の臨床用量は、1回投与量としてボノプラザン20mgが適切であると考えた。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈タケキャブ錠10mg、20mg承認時〉

地域	相	試験の種類	対象	用法及び用量 (投与期間)	試験デザイン	評価参考
国内	I	単回投与試験(CPH-001) (試験①)	健康成人男子 (用量漸増：84例 食事の影響：24例)	＜用量漸増＞ ボノプラザン1,5,10,20,40,80,120mg(1日) ＜食事の影響＞ ボノプラザン 10,40mg (1日×2回)	二重盲検、無作為割付、2×2クロスオーバー（食事の影響のみ）	◎
国内	I	反復投与試験(CPH-002) (試験②)	健康成人男子(60例)	ボノプラザン 10,15,20,30,40mg(7日)	二重盲検、無作為割付	◎
国内	Ⅱ	LDA又はNSAIDとの薬物間相互作用試験 (CPH-003) (試験③)	健康成人男子(64例)	ボノプラザン 40mg LDA 100mg ロキソプロフェンナトリウム 60,180mg ジクロフェナクナトリウム 25,75mg メロキシカム10mg (単独単回＋6日)	非盲検	◎
国内	Ⅲ	食事の影響試験(最終製剤) (CPH-007) (試験④)	健康成人男子(12例)	ボノプラザン 20mg (1日×2回)	非盲検、無作為割付、2×2クロスオーバー	◎
英	I	単回投与マスバランス試験(103) (試験⑤)	健康成人男子(6例)	[^{14}C] ボノプラザン15mg (1日)	非盲検	○
仏	I	Thorough QT/QTc試験(111) (試験⑥)	健康成人男女(64例)	ボノプラザン 40,120mg モキシフロキサシン 400mg (1日×4回)	二重盲検、無作為割付、4×4クロスオーバー	◎
独・ハンガリー	I	肝障害PK試験(112) (試験⑦)	肝機能正常者(12例) 軽度肝機能障害患者(8例) 中等度肝機能障害患者(8例) 高度肝機能障害患者(6例)	ボノプラザン 20mg (1日)	非盲検	◎
独	I	腎障害PK試験(113) (試験⑧)	腎機能正常者(13例) 軽度腎機能障害患者(8例) 中等度腎機能障害患者(8例) 高度腎機能障害患者(8例) 末期腎不全患者(8例)	ボノプラザン 20mg (1日、末期腎不全患者は1日×2回)	非盲検	◎
仏	I	クラリスロマイシンとの薬物間相互作用試験(110) (試験⑨)	健康成人男子(16例)	ボノプラザン 40mg (1及び8日目、1日1回) クラリスロマイシン500mg (3～9日目、1日2回)	非盲検	○
国内	Ⅲ	胃潰瘍 二重盲検比較試験 (CCT-101) (試験⑩)	胃潰瘍患者(482例)	ボノプラザン 20mg ランソプラゾール 30mg (2,4又は8週間)	二重盲検、無作為割付、群間比較	◎

注意：本剤の用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

地域	相	試験の種類	対象	用法及び用量 (投与期間)	試験デザイン	評価参考
国内	Ⅲ	十二指腸潰瘍　二重盲検比較試験(CCT-102) (試験⑪)	十二指腸潰瘍患者 (368例)	ボノプラザン 20mg ランソプラゾール 30mg (2,4又は6週間)	二重盲検、無作為割付、群間比較	◎
国内	Ⅱ	逆流性食道炎 用量設定試験(CCT-001) (試験⑫)	逆流性食道炎患者 (731例)	ボノプラザン5,10,20,40mg ランソプラゾール 30mg (8週)	二重盲検、層別無作為割付、群間比較	◎
国内	Ⅲ	逆流性食道炎 二重盲検比較試験 (CCT-002) (試験⑬)	逆流性食道炎患者 (409例)	＜治療期＞ ボノプラザン 20mg ランソプラゾール 30mg (2,4又は8週) ＜追加投与期＞ ボノプラザン 40mg (4又は8週)	二重盲検、層別無作為割付、群間比較	◎
国内	Ⅲ	逆流性食道炎 長期投与試験(OCT-001) (試験⑭)	試験⑬を完了した被験者(305例)	ボノプラザン 10,20mg (52週)	単盲検、層別無作為割付、群間比較	◎
国内	Ⅲ	逆流性食道炎維持療法 二重盲検比較試験 (CCT-003) (試験⑮)	逆流性食道炎患者で治療期中に治癒が確認された被験者 (維持期：607例)	治療期： ボノプラザン 20mg (2,4又は8週) 維持期： ボノプラザン 10mg,20mg ランソプラゾール 15mg (24週)	治療期：非盲検 維持期：二重盲検、層別無作為割付、群間比較	◎
国内	Ⅲ	LDA潰瘍再発抑制 二重盲検比較試験 (CCT-302) (試験⑯)	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(621例)	ボノプラザン 10,20mg ランソプラゾール 15mg (24週)	二重盲検、無作為割付、群間比較	◎
国内	Ⅲ	LDA潰瘍再発抑制 長期継続投与試験 (OCT-302) (試験⑰)	潰瘍再発がなく試験⑯を終了した被験者 (439例)	ボノプラザン 10,20mg ランソプラゾール 15mg (28 ～ 80週)	単盲検、群間比較	◎
国内	Ⅲ	LDA潰瘍再発抑制 長期投与試験(OCT-304) (試験⑱)	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(27例)	ボノプラザン 20mg (24週)	非盲検	◎
国内	Ⅲ	NSAID潰瘍再発抑制 二重盲検比較試験 (CCT-301) (試験⑲)	NSAID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(640例)	ボノプラザン 10,20mg ランソプラゾール 15mg (24週)	二重盲検、無作為割付、群間比較	◎
国内	Ⅲ	NSAID潰瘍再発抑制 長期継続投与試験 (OCT-301) (試験⑳)	潰瘍再発がなく試験⑲を終了した被験者 (406例)	ボノプラザン 10,20mg ランソプラゾール15mg (28 ～ 80週)	単盲検、群間比較	◎
国内	Ⅲ	NSAID潰瘍再発抑制 長期投与試験(OCT-303) (試験㉑)	NSAID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(30例)	ボノプラザン20mg (24週)	非盲検	◎

LDA: Low Dose Aspirin(低用量アスピリン)
NSAID:Non Steroidal Anti Inflammatory Drug(非ステロイド性抗炎症薬)

注意：本剤の用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

地域	相	試験の種類	対象	用法及び用量 (投与期間)	試験デザイン	評価参考
国内	Ⅲ	*H.pylori*除菌3剤療法における薬物間相互作用試験(CPH-401) (試験㉒)	*H.pylori*陰性の健康成人男子(24例)	＜コホート1＞ ボノプラザン20mg＋アモキシシリン水和物750mg(力価)＋クラリスロマイシン400mg(力価) 3剤併用投与＋単独投与 ＜コホート2＞ ボノプラザン20mg＋アモキシシリン水和物750mg(力価)＋メトロニダゾール250mg 3剤併用投与＋単独投与 (1日2回、7日間)	非盲検、無作為割付、4×4クロスオーバー	◎
国内	Ⅲ	*H.pylori*除菌 二重盲検比較試験 (CCT-401) (試験㉓)	*H.pylori*陽性の胃潰瘍瘢痕又は十二指腸潰瘍瘢痕患者 (一次除菌期：650例 二次除菌期：50例)	＜一次除菌＞ ボノプラザン20mg又はランソプラゾール30mg＋アモキシシリン水和物750mg(力価)＋クラリスロマイシン200mg又は400mg(力価) ＜二次除菌＞ ボノプラザン20mg＋アモキシシリン水和物750mg(力価)＋メトロニダゾール250mg (1日2回、7日間)	二重盲検、無作為割付、群間比較	◎

◎：評価資料、○：参考資料

(タケキャブ錠承認時資料：2014年12月)

〈タケキャブOD錠10mg、20mg承認時〉

地域	相	試験の種類	対象	用法及び用量 (投与期間)	試験デザイン	評価参考
国内	Ⅰ	生物学的同等性試験 (TAK-438ODT-1001)	日本人健康成人男性 (試験1：24例 試験2：24例)	＜試験1＞ 朝食絶食下(10時間以上の絶食)に、タケキャブOD錠20mg×1錠を水なし、又はタケキャブ錠20mg×1錠を水150mLとともに投与 (単回経口投与) ＜試験2＞ 朝食絶食下(10時間以上の絶食)に、タケキャブOD錠20mg×1錠、又はタケキャブ錠20mg×1錠を水150mLとともに投与 (単回経口投与)	非盲検 クロスオーバー	◎

◎：評価資料

(タケキャブOD錠承認時資料：2022年3月)

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

①単回投与試験(CPH-001)(試験①)

健康成人男子(84例)を対象に、ボノプラザンとして1mg、5mg、10mg、20mg、40mg、80mg、120mg又はプラセボを朝食絶食下で単回投与した結果、副作用はみられなかった。また、血液凝固検査を含む臨床検査値に臨床的に意味のある変化はみられず、バイタルサイン、体重を含む身体所見、及び心電図所見にも異常はみられなかった。

(タケキャブ錠承認時資料:2014年12月)

注意:本剤の用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

②反復投与試験(CPH-002)(試験②)[1)]

健康成人男子(60例)を対象に、ボノプラザンとして10mg、15mg、20mg、30mg、40mg又はプラセボを朝食絶食下で1日1回7日間反復投与した結果、副作用はプラセボ群の好中球数増加1例、ボノプラザン30mg群の好酸球数増加1例であった。死亡、その他の重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象はみられなかった。

(タケキャブ錠承認時資料:2014年12月)

注意:本剤の用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

2) 薬力学的試験

①単回投与試験(CPH-001)(試験①)

健康成人男子(84例)を対象に、ボノプラザンとして1mg、5mg、10mg、20mg、40mg、80mg、120mg又はプラセボを朝食絶食下で単回投与した結果、ボノプラザン20mg以上の投与量で酸分泌抑制効果が示された。24時間のpH3以上に保つ時間の割合(pH3 HTR)、pH4 HTR及びpH5 HTRは、投与量の増加に伴い増加し、ボノプラザン10mgから20mgの投与では急峻な増加を示し、ボノプラザン40mg以上の投与量では90%を超えてプラトーに達することが確認された。

(タケキャブ錠承認時資料:2014年12月)

注意:本剤の用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

②反復投与試験(CPH-002)(試験②)[1)]

健康成人男子(60例)を対象に、ボノプラザンとして10mg、15mg、20mg、30mg、40mg又はプラセボを朝食絶食下で1日1回7日間反復投与した結果、ボノプラザン10mg以上の投与量で酸分泌抑制効果が示された。24時間のpH3 HTR、pH4 HTR及びpH5 HTRは、投与量の増加に伴い増加し、ボノプラザン40mgの投与7日目ではそれぞれ100%、99.99%及び98.58%であった。また、投与7日目の酸分泌抑制効果は、いずれの投与量でも投与1日目と比較して大きく、反復投与による効果の増大がみられた。

(タケキャブ錠承認時資料:2014年12月)

注意:本剤の用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

3）QT/QTc 評価試験（111）（試験⑥、外国人データ）

健康成人男女（64例）を対象に実施した海外第Ⅰ相 Thorough QT/QTc評価試験において、ボノプラザンとして40mg（治療用量）及び120mg（治療用量を超えた用量）投与ではddQTcF（QTcF間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の調整済み平均値のプラセボとの差）の片側95%（両側90%）信頼区間の上限値は、いずれの投与量でも投与8時間後に最大の4.9msecとなり、10msecを下まわり、QT延長についてボノプラザン40mg及び120mgは陰性であることが示された。

また、陽性対照であるモキシフロキサシン400mg投与のQT延長作用から、本試験が分析感度を有することが確認された。

（タケキャブ錠承認時資料：2014年12月）

注意：本剤の用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

(3) 用量反応探索試験

1) 用量設定試験(CCT-001)(試験⑫)

内視鏡検査でロサンゼルス(LA)分類のグレードA～Dと診断された逆流性食道炎患者(731例)を対象に、ボノプラザンとして5mg、10mg、20mg、40mg又はランソプラゾール30mgを1日1回朝食後に8週間経口投与した。

観察期におけるLA分類のグレード(A/B又はC/D)を層別因子とし、許容限界値を10%とした非劣性Cochran-Mantel-Haenszel検定を適用した結果、すべてのボノプラザン投与群でランソプラゾール30mg群に対する非劣性が検証された。

ボノプラザン各投与群のランソプラゾール30mg群に対する投与群間差は、有意な差はみられなかった。

	ボノプラザン				ランソプラゾール30mg
	5mg	10mg	20mg	40mg	
治癒例数／評価対象例数	132 ／ 143	123 ／ 133	136 ／ 144	130 ／ 134	123 ／ 132
治癒率(%) 点推定値[両側95%信頼区間]	92.3 [86.653, 96.098]	92.5 [86.607, 96.336]	94.4 [89.347, 97.571]	97.0 [92.533, 99.181]	93.2 [87.452, 96.835]
非劣性Cochran-Mantel-Haenszel検定[a] p値	0.0026	0.0038	0.0006	＜0.0001	－
治癒率(%)の投与群間差[c] 点推定値[両側95%信頼区間]	-0.9 [-7.003, 5.255]	-0.7 [-6.911, 5.510]	1.3 [-4.437, 6.962]	3.8 [-1.343, 9.009]	－
Cochran-Mantel-Haenszel検定[b] p値	0.8580	0.7826	0.6642	0.1323	－

－：該当せず

投与4週後の治癒判定が欠測又は判定不能である場合は、未治癒として取り扱った。

a) vsランソプラゾール30mg群、観察期のLA分類のグレード(A/B又はC/D)を層別因子、許容限界値を10%とした非劣性Cochran-Mantel-Haenszel検定

b) vsランソプラゾール30mg群、観察期のLA分類のグレード(A/B又はC/D)を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定

c) ボノプラザン各群－ランソプラゾール30mg群

また、観察期におけるLA分類のグレードがより重症度の高いC/Dの層における投与4週後の治癒率は、ボノプラザン5mg群、10mg群、20mg群、40mg群及びランソプラゾール30mg群でそれぞれ87.3%、86.4%、100%、96.0%及び87.0%であり、ボノプラザン20mg以上の投与群でランソプラゾール30mg群の治癒率を上まわり、ボノプラザン20mg群と40mg群の間で同程度であった。

副作用の発現頻度及び件数は、ボノプラザン5mg群 6.1%（9/148例）11件、10mg群 9.0%（13/145例）17件、20mg群 10.4%（16/154例）20件、40mg群 4.8%（7/145例）9件及びランソプラゾール30mg群 5.8%（8/139例）8件であった。用量依存的に発現頻度が増加した副作用はなかった。

以上より、逆流性食道炎の治療に対するボノプラザンの臨床用量は、1日投与量として20mgが適切であると考えた。

（タケキャブ錠承認時資料：2014年12月）

注意：本剤の用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①胃潰瘍　二重盲検比較試験(CCT-101：非劣性試験)（試験⑩）[2)]

治験の目的	胃潰瘍患者を対象としてランソプラゾールに対する非劣性を検証することによりボノプラザンフマル酸塩の有効性を確認する。
治験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為割付、実薬対照、並行群間、2群比較
治験の種類	第Ⅲ相、申請する適応症に関する比較対照試験
対象	胃潰瘍患者
主な選択基準	治療期開始時の内視鏡検査で胃潰瘍〔白苔(凝血付着を含む)を伴う粘膜欠損〕を有する者。但し、長径5mm以上の白苔を伴う胃潰瘍を少なくとも1つ以上有すること
主な除外基準	(1)治療期開始時前84日以内に治験薬の投与を受けた者、過去に治験で又は治療行為としてボノプラザンフマル酸塩の投与を受けたことがある者 (2)治療期開始時前90日以内に、400mL以上の献血をした者 (3)治療期開始時の内視鏡検査で急性胃粘膜病変(AGML：Acute Gastric Mucosal Lesion)、線状潰瘍(瘢痕を含む)、術後潰瘍(EMR/ESD後潰瘍など)、逆流性食道炎〔LA分類グレードA ～ D〕、十二指腸潰瘍を有する者 (4)内科的治療の適応とならない潰瘍を有する者(例：穿孔、幽門狭窄、十二指腸狭窄、大出血等) (5)治療期開始時前30日以内に、胃潰瘍に内視鏡的止血術を実施された者 (6)Zollinger-Ellison症候群、若しくは他の胃酸過剰分泌性疾患の既往、又は合併がある者
例数	482例(ボノプラザン20mg：244例、ランソプラゾール30mg：238例)
投与方法・投与量及び投与期間	・被験者をボノプラザン20mg群又はランソプラゾール30mg群に1：1で無作為に割り付けた。 ・治療期開始時から最大8週間、ボノプラザンとして20mg又はランソプラゾール30mgを1日1回朝食後に経口投与した。 ・治験薬は、投与2週後又は4週後の内視鏡検査で胃潰瘍の治癒が確認された場合は、その時点で投与を終了した。 ・血清ガストリン値の回復が確認された時点で後観察期は終了とした。 ・投与8週後の内視鏡検査で胃潰瘍の治癒が確認されない場合は、その時点で治験を終了した。 治療期(最大8週)：ボノプラザン20mg(244例)／ランソプラゾール30mg(238例) 後観察期(最大8週間)：対象：治療期で治癒した患者　血清ガストリン値の回復を確認
主要評価項目(検証項目)	胃潰瘍の内視鏡所見での投与8週後までの治癒率※ ※内視鏡検査において、すべての胃潰瘍の白苔が消失したと判定された被験者の割合
副次評価項目	・胃潰瘍の内視鏡所見での投与2週後及び4週後までの治癒率 ・胃潰瘍に関連する消化器症状消失率 〔心窩部痛(食後痛、空腹・夜間痛)、腹部膨満感、悪心・嘔気、胸やけ、食欲不振〕
その他の評価項目	安全性：有害事象、臨床検査値、心電図、バイタルサイン、血清ガストリン値及びペプシノゲンⅠ・Ⅱ値
解析計画	主要評価項目について、ボノプラザン20mg群とランソプラゾール30mg群に対してFarrington and Manningによる非劣性検定を実施した[許容限界値：8%、有意水準：2.5%(片側)]。また副次評価項目について、投与群別に頻度集計を行った。

(a) 胃潰瘍の内視鏡所見での治癒率[投与8週後：主要評価項目(検証項目)]

投与8週後までの治癒率において、ボノプラザン20mg群のランソプラゾール30mg群に対する非劣性が検証された(p=0.0011)。

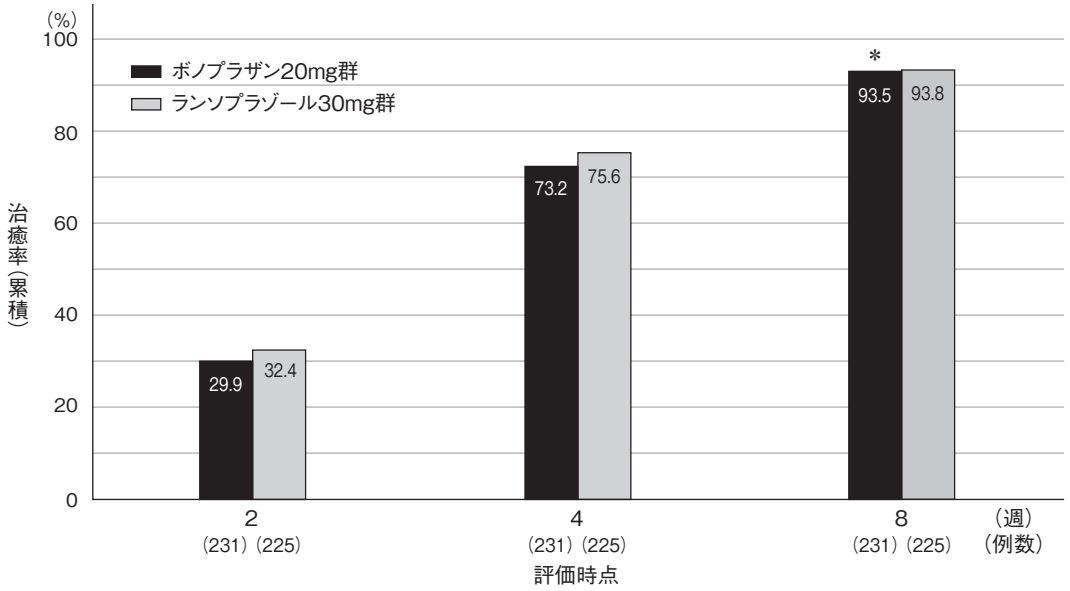
	ボノプラザン20mg群	ランソプラゾール30mg群
治癒率(%) 点推定値(治癒例数/評価対象例数) [両側95%信頼区間]	93.5(216/231例) [89.516，96.320]	93.8(211/225例) [89.780，96.557]
治癒率(%)の投与群間差[a)] 点推定値[両側95%信頼区間]	-0.3 [-4.750，4.208]	—
非劣性検定[b)]　p値	0.0011	

a) ボノプラザン20mg群－ランソプラゾール30mg群

b) vsランソプラゾール30mg群、許容限界値を8%とした、Farrington and Manningによる非劣性検定

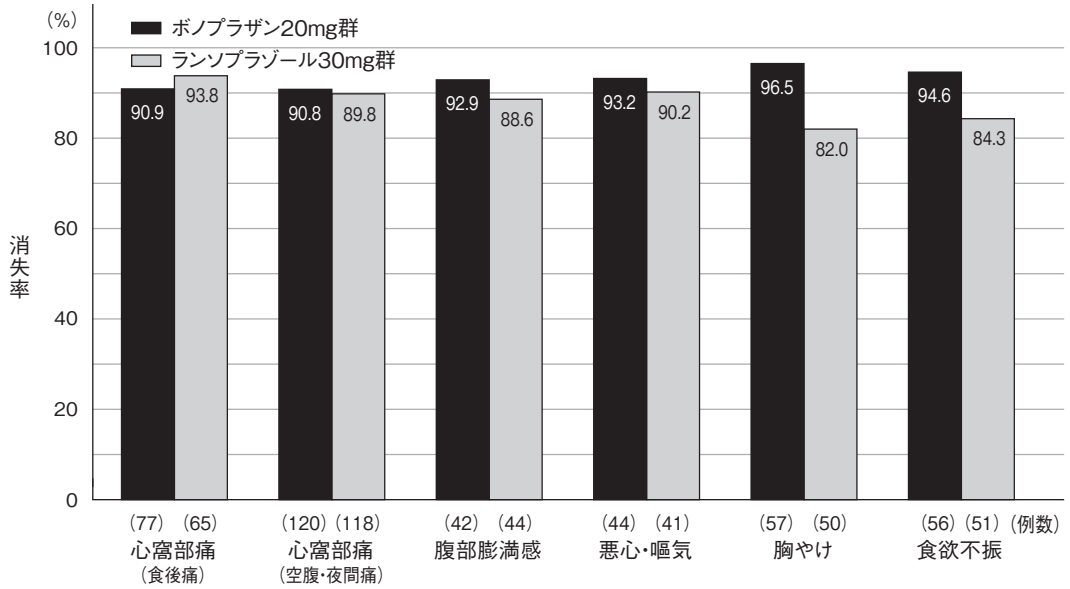
主要評価項目(検証項目)：投与8週後までの治癒率

副次評価項目：投与2週後及び4週後までの治癒率



*：p = 0.0011（vsランソプラゾール30mg群、許容限界値を8%としたFarrington and Manningによる非劣性検定）

(b) 胃潰瘍に関連する消化器症状消失率[副次評価項目]



(c)副作用

副作用の発現頻度及び件数は、ボノプラザン20mg群 6.6%（16/244例）19件及びランソプラゾール30mg群 5.9%（14/238例）19件であった。主な副作用†は、便秘〔ボノプラザン20mg群2.0%（5例）、ランソプラゾール30mg群1.3%（3例）〕、下痢〔ボノプラザン20mg群0.4%（1例）、ランソプラゾール30mg群1.3%（3例）〕及び食道カンジダ症〔ボノプラザン20mg群0.4%（1例）、ランソプラゾール30mg群0.8%（2例）〕であった。

[重篤な副作用]

ボノプラザン20mg群：重篤な副作用はみられなかった。

ランソプラゾール30mg群：胃潰瘍、間質性肺疾患、肺高血圧症各1例（0.4%、間質性肺疾患及び肺高血圧症は同一症例で発現）

[投与中止に至った有害事象]

ボノプラザン20mg群：胃潰瘍2例（0.8%）、急性腹症、十二指腸炎、挫傷、リンパ腫各1例
［0.4%、胃潰瘍（2例中1例）及び十二指腸炎は同一症例で発現］

ランソプラゾール30mg群：胃潰瘍、ウイルス性髄膜炎各1例（0.4%）

[死亡に至った有害事象]

死亡例はみられなかった。

†：主な副作用は、ボノプラザン20mg群及びランソプラゾール30mg群の発現例数の合計が3例以上であった副作用と定義した。

（タケキャブ錠承認時資料：2014年12月）

②十二指腸潰瘍　二重盲検比較試験（CCT-102：非劣性試験）（試験⑪）[3)]

治験の目的	十二指腸潰瘍患者を対象としてランソプラゾールに対する非劣性を検証することによりボノプラザンフマル酸塩の有効性を確認する。
治験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為割付、実薬対照、並行群間、2群比較
治験の種類	第Ⅲ相、申請する適応症に関する比較対照試験
対象	十二指腸潰瘍患者
主な選択基準	治療期開始時の内視鏡検査で十二指腸潰瘍〔白苔（凝血付着を含む）を伴う粘膜欠損〕を有する者。ただし、長径5mm以上の白苔を伴う十二指腸潰を少なくとも1つ以上有すること
主な除外基準	(1)治療期開始時前84日以内に治験薬の投与を受けた者、過去に治験で又は治療行為としてボノプラザンフマル酸塩の投与を受けたことがある者 (2)治療期開始時前90日以内に、400mL以上の献血をした者 (3)治療期開始時の内視鏡検査で急性十二指腸粘膜病変（ADML：Acute Duodenal Mucosal Lesion）、線状潰瘍（瘢痕を除く）、術後潰瘍（EMR/ESD後潰瘍など）、逆流性食道炎〔LA分類グレードA ～ D〕、胃潰瘍を有する者 (4)内科的治療の適応とならない潰瘍を有する者（例：穿孔、幽門狭窄、十二指腸狭窄、大出血等） (5)治療期開始時前30日以内に、十二指腸潰瘍に内視鏡的止血術を実施された者 (6)Zollinger-Ellison症候群、若しくは他の胃酸過剰分泌性疾患の既往、又は合併がある者
例数	368例（ボノプラザン20mg：183例、ランソプラゾール30mg：185例）
投与方法・投与量及び投与期間	・被験者をボノプラザン20mg群又はランソプラゾール30mg群に1：1で無作為に割り付けた。 ・治療期開始時から最大6週間、ボノプラザンとして20mg又はランソプラゾール30mgを1日1回朝食後に経口投与した。 ・治験薬は、投与2週後又は4週後の内視鏡検査で十二指腸潰瘍の治癒が確認された場合は、その時点で投与を終了した。 ・血清ガストリン値の回復が確認された時点で後観察期は終了した。 ・投与6週後の内視鏡検査で十二指腸潰瘍の治癒が確認されない場合は、その時点で治験を終了した。 治療期（最大6週）／後観察期（最大6週間） ボノプラザン20mg（183例） ランソプラゾール30mg（185例） 対象：治療期で治癒した患者 血清ガストリン値の回復を確認
主要評価項目（検証項目）	十二指腸潰瘍の内視鏡所見での投与6週後までの治癒率※ ※内視鏡検査において、すべての十二指腸潰瘍の白苔が消失したと判定された被験者の割合
副次評価項目	・十二指腸潰瘍の内視鏡所見での投与2週後及び4週後までの治癒率 ・十二指腸潰瘍に関連する消化器症状消失率 〔心窩部痛（食後痛、空腹・夜間痛）、腹部膨満感、悪心・嘔気、胸やけ、食欲不振〕
その他の評価項目	安全性：有害事象、臨床検査値、心電図、バイタルサイン、血清ガストリン値及びペプシノゲンⅠ・Ⅱ値
解析計画	主要評価項目について、ボノプラザン20mg群とランソプラゾール30mg群に対してFarrington and Manningによる非劣性検定を実施し［許容限界値：6%、有意水準：2.5%（片側）］、「最大の解析対象集団」を対象とした解析を検証項目とした。また副次評価項目について、投与群別に頻度集計を行った。

(a)十二指腸潰瘍の内視鏡所見での治癒率[投与6 週後：主要評価項目]

「最大の解析対象集団」を対象とした場合、投与6週後までの治癒率について、ボノプラザン20mg群のランソプラゾール30mg群に対する非劣性は検証されなかった(p = 0.0654)（検証項目)。

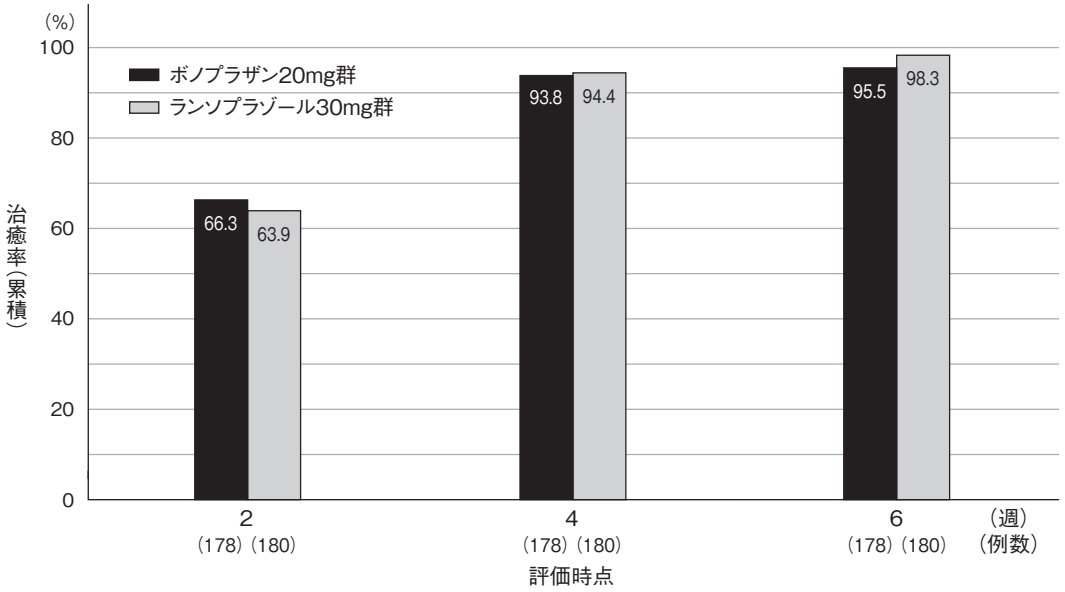
	ボノプラザン20mg群	ランソプラゾール30mg群
治癒率(%) 点推定値(治癒例数/評価対象例数) [両側95%信頼区間]	95.5(170/178例) [91.337，98.040]	98.3(177/180例) [95.207，99.655]
治癒率(%)の投与群間差[a)] 点推定値[両側95%信頼区間]	-2.8 [-6.400，0.745]	—
非劣性検定[b)]　p値	0.0654	

a)ボノプラザン20mg群－ランソプラゾール30mg群

b)vsランソプラゾール30mg群、許容限界値を6%とした、Farrington and Manningによる非劣性検定

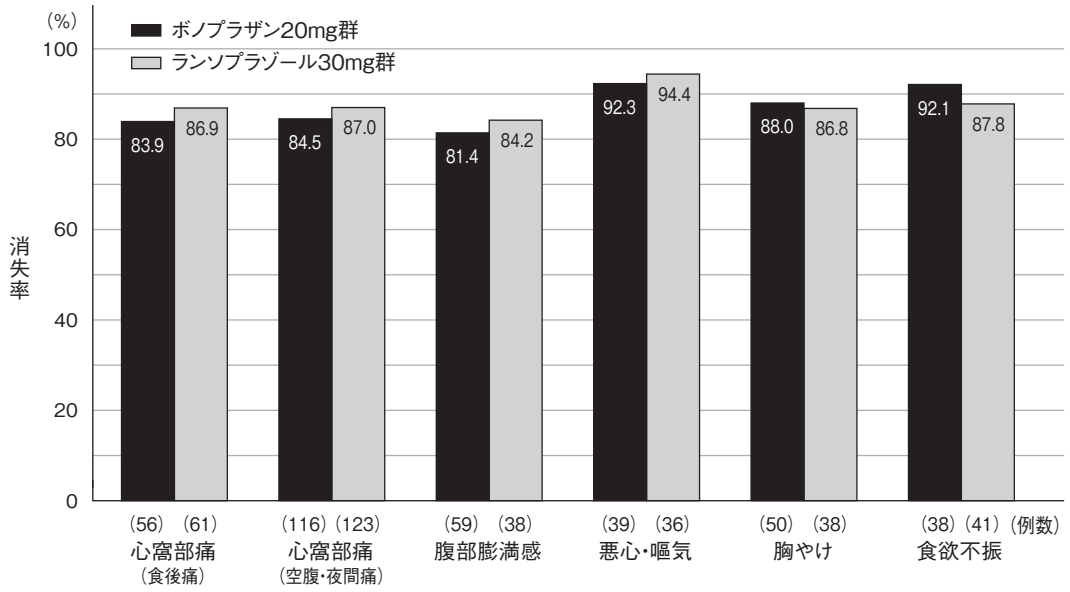
主要評価項目(検証項目)：投与6週後までの治癒率

副次評価項目：投与2週後及び4週後までの治癒率



なお、「治験実施計画書に適合した対象集団」を対象とした場合、投与6週後までの治癒率は、ボノプラザン20mg群及びランソプラゾール30mg群でそれぞれ97.1%（168/173例)及び98.9%（174/176例)であり、ボノプラザン20mg群のランソプラゾール30mg群に対する非劣性が確認された(p=0.0171、許容限界値を6%とした、Farrington and Manningによる非劣性検定、名目上のp値)。

(b) 十二指腸潰瘍に関連する消化器症状消失率[副次評価項目]



(c) 副作用

副作用の発現頻度及び件数は、ボノプラザン20mg群 9.3%（17/183例）21件及びランソプラゾール30mg群 4.9%（9/185例）11件であった。主な副作用†は、下痢〔ボノプラザン20mg群1.6%（3例）、ランソプラゾール30mg群1.6%（3例）〕及び便秘〔ボノプラザン20mg群0.5%（1例）、ランソプラゾール30mg群1.6%（3例）〕であった。

[重篤な副作用]

ボノプラザン20mg群：くも膜下出血1例(0.5%)

ランソプラゾール30mg群：重篤な副作用はみられなかった。

[投与中止に至った有害事象]

ボノプラザン20mg群：出血性十二指腸潰瘍、肺炎、敗血症、浮動性めまい、くも膜下出血、蕁麻疹各1例(0.5%、肺炎及び敗血症は同一症例で発現)

ランソプラゾール30mg群：急性膵炎、嘔吐、頭痛各1例(0.5%、嘔吐及び頭痛は同一症例で発現)

[死亡に至った副作用]

ボノプラザン20mg群：くも膜下出血1例(0.5%、重篤な副作用として発現したくも膜下出血と同一症例)

†：主な副作用は、ボノプラザン20mg群及びランソプラゾール30mg群の発現例数の合計が4例以上であった副作用と定義した。

（タケキャブ錠承認時資料：2014年12月）

③逆流性食道炎　二重盲検比較試験（CCT-002：非劣性試験）（試験⑬）[4)]

治験の目的	ロサンゼルス（LA）分類※のグレードA ～ Dと診断された逆流性食道炎患者を対象としてランソプラゾールに対する非劣性を検証することによりボノプラザンフマル酸塩の有効性を確認する。
治験デザイン	多施設共同、二重盲検、層別無作為割付、実薬対照、並行群間、2群比較
治験の種類	第Ⅲ相、申請する適応症に関する比較対照試験
対象	LA分類のグレードA ～ Dと診断された逆流性食道炎患者
主な選択基準	観察期開始時内視鏡検査でLA分類のグレードA ～ Dの逆流性食道炎と診断された者
主な除外基準	(1)観察期開始時前84日以内に治験薬の投与を受けた者、過去にボノプラザンフマル酸塩の治験に参加し治験薬の投与を受けたことがある者 (2)観察期開始時前90日以内に、400mL以上の献血をした者 (3)食道に影響を及ぼす合併症（好酸球性食道炎、食道静脈瘤、強皮症、ウイルス又は真菌感染、食道狭窄等）、食道に対する放射線療法又は寒冷療法の既往、腐食性又は生理化学的外傷（食道に対する硬化療法等）がある者。 (4)胃食道逆流に影響を及ぼす手術・処置〔噴門部形成術、食道狭窄（シャッキ輪以外）の拡張等〕、胃又は十二指腸手術の既往（内視鏡下の良性ポリープ除去は除く）がある者 (5)観察期開始時前30日以内に、急性上部消化管出血、胃潰瘍（白苔を伴う粘膜欠損）又は十二指腸潰瘍（白苔を伴う粘膜欠損）に罹患した者。 (6)Zollinger-Ellison症候群、若しくは他の胃酸過剰分泌性疾患の既往、又は合併がある者
例数	409例（ボノプラザン20mg：207例、ランソプラゾール30mg：202例）
投与方法・投与量及び投与期間	被験者をボノプラザン20mg群又はランソプラゾール30mg群に1：1で無作為に割り付けた。〔観察期の内視鏡所見（グレードA/B又はC/D）に基づく層別無作為割付〕 ＜治療期＞ 投与開始時から2、4又は8週間、ボノプラザンとして20mg又はランソプラゾール30mgを1日1回朝食後に経口投与した。投与2週後又は4週後の内視鏡検査で逆流性食道炎の治癒が確認された場合は、その時点で治療期用治験薬の投与を終了した。 ＜追加投与期＞ 治療期8週後の内視鏡検査で逆流性食道炎の治癒が認められなかった場合は、追加投与期に移行し、投与8週後の来院日から4又は8週間、ボノプラザンとして40mgを1日1回朝食後に経口投与した。
主要評価項目（検証項目）	逆流性食道炎の内視鏡所見での投与8週後までの治癒※※率 ※※治療期の内視鏡検査において、LA分類のグレードOと判定された被験者を治癒とした。
副次評価項目	逆流性食道炎の内視鏡所見での投与2週後及び4週後までの治癒率
その他の評価項目	有効性：追加投与症例における追加投与4週後及び8週後までの治癒率、患者日誌に基づく逆流性食道炎の自覚症状（胸やけ、胃酸の逆流） 安全性：有害事象、臨床検査値、心電図、バイタルサイン、血清ガストリン値及びペプシノゲンⅠ・Ⅱ値

観察期（-7 ～ -3日）	治療期（2、4又は8週間）	追加投与期（4又は8週間）
	ボノプラザン20mg（207例）	ボノプラザン40mg（8例）
	ランソプラゾール30mg（202例）	

注意：本剤の用法及び用量（抜粋）

〈逆流性食道炎〉

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

解析計画	主要評価項目及び副次評価項目について、ボノプラザン20mg群とランソプラゾール30mg群に対してFarrington and Manningによる非劣性検定を実施した[許容限界値：10%、有意水準：2.5%(片側)]。また、背景因子別(LA分類グレード等)のサブグループ解析を行った。

※ロサンゼルス(LA)分類
グレードO：粘膜傷害が見られないもの
グレードA：長径が5mmを超えない粘膜傷害で、粘膜ヒダに限局されるもの
グレードB：少なくとも1ヵ所の粘膜傷害の長径が5mm以上あり、それぞれ別の粘膜ヒダ上に存在する粘膜傷害が互いに連続していないもの
グレードC：少なくとも1ヵ所の粘膜傷害が2条以上の粘膜ヒダに連続して広がっているが、全周の75%を超えないもの
グレードD：全周の75％を超える粘膜傷害

(a)逆流性食道炎の内視鏡所見での治癒率[投与8週後：主要評価項目(検証項目)]

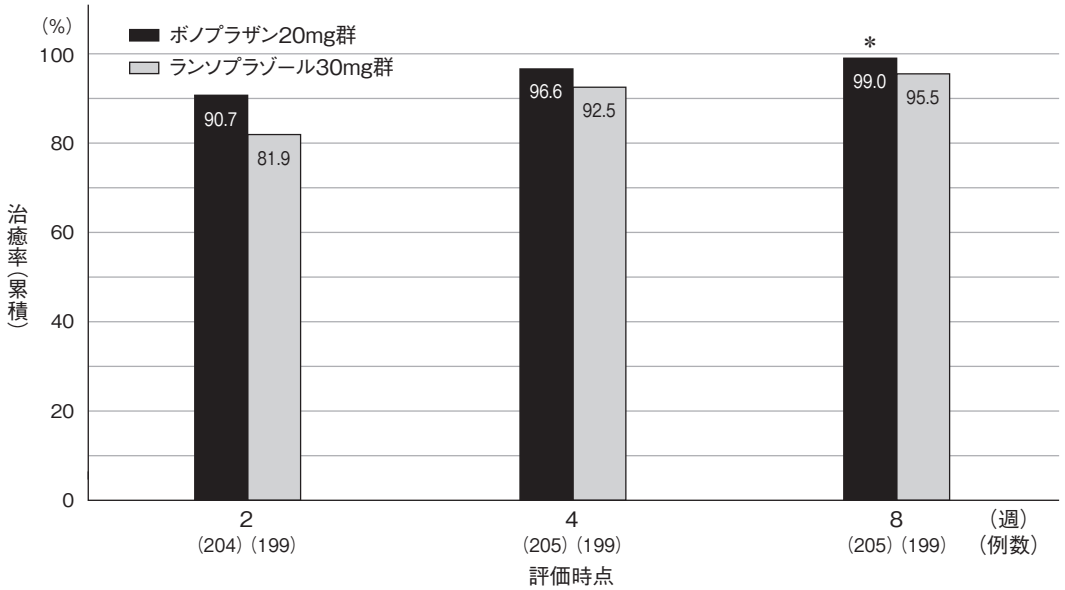
投与8週後までの治癒率において、ボノプラザン20mg群のランソプラゾール30mg群に対する非劣性が検証された(p＜0.0001)。

なお、ボノプラザン20mg群のランソプラゾール30mg群に対する投与群間差[両側95％信頼区間]は3.5％［0.362，6.732]であった。

	ボノプラザン20mg群	ランソプラゾール30mg群
治癒率(％) 点推定値(治癒例数/評価対象例数) [両側95％信頼区間]	99.0(203/205例) [96.520，99.882]	95.5(190/199例) [91.589，97.911]
治癒率(％)の投与群間差[a] 点推定値[両側95％信頼区間]	3.5 [0.362，6.732]	—
非劣性検定[b]　p値	＜0.0001	

a)ボノプラザン20mg群－ランソプラゾール30mg群
b)vsランソプラゾール30mg群、許容限界値を10％とした、Farrington and Manningによる非劣性検定

主要評価項目(検証項目)：投与8週後までの治癒率
副次評価項目：投与2週後及び4 週後までの治癒率



＊：p＜0.0001（vsランソプラゾール30mg群、許容限界値を10％としたFarrington and Manningによる非劣性検定）

注意：本剤の用法及び用量(抜粋)

〈逆流性食道炎〉

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

(b) 副作用

副作用の発現頻度及び件数は、ボノプラザン20mg群 6.8%（14/207例）18件及びランソプラゾール30mg群 5.9%（12/202例）17件であった。主な副作用†は、腹部膨満〔ボノプラザン20mg群1.4%（3例）〕、便秘〔ボノプラザン20mg群1.0%（2例）、ランソプラゾール30mg群0.5%（1例）〕、食道カンジダ〔ボノプラザン20mg群0.5%（1例）、ランソプラゾール30mg群1.0%（2例）〕及び好酸球数増加〔ボノプラザン20mg群0.5%（1例）、ランソプラゾール30mg群1.0%（2例）〕であった。

［重篤な副作用］

両群ともに、重篤な副作用はみられなかった。

［投与中止に至った有害事象］

ボノプラザン20mg群：腹部膨満、便秘、悪心、浮動性めまい各1例（0.5%、腹部膨満、悪心及び浮動性めまいは同一症例で発現）

ランソプラゾール30mg群：下痢、骨盤骨折、橈骨骨折、肝性脳症各1例（0.5%、骨盤骨折及び橈骨骨折は同一症例で発現）

［死亡に至った有害事象］

死亡例はみられなかった。

†：主な副作用は、ボノプラザン20mg群及びランソプラゾール30mg群の発現例数の合計が3例以上であった副作用と定義した。

（タケキャブ錠承認時資料：2014年12月）

注意：本剤の用法及び用量（抜粋）

〈逆流性食道炎〉

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

④逆流性食道炎　維持療法二重盲検比較試験（CCT-003：非劣性試験）（試験⑮）[5)]

治験の目的	ボノプラザン投与により治癒が確認された逆流性食道炎患者を対象として、維持期（6ヵ月：24週間）における逆流性食道炎の再発について、ボノプラザンフマル酸塩のランソプラゾールに対する非劣性を検証し、維持療法の臨床用量を決定する。
治験デザイン	多施設共同 ＜治療期＞非盲検 ＜維持期＞二重盲検、層別無作為割付、実薬対照、並行群間、3群比較
治験の種類	第Ⅲ相、申請する適応症に関する比較対照試験
対象	治療期投与開始時の内視鏡検査でLA分類のグレードA ～ Dと診断された逆流性食道炎患者で、治療期中に治癒が確認された被験者
主な選択基準	(1)一次選択基準（治療期投与開始時）：治療期投与開始時の内視鏡検査でLA分類のグレードA ～ Dの逆流性食道炎と診断された者 (2)二次選択基準（維持期投与開始時）：治療期投与2週後、4週後又は8週後の内視鏡検査で逆流性食道炎の治癒が確認でき、治療期を完了した者
主な除外基準	(1)食道に影響を及ぼす合併症（好酸球性食道炎、食道静脈瘤、強皮症、ウイルス又は真菌感染、食道狭窄等）、食道に対する放射線療法又は寒冷療法の既往、腐食性又は生理化学的外傷（食道に対する硬化療法等）がある者。 (2)胃食道逆流に影響を及ぼす手術・処置〔噴門部形成術、食道狭窄（シャッキ輪以外）の拡張等〕、胃又は十二指腸手術の既往（内視鏡下の良性ポリープ除去は除く）がある者 (3)治療期投与開始時前30日以内に、急性上部消化管出血、胃潰瘍（白苔を伴う粘膜欠損）又は十二指腸潰瘍（白苔を伴う粘膜欠損）に罹患した者。 (4)Zollinger-Ellison症候群、若しくは他の胃酸過剰分泌性疾患の既往、又は合併がある者
例数	＜治療期＞627例（ボノプラザン20mg：627例） ＜維持期＞607例（ボノプラザン10mg：202例、ボノプラザン20mg：204例、ランソプラゾール15mg：201例）
投与方法・投与量及び投与期間	治療期投与2週後、4週後又は8週後の内視鏡検査で逆流性食道炎の治癒が確認された被験者を維持期に移行し、ボノプラザン10mg群、20mg群又はランソプラゾール15mg群のいずれかに1：1：1で治療期投与開始時の内視鏡所見に基づき無作為に割り付けた。 〔治療期投与開始時の内視鏡所見（グレードA/B又はC/D）に基づく層別無作為割付〕 ＜治療期＞ 治療期投与開始時から2、4又は8週間、ボノプラザンとして20mgを1日1回朝食後に経口投与した。 ＜維持期＞ 維持期治療薬として、維持期投与開始時から24週間、ボノプラザンとして10mg、20mg又はランソプラゾール15mgを1日1回朝食後に経口投与した。 治療期（2、4又は8週）：ボノプラザン20mg（627例） 維持期（24週間）：ボノプラザン10mg（202例）／ボノプラザン20mg（204例）／ランソプラゾール15mg（201例） ・治療期投与8週後の内視鏡検査で逆流性食道炎の治癒が認められなかった場合は、維持期には移行せず、本治験を完了した（治療期完了例として取り扱った）。 ・維持期の内視鏡所見で逆流性食道炎の再発が確認された被験者は、再発が確認された時点で本治験を完了とした（いずれの時点で再発が確認され本治験を完了した場合も、維持期完了例として取り扱った）。
主要評価項目（検証項目）	維持期投与24週後における逆流性食道炎の内視鏡所見での再発※率 ※維持期の内視鏡検査で、LA分類のグレードA ～ Dと判定された被験者を再発とした。
副次評価項目	維持期投与12週後における逆流性食道炎の内視鏡所見での再発率

注意：本剤の用法及び用量（抜粋）

〈逆流性食道炎〉

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

その他の評価項目	有効性：逆流性食道炎の自覚症状(胸やけ、胃酸の逆流)、逆流性食道炎の内視鏡所見での治療期投与4週後までの治癒率 安全性：有害事象、臨床検査値、心電図、バイタルサイン、血清ガストリン値及びペプシノゲンⅠ・Ⅱ値
解析計画	主要評価項目及び副次評価項目について、ボノプラザン20mg群とランソプラゾール15mg 群に対してFarrington and Manning による非劣性検定を実施し、有意であればボノプラザン10mg群とランソプラゾール15mg群に対してFarrington and Manningによる非劣性検定を実施した[許容限界値：10%、有意水準：2.5%(片側)]。また、背景因子別(LA分類グレード等)のサブグループ解析を行った。

(a)逆流性食道炎の内視鏡所見での再発率[維持期投与24週後：主要評価項目(検証項目)]

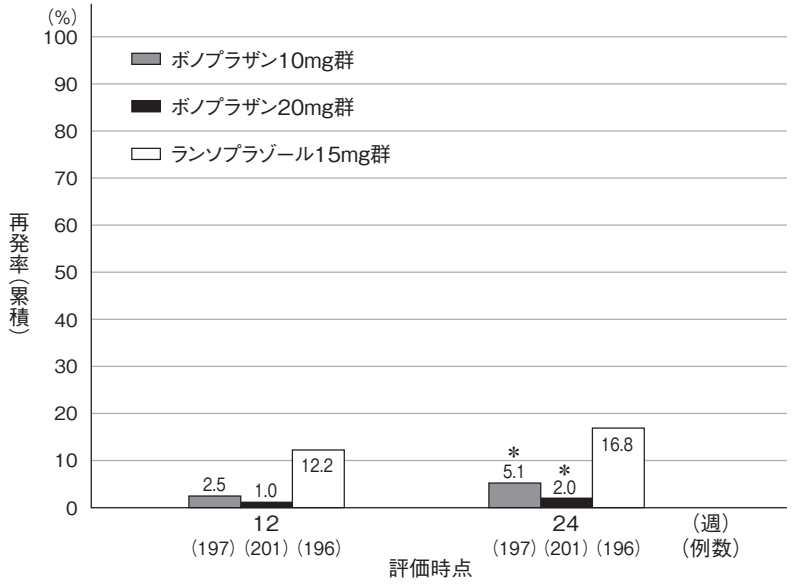
維持期投与24週後における再発率において、ボノプラザン10mg群及び20mg群のランソプラゾール15mg群に対する非劣性が検証された(いずれもp＜0.0001)。

なお、ボノプラザン10mg群及び20mg群のランソプラゾール15mg群に対する投与群間差[両側95%信頼区間]は、それぞれ-11.8% [-17.830, -5.691]及び-14.8% [-20.430, -9.264]であった。

	ボノプラザン10mg群	ボノプラザン20mg群	ランソプラゾール15mg群
再発率(%) 点推定値(再発例数/評価例数) [両側95%信頼区間]	5.1(10/197例) [2.461, 9.137]	2.0(4/201例) [0.545, 5.017]	16.8(33/196例) [11.882, 22.824]
再発率(%)の投与群間差[a)] 点推定値[両側95%信頼区間]	-11.8 [-17.830, -5.691]	-14.8 [-20.430, -9.264]	—
非劣性検定　p値[c)]	＜0.0001	＜0.0001	
再発率(%)の投与群間差[b)] 点推定値[両側95%信頼区間]	—	-3.1 [-6.709, 0.537]	—

a)ボノプラザン10mg又は20mg群－ランソプラゾール15mg群　b)ボノプラザン20mg群－ボノプラザン10mg群
c)vsランソプラゾール15mg群、許容限界値を10%とした、Farrington and Manningによる非劣性検定

主要評価項目(検証項目)：維持期投与24週後における再発率
副次評価項目：維持期投与12週後における再発率



＊：p＜0.0001（vsランソプラゾール15mg群、許容限界値を10%としたFarrington and Manningによる非劣性検定）

注意：本剤の用法及び用量(抜粋)

〈逆流性食道炎〉

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

(b) 部分集団ごとの逆流性食道炎の再発率（維持期投与24週後）

維持期投与24週後における再発率について、以下のとおり層別したうえで投与群別に頻度集計した。

層別項目	カテゴリ	ボノプラザン10mg群	ボノプラザン20mg群	ランソプラゾール15mg群
		再発率（%）（再発例数／評価例数）		
年齢	＜65歳	4.3（6/139例）	0.0（0/136例）	14.4（19/132例）
	≧65歳，＜75歳	7.0（3/43例）	7.0（3/43例）	21.7（10/46例）
	≧75歳	6.7（1/15例）	4.5（1/22例）	22.2（4/18例）
性別	男性	6.3（10/159例）	1.3（2/159例）	13.9（19/137例）
	女性	0.0（0/38例）	4.8（2/42例）	23.7（14/59例）
LA分類グレード※（医師判定）	A／B	3.1（5/159例）	1.3（2/158例）	11.0（17/155例）
	C／D	13.2（5/38例）	4.7（2/43例）	39.0（16/41例）
*H.pylori*存在診断	陽性	2.7（1/37例）	0.0（0/22例）	3.7（1/27例）
	陰性	5.6（9/160例）	2.2（4/179例）	18.9（32/169例）
CYP2C19遺伝子型検査	EM	5.4（9/166例）	1.8（3/168例）	19.6（31/158例）
	PM	3.2（1/31例）	3.0（1/33例）	5.3（2/38例）
食道裂孔ヘルニアの有無	有（2cm以上）	11.9（5/42例）	4.3（2/46例）	38.7（12/31例）
	有（2cm未満）	4.1（4/98例）	0.9（1/112例）	14.9（15/101例）
	無	1.8（1/57例）	2.4（1/42例）	9.4（6/64例）
	不明	0.0（0/0例）	0.0（0/1例）	0.0（0/0例）
BMI※	＜18.5kg/m^2	0.0（0/3例）	0.0（0/0例）	0.0（0/1例）
	≧18.5kg/m^2,＜25.0kg/m^2	3.6（4/110例）	2.8（3/109例）	9.9（11/111例）
	≧25.0kg/m^2	7.1（6/84例）	1.1（1/92例）	26.2（22/84例）
逆流性食道炎の自覚症状※ 胸やけ	症状がなかった	3.1（1/32例）	0.0（0/35例）	11.4（4/35例）
	とても軽度	0.0（0/35例）	3.4（1/29例）	20.8（5/24例）
	軽度	5.4（3/56例）	1.7（1/58例）	12.7（7/55例）
	中等度	10.5（6/57例）	3.5（2/57例）	13.3（8/60例）
	重度又はとても重度	0.0（0/17例）	0.0（0/22例）	40.9（9/22例）

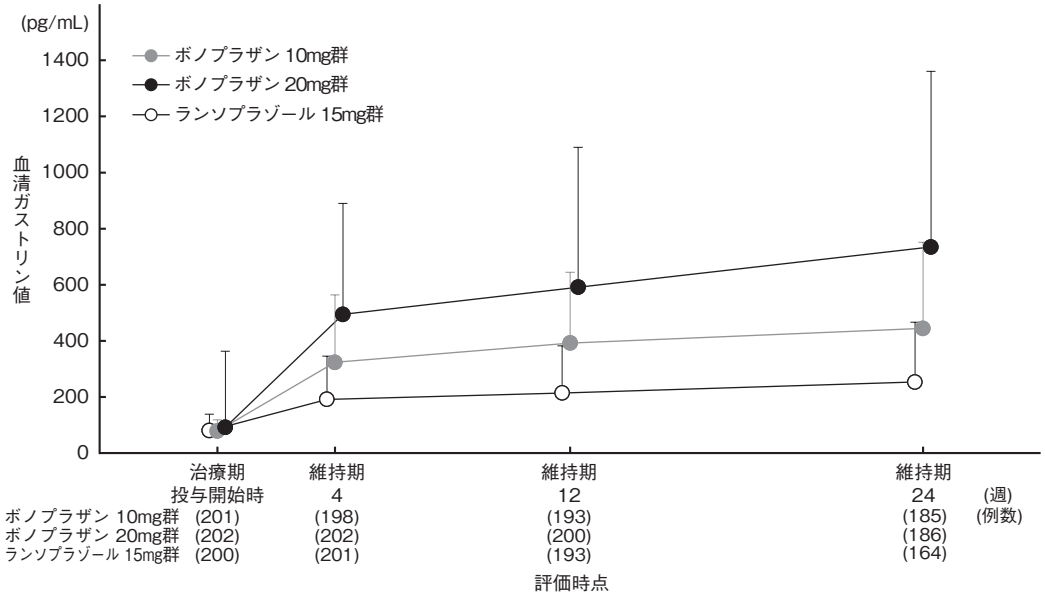
※治療期投与開始時

注意：本剤の用法及び用量（抜粋）

〈逆流性食道炎〉

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

(c)逆流性食道炎維持療法での血清ガストリン値推移(維持期)



平均値＋標準偏差

(d)副作用

副作用の発現頻度及び件数は、ボノプラザン10mg群 10.4％（21/202例）26件、ボノプラザン20mg群 10.3％（21/204例）23件及びランソプラゾール15mg群 11.4％（23/201例）30件であった。主な副作用†は、下痢〔ボノプラザン20mg群0.5%（1例)、ランソプラゾール15mg群2.5%（5例)〕、胃ポリープ〔ボノプラザン10mg群1.5%（3例)、ボノプラザン20mg群0.5%（1例)、ランソプラゾール15mg群0.5%（1例)〕、便秘〔ボノプラザン20mg群1.0%（2例)、ランソプラゾール15mg群1.0%（2例)〕、血中クレアチンホスホキナーゼ増加〔ボノプラザン10mg群0.5%（1例)、ボノプラザン20mg群1.0%（2例)、ランソプラゾール15mg群0.5%（1例)〕、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加〔ボノプラザン10mg群0.5%（1例)、ボノプラザン20mg群0.5%（1例)、ランソプラゾール15mg群0.5%(1例)〕及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加〔ボノプラザン20mg群0.5%（1例)、ランソプラゾール15mg群1.0%（2例)〕であった。

†：主な副作用は、ボノプラザン10mg群、20mg群及びランソプラゾール15mg群の発現例数の合計が3例以上であった副作用と定義した。

注意：本剤の用法及び用量(抜粋)

〈逆流性食道炎〉

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

[重篤な副作用]

ボノプラザン10mg群：重篤な副作用はみられなかった。

ボノプラザン20mg群：肝機能検査値異常、心房細動各1例(0.5%)

ランソプラゾール15mg群：重篤な副作用はみられなかった。

[投与中止に至った有害事象]

ボノプラザン10mg群：便秘、胃腸炎、脊椎圧迫骨折、食欲減退、双極性障害各1例(0.5%)

ボノプラザン20mg群：胃潰瘍、胃腸音異常、悪心、末梢性浮腫、虫垂炎、肝機能検査異常、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、腰部脊柱管狭窄症各1例(0.5%)

ランソプラゾール15mg群：洞不全症候群、便秘、腹部膨満、下痢、おくび、急性膵炎、末梢性浮腫、アニサキス症、肝機能検査異常、子宮頚部癌各1例(0.5% 、腹部膨満及びおくび、並びに下痢及び末梢性浮腫はそれぞれ同一症例で発現)

[死亡に至った有害事象]

死亡例はみられなかった。

(タケキャブ錠承認時資料：2014年12月)

注意：本剤の用法及び用量(抜粋)

〈逆流性食道炎〉

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

⑤低用量アスピリン投与時における潰瘍再発抑制　二重盲検比較試験(CCT-302:非劣性試験)(試験⑯)[6)]

治験の目的	低用量アスピリン長期投与が必要な患者を対象としてランソプラゾールに対する非劣性を検証することによりボノプラザンフマル酸塩の有効性を確認する。
治験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為割付、実薬対照、並行群間、3群比較
治験の種類	第Ⅲ相、申請する適応症に関する比較対照試験
対象	低用量アスピリン長期投与を必要とする胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有する患者
主な選択基準	(1)慢性疾患(虚血性心疾患、虚血性脳血管障害等)による血栓・塞栓形成抑制のため治療期中継続して低用量アスピリンの内服が必要な者 (2)胃又は十二指腸の内視鏡検査により、以下の1)又は2)を満たす者 1)無作為化日の内視鏡検査で潰瘍瘢痕(本治験では、再生粘膜、襞集中、壁変形等と定義する)が確認された場合 2)無作為化日の内視鏡検査より前に実施された内視鏡検査で潰瘍(3mm以上の白苔を伴う粘膜欠損)又は潰瘍瘢痕が確認された場合
主な除外基準	(1)スクリーニング開始前84日以内に治験薬の投与を受けた者、過去に治験で又は治療行為としてボノプラザンフマル酸塩の投与を受けたことがある者 (2)低用量アスピリンの種類、用法及び用量を変更する予定のある者 (3)無作為化日の胃又は十二指腸の内視鏡検査で潰瘍(3mm以上の白苔を伴う粘膜欠損)又は新鮮出血が確認された者 (4)胃酸分泌に影響を及ぼす手術(上部消化管切除、迷走神経切離術等)を受けた者又は受ける予定のある者 (5)小腸出血、大腸出血又は原因不明の消化管出血がある者、Zollinger-Ellison症候群、若しくは他の胃酸過剰分泌性疾患の既往、又は合併がある者
例数	621例(ボノプラザン10mg:202例、ボノプラザン20mg:202例、ランソプラゾール15mg:217例)
投与方法・投与量及び投与期間	・被験者をボノプラザン10mg群、20mg群又はランソプラゾール15mg群に1:1:1の割合で無作為に割り付けた。 ・ボノプラザンとして10mg、20mg又はランソプラゾール15mgを1日1回朝食後に経口投与した。内視鏡検査で潰瘍再発が確認された被験者は、その時点で治験を終了した。 スクリーニング期(-35 ～ -4日) 治療期(24週間) ボノプラザン10mg(202例) ボノプラザン20mg(202例) ランソプラゾール15mg(217例) 低用量アスピリン※:電子添文に記載の用法及び用量 ※いずれの投与群でも低用量アスピリンを併用した。低用量アスピリンは、遅くとも治験薬投与開始日までに投与を開始し、その1日用量は81 ～ 324mgとした。原則として低用量アスピリンの種類、用法及び用量を変更しないこととした。
主要評価項目(検証項目)	投与24週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発※※率 ※※治療期の内視鏡検査において、3mm以上の白苔を伴う粘膜欠損が発症した場合に潰瘍再発と判定した。
副次評価項目	投与12週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率、胃の粘膜傷害、十二指腸の粘膜傷害、投与12週後及び24週後の胃又は十二指腸の出血性病変の発症率、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発までの期間

注意:本剤の用法及び用量(抜粋)

〈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〉

通常、成人にはボノプラザンとして1回10mgを1日1回経口投与する。

その他の評価項目	安全性：有害事象、臨床検査値、心電図、バイタルサイン、血清ガストリン値及びペプシノゲンⅠ・Ⅱ値
解析計画	主要評価項目について、ボノプラザン20mg群とランソプラゾール15mg群に対してFarrington and Manningによる非劣性検定を実施し、有意であればボノプラザン10mg群とランソプラゾール15mg群に対してFarrington and Manningによる非劣性検定を実施した［許容限界値：8.7%、有意水準：2.5%(片側)］。また副次評価項目について、投与12週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率、投与12週後及び24週後の胃又は十二指腸の出血性病変の発症率を投与群別に頻度集計した。胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発までの期間について、Kaplan-Meier法を適用し累積再発率を投与群別に算出し、Cox回帰分析モデルを適用しハザード比とその両側95%信頼区間を算出した。

(a) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率［投与24 週後：主要評価項目(検証項目)］

投与24週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率において、ボノプラザン10mg群のランソプラゾール15mg群に対する非劣性が検証された(p＜0.0001)。

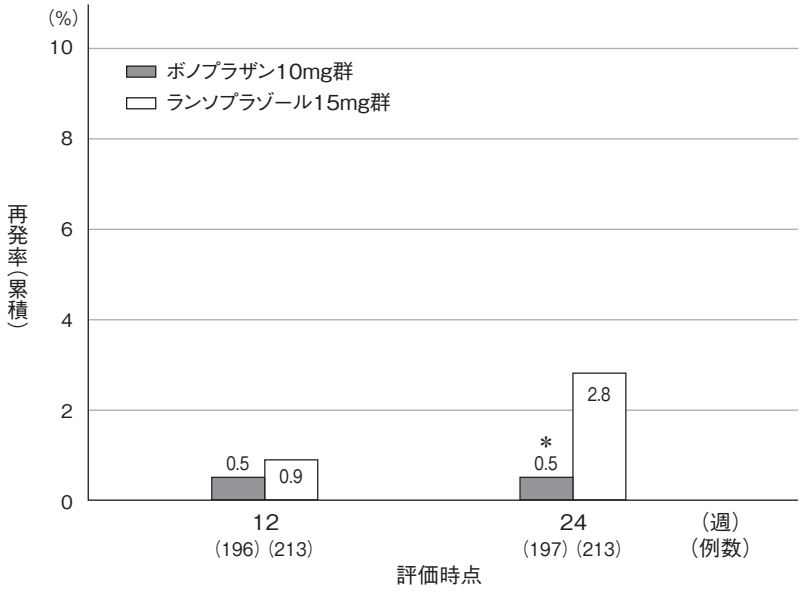
	ボノプラザン10mg群	ランソプラゾール15mg群
再発率(%) 点推定値(再発例数/評価例数) ［両側95%信頼区間］	0.5(1/197例) ［0.013，2.796］	2.8(6/213例) ［1.041，6.030］
再発率(%)の投与群間差[a)] 点推定値［両側95%信頼区間］	-2.3 ［-4.743，0.124］	—
非劣性検定[b)]　p値	＜0.0001	

a) ボノプラザン10mg群－ランソプラゾール15mg群

b) vsランソプラゾール15mg群、許容限界値を8.7%とした、Farrington and Manningによる非劣性検定

主要評価項目(検証項目)：投与24週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率

副次評価項目：投与12週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率



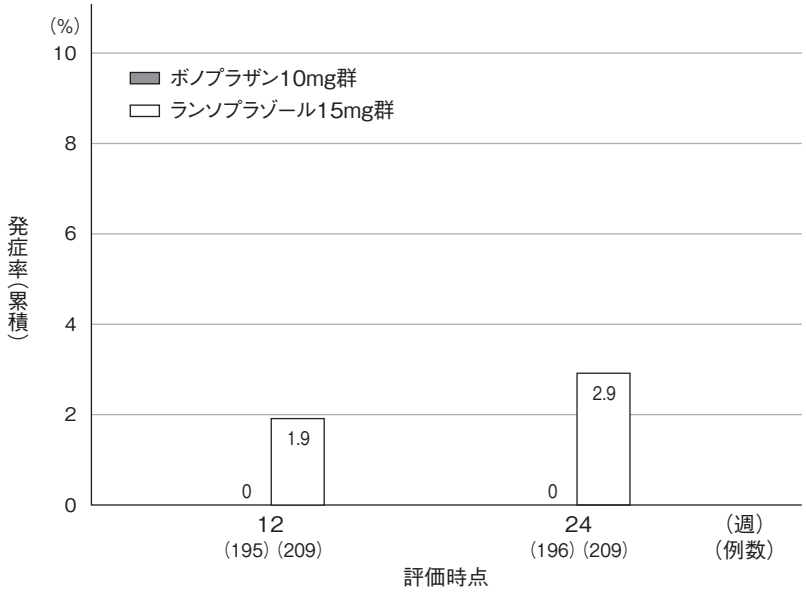
＊：p＜0.0001（vsランソプラゾール15mg群、許容限界値を8.7%としたFarrington and Manningによる非劣性検定）

注意：本剤の用法及び用量(抜粋)

〈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〉

通常、成人にはボノプラザンとして1回10mgを1日1回経口投与する。

(b) 胃又は十二指腸の出血性病変の発症率（投与12、24週後）［副次評価項目］



(c) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発までの期間［副次評価項目］

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発までの期間について、Kaplan-Meier法を適用し、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積再発率を算出した結果、観察期間中における累積再発率はボノプラザン10mg群で0.5%、ランソプラゾール15mg群で5.7%であった。

また、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発までの期間について、Cox回帰分析モデルにより算出したボノプラザン10mg群のランソプラゾール15mg群に対するハザード比［両側95%信頼区間］は0.20［0.0243, 1.6902］であった。

注意：本剤の用法及び用量（抜粋）

〈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〉

通常、成人にはボノプラザンとして1回10mgを1日1回経口投与する。

(d) 副作用

副作用の発現頻度及び件数は、ボノプラザン10mg群 10.4％（21/202例）24件、ボノプラザン20mg群 16.3％（33/202例）41件及びランソプラゾール15mg群 17.5％（38/217例）54件であった。主な副作用†は、便秘〔ボノプラザン10mg群1.0%（2例）、ボノプラザン20mg群3.0%（6例）、ランソプラゾール15mg群2.3%（5例）〕、下痢〔ボノプラザン10mg群0.5%（1例）、ボノプラザン20mg群0.5%（1例）、ランソプラゾール15mg群3.2%（7例）〕、血中鉄減少〔ボノプラザン10mg群2.0%（4例）、ボノプラザン20mg群1.0%（2例）〕及び高血圧〔ボノプラザン20mg群1.0%（2例）、ランソプラゾール15mg群0.9%（2例）〕であった。

［重篤な副作用］

ボノプラザン10mg群：重篤な副作用はみられなかった。

ボノプラザン20mg群：腸炎、胃癌、口腔線維腫各1例(0.5%)

ランソプラゾール15mg群：急性膵炎、急性腎不全各1例(0.5%)

［投与中止に至った有害事象］

ボノプラザン10mg群：感音性難聴、便秘、帯状疱疹、下肢骨折、関節リウマチ、胃癌、膀胱癌、脳梗塞各1例(0.5%)

ボノプラザン20mg群：下痢、鼻咽頭炎各2例(1.0%)、腸炎、メレナ、四肢損傷、胃癌、食道癌各1例(0.5%)

ランソプラゾール15mg群：下痢4例(1.8%)、冠動脈狭窄、便秘、胃食道逆流性疾患、大腸ポリープ、急性膵炎、末梢性浮腫、胆管炎、胃腸炎、前立腺炎、薬疹各1例(0.5%、下痢及び末梢性浮腫は同一症例で発現)

［死亡に至った有害事象］

死亡例はみられなかった。

†：主な副作用は、ボノプラザン10mg群、20mg群及びランソプラゾール15mg群の発現例数の合計が4例以上であった副作用と定義した。

（タケキャブ錠承認時資料：2014年12月）

注意：本剤の用法及び用量(抜粋)

〈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〉

通常、成人にはボノプラザンとして1回10mgを1日1回経口投与する。

⑥非ステロイド性抗炎症薬投与時における潰瘍再発抑制 二重盲検比較試験（CCT-301：非劣性試験）（試験⑲）[7)]

治験の目的	非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）長期投与が必要な患者を対象としてランソプラゾールに対する非劣性を検証することによりボノプラザンフマル酸塩の有効性を確認する。
治験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為割付、実薬対照、並行群間、3群比較
治験の種類	第Ⅲ相、申請する適応症に関する比較対照試験
対象	NSAID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
主な選択基準	(1)慢性疾患（関節リウマチ、変形性関節症等）による疼痛管理のため治療期中継続してNSAIDの内服が必要な者 (2)胃又は十二指腸の内視鏡検査により、以下の1）又は2）を満たす者 1）無作為化日の内視鏡検査で潰瘍瘢痕（本治験では、再生粘膜、襞集中、壁変形等と定義する）が確認された場合 2）無作為化日の内視鏡検査より前に実施された内視鏡検査で潰瘍（3mm以上の白苔を伴う粘膜欠損）又は潰瘍瘢痕が確認された場合
主な除外基準	(1)スクリーニング開始前84日以内に治験薬の投与を受けた者、過去に治験で又は治療行為としてボノプラザンフマル酸塩の投与を受けたことがある者 (2)NSAIDの種類、用法及び用量を変更する予定のある者 (3)無作為化日の胃又は十二指腸の内視鏡検査で潰瘍（3mm以上の白苔を伴う粘膜欠損）又は新鮮出血が確認された者 (4)胃酸分泌に影響を及ぼす手術（上部消化管切除、迷走神経切離術等）を受けた者又は受ける予定のある者 (5)小腸出血、大腸出血又は原因不明の消化管出血がある者、Zollinger-Ellison症候群、若しくは他の胃酸過剰分泌性疾患の既往、又は合併がある者
例数	640例（ボノプラザン10mg：218例、ボノプラザン20mg：212例、ランソプラゾール15mg：210例）
投与方法・投与量及び投与期間	・被験者をボノプラザン10mg群、20mg群又はランソプラゾール15mg群に1：1：1の割合で無作為に割り付けた。 ・ボノプラザンとして10mg、20mg又はランソプラゾール15mgを1日1回朝食後に経口投与した。 ・内視鏡検査で潰瘍再発が確認された被験者は、その時点で治験を終了した。 スクリーニング期（-35 ～ -4日）／治療期（24週間） ボノプラザン10mg（218例） ボノプラザン20mg（212例） ランソプラゾール15mg（210例） NSAID※：電子添文に記載の用法及び用量 ※いずれの投与群でもNSAIDを併用した。NSAIDは、遅くとも治験薬投与開始日までに投与を開始し、電子添文に記載の用法及び用量に準じて投与した。原則としてNSAIDの種類、用法及び用量を変更しないこととした。なお、NSAIDには1日用量1000mg以上のアスピリンを含むこととした。
主要評価項目（検証項目）	投与24週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発※※率 ※※治療期の内視鏡検査において、3mm以上の白苔を伴う粘膜欠損が発症した場合に潰瘍再発と判定した。
副次評価項目	投与12週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率、胃の粘膜傷害、十二指腸の粘膜傷害、投与12週後及び24週後の胃又は十二指腸の出血性病変の発症率、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発までの期間

注意：本剤の用法及び用量（抜粋）

〈非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉

通常、成人にはボノプラザンとして1回10mgを1日1回経口投与する。

その他の評価項目	安全性：有害事象、臨床検査値、心電図、バイタルサイン、血清ガストリン値及びペプシノゲンⅠ・Ⅱ値
解析計画	主要評価項目について、ボノプラザン20mg群とランソプラゾール15mg群に対してFarrington and Manningによる非劣性検定を実施し、有意であればボノプラザン10mg群とランソプラゾール15mg群に対してFarrington and Manningによる非劣性検定を実施した［許容限界値：8.3%、有意水準：2.5%(片側)］。また副次評価項目について、投与12週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率、投与12週後及び24週後の胃又は十二指腸の出血性病変の発症率を投与群別に頻度集計した。胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発までの期間について、Kaplan-Meier法を適用し累積再発率を投与群別に算出し、Cox回帰分析モデルを適用しハザード比とその両側95%信頼区間を算出した。

(a) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率［投与24 週後：主要評価項目(検証項目)］

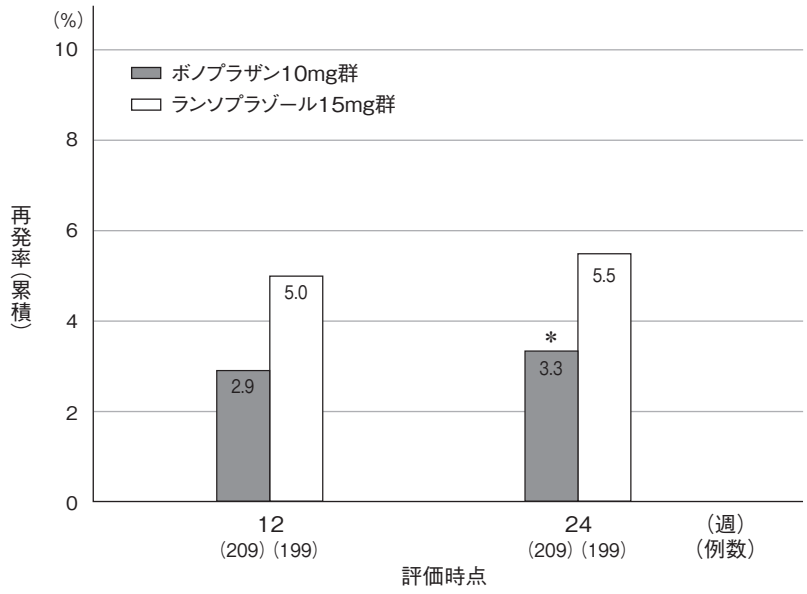
投与24週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率において、ボノプラザン10mg群のランソプラゾール15mg群に対する非劣性が検証された(p＜0.0001)。

	ボノプラザン10mg群	ランソプラゾール15mg群
再発率(%) 点推定値(再発例数／評価例数) ［両側95%信頼区間］	3.3(7/209例) ［1.357，6.779］	5.5(11/199例) ［2.791，9.675］
再発率(%)の投与群間差[a)] 点推定値［両側95%信頼区間］	-2.2 ［-6.182，1.826］	—
非劣性検定[b)]　p値	＜0.0001	

a) ボノプラザン10mg群－ランソプラゾール15mg群

b) vsランソプラゾール15mg群、許容限界値を8.3%とした、Farrington and Manningによる非劣性検定

主要評価項目(検証項目)：投与24週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率
副次評価項目：投与12週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率



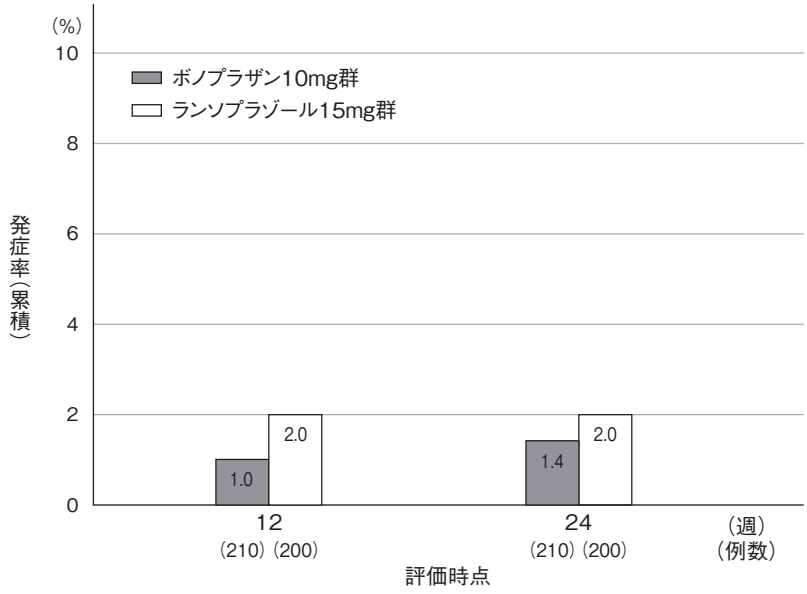
＊：p＜0.0001（vsランソプラゾール15mg群、許容限界値を8.3%としたFarrington and Manningによる非劣性検定）

注意：本剤の用法及び用量(抜粋)

〈非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉

通常、成人にはボノプラザンとして1回10mgを1日1回経口投与する。

(b) 胃又は十二指腸の出血性病変の発症率(投与12、24週後)［副次評価項目］



(c) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発までの期間(副次評価項目)

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発までの期間について、Kaplan-Meier法を適用し、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積再発率を算出した結果、観察期間中における累積再発率はボノプラザン10mg群で7.5%、ランソプラゾール15mg群で11.5%であった。

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発までの期間について、Cox回帰分析モデルにより算出したボノプラザン10mg群のランソプラゾール15mg群に対するハザード比[両側95%信頼区間]は、0.56［0.2157, 1.4400]であった。

注意：本剤の用法及び用量(抜粋)

〈非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉

通常、成人にはボノプラザンとして1回10mgを1日1回経口投与する。

(d)副作用

副作用の発現頻度及び件数は、ボノプラザン10mg群 15.6％（34/218例）42件、ボノプラザン20mg群 17.5％（37/212例）45件及びランソプラゾール15mg群 14.3％（30/210例）34件であった。主な副作用†は、下痢〔ボノプラザン10mg群0.9%（2例）、ボノプラザン20mg群0.9%（2例）、ランソプラゾール15mg群2.9%（6例）〕、便秘〔ボノプラザン10mg群2.3%（5例）、ボノプラザン20mg群0.5%（1例）、ランソプラゾール15mg群1.4%（3例）〕及び腹部膨満〔ボノプラザン20mg群 1.4%（3例）〕であった。

[重篤な副作用]

ボノプラザン10mg群：大動脈弁閉鎖不全症1例(0.5%)

ボノプラザン20mg群：筋力低下1例(0.5%)

ランソプラゾール15mg群：重篤な副作用はみられなかった。

[投与中止に至った有害事象]

ボノプラザン10mg群：大動脈弁閉鎖不全症、脊椎圧迫骨折、乳癌、神経痛、末梢性ニューロパチー各1例(0.5%)

ボノプラザン20mg群：消化不良2例(0.9%)、下痢、腹部膨満、機能性胃腸障害、口の感覚鈍麻、死亡、顔面浮腫、末梢性浮腫、胆管炎、胆嚢炎、肝機能検査異常、関節痛、腰部脊柱管狭窄症、筋力低下、脳出血、頚髄症、点状出血、痒疹各1例(0.5%、腹部膨満、末梢性浮腫及び痒疹、口の感覚鈍麻及び顔面浮腫、並びに胆管炎及び胆嚢炎はそれぞれ同一症例で発現)

ランソプラゾール15mg群：下痢3例(1.4%)、腹痛、便秘、胃炎、口内炎、肝機能異常、E型肝炎、白血球数減少、急性骨髄性白血病、間質性肺疾患、異汗性湿疹各1例(0.5%、胃炎及び口内炎は同一症例で発現)

[死亡に至った有害事象]

ボノプラザン20mg群：死亡1例(0.5%)、なお治験薬との因果関係はないと判断された。

†：主な副作用は、ボノプラザン10mg群、20mg群及びランソプラゾール15mg群の発現例数が、いずれかの群で3例以上であった副作用と定義した。

（タケキャブ錠承認時資料：2014年12月）

注意：本剤の用法及び用量(抜粋)

〈非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉

通常、成人にはボノプラザンとして1回10mgを1日1回経口投与する。

⑦ヘリコバクター・ピロリ除菌 二重盲検比較試験（CCT-401：非劣性試験）（試験㉓）[8)]

<table>
<tr><td>治験の目的</td><td>ヘリコバクター・ピロリ（H.pylori）陽性の胃潰瘍瘢痕又は十二指腸潰瘍瘢痕患者を対象として、ランソプラゾール／アモキシシリン水和物／クラリスロマイシン3剤併用療法に対するボノプラザンフマル酸塩／アモキシシリン水和物／クラリスロマイシン3剤併用療法の非劣性を検証することによりボノプラザンフマル酸塩／アモキシシリン水和物／クラリスロマイシン3剤併用療法の有効性を確認する。さらに、一次除菌不成功と判断されたH.pylori陽性の胃潰瘍瘢痕又は十二指腸潰瘍瘢痕患者を対象として、ボノプラザンフマル酸塩/アモキシシリン水和物/メトロニダゾール3剤併用療法の有効性についても検討する。</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>多施設共同、二重盲検、無作為割付、実薬対照、並行群間、2群比較</td></tr>
<tr><td>治験の種類</td><td>第Ⅲ相、申請する適応症に関する比較対照試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>H.pylori陽性の胃潰瘍瘢痕又は十二指腸潰瘍瘢痕患者</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>(1) 治験開始時にH.pylori陽性が確認された者
(2) 治験開始時の内視鏡検査で胃潰瘍瘢痕又は十二指腸潰瘍瘢痕を有する者</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>(1) 治験開始時前84日以内に治験薬の投与を受けた者、過去に治験でボノプラザンフマル酸塩の投与を受けたことがある者。ただし、ボノプラザンフマル酸塩の胃潰瘍を対象とした試験⑩又はボノプラザンフマル酸塩の十二指腸潰瘍を対象とした試験⑪に参加し、治験を終了した者は組み入れ可とした。
(2) H.pylori除菌療法を行ったことがある者
(3) 治験開始時の内視鏡検査で急性上部消化管出血、胃潰瘍（3mm以上の白苔を伴う粘膜欠損）、十二指腸潰瘍（3mm以上の白苔を伴う粘膜欠損）、急性胃粘膜病変（AGML）、急性十二指腸粘膜病変（ADML）のいずれかを有する者。
(4) 穿孔、幽門狭窄及び大量出血など、薬物療法の適応とならない者
(5) Zollinger-Ellison症候群、若しくは他の胃酸過剰分泌性疾患の既往、又は合併がある者</td></tr>
<tr><td>例数</td><td>＜一次除菌期＞650例（ボノプラザン20mg：329例、ランソプラゾール30mg：321例）
＜二次除菌期＞50例（ボノプラザン20mg：50例）</td></tr>
<tr><td>投与方法・
投与量及び
投与期間</td><td>被験者を一次除菌期としてボノプラザン群（L）（クラリスロマイシン200mg/回）、ボノプラザン群（H）（クラリスロマイシン400mg/回）、ランソプラゾール群（L）（クラリスロマイシン200mg/回）、ランソプラゾール群（H）（クラリスロマイシン400mg/回）に1：1：1：1で無作為に割り付けた。
＜一次除菌期＞
ボノプラザンフマル酸塩／アモキシシリン水和物／クラリスロマイシンの3剤併用又はランソプラゾール／アモキシシリン水和物／クラリスロマイシンの3剤併用を1回分とし、1日2回7日間経口投与した。その後4週間の一次除菌後観察期へと移行し、一次除菌後観察期終了時に除菌判定を行った。
<table>
<tr><th></th><th>一次除菌期（7日間）
1回投与量（1日2回投与）</th><th>一次除菌後観察期
（4週間）</th></tr>
<tr><td>ボノプラザン20mg群
（329例）</td><td>ボノプラザン　20mg
アモキシシリン水和物　750mg（力価）
クラリスロマイシン　200mg又は400mg（力価）</td><td rowspan="2">後観察期終了時
に除菌判定</td></tr>
<tr><td>ランソプラゾール
30mg群（321例）</td><td>ランソプラゾール　30mg
アモキシシリン水和物　750mg（力価）
クラリスロマイシン　200mg又は400mg（力価）</td></tr>
</table>
＜二次除菌期＞
H.pylori除菌が確認されなかった被験者を対象に、ボノプラザンフマル酸塩／アモキシシリン水和物／メトロニダゾールの3剤併用を1回分とし、1日2回7日間経口投与した。その後4週間の二次除菌後観察期へと移行し、二次除菌後観察期終了時に除菌判定を行った。
<table>
<tr><th></th><th>二次除菌期（7日間）
1回投与量（1日2回投与）</th><th>二次除菌後観察期
（4週間）</th></tr>
<tr><td>ボノプラザン20mg群
（50例）</td><td>ボノプラザン　20mg
アモキシシリン水和物　750mg（力価）
メトロニダゾール　250mg</td><td>後観察期終了時
に除菌判定</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>主要評価項目
（検証項目）</td><td>一次除菌投与終了4週後のH.pylori一次除菌率※
※ ^{13}C-尿素呼気テストにより、H.pylori陰性と判断された症例の割合</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>二次除菌投与終了4週後のH.pylori二次除菌率※
※ ^{13}C-尿素呼気テストにより、H.pylori陰性と判断された症例の割合</td></tr>
</table>

その他の評価項目	安全性：有害事象、臨床検査値、心電図、バイタルサイン、血清ガストリン値及びペプシノゲンⅠ・Ⅱ値
解析計画	主要評価項目について、ボノプラザン20mg群とランソプラゾール30mg群に対してFarrington and Manningによる非劣性検定を実施した［許容限界値：10%、有意水準：2.5%(片側)］。また、背景因子別(クラリスロマイシン耐性株等)のサブグループ解析を行った。副次評価項目について、二次除菌投与終了4週後の*H.pylori*二次除菌率を頻度集計した。

(a)ヘリコバクター・ピロリ一次除菌率［一次除菌投与終了4 週後：主要評価項目(検証項目)］

一次除菌投与終了4週後のヘリコバクター・ピロリ一次除菌率において、ボノプラザン20mg群のランソプラゾール30mg群に対する非劣性が検証された(p＜0.0001)。

なお、ボノプラザン20mg群のランソプラゾール30mg群に対する投与群間差［両側95％信頼区間］は16.7％［11.172，22.138］であった。

	ボノプラザン20mg群	ランソプラゾール30mg群
除菌率(％) 点推定値(除菌成功例数/評価例数) ［両側95％信頼区間］	92.6(300/324例) ［89.179，95.197］	75.9(243/320例) ［70.870，80.518］
除菌率(％)の投与群間差[a)] 点推定値［両側95％信頼区間］	16.7 ［11.172，22.138］	—
非劣性検定[b)]　p値	＜0.0001	

a)ボノプラザン20mg群－ランソプラゾール30mg群

b)vsランソプラゾール30mg群、許容限界値を10％とした、Farrington and Manningによる非劣性検定

(b)ヘリコバクター・ピロリ二次除菌率(二次除菌投与終了4週後)

ボノプラザン／アモキシシリン水和物／メトロニダゾール3剤併用による二次除菌投与終了4週後の*H.pylori*二次除菌率は98.0%であった。

	ボノプラザン20mg群
除菌率(％) 点推定値(除菌成功例数/評価例数) ［両側95％信頼区間］	98.0(49/50例) ［89.353，99.949］

(c) 副作用

＜一次除菌期＞

副作用の発現頻度及び件数は、ボノプラザン3剤併用療法群 20.4％（67/329例）85件及びランソプラゾール3剤併用療法群 24.6％（79/321例）93件であった。主な副作用†は、下痢〔ボノプラザン3剤併用療法群10.6%（35例）、ランソプラゾール3剤併用療法群13.4%（43例）〕及び味覚異常〔ボノプラザン3剤併用療法群4.0%（13例）、ランソプラゾール3剤併用療法群3.1%（10例）〕であった。

＜二次除菌期＞

副作用の発現頻度及び件数は、16.0％（8/50例）11件であった。

主な副作用††は、下痢、鼓腸、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各4.0%（各2例）であった。

[重篤な副作用]

＜一次除菌期＞ ボノプラザン3剤併用療法群：急性心筋梗塞1例(0.3%)

ランソプラゾール3剤併用療法群：重篤な副作用はみられなかった。

＜二次除菌期＞ 重篤な副作用はみられなかった。

[投与中止に至った有害事象]

＜一次除菌期＞ ボノプラザン3剤併用療法群：下痢2例(0.6%)、回転性めまい1例(0.3%)

ランソプラゾール3剤併用療法群：出血性腸炎、湿疹各1例(0.3%)

＜二次除菌期＞ 投与中止に至った有害事象はみられなかった。

[死亡に至った有害事象]

＜一次除菌期＞ 死亡例はみられなかった。

＜二次除菌期＞ 死亡例はみられなかった。

†：主な副作用は、ボノプラザン3剤併用療法群及びランソプラゾール3剤併用療法群の発現例数の合計が5例以上であった副作用と定義した。

††：主な副作用は、発現例数が2例以上であった副作用と定義した。

（タケキャブ錠承認時資料：2014年12月）

2）安全性試験

①逆流性食道炎長期投与試験（OCT-001）（試験⑭）[9)]

治験の目的	逆流性食道炎二重盲検比較試験（試験⑬：以下、先行試験）の内視鏡検査で逆流性食道炎の治癒が確認され、先行試験を完了した被験者を対象に、逆流性食道炎の維持期（52週間）におけるボノプラザンフマル酸塩長期投与時の安全性を検討する。
治験デザイン	多施設共同、単盲検、層別無作為割付、並行群間、2群比較
治験の種類	第Ⅲ相、非対照試験
対象	先行試験の投与2週後、4週後又は8週後の内視鏡検査で逆流性食道炎の治癒が確認され、先行試験を完了した被験者
主な選択基準	先行試験の投与2週後、4週後又は8週後の内視鏡検査で逆流性食道炎の治癒が確認でき、試験を完了した者
主な除外基準	(1) 本試験の治験薬投与開始時前84日以内に先行試験以外の治験薬の投与を受けた者 (2) 食道に影響を及ぼす合併症（好酸球性食道炎、食道静脈瘤、強皮症、ウイルス又は真菌感染、食道狭窄等）、食道に対する放射線療法又は寒冷療法の既往、腐食性又は生理化学的外傷（食道に対する硬化療法等）がある者 (3) 胃食道逆流に影響を及ぼす手術・処置〔噴門部形成術、食道狭窄（シャッキ輪以外）の拡張等〕、胃又は十二指腸手術の既往（内視鏡下の良性ポリープ除去は除く）がある者 (4) 本試験の治験薬投与開始前30日以内に、急性上部消化管出血、胃潰瘍（白苔を伴う粘膜欠損）又は十二指腸潰瘍（白苔を伴う粘膜欠損）に罹患した者。 (5) Zollinger-Ellison症候群、若しくは他の胃酸過剰分泌性疾患の既往、又は合併がある者
例数	305例（ボノプラザン10mg群：154例、ボノプラザン20mg群：151例）
投与方法・投与量及び投与期間	・被験者をボノプラザン10mg群又は20mg群に1：1で先行試験の観察期の内視鏡所見に基づき無作為に割り付けた〔先行試験の観察期（治験薬投与開始前3～7日）の内視鏡所見（グレードA/B又はC/D）に基づく層別無作為割付〕。 ・ボノプラザンとして10mg又は20mgを1日1回朝食後に経口投与した。 ・逆流性食道炎の内視鏡所見での再発が確認された被験者は、再発が確認された時点で本治験を完了した。

先行試験	長期投与試験（維持期、52週間）
ボノプラザン20mg又はランソプラゾール30mg（409例）	ボノプラザン10mg（154例）
	ボノプラザン20mg（151例）

主要評価項目	安全性：有害事象
副次評価項目	安全性：投与52週後までの臨床検査値、心電図、バイタルサイン、血清ガストリン値及びペプシノゲンⅠ・Ⅱ値 有効性：投与12週後、24週後、36週後及び52週後の逆流性食道炎の内視鏡所見での再発※率 ※維持期の内視鏡検査で、LA分類のグレードA～Dと判定された被験者を再発とした。
その他の評価項目	有効性：逆流性食道炎の自覚症状（胸やけ、胃酸の逆流）

注意：本剤の用法及び用量（抜粋）

〈逆流性食道炎〉

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

(a) 副作用［主要評価項目］

副作用の発現頻度及び件数は、ボノプラザン10mg群 9.7％（15/154例）17件及びボノプラザン20mg群 16.6％（25/151例）36件であった。主な副作用†は、胃ポリープ〔ボノプラザン10mg群0.6％（1例）、ボノプラザン20mg群2.0％（3例）〕及び肝機能検査異常〔ボノプラザン20mg群2.0％（3例）〕であった。

［重篤な副作用］

ボノプラザン10mg群：悪性線維性組織球腫1例(0.6%)

ボノプラザン20mg群：肺炎、発熱、亜急性甲状腺炎各1例(0.7%、肺炎及び発熱は同一症例で発現)

［投与中止に至った有害事象］

ボノプラザン10mg群：便秘、胃潰瘍、嘔吐、乳癌、悪性線維性組織球腫、脳梗塞、喉頭潰瘍、蕁麻疹各1例(0.6%)

ボノプラザン20mg群：肝機能検査異常2例(1.3%)、空気嚥下、下痢、発熱、肝機能異常、食道カンジダ症、肺炎、副鼻腔炎、糖尿病、脊椎靭帯骨化症、膀胱癌、腎盂の悪性新生物及び脳梗塞各1例(0.7%、肺炎及び発熱、並びに膀胱癌及び腎盂の悪性新生物はそれぞれ同一症例で発現)

［死亡に至った有害事象］

死亡例はみられなかった。

†：主な副作用は、ボノプラザン10mg群、20mg群の発現例数の合計が3例以上であった副作用と定義した。

(b) 逆流性食道炎の内視鏡所見での再発率［副次評価項目］

投与52週後までの再発率は下記のとおりであった。

評価時点		ボノプラザン10mg群	ボノプラザン20mg群
投与12週後	再発率(%) 点推定値(再発例数/評価対象例数) ［両側95％信頼区間］	3.4(5/149例) ［1.098，7.657］	2.8(4/145例) ［0.757，6.912］
	再発率(%)の投与群間差[a)] 点推定値［両側95％信頼区間］	—	-0.6 ［-4.530，3.336］
投与24週後	再発率(%) 点推定値(再発例数/評価対象例数) ［両側95％信頼区間］	6.0(9/149例) ［2.799，11.156］	4.1(6/145例) ［1.533，8.789］
	再発率(%)の投与群間差[a)] 点推定値［両側95％信頼区間］	—	-1.9 ［-6.916，3.112］
投与36週後	再発率(%) 点推定値(再発例数/評価対象例数) ［両側95％信頼区間］	6.7(10/149例) ［3.265，11.996］	6.9(10/145例) ［3.356，12.317］
	再発率(%)の投与群間差[a)] 点推定値［両側95％信頼区間］	—	0.2 ［-5.573，5.943］
投与52週後	再発率(%) 点推定値(再発例数/評価対象例数) ［両側95％信頼区間］	9.4(14/149例) ［5.233，15.262］	9.0(13/145例) ［4.860，14.843］
	再発率(%)の投与群間差[a)] 点推定値［両側95％信頼区間］	—	-0.4 ［-7.031，6.170］

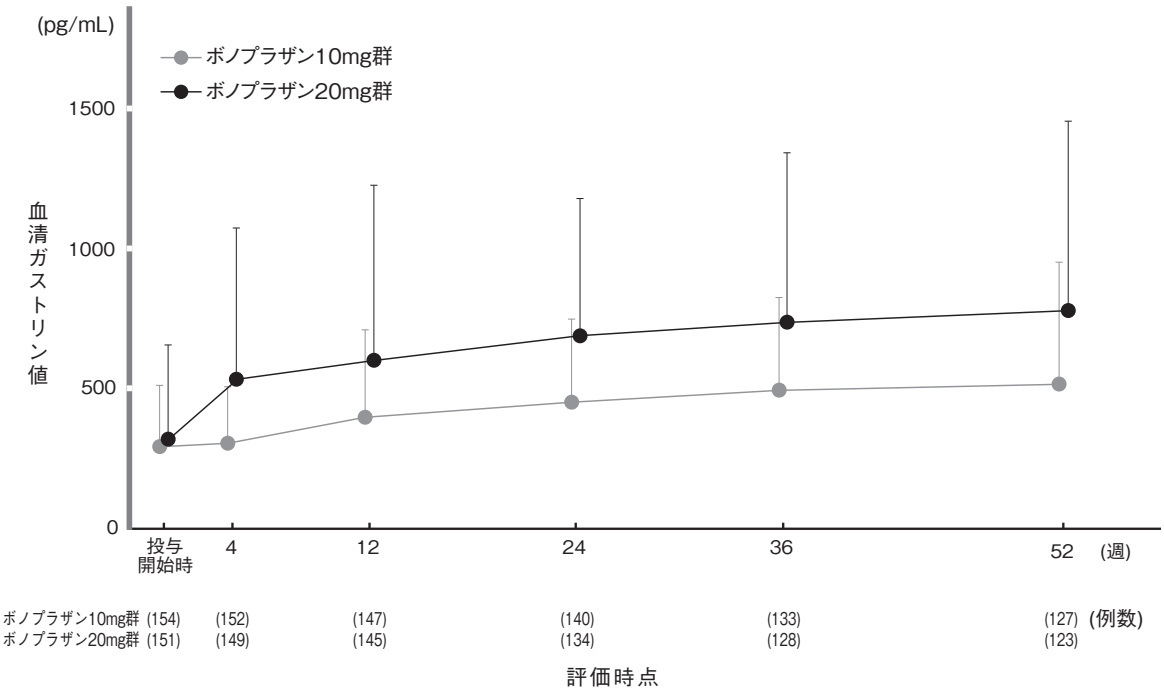
a) ボノプラザン20mg群－ボノプラザン10mg群

注意：本剤の用法及び用量(抜粋)

〈逆流性食道炎〉

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

(c) 逆流性食道炎の維持期における血清ガストリン値の推移[副次評価項目]



平均値±標準偏差

(d) 内分泌細胞密度に及ぼす影響

逆流性食道炎の維持療法としてボノプラザンを1日1回10mg又は20mgを52週間経口投与した場合、胃粘膜の内分泌細胞密度に明らかな増加傾向は認められなかった。

（タケキャブ錠承認時資料：2014年12月）

注意：本剤の用法及び用量(抜粋)

〈逆流性食道炎〉

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

②低用量アスピリン投与時における潰瘍再発抑制 長期継続投与試験（OCT-302）（試験⑰）[10)]

<table>
<tr><td>治験の目的</td><td>低用量アスピリン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安全性を検討する。</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>多施設共同、単盲検、実薬対照、並行群間、3 群比較</td></tr>
<tr><td>治験の種類</td><td>第Ⅲ相、申請する適応症に関する比較対照試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>潰瘍再発がなく低用量アスピリン潰瘍再発抑制二重盲検比較試験（試験⑯：以下、先行試験）を終了した被験者</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>(1) 慢性疾患（虚血性心疾患、虚血性脳血管障害等）による血栓・塞栓形成抑制のため治療期中継続して低用量アスピリンの内服が必要な者
(2) 先行試験を終了した者</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>(1) 本試験の治験薬割付前84日以内に先行試験以外の治験薬の投与を受けた者
(2) 低用量アスピリンの種類、用法及び用量を変更する予定のある者
(3) 先行試験の胃又は十二指腸の内視鏡検査で潰瘍（3mm以上の白苔を伴う粘膜欠損）又は内視鏡的止血術が必要な出血等、本治験への参加が不適当と判断される出血が確認された者
(4) 胃酸分泌に影響を及ぼす手術（上部消化管切除、迷走神経切離術等）を受けた者又は受ける予定のある者
(5) 小腸出血、大腸出血又は原因不明の消化管出血がある者、Zollinger-Ellison症候群、若しくは他の胃酸過剰分泌性疾患の既往、又は合併がある者</td></tr>
<tr><td>例数</td><td>439例（ボノプラザン10mg：152例、ボノプラザン20mg：135例、ランソプラゾール15mg：152例）</td></tr>
<tr><td>投与方法・投与量及び投与期間</td><td>・先行試験を終了し、適格と判定された被験者は先行試験と同一の投与群（ボノプラザン10mg群、20mg群又はランソプラゾール15mg群）のまま本治験に移行した。
・ボノプラザンとして10mg、20mg又はランソプラゾール15mgを1日1回朝食後に経口投与した。
・内視鏡検査で潰瘍再発が確認された被験者は、その時点で治験を終了した。
<table>
<tr><td colspan="2">治療期（計52 ～ 104週間）</td></tr>
<tr><td>先行試験（24週間）</td><td>長期継続投与試験
（28 ～ 80週間）</td></tr>
<tr><td>ボノプラザン10mg（202例）</td><td>ボノプラザン10mg（152例）</td></tr>
<tr><td>ボノプラザン20mg（202例）</td><td>ボノプラザン20mg（135例）</td></tr>
<tr><td>ランソプラゾール15mg（217例）</td><td>ランソプラゾール15mg（152例）</td></tr>
<tr><td colspan="2">低用量アスピリン※：電子添文に記載の用法及び用量（1日用量81 ～ 324mg）</td></tr>
</table>
※低用量アスピリンは、先行試験に引き続き継続して投与し、その1日用量は81 ～ 324mgとした。原則として低用量アスピリンの種類、用法及び用量を変更しないこととした。</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>安全性：有害事象</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>安全性：投与104週後までの臨床検査値、心電図、バイタルサイン、血清ガストリン値及びペプシノゲンⅠ・Ⅱ値
有効性：投与12週後、24週後、52週後、76週後及び104週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発※※率
※※ 内視鏡検査において、3mm 以上の白苔を伴う粘膜欠損が発症した場合に潰瘍再発と判定した。</td></tr>
<tr><td>その他の評価項目</td><td>有効性：投与12週後、24週後、52週後、76週後及び104週後における胃の粘膜傷害、十二指腸の粘膜傷害、胃又は十二指腸の出血性病変の発症率、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発までの期間</td></tr>
</table>

注意：本剤の用法及び用量（抜粋）

〈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〉

通常、成人にはボノプラザンとして1回10mgを1日1回経口投与する。

(a) 副作用［主要評価項目］

副作用の発現頻度及び件数は、ボノプラザン10mg群 16.3％ (33/202例) 45件、ボノプラザン20mg群 19.3％ (39/202例) 55件及びランソプラゾール15mg群 24.4％ (53/217例) 73件であった。主な副作用†は、便秘〔ボノプラザン10mg群1.0％(2例)、ボノプラザン20mg群3.0％(6例)、ランソプラゾール15mg群2.8％(6例)〕、下痢〔ボノプラザン10mg群1.0％(2例)、ボノプラザン20mg群0.5％(1例)、ランソプラゾール15mg群4.6％(10例)〕、血中鉄減少〔ボノプラザン10mg群2.0％(4例)、ボノプラザン20mg群1.5％(3例)〕及び高血圧〔ボノプラザン10mg群0.5％(1例)、ボノプラザン20mg群1.0％(2例)、ランソプラゾール15mg群0.9％(2例)〕であった。

［重篤な副作用］

ボノプラザン10mg群：急性膵炎、大腸ポリープ、胆石症、血栓性脳梗塞、糖尿病性腎症各1例(0.5%、急性膵炎及び糖尿病性腎症は同一症例で発現)

ボノプラザン20mg群：胃癌2例(1.0%)、腸炎、口腔線維腫各1例(0.5%)

ランソプラゾール15mg群：急性膵炎、子宮頚部腺癌、急性腎不全各1例(0.5%)

［投与中止に至った有害事象］

ボノプラザン10mg群：関節リウマチ、胃癌各2例(1.0%)、心不全、感音性難聴、便秘、急性膵炎、消化不良、胆管炎、胆石症、帯状疱疹、下肢骨折、肝機能検査異常、膀胱癌、脳梗塞、痙攣、血栓性脳梗塞、糖尿病性腎症各1例(0.5%、急性膵炎、痙攣及び糖尿病性腎症、並びに胆管炎及び肝機能検査異常はそれぞれ同一症例で発現)

ボノプラザン20mg群：下痢、鼻咽頭炎各2例(1.0%)、急性心不全、回転性めまい、腸炎、メレナ、四肢損傷、脊椎圧迫骨折、肝機能検査異常、糖尿病、胃癌、食道癌及び肋間神経痛各1例(0.5%)

ランソプラゾール15mg群：下痢4例(1.8%)、冠動脈狭窄、心筋梗塞、便秘、急性膵炎、胃食道逆流性疾患、大腸ポリープ、末梢性浮腫、胆管炎、胃腸炎、子宮頚部腺癌、小細胞肺癌、頚動脈狭窄、被殻出血、良性前立腺肥大症、前立腺炎、薬疹、大動脈解離各1例(0.5%、下痢及び末梢性浮腫は同一症例で発現)

［死亡に至った有害事象］

ボノプラザン10mg群：心不全1例(0.5%)、なお治験薬との因果関係はないと判断された。

†：主な副作用は、ボノプラザン10mg群、20mg群及びランソプラゾール15mg群の発現例数の合計が5例以上であった副作用と定義した。

注意：本剤の用法及び用量(抜粋)

〈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〉

通常、成人にはボノプラザンとして1回10mgを1日1回経口投与する。

(b) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率［副次評価項目］

投与12週後、24週後、52週後、76週後及び104週後の再発率は、以下のとおりであった。

評価時点		ボノプラザン10mg群	ランソプラゾール15mg群
投与12週後	再発率(%) 点推定値(再発例数/評価対象例数) ［両側95%信頼区間］	0.5(1/196例) ［0.013，2.810］	0.9(2/213例) ［0.114，3.351］
	再発率(%)の投与群間差[a)] 点推定値［両側95%信頼区間］	-0.4 ［-2.064，1.206］	—
投与24週後	再発率(%) 点推定値(再発例数/評価対象例数) ［両側95%信頼区間］	0.5(1/197例) ［0.013，2.796］	2.8(6/213例) ［1.041，6.030］
	再発率(%)の投与群間差[a)] 点推定値［両側95%信頼区間］	-2.3 ［-4.743，0.124］	—
投与52週後	再発率(%) 点推定値(再発例数/評価対象例数) ［両側95%信頼区間］	0.5(1/197例) ［0.013，2.796］	2.8(6/213例) ［1.041，6.030］
	再発率(%)の投与群間差[a)] 点推定値［両側95%信頼区間］	-2.3 ［-4.743，0.124］	—
投与76週後	再発率(%) 点推定値(再発例数/評価対象例数) ［両側95%信頼区間］	0.5(1/197例) ［0.013，2.796］	3.3(7/213例) ［1.331，6.654］
	再発率(%)の投与群間差[a)] 点推定値［両側95%信頼区間］	-2.8 ［-5.371，-0.187］	—
投与104週後	再発率(%) 点推定値(再発例数/評価対象例数) ［両側95%信頼区間］	0.5(1/197例) ［0.013，2.796］	3.3(7/213例) ［1.331，6.654］
	再発率(%)の投与群間差[a)] 点推定値［両側95%信頼区間］	-2.8 ［-5.371，-0.187］	—

a) ボノプラザン10mg群－ランソプラゾール15mg群

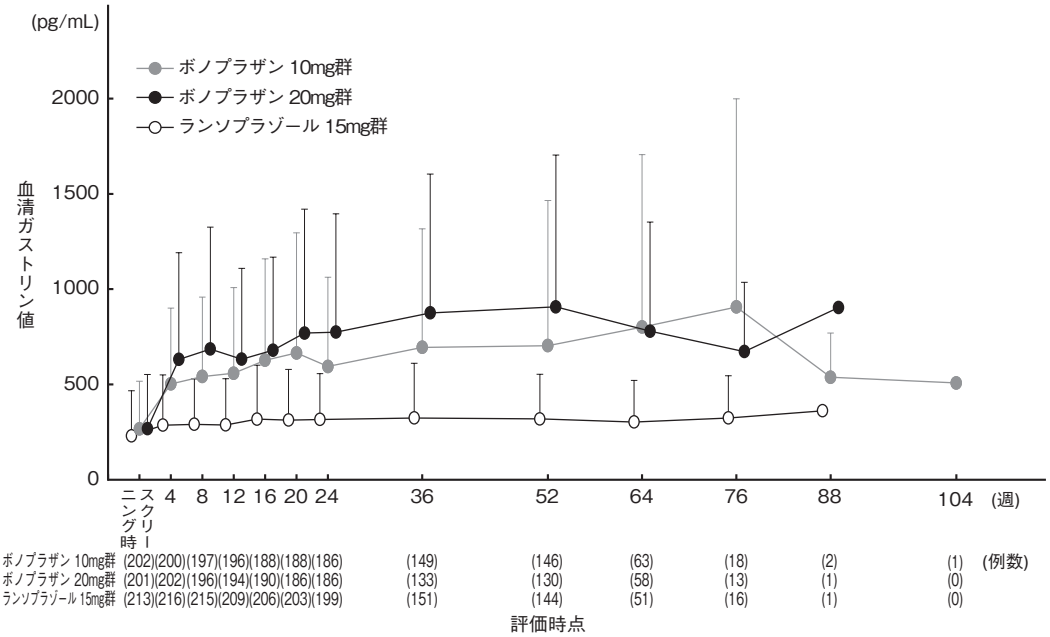
注意：本剤の用法及び用量(抜粋)

〈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〉

通常、成人にはボノプラザンとして1回10mgを1日1回経口投与する。

(c)低用量アスピリン併用投与時の血清ガストリン値推移[副次評価項目]

ボノプラザンを1日1回10mg又は20mgを経口投与した場合、血清ガストリン値はランソプラゾール群に比べてボノプラザン群で持続的に高値を示した。血清ガストリン値の推移図は以下のとおりであった。



平均値＋標準偏差

（タケキャブ錠承認時資料：2014年12月）

注意：本剤の用法及び用量(抜粋)

〈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〉

通常、成人にはボノプラザンとして1回10mgを1日1回経口投与する。

③非ステロイド性抗炎症薬投与時における潰瘍再発抑制 長期継続投与試験（OCT-301）（試験⑳）[11)]

<table>
<tr><td>治験の目的</td><td>非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）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安全性を検討する。</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>多施設共同、単盲検、実薬対照、並行群間、3 群比較</td></tr>
<tr><td>治験の種類</td><td>第Ⅲ相、申請する適応症に関する比較対照試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>潰瘍再発がなくNSAID潰瘍再発抑制二重盲検比較試験（試験⑲：以下、先行試験）を終了した被験者</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>(1) 慢性疾患（関節リウマチ、変形性関節症等）による疼痛管理のため治療期中継続してNSAID の内服が必要な者
(2) 先行試験を終了した者</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>(1) 本試験の治験薬割付前84日以内に先行試験以外の治験薬の投与を受けた者
(2) NSAIDの種類、用法及び用量を変更する予定のある者
(3) 先行試験の胃又は十二指腸の内視鏡検査で潰瘍（3mm以上の白苔を伴う粘膜欠損）又は内視鏡的止血術が必要な出血等、本治験への参加が不適当と判断される出血が確認された者
(4) 胃酸分泌に影響を及ぼす手術（上部消化管切除、迷走神経切離術等）を受けた者又は受ける予定のある者
(5) 小腸出血、大腸出血又は原因不明の消化管出血がある者、Zollinger-Ellison症候群、若しくは他の胃酸過剰分泌性疾患の既往、又は合併がある者</td></tr>
<tr><td>例数</td><td>406例（ボノプラザン10mg群：148例、ボノプラザン20mg群：137例、ランソプラゾール15mg群：121例）</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>・先行試験を終了し、適格と判定された被え験者は先行試験と同一の投与群（ボノプラザン10mg群、20mg群又はランソプラゾール15mg群）のまま本治験に移行した。投与期間は最短28週間、最長80週間とした。
・ボノプラザンとして10mg、20mg又はランソプラゾール15mgを1日1回朝食後に経口投与した。
<table>
<tr><td colspan="2">治療期（計52 ～ 104週間）</td></tr>
<tr><td>先行試験（24週間）</td><td>長期継続投与試験
（28 ～ 80週間）</td></tr>
<tr><td>ボノプラザン10mg（218例）</td><td>ボノプラザン10mg（148例）</td></tr>
<tr><td>ボノプラザン20mg（212例）</td><td>ボノプラザン20mg（137例）</td></tr>
<tr><td>ランソプラゾール15mg（210例）</td><td>ランソプラゾール15mg（121例）</td></tr>
<tr><td colspan="2">NSAID※：電子添文に記載の用法及び用量</td></tr>
</table>
※NSAIDは、先行試験に引き続き継続して投与し、電子添文に記載の用法及び用量に準じて投与した。原則としてNSAIDの種類、用法及び用量を変更しないこととした。</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>安全性：有害事象</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>安全性：投与104週後までの臨床検査値、心電図、バイタルサイン、血清ガストリン値及びペプシノゲンⅠ・Ⅱ値
有効性：投与12週後、24週後、52週後、76週後及び104週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発※※率
※※ 内視鏡検査において、3mm以上の白苔を伴う粘膜欠損が発症した場合に潰瘍再発と判定した。</td></tr>
<tr><td>その他の評価項目</td><td>有効性：胃の粘膜傷害、十二指腸の粘膜傷害、胃又は十二指腸の出血性病変の発症率、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発までの期間</td></tr>
</table>

注意：本剤の用法及び用量（抜粋）

〈非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉

通常、成人にはボノプラザンとして1回10mgを1日1回経口投与する。

(a) 副作用［主要評価項目］

副作用の発現頻度及び件数は、ボノプラザン10mg群 17.4％（38/218例）52件、ボノプラザン20mg群 17.5％（37/212例）51件及びランソプラゾール15mg群 19.0％（40/210例）44件であった。主な副作用†は、下痢〔ボノプラザン10mg群1.4%（3例）、ボノプラザン20mg群0.9%（2例）、ランソプラゾール15mg群2.9%（6例）〕、便秘〔ボノプラザン10mg群2.3%（5例）、ボノプラザン20mg群0.5%（1例）、ランソプラゾール15mg群1.4%（3例）〕及び血中アルカリホスファターゼ増加〔ボノプラザン10mg群0.9%（2例）、ボノプラザン20mg群0.5%（1例）、ランソプラゾール15mg群1.0%（2例）〕であった。

［重篤な副作用］

ボノプラザン10mg群：大動脈弁閉鎖不全症、被殻出血各1例(0.5%)

ボノプラザン20mg群：皮下組織膿瘍、筋力低下各1例(0.5%)

ランソプラゾール15mg群：重篤な副作用はみられなかった。

［投与中止に至った有害事象］

ボノプラザン10mg群：狭心症、大動脈弁閉鎖不全症、薬物性肝障害、脊椎圧迫骨折、靱帯断裂、乳癌、神経痛、末梢性ニューロパチー、被殻出血各1例(0.5%)

ボノプラザン20mg群：消化不良2例(0.9%)、突発難聴、回転性めまい、下痢、腹部膨満、潰瘍性大腸炎、機能性胃腸障害、口の感覚鈍麻、腸閉塞、死亡、顔面浮腫、末梢性浮腫、胆管炎、胆嚢炎、気管支炎、皮下組織膿瘍、脊椎圧迫骨折、肝機能検査異常、脱水、変形性関節症、関節痛、椎間板突出、腰部脊柱管狭窄症、筋力低下、関節周囲炎、変形性脊椎症、脳出血、頚髄症、くも膜下出血、点状出血、痒疹各1例(0.5%、腹部膨満、末梢性浮腫及び痒疹、口の感覚鈍麻及び顔面浮腫、突発難聴及び回転性めまい、並びに胆管炎及び胆嚢炎はそれぞれ同一症例で発現)

ランソプラゾール15mg群：下痢3例(1.4%)、腹痛、便秘、胃炎、口内炎、肝機能異常、Ｅ型肝炎、脛骨骨折、白血球数減少、変形性関節症、急性骨髄性白血病、不眠症、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺疾患、異汗性湿疹各1例(0.5%、胃炎及び口内炎は同一症例で発現)

［死亡に至った有害事象］

ボノプラザン20mg群：死亡1例(0.5%、先行試験と同一症例)、なお治験薬との因果関係はないと判断された。

†：主な副作用は、ボノプラザン10mg群、20mg群及びランソプラゾール15mg群の発現例数の合計が5例以上であった副作用と定義した。

注意：本剤の用法及び用量(抜粋)

〈非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉

通常、成人にはボノプラザンとして1回10mgを1日1回経口投与する。

(b) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率[副次評価項目]

投与12週後、24週後、52週後、76週後及び104週後の再発率は、以下のとおりであった。

評価時点		ボノプラザン10mg群	ランソプラゾール15mg群
投与12週後	再発率(%) 点推定値(再発例数/評価対象例数) [両側95%信頼区間]	2.9(6/209例) [1.061, 6.144]	5.0(10/199例) [2.436, 9.047]
	再発率(%)の投与群間差[a)] 点推定値[両側95%信頼区間]	-2.2 [-5.941, 1.632]	—
投与24週後	再発率(%) 点推定値(再発例数/評価対象例数) [両側95%信頼区間]	3.3(7/209例) [1.357, 6.779]	5.5(11/199例) [2.791, 9.675]
	再発率(%)の投与群間差[a)] 点推定値[両側95%信頼区間]	-2.2 [-6.182, 1.826]	—
投与52週後	再発率(%) 点推定値(再発例数/評価対象例数) [両側95%信頼区間]	3.8(8/209例) [1.667, 7.403]	7.0(14/199例) [3.899, 11.522]
	再発率(%)の投与群間差[a)] 点推定値[両側95%信頼区間]	-3.2 [-7.611, 1.196]	—
投与76週後	再発率(%) 点推定値(再発例数/評価対象例数) [両側95%信頼区間]	3.8(8/209例) [1.667, 7.403]	7.5(15/199例) [4.280, 12.128]
	再発率(%)の投与群間差[a)] 点推定値[両側95%信頼区間]	-3.7 [-8.207, 0.787]	—
投与104週後	再発率(%) 点推定値(再発例数/評価対象例数) [両側95%信頼区間]	3.8(8/209例) [1.667, 7.403]	7.5(15/199例) [4.280, 12.128]
	再発率(%)の投与群間差[a)] 点推定値[両側95%信頼区間]	-3.7 [-8.207, 0.787]	—

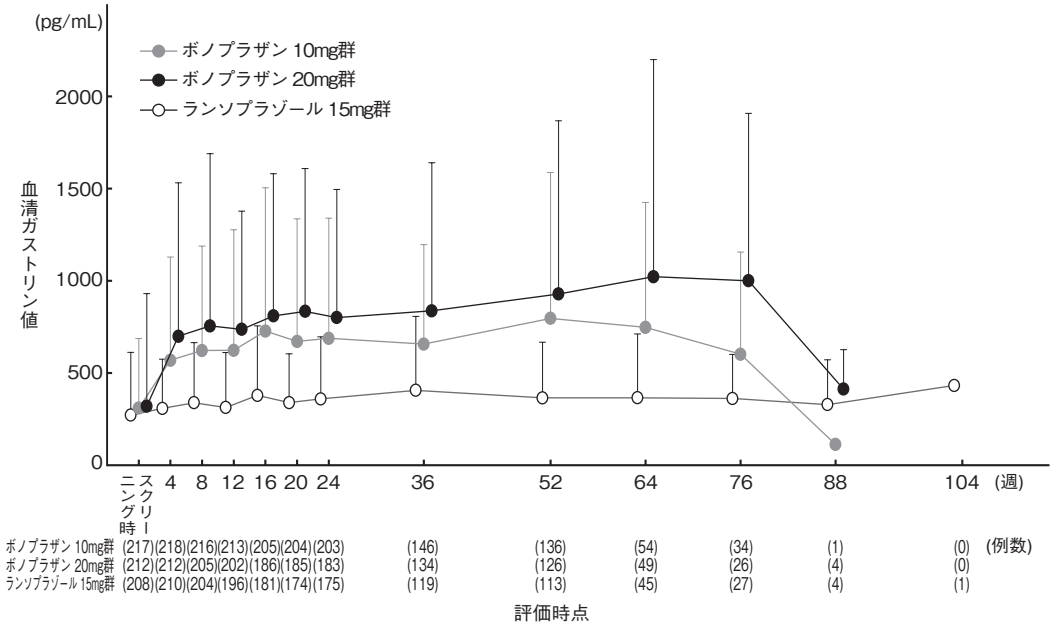
a) ボノプラザン10mg群－ランソプラゾール15mg群

注意：本剤の用法及び用量(抜粋)

〈非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉

通常、成人にはボノプラザンとして1回10mgを1日1回経口投与する。

(c)非ステロイド性抗炎症薬併用投与時の血清ガストリン値推移[副次評価項目]



平均値＋標準偏差

（タケキャブ錠承認時資料：2014年12月）

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

注意：本剤の用法及び用量(抜粋)

〈非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉

通常、成人にはボノプラザンとして1回10mgを1日1回経口投与する。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

■使用成績調査Iの概要

胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び逆流性食道炎	
目的	使用実態下での胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び逆流性食道炎患者に対する本剤の安全性及び有効性の検討。
安全性検討事項	肝機能障害、クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染
有効性に関する検討事項	使用実態下における本剤の有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び逆流性食道炎患者
実施期間	平成28年3月から平成30年10月
目標症例数	3,000例（胃潰瘍、十二指腸潰瘍はそれぞれ500例以上、逆流性食道炎は1,000例以上とした）
観察期間	胃潰瘍、逆流性食道炎は8週間、十二指腸潰瘍は6週間とした。
実施施設数	291施設
収集症例数	3,170例
安全性解析対象症例数	3,125例
有効性解析対象症例数	3,074例

■使用成績調査IIの概要

ヘリコバクター・ピロリ（以下、「*H.pylori*」）の除菌の補助	
目的	使用実態下における本剤を含む一次除菌療法及び二次除菌療法（以下、「3剤除菌療法」）を実施する患者に対する安全性及び有効性の検討。
安全性検討事項	肝機能障害、クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染
有効性に関する検討事項	使用実態下における本剤の有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	3剤除菌療法による*H.pylori*の除菌を実施する以下の患者。 ・胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃粘膜関連リンパ組織（以下、「MALT」）リンパ腫、免疫性血小板減少症、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、*H.pylori*感染胃炎 なお、一次除菌療法として本調査に登録した患者が除菌不成功の場合、二次除菌療法として本調査に再度登録することは可能とした。
実施期間	平成27年9月から平成29年4月
目標症例数	500例
観察期間	3剤除菌療法の期間（7日間）に加えて3剤除菌療法終了後から除菌判定まで。
	ただし、除菌判定は3剤除菌療法終了後4週以降2カ月以内を目安とした。
実施施設数	58施設
収集症例数	554例
安全性解析対象症例数	550例（内訳：胃潰瘍50例、十二指腸潰瘍31例、胃MALTリンパ腫0例、免疫性血小板減少症12例、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃12例、*H.pylori*感染胃炎476例、重複集計）
有効性解析対象症例数	513例（内訳：胃潰瘍46例、十二指腸潰瘍27例、胃MALTリンパ腫0例、免疫性血小板減少症7例、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃10例、*H.pylori*感染胃炎406例、重複集計）

■特定使用成績調査Iの概要

逆流性食道炎の維持療法：長期使用	
目的	使用実態下で、逆流性食道炎の維持療法として本剤を長期投与した際の安全性及び有効性の検討。
安全性検討事項	肝機能障害、骨折、クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染、血清ガストリン値の上昇による神経内分泌腫瘍
有効性に関する検討事項	使用実態下における本剤の長期投与時の有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎に対して維持療法が必要な患者。
	なお、本調査に一度登録した患者は、維持療法としての再投与があった場合でも再登録を不可とした。
実施期間	平成28年3月から平成30年8月
目標症例数	1,000例
観察期間	12カ月
実施施設数	122施設
収集症例数	1,228例
安全性解析対象症例数	1,174例
有効性解析対象症例数	1,141例

■特定使用成績調査IIの概要

LDA投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制：長期使用	
目的	使用実態下で、LDA投与中の患者に本剤を最長12カ月間投与した際の安全性及び有効性の検討。
安全性検討事項	肝機能障害、骨折、クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染、血清ガストリン値の上昇による神経内分泌腫瘍
有効性に関する検討事項	使用実態下における本剤の長期投与時の有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	血栓・塞栓の形成抑制のためにLDAを投与中の患者（LDA投与開始と同日から本剤を投与開始した患者を含む）
実施期間	平成28年9月から令和元年8月
目標症例数	1,000例
観察期間	12カ月間
実施施設数	121施設
収集症例数	1,105例
安全性解析対象症例数	1,059例
有効性解析対象症例数	1,038例

■特定使用成績調査Ⅲの概要

NSAIDs投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制：長期使用	
目的	使用実態下で、NSAIDs投与中の患者に本剤を最長12カ月間投与した際の安全性及び有効性の検討。
安全性検討事項	肝機能障害、骨折、クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染、血清ガストリン値の上昇による神経内分泌腫瘍
有効性に関する検討事項	日常診療の使用実態下における本剤の長期投与時の有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	関節リウマチ、変形性関節症等における疼痛管理のためにNSAIDs（LDAを除く）を投与中の患者（NSAIDs投与開始と同日から本剤を投与開始する患者を含む）
実施期間	平成28年9月から令和2年4月
目標症例数	1,000例
観察期間	12カ月間
実施施設数	145施設
収集症例数	1,286例
安全性解析対象症例数	1,268例
有効性解析対象症例数	1,245例

■安全性の結果

使用成績調査及び特定使用成績調査における副作用発現割合は下表のとおりであり、主な副作用は下痢、悪心、便秘、発疹、薬疹等であった。使用成績調査及び特定使用成績調査における副作用発現割合は、承認時までの臨床試験[注1)]における副作用発現割合を上回らなかった。

本剤の重要な潜在的リスクとされた副作用について、使用成績調査及び特定使用成績調査における発現状況は下表のとおりであり、承認時以降の措置報告及び研究報告も含めて検討した結果、追加の対応は不要と判断した。また、審査時に製造販売後調査で収集することとされた、本剤とクロピドグレルの併用時の心血管系及び脳血管系イベントの有無について、特定使用成績調査Ⅱにおける併用症例175例において、該当するイベントは認められなかった。なお、特定使用成績調査Ⅰ～Ⅲにおいて、長期投与（12カ月以上の投与と定義し、該当症例はそれぞれ801例、837例、1,012例であった）に伴う副作用発現割合の増加及び特徴的な副作用が発現する傾向は認められなかった。

注1）各調査の比較対照とする試験は以下のとおり。

使用成績調査Ⅰ：国内第Ⅱ相試験（CCT-001）及び国内第Ⅲ相試験（CCT-002、CCT-003、CCT-101、CCT-102）使用成績調査Ⅱ：国内第Ⅲ相試験（CCT-401）特定使用成績調査Ⅰ：国内第Ⅲ相試験（CCT-003、OCT-001）特定使用成績調査Ⅱ：国内第Ⅲ相試験（CCT-302、OCT-304）特定使用成績調査Ⅲ：国内第Ⅲ相試験（CCT-301、OCT-303）

■使用成績調査及び特定使用成績調査における副作用発現状況

調査名	使用成績調査Ⅰ		使用成績調査Ⅱ	
安全性解析対象症例数	3,125例		550例	
副作用発現割合(発現例数)	0.9%(29)		3.1%(17)	
承認時までの副作用発現割合(発現例数／安全性解析対象例数)	6.7%(104/1,560)		19.8%(75/379)	
安全性検討事項	発現症例数(発現割合%)		発現症例数(発現割合%)	
	重篤	非重篤	重篤	非重篤
重要な潜在的リスク				
肝機能障害	1(<0.1)	4(0.1)	0	0
クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染	0	0	0	0
MedDRA/J version	21.1		20.0	

調査名	特定使用成績調査Ⅰ		特定使用成績調査Ⅱ		特定使用成績調査Ⅲ	
安全性解析対象症例数	1,174例		1,059例		1,268例	
副作用発現割合(発現例数)	2.3%(27)		1.8%(19)		0.7%(9)	
承認時までの副作用発現割合(発現例数／安全性解析対象例数)	11.5%(82/711)		16.9%(73/431)		17.0%(78/460)	
安全性検討事項	発現症例数(発現割合%)		発現症例数(発現割合%)		発現症例数(発現割合%)	
	重篤	非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤
重要な潜在的リスク						
肝機能障害	0	4(0.3)	0	1(0.1)	1(0.1)	1(0.1)
骨折	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染	0	0	0	0	0	0
血清ガストリン値の上昇による神経内分泌腫瘍	1(0.1)	0	0	0	1(0.1)	0
MedDRA/J version	21.1		22.0		23.0	

再審査期間中における、使用成績調査及び特定使用成績調査の安全性検討事項以外の、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスク「肺炎」の収集状況は下表のとおりであった。重要な特定されたリスクについて、添付文書の重大な副作用で注意喚起を行っている。重要な潜在的リスク「肺炎」については、転帰が死亡となった症例(10例)を含む重篤な症例が認められたが、本剤との関連性を強く示唆する症例は集積しておらず、再審査期間中に本剤投与による肺炎の発現リスクを示す新たな情報は集積されなかった。

■再審査期間中の安全性検討事項に関する副作用の発現状況

安全性検討事項	重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数
重要な特定されたリスク				
ショック、アナフィラキシー	33	34	1	1
汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少	155	168	257	277
TEN、SJS及び多形紅斑	98	104	28	28
重要な潜在的リスク				
肺炎	25	26	7	7

MedDRA/J version 25.1

再審査期間中に収集した副作用に関する症例報告のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は399例425件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は1,397例1,949件、未知の非重篤な副作用は5,715例7,551件であった。なお、感染症報告はなかった。

■有効性の結果

使用成績調査I（胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び逆流性食道炎）

有効性解析対象3,074例のうち、本剤投与開始時及び最終評価時[注2)]に内視鏡検査所見の記載がある症例において、内視鏡によって胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び逆流性食道炎の治癒が確認された症例の割合は下表のとおりであった。承認時までの国内臨床試験で報告された治癒症例割合93.5%（216/231例、CCT-101試験：胃潰瘍）、95.5%（170/178例、CCT-101試験：十二指腸潰瘍）及び99.0%（203/205例、CCT-002試験：逆流食道炎）と比較して使用成績調査Ⅰで示された有効性は低かったが、使用実態下では自覚症状が改善すると内視鏡検査を実施しない（調査における判定不能）ケースが多く、治癒症例割合の算出に用いられなかったために、治癒症例割合が低くなったと考えられた。

注2）胃潰瘍、逆流性食道炎の場合は8週間、十二指腸潰瘍の場合は6週間とし、その前に本剤投与を中止した場合には投与中止時とした。

■内視鏡検査による治癒症例の割合（疾患別）

疾患名	症例数※1	治癒症例数※2	治癒症例割合※2（%）	判定不能例
胃潰瘍	484	381	78.7	576
十二指腸潰瘍	234	207	88.5	343
逆流性食道炎	226	147	65.0	1,301

※1 該当疾患患者から判定不能症例を除いた症例数

※2 内視鏡所見について、胃潰瘍・十二指腸潰瘍では「崎田・三輪の内視鏡的病気分類」の瘢痕期（S1/S2）を、逆流性食道炎では「ロサンゼルス分類（星原改訂）による粘膜障害分類」のGrade N（正常）、M（色調変化のみ）を治癒とした。

使用成績調査Ⅱ（ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助）

有効性解析対象513例において、一次除菌症例（469例）及び二次除菌症例（44例）における*H.pylori*除菌率[注3)]並びに疾患別の*H.pylori*除菌率は下表のとおりであった。承認時までの国内第Ⅲ相試験（CCT-401）における*H.pylori*の一次除菌率92.6%（300/324例）及び二次除菌率98.0%（49/50例）と比較して大きな差はなく、本剤の有効性に特段の懸念は示されていないと判断した。なお、臨床試験では対象としなかった疾患（胃MALTリンパ腫、免疫性血小板減少症、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃及び*H.pylori*感染胃炎）における本剤の有効性については、胃MALTリンパ腫の患者の登録がなく、当該患者での有効性は検討できなかったが、他の疾患について新たな懸念事項はないと判断された。

注3）*H.pylori*陰性症例数／除菌判定が行われた症例数×100ただし、判定不能例は分母から除く。陰性・陽性の判定は医師の報告による。

■疾患別の*H.pylori*除菌率

対象疾患	症例数※	陰性症例数（*H.pylori*除菌率%）	判定不能例数
一次除菌症例全体	469	427（91.2）	1
胃潰瘍	46	43（93.5）	0
十二指腸潰瘍	27	26（96.3）	0
胃MALTリンパ腫	0	—	—
免疫性血小板減少症	7	6（85.7）	0
早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃	10	9（100）	1
*H.pylori*感染胃炎	406	368（90.6）	0
二次除菌症例全体	44	42（95.5）	0
胃潰瘍	1	1（100）	0
十二指腸潰瘍	0	—	—
胃MALTリンパ腫	0	—	—
免疫性血小板減少症	1	1（100）	0
早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃	1	1（100）	0
*H.pylori*感染胃炎	42	40（95.2）	0

※疾患の重複有り

特定使用成績調査I（逆流性食道炎の維持療法：長期使用）

有効性解析対象1,141例のうち、本剤投与開始時及び最終評価時（12カ月後又は投与中止時）の内視鏡検査所見の記載がある症例において、内視鏡により再発が確認された症例[注4)]の割合は4.0%（17/425例）であった。承認時までの国内第Ⅲ相試験（CCT-003）における本剤20mg投与群の24週後の再発割合は2.0%（4/201例）であり、本調査が投与12カ月後であることを勘案すると本剤の有効性に特段の懸念は示されていないと判断された。

注4）内視鏡検査における食道炎を6段階に分類したロサンゼルス分類（Grade N：変化なし。M：色調の変化のみの微小変化型、A、B：軽症型、C、D：重症型食道炎）のGrade A～Dと判定された症例を再発例とした。

特定使用成績調査Ⅱ(LDA投与時における胃潰瘍/十二指腸潰瘍の再発抑制:長期使用)

有効性解析対象1,038症例において、最終評価時(12カ月後又は投与中止時)の胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃又は十二指腸の出血性病変の発症割合は1.1%(11/1,038例)であり、その内訳は、胃潰瘍0.7%(7/1,038例)、十二指腸潰瘍0.2%(2/1,038例)、胃の出血性病変0.2%(2/1,038例)であった。承認時までの国内第Ⅲ相試験(OCT-302試験)における本剤投与12カ月後の胃又は十二指腸潰瘍の再発割合0.5%(1/197例)及び出血性病変の発症割合0.5%(1/196例)と比較し、大きな差はなく、本剤の有効性に特段の懸念は示されていないと判断された。

特定使用成績調査Ⅲ(NSAIDs投与時における胃潰瘍/十二指腸潰瘍の再発抑制:長期使用)

有効性解析対象1,245症例において、最終評価時(12カ月後又は投与中止時)の胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃又は十二指腸の出血性病変の発症割合は1.0%(13/1,245例)であり、その内訳は、胃潰瘍0.6%(7/1,245例)、十二指腸潰瘍0.2%(2/1,245例)、胃の出血性病変0.2%(3/1,245例)、十二指腸の出血性病変0.1%(1/1,245例)であった。この値は、承認時までの国内第Ⅲ相試験(CCT-301)における本剤10mg投与群の52週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発割合3.8%(8/209例)を上回っておらず、本剤の有効性に特段の懸念は示されていないと判断された。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

血清ガストリンに及ぼす影響

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)[2) 3) 10) 11)]。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ランソプラゾール、エソメプラゾールマグネシウム水和物、オメプラゾール、ラベプラゾールナトリウム

Revaprazan、Pantoprazole sodium、Ilaprazole、Tegoprazan（いずれも国内未承認）

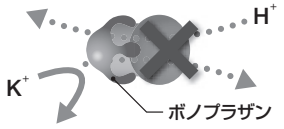
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 胃酸分泌抑制の作用機序

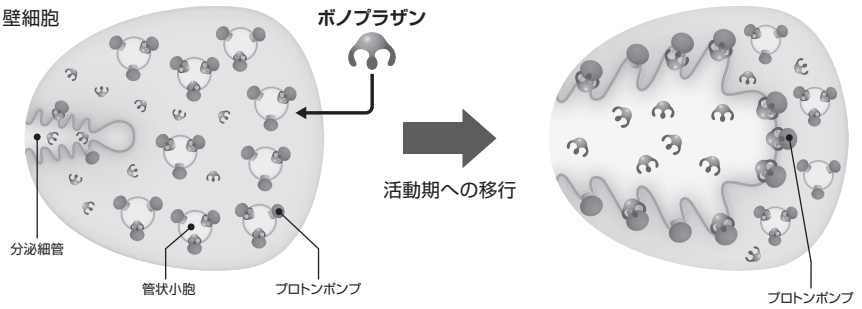
■ボノプラザン



ボノプラザンは酸による活性化を必要とせず、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。

休止期

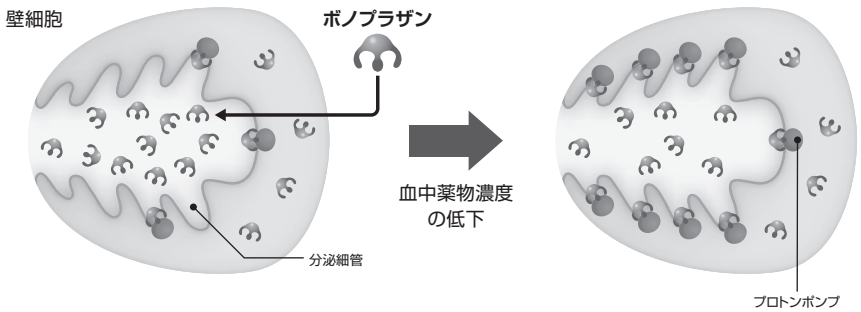
ボノプラザンは酸による活性化を必要としないため、休止期の壁細胞における管状小胞中のプロトンポンプ（酸を分泌していない状態）にも結合することができ、また酸に安定であることから壁細胞が活動期に入った際にも引き続きプロトンポンプを阻害し続けることができると考えられる。



（監修：自治医科大学　名誉教授・客員教授　菅野 健太郎 先生）

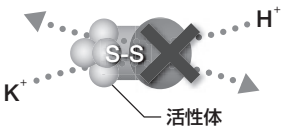
活動期

ボノプラザンは塩基性の性質を持ち、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。

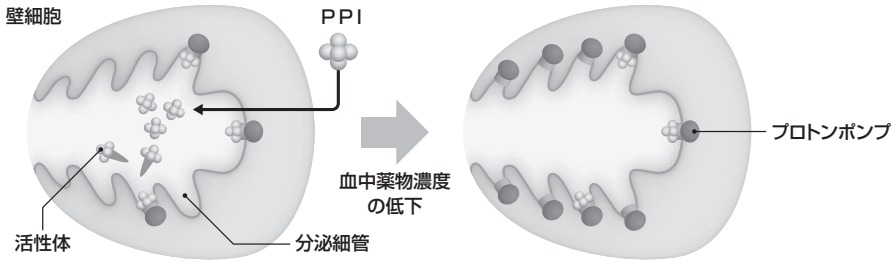


（監修：自治医科大学　名誉教授・客員教授　菅野 健太郎 先生）

■〈参考〉 PPI[12)]



ＰＰＩは酸で活性体へ変換され、プロトンポンプとS-S結合することでプロトンポンプを阻害し、胃酸分泌を抑制する。



ＰＰＩ(ランソプラゾール）の酸性環境下における安定性は「酸性溶液中における安定性試験」によって確認されており、pH1、24℃、0.5 時間の条件下で残存率は約1.7％であった[12)]。

（監修：自治医科大学　名誉教授・客員教授　菅野 健太郎 先生）

2）*H.pylori* 除菌効果

ボノプラザンフマル酸塩は抗*H.pylori*活性及び*H.pylori*ウレアーゼ阻害活性は示さない。臨床的に確認されたボノプラザンと抗菌薬との併用による*H.pylori*除菌効果は、ボノプラザンが胃内pHを上昇させることにより併用する抗菌薬の抗菌活性を増強させ、抗菌薬の粘液層透過性を高めたためと考えられる[13)]。

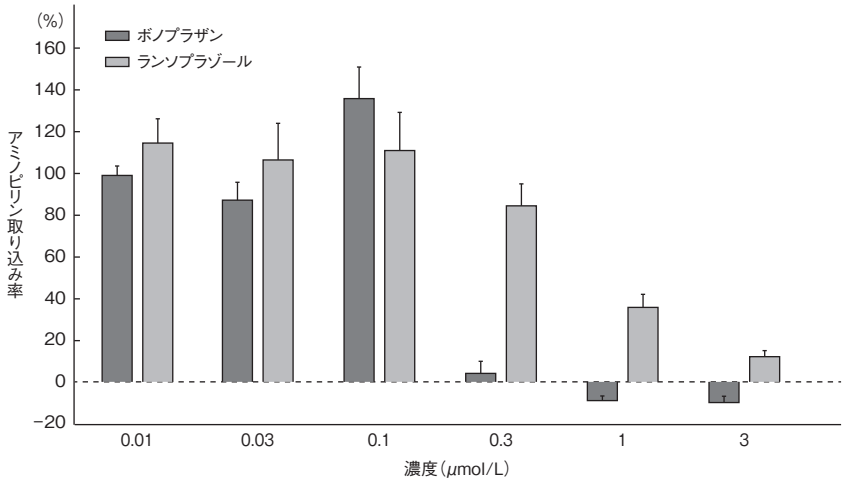
(2) 薬効を裏付ける試験成績

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)。

■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



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(%))

[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、ランソプラゾールあるいは溶媒に加え、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り込み率を計算し、各群の酸生成の指標として用いた。

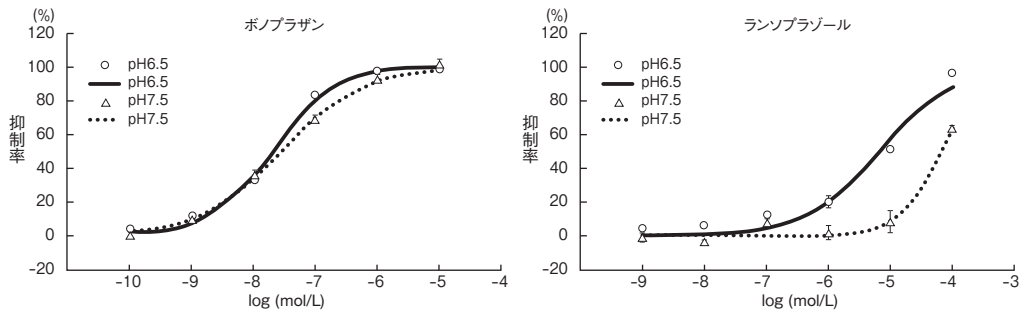
(タケキャブ錠承認時資料：2014年12月)

②ブタ胃粘膜H^+,K^+-ATPase阻害作用

(a) 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阻害作用について、検討した結果は以下のとおりであった。

■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



平均値±標準誤差(n=3)

[試験方法]

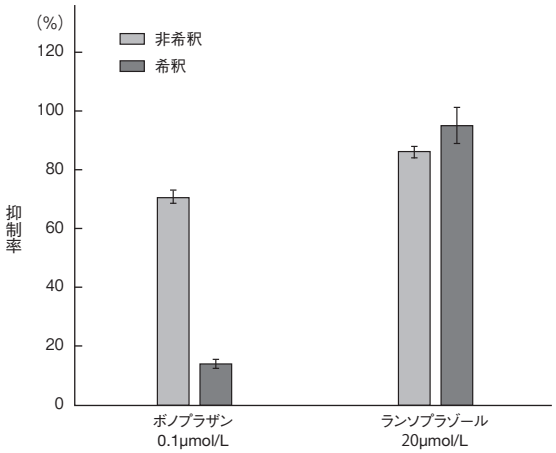
KCl（添加あるいは非添加）、$MgCl_2$、バリノマイシン及びブタ胃粘膜ミクロソーム画分を含む酵素溶液にボノプラザンフマル酸塩又はランソプラゾールを添加し、ATP溶液と反応させた。ATP活性はATP分解により生じる無機リン酸量を測定して求めた。H^+,K^+-ATPase活性はカリウムイオン存在下での活性から非存在下の活性を差し引いて求めた。

（タケキャブ錠承認時資料：2014年12月）

(b) H^+,K^+-ATPase阻害様式の検討（*in vitro*）

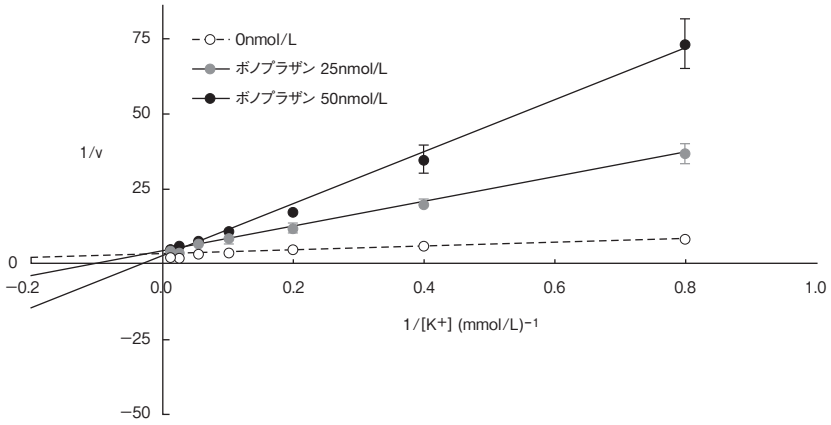
ボノプラザンは可逆的かつカリウムイオン競合的な様式でH^+,K^+-ATPase活性を阻害したことから、H^+,K^+-ATPaseと非可逆的な結合を形成するランソプラゾールとは阻害様式が異なると考えられた。

■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あるいは非可逆的阻害作用



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）

■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



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）

[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

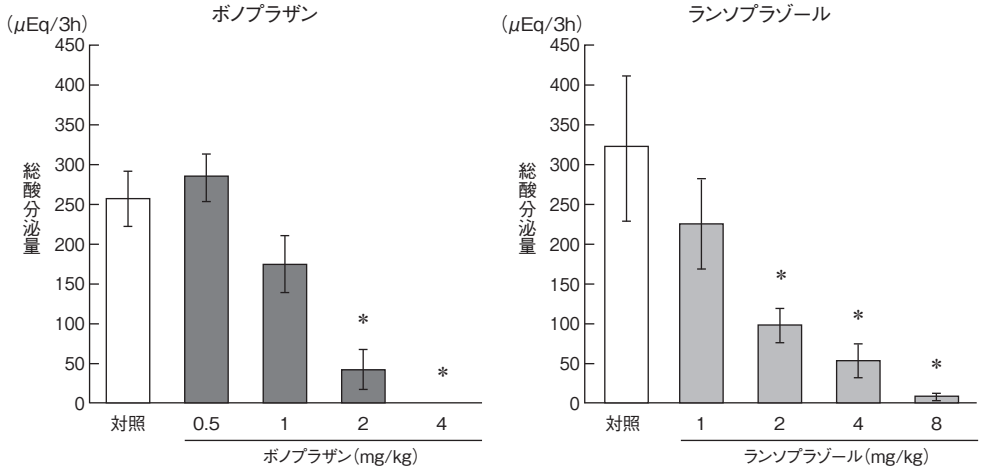
①健康成人男性（12例）において、ボノプラザン10mg又は20mgの7日間反復投与により24時間中に胃内pHが4以上を示す時間の割合は、それぞれ63 ± 9%又は83 ± 17%であった[1)]。

注意：本剤の用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

②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、ID_{50}値［両側95%信頼区間］は1.26［0.98，1.87］mg/kgであった。

■ラットにおける基礎酸分泌に対する作用



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

［試験方法］

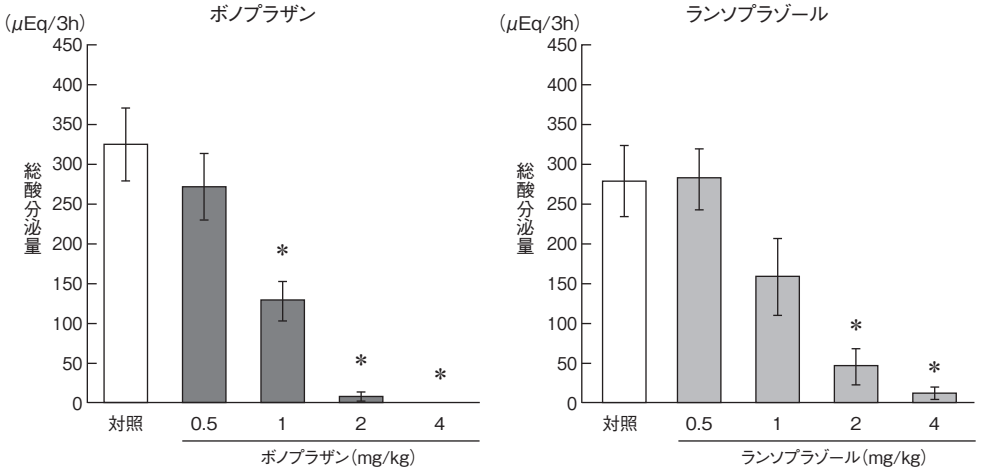
絶食下のラットにボノプラザンフマル酸塩又はランソプラゾールを単回経口投与した1時間後に幽門輪を結紮し、その3時間後に胃を摘出した。胃液量及び酸度を測定し、その積を酸分泌量とした。

（タケキャブ錠承認時資料：2014年12月）

③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、ID_{50}値［両側95%信頼区間］は0.86［0.69，1.05］mg/kgであった。

■麻酔ラットのヒスタミン刺激酸分泌に対する作用



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

［試験方法］

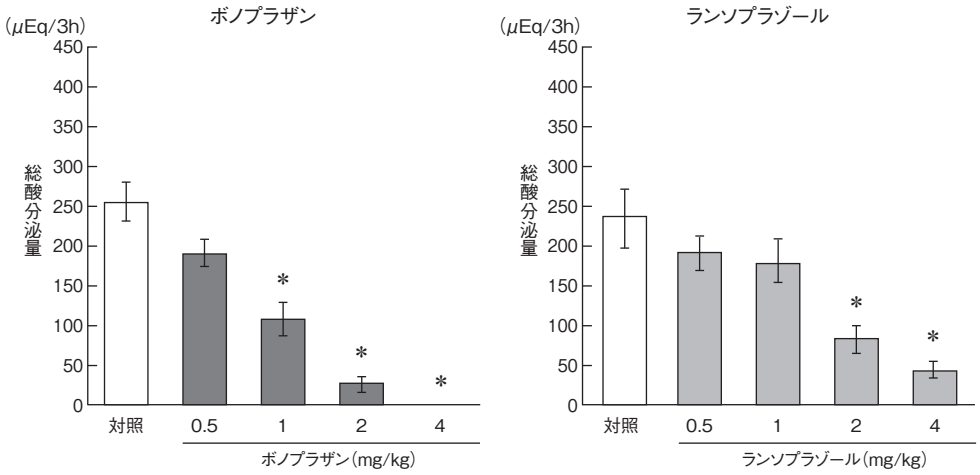
絶食下のラットにボノプラザンフマル酸塩又はランソプラゾールを単回経口投与した1時間後に幽門輪を結紮し、ヒスタミン30mg/kgを皮下投与した。その3時間後、胃を摘出して胃液量及び酸度を測定し、その積を酸分泌量とした。

（タケキャブ錠承認時資料：2014年12月）

④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、ID_{50}値[両側95%信頼区間]は0.83［0.70，0.98］mg/kgであった。

■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



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

[試験方法]

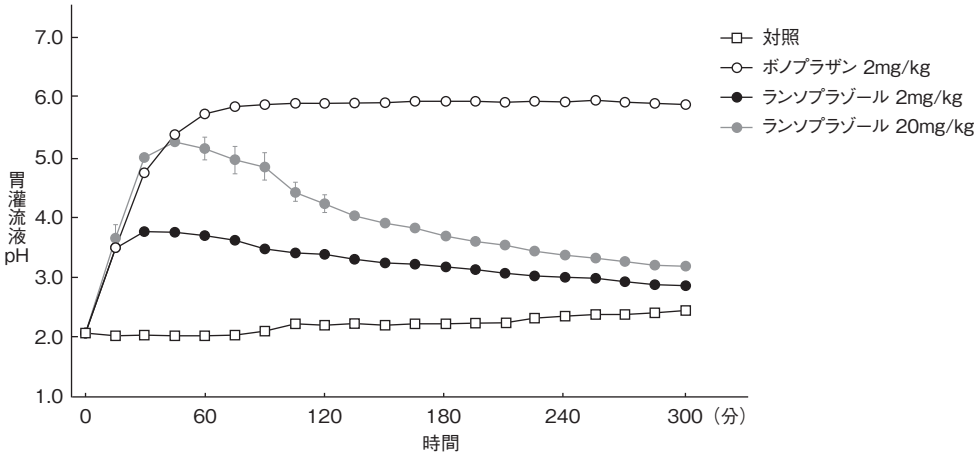
絶食下のラットにボノプラザンフマル酸塩又はランソプラゾールを単回経口投与した1時間後に幽門輪を結紮し、2-デオキシ-D-グルコース200mg/kgを皮下投与した。その3時間後にラットの胃を摘出して胃液量及び酸度を測定し、その積を酸分泌量とした。

（タケキャブ錠承認時資料：2014年12月）

⑤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。

■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



平均値±標準誤差(n=5)

[試験方法]

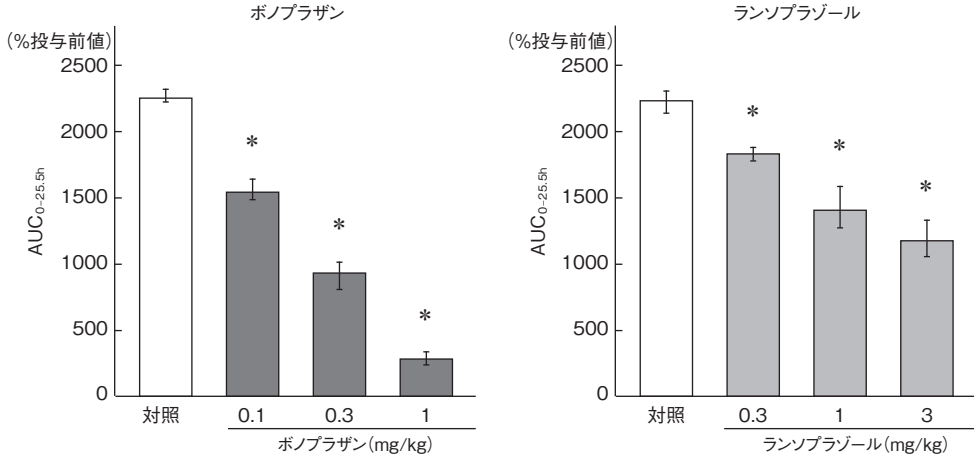
絶食下のラットにヒスタミンを8mg/kg/hで静脈内持続投与し胃灌流液のpHが2付近で安定した後、ボノプラザンフマル酸塩又はランソプラゾールを単回静脈内投与し、5時間後までの胃灌流液のpHを連続的に測定した。

（タケキャブ錠承認時資料：2014年12月）

⑥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

ボノプラザンはハイデンハイン・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。

■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



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）

[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（$AUC_{0-25.5h}$）を算出し、薬剤による酸分泌抑制作用を評価した。

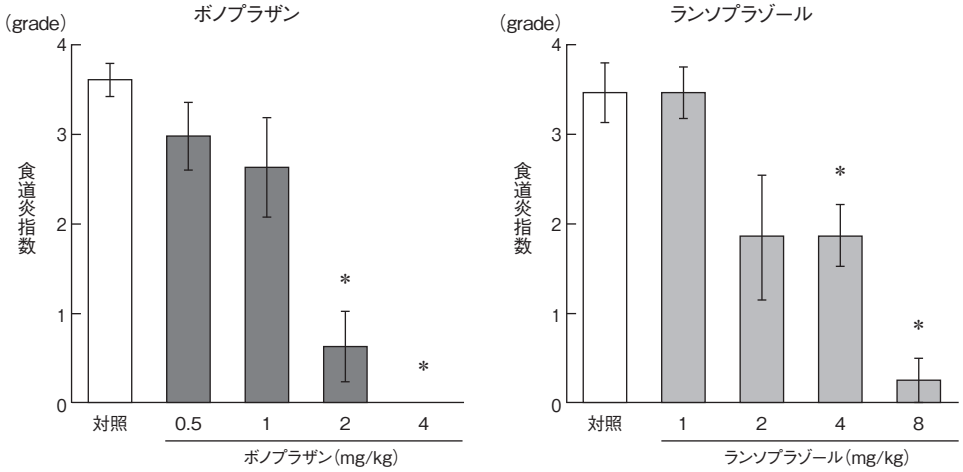
（タケキャブ錠承認時資料：2014年12月）

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、ID_{50}値［両側95％信頼区間］は1.27［0.90，1.85］mg/kgであった。

■ラットの実験的逆流性食道炎に対する作用



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

[試験方法]

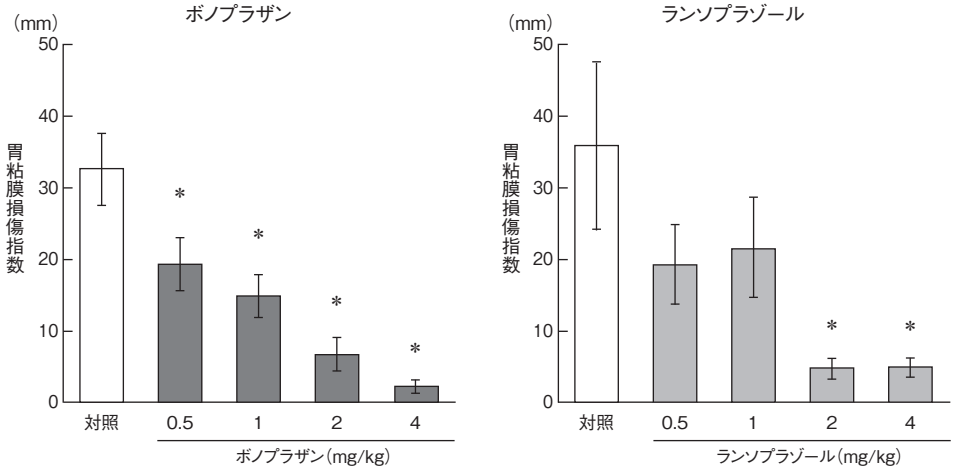
絶食下のラットにボノプラザンフマル酸塩又はランソプラゾールを単回経口投与した1時間後に、幽門輪及び前胃と胃体部の境界部を結紮した。その5時間後にラットの食道部の損傷を調べ、肉眼的に5段階（0：0％、1：1-25％、2：26-50％、3：51-75％、4：＞75％あるいは穿孔）に損傷の程度を分類した。

（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、ID_{50}値[両側95%信頼区間]は0.73［0.43，1.01］mg/kgであった。

■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



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

[試験方法]

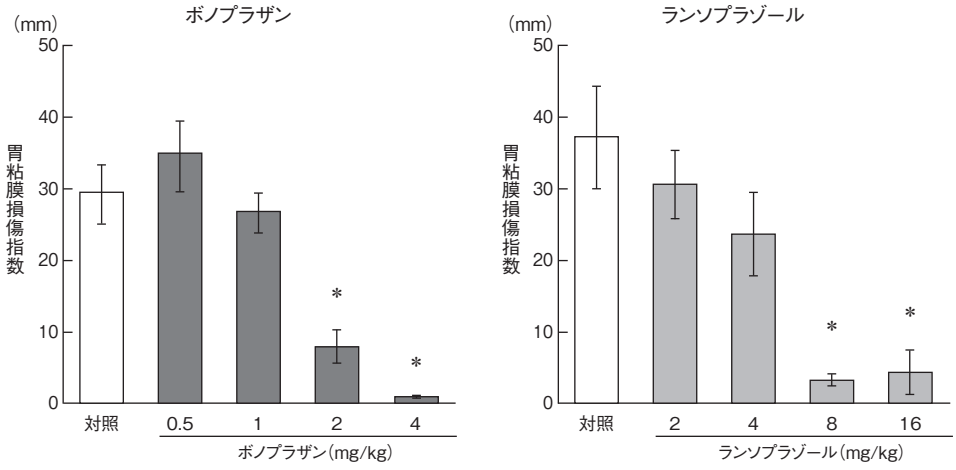
絶食下のラットにボノプラザンフマル酸塩又はランソプラゾールを経口投与した1時間後にアスピリン200mg/kgを経口投与した。その3.5時間後に胃を摘出し実体顕微鏡下に粘膜損傷を計測し、粘膜損傷長を胃粘膜損傷指数とした。

（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、ID_{50}値[両側95%信頼区間]は1.65［0.00，2.04］mg/kgであった。

■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



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

[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30mg/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）

4）*H.pylori* に対する作用

①*H.pylori* に対する抗菌活性（*in vitro*）

H.pylori 6株に対してアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン、メトロニダゾール及びランソプラゾールは抗菌活性を示したが、ボノプラザンはいずれの菌に対しても抗*H.pylori*活性を示さなかった。

■*H.pylori*菌に対する抗菌力

	MIC（μmol/L）				
*H.pylori*の菌株	ボノプラザン	ランソプラゾール	アモキシシリン水和物	クラリスロマイシン	メトロニダゾール
ATCC43504	＞277	86.6	0.0855	0.0836	748
ATCC43579	＞277	21.7	0.342	0.0418	23.4
ATCC43629	＞277	21.7	0.0855	0.167	23.4
ATCC43526	＞277	43.3	0.171	0.0836	748
ATCC700392	＞277	43.3	0.171	0.0836	11.7
ATCC49503	＞277	21.7	0.171	0.0418	5.84

（タケキャブ錠承認時資料：2014年12月）

②抗菌薬の抗*H.pylori* 活性に及ぼす作用（*in vitro*）

アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びメトロニダゾールの*H.pylori* 6株に対する抗菌活性（MIC）に対して、ボノプラザンは100 μ mol/Lの濃度まで全く影響を与えなかった。

■抗菌薬の抗*H.pylori*活性に及ぼす作用

ボノプラザンの濃度（μmol/L）	MIC（μmol/L）の範囲		
	アモキシシリン水和物	クラリスロマイシン	メトロニダゾール
0	0.0855－0.171	0.0418－0.334	11.7－748
10	0.0855－0.171	0.0418－0.334	11.7－748
30	0.0855－0.171	0.0418－0.334	11.7－748
100	0.0855－0.171	0.0418－0.334	11.7－748

（タケキャブ錠承認時資料：2014年12月）

③*H.pylori*のウレアーゼ活性に対する作用

H.pylori ATCC43504のウレアーゼ活性に対するボノプラザンの作用を検討したところ、IC_{50}値は＞30 μ mol/Lを示し、明らかな抑制作用を示さなかった。

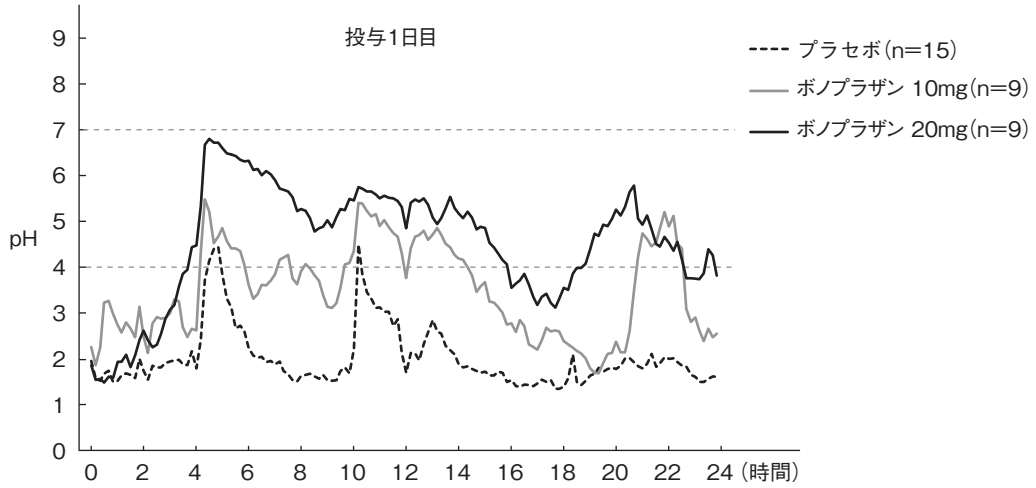
（タケキャブ錠承認時資料：2014年12月）

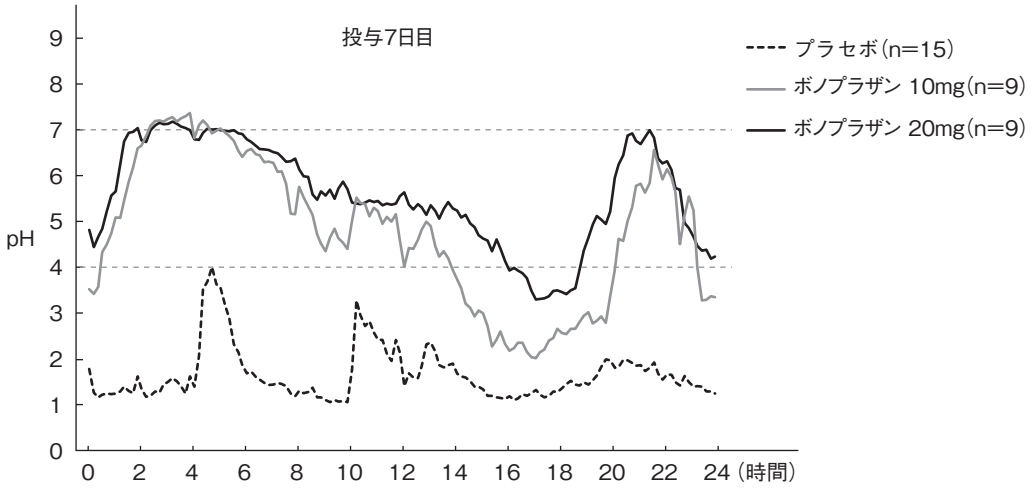
(3) 作用発現時間・持続時間

24時間胃内pHモニタリング[1)]

健康成人男子(60例)を対象にボノプラザン(10mg、15mg、20mg、30mg又は40mg)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。

■24時間胃内pHモニタリング





ボノプラザン10m群、20mg群及びプラセボ群のみをグラフに示した。

■24時間のpH HTR

投与群 / 投与日	ボノプラザン10mg			ボノプラザン20mg		
	pH3	pH4	pH5	pH3	pH4	pH5
1日目	50.06±24.147	38.39±22.340	25.10±19.010	69.86±16.558	63.26±17.902	53.46±21.494
7日目	73.01±7.859	63.33±8.722	52.63±10.723	87.16±12.999	83.37±16.666	73.24±18.870

単位：%、平均値±標準偏差(n=9)

(タケキャブ錠承認時資料：2014年12月)

注意：本剤の用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

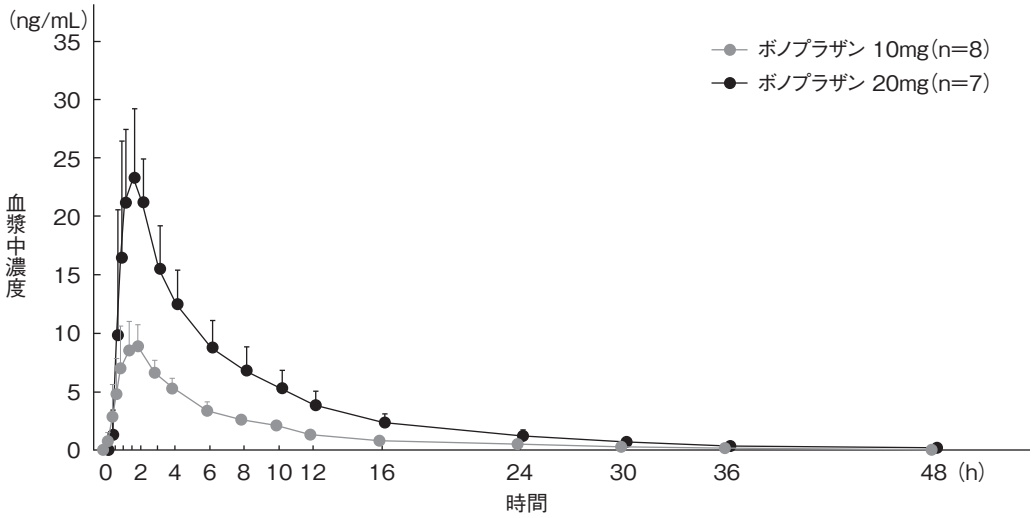
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健康成人男子(15例)を対象に、ボノプラザンとして10mg又は20mgを朝食絶食下で単回投与したときのボノプラザンの血漿中濃度推移と薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。

■単回投与時のボノプラザンの血漿中濃度推移



平均値＋標準偏差

■単回投与時のボノプラザンの薬物動態学的パラメータ

投与量	n	Tmax(h)[a)]	Cmax(ng/mL)	$T_{1/2}$(h)	$AUC_{0\text{-}48}$(ng･h/mL)
10mg	8	1.75(1.00, 2.00)	9.690±2.1360	6.948±1.0349	60.10±9.0475
20mg	7	1.50(0.75, 2.00)	25.04±5.5617	6.850±0.79647	160.3±38.647

平均値±標準偏差、a)中央値(最小値, 最大値)

(タケキャブ錠承認時資料：2014年12月)

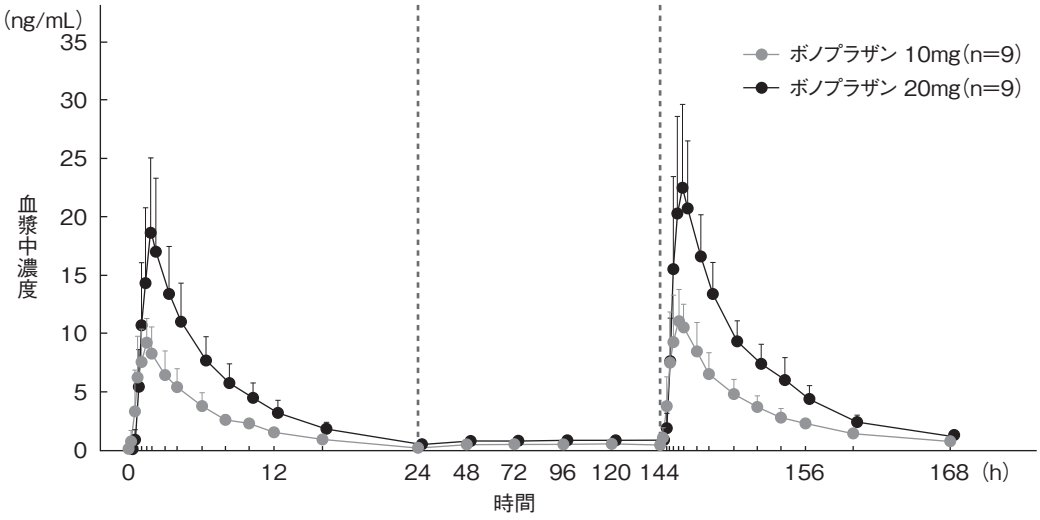
注意：本剤の用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

2）反復投与 [1)]

健康成人男子（18例）を対象にボノプラザンとして10mg又は20mgを1日1回7日間反復投与したときのボノプラザンの血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。ボノプラザンの血漿中濃度のトラフ値は、投与3日目から7日目まで一定であり、投与3日目までに定常状態に達していると考えられた。

さらに、ボノプラザンの$AUC_{0\text{-}tau}$及び$T_{1/2}$に関する蓄積性評価の結果から、反復投与時のボノプラザンの薬物動態に時間依存性はないと考えられた。

■反復投与時のボノプラザンの血漿中濃度推移



平均値＋標準偏差

■反復投与時のボノプラザンの薬物動態学的パラメータ

投与量	評価時点	Tmax (h) [a)]	Cmax (ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}tau}$ (ng･h/mL)
10mg	投与1日目	1.500 (0.75, 3.00)	10.10 ± 2.0262	7.002 ± 1.8896	61.61 ± 13.549
	投与7日目	1.500 (0.75, 3.00)	12.01 ± 1.7856	6.966 ± 1.5593	79.51 ± 16.050
20mg	投与1日目	1.500 (1.50, 3.00)	19.47 ± 6.0979	5.787 ± 0.98226	121.6 ± 32.769
	投与7日目	1.500 (0.75, 3.00)	23.32 ± 6.5677	6.142 ± 1.1929	151.6 ± 40.256

平均値±標準偏差（n＝9）、a）中央値（最小値，最大値）

（タケキャブ錠承認時資料：2014年12月）

注意：本剤の用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

3）活性代謝物の速度論的パラメータ

健康成人男子（15例）を対象に、ボノプラザンとして10mg又は20mgを朝食絶食下で単回投与したとき、ボノプラザンの主要代謝物（M-Ⅰ、M-Ⅱ）の薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。

■ボノプラザン主要代謝物（M-Ⅰ、M-Ⅱ）の薬物動態学的パラメータ

パラメータ	ボノプラザン10mg（n＝8）		ボノプラザン20mg（n＝7）	
	M-Ⅰ	M-Ⅱ	M-Ⅰ	M-Ⅱ
Tmax (h) [a)]	1.500 (0.75, 3.00)	4.000 (3.00, 6.00)	1.000 (0.75, 1.50)	4.000 (4.00, 10.00)
Cmax (ng/mL)	36.20 ± 5.9790	2.434 ± 0.41224	70.79 ± 12.606	4.843 ± 1.2687
$T_{1/2}$ (h)	8.223 ± 1.8297	9.020 ± 4.2534	10.58 ± 3.0314	9.193 ± 3.4707
$AUC_{0\text{-}48}$ (ng･h/mL)	232.3 ± 24.662	22.13 ± 8.8170	465.3 ± 91.369	71.81 ± 32.542

平均値±標準偏差、a）中央値（最小値，最大値）

（タケキャブ錠承認時資料：2014年12月）

注意：本剤の用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

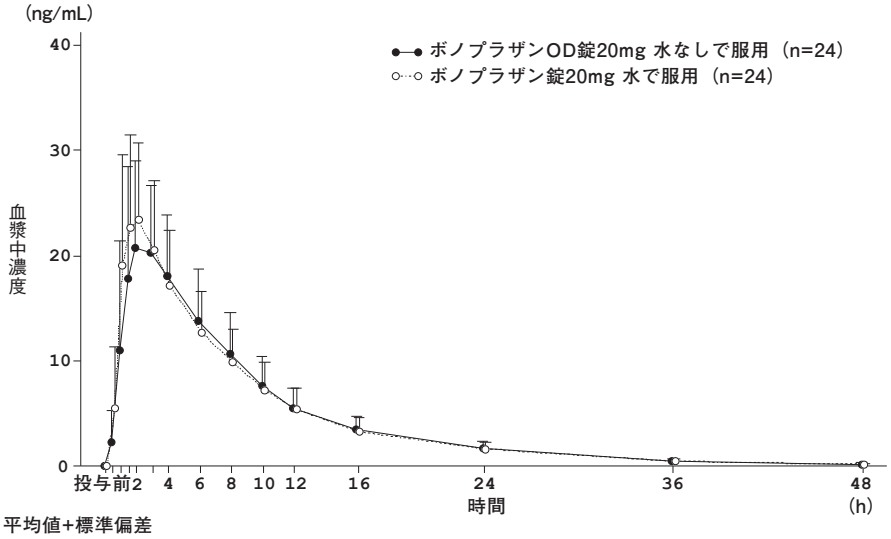
4）生物学的同等性試験

＜ヒト生物学的同等性試験（TAK-438ODT-1001試験）＞

健康成人男性24例にタケキャブOD錠20mg（水なしで服用又は水で服用）、あるいはタケキャブ錠20mg（水で服用）を、クロスオーバー法にて朝食絶食下に単回経口投与した時、ボノプラザンの薬物動態学的パラメータは下表のとおりであり、タケキャブOD錠（水なしで服用又は水で服用）は、タケキャブ錠（水で服用）と生物学的に同等であった。

また、タケキャブOD錠20mgとタケキャブOD錠10mgは、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号）に従って溶出試験を実施した結果、溶出挙動が同等であり、生物学的に同等とみなされた[14]。

■タケキャブOD錠20mg（水なしで服用）又はタケキャブ錠20mg（水で服用）を単回経口投与時のボノプラザンの血漿中濃度推移



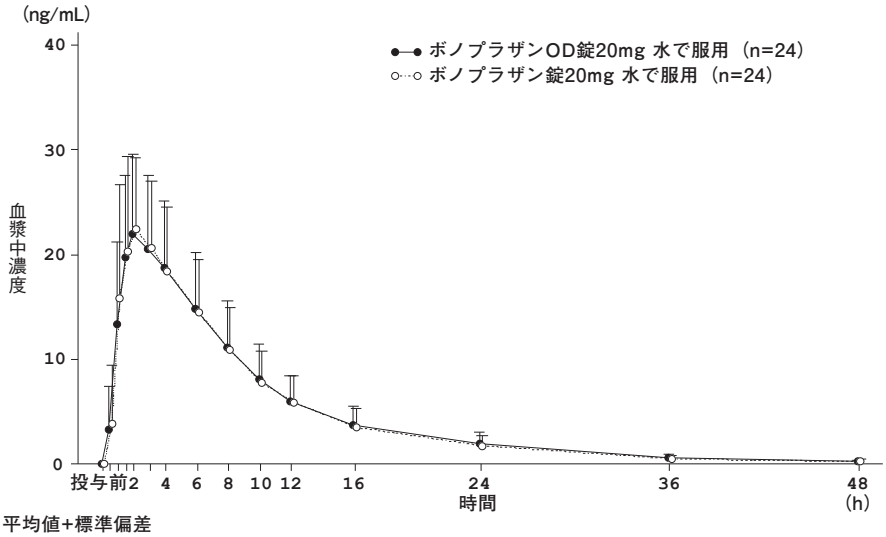
平均値+標準偏差

■タケキャブOD錠20mg（水なしで服用）又はタケキャブ錠20mg（水で服用）を単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	OD錠20mg（水なしで服用）	錠20mg（水で服用）
Tmax（h）[a)]	2.0（1.0, 4.0）	1.8（1.0, 3.0）
Cmax（ng/mL）	24.0 ± 7.8	25.5 ± 8.1
$T_{1/2}$（h）	7.0 ± 0.9	7.1 ± 0.8
AUC_{last}（ng・h/mL）	202.5 ± 68.0	205.4 ± 67.7

平均値±標準偏差（n＝24）、a）中央値（最小値, 最大値）

■タケキャブOD錠20mg（水で服用）又はタケキャブ錠20mg（水で服用）を単回経口投与時のボノプラザンの血漿中濃度推移



平均値+標準偏差

■タケキャブOD錠20mg（水で服用）又はタケキャブ錠20mg（水で服用）を単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	OD錠20mg（水で服用）	錠20mg（水で服用）
Tmax（h）[a)]	2.0（1.0, 4.0）	2.0（1.0, 4.0）
Cmax（ng/mL）	23.3 ± 7.7	25.2 ± 8.6
$T_{1/2}$（h）	7.2 ± 0.9	7.1 ± 1.2
AUC_{last}（ng・h/mL）	218.0 ± 81.8	214.1 ± 75.8

平均値±標準偏差（n＝24）、a）中央値（最小値, 最大値）

（タケキャブOD錠承認時資料：2022年3月）

(3) 中毒域

該当資料なし

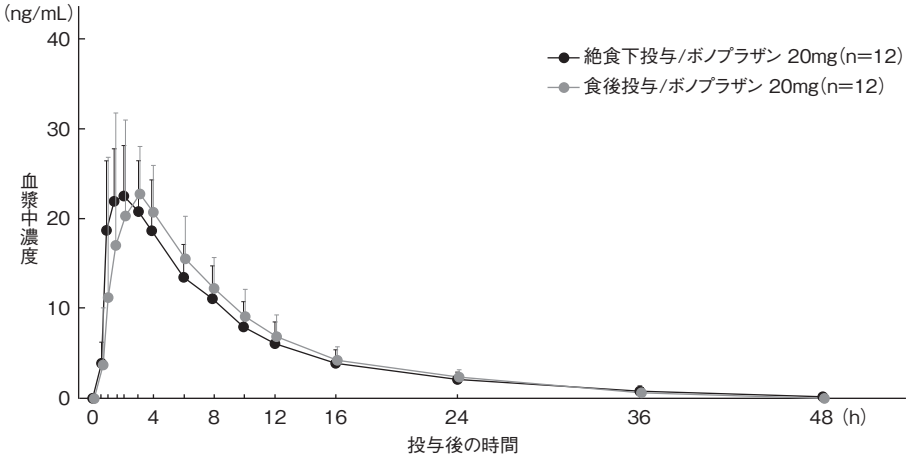
(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響[15)]

健康成人男子(12例)を対象に、ボノプラザンとして20mgを単回投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響について、2×2クロスオーバー試験により検討した。ボノプラザンの平均血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータを以下の図表に示す。

ボノプラザンのTmaxは、絶食下投与と比較して食後投与で延長した。ボノプラザンの$AUC_{0\text{-}48}$及びCmaxは、絶食下投与と食後投与で同程度であった。

■絶食下及び食後単回投与時のボノプラザンの血漿中濃度推移



平均値+標準偏差

■絶食下及び食後単回投与時のボノプラザンの薬物動態学的パラメータ

パラメータ	絶食下投与	食後投与
Tmax(h)[a)]	1.50(1.0, 3.0)	3.00(1.0, 4.0)
Cmax(ng/mL)	24.27±6.5621	26.81±9.6005
$T_{1/2}$(h)	7.700±1.0184	7.738±1.2003
$AUC_{0\text{-}48}$(ng·h/mL)	222.1±69.716	238.3±71.083

平均値±標準偏差(n=12)、a)中央値(最小値、最大値)

(タケキャブ錠承認時資料:2014年12月)

注意:本剤の用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

2) 薬物間相互作用

①クラリスロマイシンとの薬物間相互作用(外国人データ)[16)]

健康成人男子(16例)を対象に、1日目及び8日目にボノプラザンとして40mgを朝食30分後に単回投与し、3～9日目にクラリスロマイシン500mg(力価)を1日2回、朝夕食30分前に反復投与した結果、ボノプラザンの$AUC_{0\text{-}inf}$及びCmaxは単独投与時と比較してそれぞれ約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:本剤の用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

②*H.pylori*除菌3剤療法における薬物間相互作用

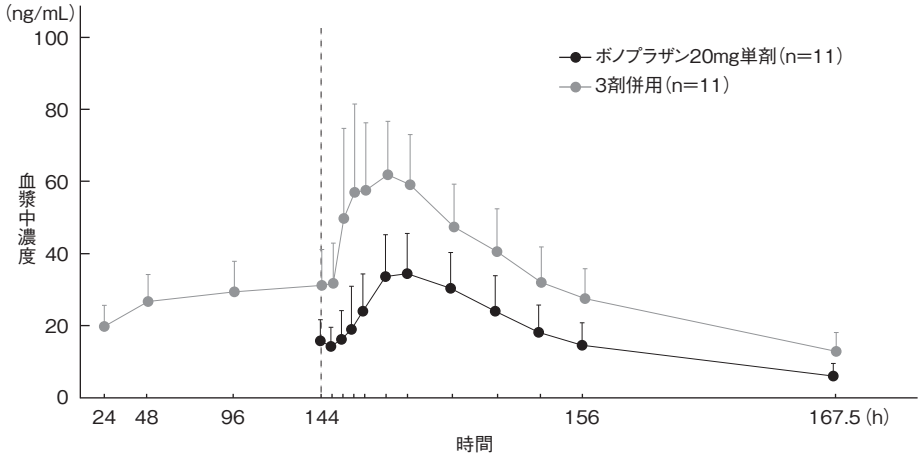
(a) ボノプラザン、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤併用療法[17)]

*H.pylori*陰性の健康成人男子(12例)を対象に、ボノプラザンとして20mg、アモキシシリン水和物750mg(力価)及びクラリスロマイシン400mg(力価)をそれぞれ1日2回7日間投与したときの薬物動態を、各薬剤単剤投与時と比較する目的で4×4クロスオーバー試験により検討した。

ボノプラザンの血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータを以下に示す。3剤併用投与時のボノプラザンの$AUC_{0\text{-}12}$及びCmaxはボノプラザン単剤投与と比較してそれぞれ約1.8倍及び1.9倍増加した。

また、アモキシシリン未変化体の血漿中薬物動態は、3剤併用投与時とアモキシシリン単剤投与の間で違いはみられなかった。クラリスロマイシン未変化体の血漿中薬物動態は、3剤併用投与時のクラリスロマイシン未変化体の$AUC_{0\text{-}12}$及びCmaxは単剤投与と比較してそれぞれ約1.5倍及び1.6倍増加した。

■ボノプラザン、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤併用投与時のボノプラザンの血漿中濃度推移



平均値+標準偏差

■ボノプラザン、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤併用投与時のボノプラザンの薬物動態学的パラメータ

パラメータ	算術平均値±標準偏差		調整済み幾何平均値		比 (T/R)	比の両側90%信頼区間
	3剤併用	ボノプラザン20mg単剤	3剤併用 (T)	ボノプラザン20mg単剤 (R)		
Tmax (h) [a)]	3.00 (1.0, 4.0)	4.00 (1.5, 6.0)	−	−	−	−
Cmax (ng/mL)	70.21±17.260	37.53±12.777	66.276	35.477	1.868	1.688, 2.068
$T_{1/2}$ (h)	9.788±1.8234	8.101±1.3633	−	−	−	−
$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL)	538.8±134.12	291.5±93.497	514.274	278.567	1.846	1.631, 2.089

n=11、a) 中央値(最小値、最大値)

注意:本剤の用法及び用量は「**V.3. 用法及び用量**」の項を参照すること。

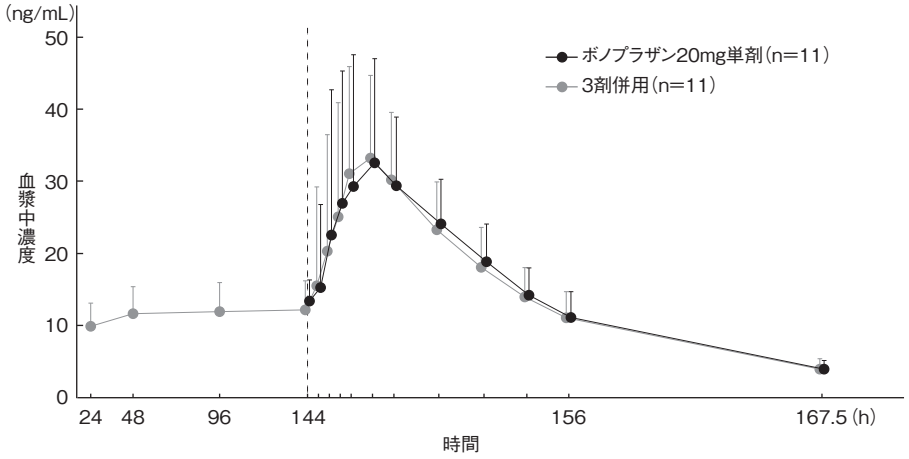
(b) ボノプラザン、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの3剤併用療法[17)]

*H.pylori*陰性の健康成人男子(12例)を対象に、ボノプラザンとして20mg、アモキシシリン水和物750mg(力価)及びメトロニダゾール250mgをそれぞれ1日2回7日間投与したときの薬物動態を、各薬剤単剤投与時と比較する目的で4×4クロスオーバー試験により検討した。

ボノプラザンの血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメーターを以下に示す。3剤併用投与時のボノプラザンの$AUC_{0\text{-}12}$及びCmaxへの影響はほとんどみられなかった。

また、アモキシシリン未変化体及びメトロニダゾールの血漿中薬物動態は、3剤併用投与時とアモキシシリン及びメトロニダゾール単剤投与の間で、いずれも違いがみられなかった。

■ボノプラザン、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの3剤併用投与時のボノプラザンの血漿中濃度推移



平均値+標準偏差

■ボノプラザン、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの3剤併用投与のボノプラザンの薬物動態学的パラメータ

パラメータ	算術平均値±標準偏差		調整済み幾何平均値		比 (T/R)	比の両側90%信頼区間
	3剤併用	ボノプラザン20mg単剤	3剤併用 (T)	ボノプラザン20mg単剤(R)		
Tmax(h)[a)]	3.00(1.0, 4.0)	3.00(1.0, 6.0)	−	−	−	−
Cmax(ng/mL)	34.90±13.879	37.99±17.467	31.302	34.539	0.906	0.781, 1.052
$T_{1/2}$(h)	7.276±0.86263	6.935±0.68697	−	−	−	−
$AUC_{0\text{-}12}$(ng·h/mL)	250.1±82.954	252.7±85.078	229.046	236.446	0.969	0.892, 1.052

n=11、a)中央値(最小値、最大値)

(タケキャブ錠承認時資料:2014年12月)

注意:本剤の用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

(c) 低用量アスピリン又は非ステロイド性抗炎症薬との薬物間相互作用[18)]

健康成人男子(64例)を対象に、ボノプラザンとして40mg、低用量アスピリン※1又は非ステロイド性抗炎症薬※2を単回併用投与したとき、ボノプラザンの薬物動態に及ぼす低用量アスピリン又は非ステロイド性抗炎症薬の影響、及び低用量アスピリン又は非ステロイド性抗炎症薬の薬物動態に及ぼすボノプラザンの影響について、いずれも明らかな影響は見られなかった。

※1:低用量アスピリン:アスピリン100mg

※2:非ステロイド性抗炎症薬:ロキソプロフェンナトリウム60、180mg、ジクロフェナクナトリウム25、75mg又はメロキシカム10mg

(タケキャブ錠承認時資料:2014年12月)

注意:本剤の用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

③ミダゾラム※3との薬物間相互作用（外国人データ） [19]

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。（「**Ⅷ.7.(2)併用注意とその理由**」の項参照）

※3：国内におけるミダゾラムの承認された効能又は効果は、最新の電子添文を参照すること。

④生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション（リファンピシン、エファビレンツ） [20]

ボノプラザンとして10、20、40mgを単回投与又は10mgを1日1回、20mgを1日1回若しくは2回、7日間反復経口投与し、リファンピシン600mgを1日1回併用投与したときで、ボノプラザンのAUC_{tau}は78～81%低下、Cmaxは71%又は72%低下することが推定された。

ボノプラザンとして10、20、40mgを単回投与又は10mgを1日1回、20mgを1日1回若しくは2回、7日間反復経口投与し、エファビレンツ600mgを1日1回併用投与したときで、ボノプラザンのAUC_{tau}は54%低下、Cmaxは44～46%低下することが推定された。（「**Ⅷ.7.(2)併用注意とその理由**」の項参照）

注意：本剤の用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

モデルによらない解析

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

健康成人男子（12例）を対象にボノプラザンとして20mgを単回投与したとき、消失速度定数は絶食下投与で0.09124 ± 0.010605h^{-1}、食後投与で0.09143 ± 0.013079h^{-1}であった。

（タケキャブ錠承認時資料：2014年12月）

注意：本剤の用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

(4) クリアランス

健康成人男子（12例）を対象にボノプラザンとして20mgを単回投与したとき、見かけの全身クリアランスは絶食下投与で97.49 ± 30.845L/h、食後投与で90.03 ± 27.181L/hであった。

（タケキャブ錠承認時資料：2014年12月）

注意：本剤の用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

(5) 分布容積

健康成人男子（12例）を対象にボノプラザンとして20mgを単回投与したとき、見かけの分布容積は絶食下投与で1,056 ± 263.33L、食後投与で985.6 ± 289.02Lであった。

（タケキャブ錠承認時資料：2014年12月）

注意：本剤の用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

変数増加減少法

(2) パラメータ変動要因

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）

4. 吸収

［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15mg）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[21]。

注意：本剤の用法及び用量は「**V.3. 用法及び用量**」の項を参照すること。

（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。

（タケキャブ錠承認時資料：2014年12月）

バイオアベイラビリティ

（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）

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

「Ⅶ.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

(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2mg/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。

■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 (0.0)	0 (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

［外国人データ］

健康授乳婦にボノプラザンフマル酸塩（ボノプラザンとして20mg）を1日1回又は1日2回4日間経口投与し、最終投与日（4日目）の投与後24時間にわたり母乳を採取した。投与量に対する母乳中への移行率は、1日1回投与したとき0.012%、1日2回投与したとき0.023%であった[22)]。

■定常状態（4日目）における母乳中への移行量の平均値（変動係数%）

	ボノプラザン20mg 1日1回投与（n=5）	ボノプラザン20mg 1日2回投与（n=10）
総移行量（mg）	0.00241（49.2%）	0.00904（58.6%）
相対移行量（%）	0.0120（49.2%）	0.0226（58.6%）

（社内資料）

(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

（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2mg/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。

■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
ハーダー腺	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
白色脂肪	47±19	103±18	61±16	6±1	4±2	3±1
褐色脂肪	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0.75mg/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。

■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

(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10000ng/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[23]。

■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) α_1酸性糖蛋白質

(タケキャブ錠承認時資料：2014年12月)

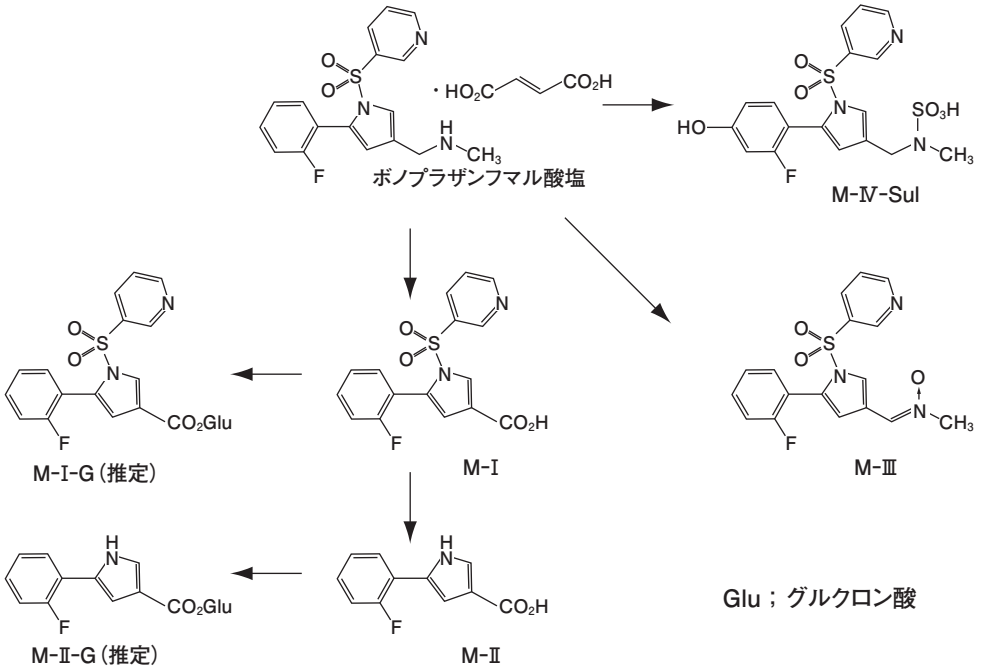
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(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M-Ⅱ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。

■ボノプラザンフマル酸塩の推定代謝経路



(タケキャブ錠承認時資料：2014年12月)

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

（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[24) 25)]。

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[26)]。

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い[27)]。

（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

（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

（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）

7. 排泄

排泄部位及び経路

［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15mg）を絶食下で単回投与したとき、[^{14}C]ボノプラザンフマル酸塩の主な排泄経路は尿であった[21)]。

（タケキャブ錠承認時資料：2014年12月）

排泄率

［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15mg）を絶食下で単回投与したとき、投与168時間後までに、投与された放射能の98.47%が尿及び糞便中に排泄された。このうち、67.38%が尿中へ、31.08%が糞便中へ排泄された。

また、ボノプラザン、M-Ⅰ、M-Ⅱ、M-Ⅲ、M-Ⅳ-Sul及びM-Ⅰ-Gが尿中総放射能に占める割合はそれぞれ12.0%、2.8%、0.1%、1.1%、11.4%及び20.6%であり、糞便中総放射能に占める割合はそれぞれ4.4%、1.0%、0.2%、2.4%、15.9%及び未検出であった。ボノプラザン、M-Ⅰ、M-Ⅱ、M-Ⅲ、M-Ⅳ-Sul及びM-Ⅰ-Gの消失に及ぼす尿中及び糞便中排泄の寄与は小さいことが示された[21)]。

注意：本剤の用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

■累積排泄率

投与後時間(h)	放射能の累積排泄率(%)		
	尿	糞便	尿＋糞便
12	43.53	－	43.53
24	56.56	0.15	56.71
48	64.79	15.17	79.96
72	66.54	26.88	93.42
96	67.01	30.27	97.28
120	67.20	30.80	97.99
144	67.31	31.00	98.31
168	67.38	31.08	98.47

平均値(n=6)

(タケキャブ錠承認時資料：2014年12月)

8. トランスポーターに関する情報

ボノプラザンフマル酸塩はP-gpの輸送活性を阻害し、P-gpに対するIC_{50}値は50.3μmol/Lと算出された。また、ボノプラザンフマル酸塩はOAT3及びOCT2に対して弱い阻害作用を示したが、IC_{50}値は30μmol/L以上であった。

(タケキャブ錠承認時資料：2014年12月)

9. 透析等による除去率

血液透析[外国人データ]

末期腎不全患者(n＝8)を対象にボノプラザンとして20mg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[28)]。

(タケキャブ錠承認時資料：2014年12月)

注意：本剤の用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

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）[28)]

腎機能正常者、軽度、中等度及び高度腎機能障害患者、並びに末期腎不全(ESRD)患者(計45例)を対象にボノプラザンとして20mgを単回投与したとき、血漿中総ボノプラザンの$AUC_{0\text{-}inf}$及びCmaxについて、軽度、中等度及び高度腎機能障害患者、並びにESRD患者の腎機能正常者に対する調整済み幾何平均値の比は以下のとおりであり、$AUC_{0\text{-}inf}$及びCmaxはそれぞれ最大で約2.4倍及び1.8倍増加した。なお、血漿中非結合型ボノプラザンの$AUC_{0\text{-}inf}$及びCmaxについて、軽度、中等度及び高度腎機能障害患者並びにESRD患者の腎機能正常者に対する調整済み幾何平均値の比は、$AUC_{0\text{-}inf}$では1.175 ～ 2.593、Cmaxでは1.127 ～ 1.958であった。

■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)			
Cmax (ng/mL)	12.5	－	－
Tmax (h)	1.5	－	－
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng･h/mL)	122	－	－
軽度腎機能障害患者(n＝8)			
Cmax (ng/mL)	16.6	1.326	0.955, 1.841
Tmax (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)			
Cmax (ng/mL)	15.3	1.218	0.877, 1.692
Tmax (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)			
Cmax (ng/mL)	22.6	1.802	1.298, 2.503
Tmax (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)			
Cmax (ng/mL)	15.2	1.212	0.873, 1.682
Tmax (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) Tmaxは中央値を示す　　b) Tmax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。

[腎機能障害の程度]

腎機能正常者　　：eGFR　90mL/min/1.73m^2 以上
軽度腎機能障害患者　：eGFR　60 ～ 89mL/min/1.73m^2
中等度腎機能障害患者：eGFR　30 ～ 59mL/min/1.73m^2
高度腎機能障害患者　：eGFR　15 ～ 29mL/min/1.73m^2
ESRD患者　　：eGFR　15mL/min/1.73m^2 未満

(タケキャブ錠承認時資料：2014年12月)

注意：本剤の用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

(2) 肝機能障害時の検討（外国人データ）[29)]

肝機能正常者、並びに軽度、中等度及び高度肝機能障害患者（計34例）を対象に、ボノプラザンとして20mgを単回投与したとき、血漿中総ボノプラザンの$AUC_{0\text{-}inf}$及びCmaxについて、軽度、中等度及び高度肝機能障害患者の肝機能正常者に対する調整済み幾何平均値の比は以下のとおりであり、ボノプラザンの$AUC_{0\text{-}inf}$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倍高かった。

■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）			
Cmax（ng/mL）	17.040	－	－
$AUC_{0\text{-}inf}$（ng･h/mL）	167.513	－	－
軽度肝機能障害患者（n＝8）			
Cmax（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）			
Cmax（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）			
Cmax（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：本剤の用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分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]

＜解説＞

2.1 医薬品における一般的注意事項である。
このような患者では、本剤の投与により過敏症が再発する可能性がある。本剤による過敏症の既往を有する患者には投与を避けること。

2.2 本剤との相互作用により、アタザナビル又はリルピビリンの血中濃度が低下し、これらの薬剤の抗ウイルス作用が著しく減弱する可能性がある。アタザナビル硫酸塩又はリルピビリン塩酸塩を投与中の患者には、本剤の投与を避けること。(「**Ⅷ.7.(1)併用禁忌とその理由**」の項参照)

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「**Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意**」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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 本剤の長期投与により低マグネシウム血症があらわれることがあるので、本剤を長期投与する際は、定期的に血中マグネシウム濃度を測定すること。[11.1.5参照]

〈逆流性食道炎〉

8.3 維持療法においては、再発・再燃を繰り返す患者に対し投与することとし、本来維持療法の必要のない患者に投与することのないよう留意すること。寛解状態が長期にわたり継続する症例で、再発するおそれがないと判断される場合は1回20mg から1回10mgへの減量又は休薬を考慮すること。

＜解説＞

8.1 逆流性食道炎の維持療法、あるいは低用量アスピリン又は非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制のために本剤を長期間投与する場合などは、定期的に内視鏡検査を実施するなどの手段により観察を十分行うこと。

8.3 逆流性食道炎の維持療法については、「再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎」が対象となる。初めて発症した軽度の逆流性食道炎など、本来維持療法の必要のない患者に対し投与しないこと。また、不要な治療が漫然と継続して行われることのないよう、寛解状態が長期にわたり継続し、減量又は投与中止により再発するおそれがないと判断される場合には、減量又は休薬を考慮すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

本剤の排泄が遅延することにより血中濃度が上昇することがある。[16.6.1参照]

＜解説＞

腎機能正常者13例及び腎機能障害者32例を対象にボノプラザンとして20mgを単回経口投与した外国臨床試験において、腎機能障害者では腎機能正常者と比較してボノプラザンの未変化体のAUC及びCmaxの増加、腎クリアランス(CLr)及び尿中排泄率(Fe)の低下が認められている。

AUC及びCmaxは「**Ⅶ.10.特定の背景を有する患者**(1)」の項参照。

■クリアランス(CLr)及び尿中排泄率(Fe)

	n	CLr(L/h)	Fe(%)
腎機能正常者	13	6.43±1.84	3.95±1.64
軽度腎機能障害者	8	5.39±1.07	5.39±1.14
中等度腎機能障害者	8	4.55±1.71	3.60±1.46
高度腎機能障害者	8	1.81±0.65	2.81±1.64
末期腎不全患者	3	0.51±0.17	0.43±0.12

平均値±標準偏差

腎機能障害の程度は、eGFR(mL/min/1.73m^2)に基づき分類している(腎機能正常者：90以上、軽度腎機能障害者：60～89、中等度腎機能障害者：30～59、高度腎機能障害者：15～29、末期腎不全患者：15未満)

注意：本剤の用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

本剤の代謝、排泄が遅延することにより血中濃度が上昇することがある。[16.6.2参照]

＜解説＞

本剤は主に肝臓で代謝される。

肝機能正常者12例及び肝機能障害者22例を対象にボノプラザンとして20mgを単回経口投与した外国臨床試験において、肝機能障害者では肝機能正常者と比較してボノプラザンの未変化体のAUC及びCmaxの増加が認められている。

AUC及びCmaxは「**Ⅶ.10.特定の背景を有する患者**(2)」の項参照。

注意：本剤の用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験(ラット)において、最大臨床用量(40mg/日)におけるボノプラザンの曝露量(AUC)の約28倍を超える曝露量で、胎児体重及び胎盤重量の低値、外表異常(肛門狭窄及び尾の異常)、並びに内臓異常(膜性部心室中隔欠損及び鎖骨下動脈起始異常)が認められている。

＜解説＞

ラットを用いた動物試験において、300mg/kg/日※を投与したところ、胎児体重及び胎盤重量が低値を示し、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。

なお、同投与量を摂取した母動物では、散瞳、振戦、腹臥位、糞量減少、体重増加抑制及び摂餌量の低値がみられ、20例中1例が死亡している(母動物に対する無毒性量：30mg/kg/日)。

※ヒトに最大臨床用量(40mg/日)を投与した場合のボノプラザンの曝露量(AUC)の約28倍を超える曝露量に相当する。

国内及び外国で実施した臨床試験において、治験期間中の妊娠例が計3例報告されている(国内臨床試験2例、外国臨床試験1例)。胎児に対する本剤の曝露期間は、国内臨床試験では、推定5日間及び推定24日間、外国臨床試験では、2日間であった。国内臨床試験の2例はいずれも正常出産で、先天奇形は認められていない。外国臨床試験の1例は自然流産で、薬剤との因果関係は「関連なし」と判断されている。

注意：本剤の用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。健康授乳婦にボノプラザン20mgを1日1回又は1日2回4日間経口投与したとき、それぞれ投与量の0.012%又は0.023%が母乳中に移行した[22)]。

＜解説＞

健康授乳婦を対象として母乳中のボノプラザン濃度を評価した第Ⅰ相試験において、ボノプラザン20mgを1日1回又は1日2回4日間経口投与したとき、それぞれ投与量の0.012%又は0.023%が母乳中に移行した。(「**Ⅶ.5.(3)乳汁への移行性**」の項参照)

(7) 小児等

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。

＜解説＞

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に高齢者では肝機能、腎機能等の生理機能が低下している。

＜解説＞

本剤の薬物動態について、高齢者では検討していない。一般的に高齢者では肝機能及び腎機能などの生理機能が低下していることが多く、本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、観察を十分に行う等、慎重に投与すること。

なお、臨床試験の例数の範囲では、副作用の発現頻度について、高齢者と非高齢者との間で明らかな傾向はなく、高齢者で特徴的に発現する副作用も見られていない。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主として肝薬物代謝酵素CYP3A4で代謝され、一部CYP2B6、CYP2C19及びCYP2D6で代謝される。また、本剤は弱いCYP3A4阻害作用を有する。

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

(1) 併用禁忌とその理由

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。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下する可能性がある。
リルピビリン塩酸塩 （エジュラント） [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。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりリルピビリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピビリンの血中濃度が低下する可能性がある。

＜解説＞

1）アタザナビル硫酸塩（レイアタッツ）

アタザナビルの溶解度は酸性度（pH）に依存しており、pHが高くなるほどアタザナビルの溶解度は低下する。そのため、本剤の胃酸分泌抑制作用によりアタザナビルの吸収が抑制され、その結果、血中濃度が低下する可能性がある。

PPI（ランソプラゾール又はオメプラゾール）と併用した場合に、アタザナビルの血中濃度が低下することが報告されている。ランソプラゾールと併用した場合、アタザナビルの$AUC_{0\text{-}24}$及びCmaxがそれぞれ94％及び91％低下している[30)]。

また、オメプラゾールと併用した場合、アタザナビルのAUC_{tau}及びCmaxがそれぞれ76％及び72％低下している[31)]。

2）リルピビリン塩酸塩（エジュラント）

アタザナビルと同様に、本剤の胃酸分泌抑制作用によりリルピビリンの吸収が低下する可能性がある。

PPI（オメプラゾール）と併用した場合に、リルピビリンのAUC_{24h}及びCmaxがいずれも40％低下することが報告されている[32)]。

上記報告では臨床上の影響は検討されていないが、血中濃度の低下に伴い、アタザナビルやリルピビリンの作用が減弱する可能性が考えられる。

(2) 併用注意とその理由

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、16.7.2 参照］	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	クラリスロマイシンとの併用により本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。
ジゴキシン メチルジゴキシン	左記薬剤の作用を増強する可能性がある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある。
イトラコナゾール チロシンキナーゼ阻害剤 　ゲフィチニブ 　ニロチニブ 　エルロチニブ ネルフィナビルメシル酸塩	左記薬剤の作用を減弱する可能性がある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により左記薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A4 で代謝される薬剤 　ミダゾラム等 ［16.7.4 参照］	左記薬剤の作用を増強する可能性がある。	本剤の 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。
強い又は中程度の CYP3A4 誘導剤 　リファンピシン 　エファビレンツ等 ［16.7.5 参照］	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	左記薬剤の CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される可能性がある。

＜解説＞

1）CYP3A4阻害剤

本剤は主として肝薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。CYP3A4阻害剤のクラリスロマイシンと併用した場合に、本剤未変化体のAUC及びCmaxがそれぞれ58％及び35％上昇している。

他のCYP3A4阻害剤との併用により相互作用を起こす可能性が考えられるので、併用には注意すること。

2）ジゴキシン、メチルジゴキシン

ジゴキシンは、その一部が胃内で加水分解される。本剤の胃酸分泌抑制作用により、ジゴキシンの加水分解が抑制され、血中濃度が上昇する可能性がある。

PPI（オメプラゾール、ラベプラゾール）と併用した場合に、ジゴキシンの血中濃度が上昇することが報告されている。オメプラゾールと併用した場合に、ジゴキシンの$AUC_{0\text{-}96h}$が約10％上昇している[33)]。また、ラベプラゾールと併用した場合に、ジゴキシンのAUC及びCmaxが上昇している[34)]。

3）イトラコナゾール、チロシンキナーゼ阻害剤、ネルフィナビルメシル酸塩

これらの薬剤の溶解度はpHに依存しているため、本剤の胃酸分泌抑制作用により血中濃度が低下する可能性がある。PPI（オメプラゾール、エソメプラゾール）と併用した場合に、これらの薬剤のAUC及びCmaxが低下することが報告されている[35) 36) 37)]。

4）CYP3A4で代謝される薬剤

米国で実施された薬物相互作用試験の結果、本剤とCYP3A4で代謝される薬剤であるミダゾラムを併用した場合に、ミダゾラムの血中濃度の上昇が認められたことから設定した。本剤とミダゾラムを併用した場合に、ミダゾラムの$AUC_{(0\text{-}inf)}$及びCmaxが、単独投与時と比較していずれも1.9倍増加することが報告されている[19)]。（「**Ⅶ.1.(4) 食事・併用薬の影響**」の項参照）

上記報告では臨床上の影響は検討されていないが、血中濃度の変動に伴い、作用が増強又は減弱する可能性が考えられる。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

〈効能共通〉

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

11.1.2 汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少(いずれも頻度不明)

11.1.3 肝機能障害(頻度不明)

11.1.4 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、**皮膚粘膜眼症候群**(Stevens-Johnson 症候群)、**多形紅斑**(いずれも頻度不明)

11.1.5 低マグネシウム血症(頻度不明)

本剤の長期投与により、QT延長、痙攣、しびれ等を伴う低マグネシウム血症があらわれることがある。また、低マグネシウム血症に起因した低カルシウム血症、低カリウム血症等の電解質異常を伴う場合がある。これらの電解質異常が疑われる症状があらわれた場合には、血中マグネシウム濃度の測定を行い、異常が認められた場合は、マグネシウムの補充等の適切な処置を行うこと。[8.2参照]

〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉

11.1.6 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(頻度不明)

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

＜解説＞

11.1.1、11.1.3 ボノプラザンフマル酸塩との関連が考えられる重篤なショック、アナフィラキシー及び肝機能障害の症例が集積されていることから、令和2年10月6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追記した。

11.1.2 ボノプラザンフマル酸塩との関連が考えられる重篤な汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少の症例が集積されていることから、令和元年10月29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追記した。

11.1.4 ボノプラザンフマル酸塩との関連が考えられる重篤な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：SJS)、多形紅斑の症例が集積されていることから、平成31年3月19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追記した。

11.1.5 ボノプラザンフマル酸塩含有製剤及びプロトンポンプインヒビター含有製剤と低マグネシウム血症について、因果関係が否定できない症例が複数集積されていることから、令和8年7月14日付厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知に基づき追記した。

11.1.6 ヘリコバクター・ピロリの除菌治療を行う際には、観察を十分に行い、腹痛、頻回の下痢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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

〈胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉

	0.1 ～ 5％未満
消化器	便秘、下痢、腹部膨満感、悪心
過敏症	発疹
肝臓	AST、ALT、AL-P、LDH、γ-GTPの上昇
その他	浮腫、好酸球増多

〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉

	5％以上	0.1 ～ 5％未満
消化器	下痢(10.6％)	味覚異常、口内炎、腹部不快感、腹部膨満感
過敏症		発疹
肝臓		AST、ALTの上昇

表中の頻度表示は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるボノプラザンフマル酸塩、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与の試験成績に基づく。

＜解説＞

1)〈胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制〉

承認時までの試験(3,162例)で見られた主な副作用は、便秘1.0％（31例)及び下痢0.7％（23例）である。

便秘及び下痢はいずれも程度は軽度又は中等度で、高度のものはなかった。大半の症例では投与開始から1ヵ月以内に発現している。便秘については、ほとんどが本剤継続中又は中止後に回復している。下痢については、いずれも本剤継続中又は中止後に回復している(ほとんどが速やかに回復している)。

2)〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉

承認時までの試験で見られた主な副作用は、下痢[一次除菌：10.6％（35例)、二次除菌：4.0％（2例)]及び味覚異常[一次除菌：4.0％（13例)]である。

下痢及び味覚異常はいずれも程度は軽度又は中等度であった。

また、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、低用量アスピリン又は非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制に関する試験(3,162例)において、ALT又はASTの値が基準値上限の3倍を超えた肝関連の副作用が報告されている。ALT又はASTのピーク値は、ほとんどが200IU/L未満であるが、なかには500IU/Lを超えた例もあり、本剤投与中は十分に観察する必要がある。

■項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時までの試験におけるボノプラザンとして10mg又は20mgを投与された例での副作用の発現状況である。

(1) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎

■副作用の発現状況

解析対象例数	2,271
副作用発現例数	186
副作用発現頻度(%)	8.2
副作用発現件数	228

■種類別副作用発現頻度

副作用の種類	発現例数(%)
感染症および寄生虫症	15 (0.7)
食道カンジダ症	11 (0.5)
鼻咽頭炎	1 (0.0)
中耳炎	1 (0.0)
咽頭炎	1 (0.0)
肺炎	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)	3 (0.1)
膀胱癌	1 (0.0)
胃腺腫	1 (0.0)
悪性線維性組織球腫	1 (0.0)
腎盂の悪性新生物	1 (0.0)
血液およびリンパ系障害	2 (0.1)
貧血	2 (0.1)
内分泌障害	1 (0.0)
亜急性甲状腺炎	1 (0.0)
代謝および栄養障害	6 (0.3)
高尿酸血症	2 (0.1)
糖尿病	1 (0.0)
痛風	1 (0.0)
高トリグリセリド血症	1 (0.0)
２型糖尿病	1 (0.0)
神経系障害	7 (0.3)
浮動性めまい	4 (0.2)
頭痛	2 (0.1)
くも膜下出血	1 (0.0)
眼障害	2 (0.1)
眼乾燥	1 (0.0)
開放隅角緑内障	1 (0.0)
耳および迷路障害	1 (0.0)
回転性めまい	1 (0.0)
心臓障害	2 (0.1)
心房細動	1 (0.0)
右脚ブロック	1 (0.0)
血管障害	4 (0.2)
高血圧	3 (0.1)
青趾症候群	1 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.1)
喘息	1 (0.0)
喉頭痛	1 (0.0)
胃腸障害	76 (3.3)
便秘	16 (0.7)
下痢	14 (0.6)
腹部膨満	10 (0.4)
胃ポリープ	10 (0.4)
びらん性胃炎	5 (0.2)
悪心	5 (0.2)
腹痛	2 (0.1)
上腹部痛	2 (0.1)
胃炎	2 (0.1)
嘔吐	2 (0.1)
下腹部痛	1 (0.0)
便通不規則	1 (0.0)
盲腸炎	1 (0.0)
口唇炎	1 (0.0)
十二指腸ポリープ	1 (0.0)
腸炎	1 (0.0)
心窩部不快感	1 (0.0)
鼓腸	1 (0.0)
出血性胃炎	1 (0.0)
胃腸音異常	1 (0.0)
舌炎	1 (0.0)
痔核	1 (0.0)
腸閉塞	1 (0.0)
大腸ポリープ	1 (0.0)
消化性潰瘍	1 (0.0)
唾液腺痛	1 (0.0)
肝胆道系障害	7 (0.3)
肝機能異常	5 (0.2)
薬物性肝障害	1 (0.0)
肝障害	1 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	15 (0.7)
湿疹	4 (0.2)
発疹	3 (0.1)
蕁麻疹	3 (0.1)
紅斑	2 (0.1)
皮膚炎	1 (0.0)
瘙痒症	1 (0.0)

副作用の種類	発現例数(%)
全身性皮疹	1 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.1)
頚部痛	1 (0.0)
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.0)
腎および尿路障害	2 (0.1)
尿管結石	1 (0.0)
頻尿	1 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (0.4)
末梢性浮腫	4 (0.2)
発熱	2 (0.1)
口渇	2 (0.1)
浮腫	1 (0.0)
臨床検査	50 (2.2)
好酸球数増加	6 (0.3)
肝機能検査異常	6 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (0.2)
血中尿酸増加	4 (0.2)

副作用の種類	発現例数(%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (0.2)
血中ビリルビン増加	3 (0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.1)
血中鉄増加	2 (0.1)
血中トリグリセリド増加	2 (0.1)
リンパ球数減少	2 (0.1)
尿中蛋白陽性	2 (0.1)
白血球数減少	2 (0.1)
白血球数増加	2 (0.1)
血中コレステロール増加	1 (0.0)
血中鉄減少	1 (0.0)
血中カリウム増加	1 (0.0)
血中尿素増加	1 (0.0)
尿中血陽性	1 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.0)
好中球数減少	1 (0.0)
好中球数増加	1 (0.0)
ビタミンB12増加	1 (0.0)

ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.16.0) に収載されている用語 (Preferred Term: 基本語) で表示している。

（タケキャブ錠承認時集計：2014 年 12 月）

(2) 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

■副作用の発現状況

解析対象例数	431
副作用発現例数	73
副作用発現頻度(%)	16.9
副作用発現件数	101

■種類別副作用発現頻度

副作用の種類	発現例数(%)
感染症および寄生虫症	3 (0.7)
胃腸炎	1 (0.2)
食道カンジダ症	1 (0.2)
前庭神経炎	1 (0.2)
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)	4 (0.9)
胃癌	2 (0.5)
胃新生物	1 (0.2)
口腔線維腫	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	4 (0.9)
鉄欠乏性貧血	2 (0.5)
貧血	1 (0.2)
骨髄浮腫	1 (0.2)
代謝および栄養障害	2 (0.5)
糖尿病	1 (0.2)
低カリウム血症	1 (0.2)
精神障害	1 (0.2)
チック	1 (0.2)
神経系障害	5 (1.2)
味覚異常	1 (0.2)
頭痛	1 (0.2)
感覚鈍麻	1 (0.2)
肋間神経痛	1 (0.2)
血栓性脳梗塞	1 (0.2)
眼障害	1 (0.2)
流涙増加	1 (0.2)
耳および迷路障害	2 (0.5)
メニエール病	1 (0.2)
耳鳴	1 (0.2)
血管障害	5 (1.2)
高血圧	3 (0.7)
起立性低血圧	1 (0.2)
静脈瘤	1 (0.2)
胃腸障害	30 (7.0)
便秘	8 (1.9)
下痢	3 (0.7)
腹部不快感	2 (0.5)
上腹部痛	2 (0.5)
腸炎	2 (0.5)
鼓腸	2 (0.5)
胃ポリープ	2 (0.5)
痔核	2 (0.5)
大腸ポリープ	2 (0.5)

副作用の種類	発現例数(%)
腹部膨満	1 (0.2)
十二指腸ポリープ	1 (0.2)
消化不良	1 (0.2)
心窩部不快感	1 (0.2)
硬便	1 (0.2)
萎縮性胃炎	1 (0.2)
胃食道逆流性疾患	1 (0.2)
メレナ	1 (0.2)
悪心	1 (0.2)
食道炎	1 (0.2)
急性膵炎	1 (0.2)
肝胆道系障害	2 (0.5)
胆石症	1 (0.2)
脂肪肝	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	5 (1.2)
紅斑	1 (0.2)
瘙痒症	1 (0.2)
発疹	1 (0.2)
皮膚腫瘤	1 (0.2)
中毒性皮疹	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	4 (0.9)
背部痛	2 (0.5)
四肢痛	2 (0.5)
関節リウマチ	1 (0.2)
腎および尿路障害	1 (0.2)
糖尿病性腎症	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	2 (0.5)
女性化乳房	2 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (1.2)
末梢性浮腫	3 (0.7)
倦怠感	1 (0.2)
発熱	1 (0.2)
臨床検査	18 (4.2)
血中鉄減少	7 (1.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.5)
血中ブドウ糖増加	2 (0.5)
好酸球数増加	2 (0.5)
血中ビリルビン増加	1 (0.2)
心電図QT延長	1 (0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)
肝機能検査異常	1 (0.2)
ビタミンB12減少	1 (0.2)

ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J Ver.16.0)に収載されている用語(Preferred Term:基本語)で表示している。

(タケキャブ錠承認時集計：2014 年 12 月)

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

■副作用の発現状況

解析対象例数	460
副作用発現例数	78
副作用発現頻度(%)	17.0
副作用発現件数	107

■種類別副作用発現頻度

副作用の種類	発現例数(%)
感染症および寄生虫症	4 (0.9)
食道カンジダ症	2 (0.4)
皮下組織膿瘍	1 (0.2)
顔面白癬	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	1 (0.2)
鉄欠乏性貧血	1 (0.2)
代謝および栄養障害	2 (0.4)
糖尿病	2 (0.4)
神経系障害	5 (1.1)
傾眠	2 (0.4)
感覚鈍麻	1 (0.2)
末梢性ニューロパチー	1 (0.2)
被殻出血	1 (0.2)
眼障害	2 (0.4)
角膜落屑	1 (0.2)
眼瞼湿疹	1 (0.2)
心臓障害	1 (0.2)
大動脈弁閉鎖不全症	1 (0.2)
血管障害	1 (0.2)
高血圧	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.7)
喘息	1 (0.2)
口腔咽頭不快感	1 (0.2)
アレルギー性鼻炎	1 (0.2)
胃腸障害	37 (8.0)
便秘	7 (1.5)
下痢	6 (1.3)
腹部膨満	3 (0.7)
胃ポリープ	3 (0.7)
腹部不快感	2 (0.4)
胃粘膜病変	2 (0.4)
胃食道逆流性疾患	2 (0.4)
悪心	2 (0.4)
口内炎	2 (0.4)
下腹部痛	1 (0.2)
口唇炎	1 (0.2)
齲歯	1 (0.2)
腸炎	1 (0.2)
変色便	1 (0.2)
機能性胃腸障害	1 (0.2)
胃出血	1 (0.2)
痔核	1 (0.2)

副作用の種類	発現例数(%)
口の感覚鈍麻	1 (0.2)
口唇びらん	1 (0.2)
嘔吐	1 (0.2)
肝胆道系障害	1 (0.2)
薬物性肝障害	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	9 (2.0)
皮膚炎	2 (0.4)
湿疹	2 (0.4)
血管浮腫	1 (0.2)
点状出血	1 (0.2)
痒疹	1 (0.2)
瘙痒症	1 (0.2)
発疹	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	4 (0.9)
関節痛	1 (0.2)
背部痛	1 (0.2)
筋力低下	1 (0.2)
多発性関節炎	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (1.7)
胸痛	2 (0.4)
末梢性浮腫	2 (0.4)
ポリープ	2 (0.4)
顔面浮腫	1 (0.2)
倦怠感	1 (0.2)
臨床検査	19 (4.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.7)
血中鉄減少	3 (0.7)
肝機能検査異常	3 (0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.4)
血中鉄増加	2 (0.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.4)
好塩基球数増加	1 (0.2)
血中コレステロール増加	1 (0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.2)
血中マグネシウム増加	1 (0.2)
肝酵素上昇	1 (0.2)
リンパ球数減少	1 (0.2)
好中球数減少	1 (0.2)
腎機能検査異常	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2)
筋損傷	1 (0.2)

ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.16.0) に収載されている用語 (Preferred Term: 基本語) で表示している。

(タケキャブ錠承認時集計：2014 年 12 月)

(4) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

1) ボノプラザンフマル酸塩、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン3剤投与時

■副作用の発現状況

解析対象例数	329
副作用発現例数	67
副作用発現頻度(%)	20.4
副作用発現件数	85

■種類別副作用発現頻度

副作用の種類	発現例数(%)
感染症および寄生虫症	1 (0.3)
口腔ヘルペス	1 (0.3)
精神障害	1 (0.3)
不眠症	1 (0.3)
神経系障害	16 (4.9)
味覚異常	13 (4.0)
頭痛	1 (0.3)
味覚過敏	1 (0.3)
片頭痛	1 (0.3)
眼障害	1 (0.3)
霰粒腫	1 (0.3)
耳および迷路障害	1 (0.3)
回転性めまい	1 (0.3)
心臓障害	1 (0.3)
急性心筋梗塞	1 (0.3)
血管障害	1 (0.3)
ほてり	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3)
咳嗽	1 (0.3)
胃腸障害	43 (13.1)
下痢	35 (10.6)
口唇炎	2 (0.6)
口内炎	2 (0.6)
腹部不快感	1 (0.3)
消化不良	1 (0.3)
悪心	1 (0.3)
腹部膨満	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	1 (0.3)
腹痛	1 (0.3)
硬便	1 (0.3)
口の錯感覚	1 (0.3)
肝胆道系障害	2 (0.6)
肝機能異常	1 (0.3)
黄疸	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	5 (1.5)
発疹	1 (0.3)
蕁麻疹	1 (0.3)
全身性皮疹	1 (0.3)
薬疹	1 (0.3)
紅斑	1 (0.3)
腎および尿路障害	1 (0.3)
頻尿	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	1 (0.3)
外陰腟瘙痒症	1 (0.3)
臨床検査	2 (0.6)
血中尿酸増加	1 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)
血中尿素増加	1 (0.3)

ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J Ver.16.0)に収載されている用語(Preferred Term: 基本語)で表示している。

(タケキャブ錠承認時集計：2014年12月)

2）ボノプラザンフマル酸塩、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾール3剤投与時

■副作用の発現状況

解析対象例数	50
副作用発現例数	8
副作用発現頻度(%)	16.0
副作用発現件数	11

■種類別副作用発現頻度

副作用の種類	発現例数(%)
胃腸障害	5 (10.0)
下痢	2 (4.0)
鼓腸	2 (4.0)
腹部不快感	1 (2.0)
便秘	1 (2.0)

副作用の種類	発現例数(%)
臨床検査	3 (6.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.0)
心電図QT延長	1 (2.0)

(5) 胃 MALT リンパ腫、免疫性血小板減少症、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

ボノプラザンフマル酸塩、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はメトロニダゾールの3剤投与については、臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.適用上の注意

〈タケキャブ錠10mg、20mg〉

14.1 薬剤交付時の注意

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。

〈タケキャブOD錠10mg、20mg〉

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 本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため､水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

＜解説＞

タケキャブ錠14.1及びタケキャブOD錠14.1.1 PTPシートを患者が誤って内服してしまう事故が報告されている。PTPシートの誤飲は、消化管裂傷や穿孔など重大な結果を招くことから、厚生労働省や国民生活センター、日本看護協会、日本医療機能評価機構などからも注意喚起されている。

PTPシートの誤飲は、病院内でも自宅でも起こっているので、院内での与薬の際にはPTPシートから薬剤を取り出して渡す、また、自宅で内服加療する患者や退院する患者にも、PTPシートを切り離さず、シートから取り出して内服することを説明するなど、注意すること。

タケキャブOD錠14.1.2 OD錠の共通の注意事項として設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤の長期投与中に良性の胃ポリープを認めたとの報告がある。

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

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。

＜解説＞

15.1.1 承認時までの試験において、良性の胃ポリープが報告されている。

15.1.2 早期胃癌では無症状のことが多いが、癌巣内に潰瘍を伴う例では心窩部痛、胃部不快感、悪心、嘔吐などをみることがあり、進行癌でもこれらの潰瘍と共通の症状がみられる。

これらの症状は胃酸の分泌を抑えることによりやわらぐことがあり、癌の早期発見を遅らせる危険性がある。

15.1.3 PPIの長期使用と骨折リスク増加との関連が複数の観察研究で報告されている[38)]。PPIの使用が骨折リスクを増加させる機序は不明であるが、胃内pH上昇によるカルシウム吸収の抑制が、その1つとして推測されている。本剤も胃酸分泌抑制作用を有しており、骨折リスクを増加させる可能性が考えられる。

承認時までの試験での骨折に関連する有害事象の発現状況は下表のとおりである。

■承認までの試験における骨折に関連する有害事象の発現状況

臨床試験	ボノプラザン 10mg	ボノプラザン 20mg	ランソプラゾール 15mg(対照薬)
逆流性食道炎の維持療法	1.5%(3/202例)	0%(0/204例)	1.0%(2/201例)
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	3.5%(7/202例)	2.5%(5/202例)	1.4%(3/217例)
非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制	3.7%(8/218例)	4.2%(9/212例)	2.4%(5/210例)

投与期間が24週以上で対照群を設定している試験について記載

注意：本剤の用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

15.1.4 クロストリジウム・ディフィシル(*Clostridium difficile*、以下*C.difficile*)による胃腸感染のリスクファクターとして、長期入院、抗生剤使用、高齢等が知られているが、酸分泌抑制剤であるPPIの使用との関連も複数の観察研究にて示唆されている[39)]。

PPIの使用が*C.difficile*による胃腸感染リスクを増加させる機序は不明であるが、PPIの酸分泌抑制作用により胃内pHが上昇するため、胃酸による殺菌作用が減弱することがその1つとして推測されている。本剤も胃酸分泌を抑制することにより、*C.difficile*による胃腸感染リスクを増加させる可能性が考えられる。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

マウス及びラット2年間経口投与がん原性試験において、臨床用量(20mg/日)におけるボノプラザンの曝露量(AUC)と等倍程度の曝露量で胃の神経内分泌腫瘍が、約300倍で胃の腺腫(マウス)が、また、約13倍以上(マウス)及び約58倍以上(ラット)で肝臓腫瘍が認められている。

＜解説＞

本剤をマウス及びラットに2年間(これらの動物種のほぼ一生涯にわたる期間)投与したがん原性試験でみられた神経内分泌細胞の増殖性変化及び腫瘍発生には、本剤による高ガストリン血症が関与していると考えられる。これまでにH2受容体拮抗薬やPPIを長期投与したマウスあるいはラットにおいても同様の所見が報告されているが、本剤でもこれらの酸分泌抑制剤の場合と同様に、胃内pHの上昇に伴うフィードバック作用により、血中ガストリン濃度が持続的な高値をきたし、その結果、胃粘膜の神経内分泌細胞であるenterochromaffin-like (ECL)細胞が過剰に刺激されることにより過形成・異形成が生じ、最終的に神経内分泌腫瘍(カルチノイド)へ進展したと推察される。マウス及びラットでは、胃粘膜のECL細胞の密度が高いことから、ガストリンの刺激効果を受けやすく、胃カルチノイドが発生しやすいと考えられている。

臨床試験において、本剤では対照薬であるランソプラゾールと比べて血清ガストリン値は持続的に高値を示しており、注意が必要である。(「**V.5.(4)1)有効性検証試験**④及び**2)安全性試験**②、③」の項参照)

胃の神経内分泌腫瘍の他に、マウス及びラットでは、それぞれ20mg/kg/日※1以上及び50mg/kg/日※2以上を投与した群において、肝臓腫瘍が認められている。また、マウスでは、200mg/kg/日※3を投与した群において、胃腺腫が認められている。

ヒトに臨床用量(20mg/日)を投与した場合のボノプラザンの曝露量(AUC)の約13倍(※1)、約58倍(※2)又は約300倍(※3)に相当する。

注意:本剤の用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用

ラットにおけるボノプラザンフマル酸塩(ボノプラザンとして0、30、100及び600mg/kg)単回経口投与後の一般症状及び行動の観察において、100mg/kg以上で散瞳がみられ、600mg/kgでは中枢抑制を示唆する変化がみられ、6例中1例が死亡した。

(タケキャブ錠承認時資料:2014年12月)

2) 心血管系に対する作用

ボノプラザンフマル酸塩(ボノプラザンとして0、0.5、5及び50μg/mL)のhERG電流阻害を*in vitro*にて、検討したところ、0.5μg/mL以上の濃度でhERG電流を阻害した(IC_{50}値は4.8μg/mL)。また、無麻酔イヌにおける血圧、心拍数及び心電図については、いずれも20mg/kgまで明らかな作用を示さなかった。

(タケキャブ錠承認時資料:2014年12月)

3) 呼吸系に対する作用

ラットにおけるボノプラザンフマル酸塩(ボノプラザンとして0、30、100及び600mg/kg)単回経口投与後の呼吸数、一回換気量、分時換気量及びenhanced pause(Penh:気道収縮の指標)を*in vitro*にて検討したところ、600mg/kg投与後4及び8時間に一回換気量及び分時換気量の低値がみられ8例中4例が死亡した。死亡例のうち1例にPenhの高値が死亡前にみられたが、死因との関係は明らかではなかった。

(タケキャブ錠承認時資料:2014年12月)

(3) その他の薬理試験

ボノプラザンフマル酸塩は、10μmol/Lで評価した133種類の機能タンパク(受容体、イオンチャネル、酵素、輸送体等)のうち、L型カルシウムチャネル、ムスカリンM_1、M_2及びM_3受容体、セロトニン5-HT_2受容体、シグマ受容体及びナトリウムチャネルに対して50%以上の阻害作用を示した。L型カルシウムチャネル、ムスカリンM_1及びM_3受容体、セロトニン5-HT_2受容体に対するIC_{50}値を求めたところ、それぞれ2.27、1.49、0.80及び1.43μmol/Lであった。

(タケキャブ錠承認時資料:2014年12月)

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種	投与量[a)] (mg/kg/日)	概略の致死量[a)] (mg/kg/日)	主要所見・試験結果
ラット	200, 600, 2000	雄:600-2000 雌:200-600	2000mg/kg群の全例、600mg/kg群の雌1例:振戦、自発運動の低下、強直性痙攣等を示した後に死亡 生存例:≥200mg/kg;散瞳、流涎、600mg/kg;自発運動の低下、振戦等
イヌ	2, 10, 60 (漸増)	10-60	60mg/kgの雌雄各1例が間代性痙攣等の後に死亡 生存例:≥10mg/kg;嘔吐、60mg/kg;ALT・AST・LDHの高値、体温低下

投与経路:経口、a)ボノプラザンとして

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与期間	投与量[a)] (mg/kg/日)	無毒性量[a)] (mg/kg/日)	主要所見・試験結果
マウス	13 週間	2, 6, 20, 200	20	≥60mg/kg：総タンパク・アルブミン・A/G 比・LDH(雄)・総コレステロール(雄) の低値、胃底腺拡張、胃底腺細胞過形成 200mg/kg：ALT・ALP・血小板・白血球・好中球比の高値、総コレステロール(雌)・リンパ球比の低値、胃の炎症性細胞浸潤、限局性肝細胞壊死、肝細胞の核内封入体、肝臓の限局性出血
ラット	4週間＋ 4週間回復	10, 30, 100	雄：30 雌：＞100	≥10mg/kg：胃重量の高値、胃壁細胞空胞化、前胃境界縁の扁平上皮過形成、頸部粘液細胞過形成、globule leukocyte浸潤及び好酸球浸潤 ≥30mg/kg：壁細胞萎縮、ガストリンの高値 100mg/kg(雄)：Hb・MCV・MCH・MCHC及びフィブリノーゲンの低値、ALT・AST・ALPの高値、肝細胞空胞化、甲状腺濾胞上皮細胞肥大 回復性あり
	4週間	1, 3	無影響量 1	3mg/kg：胃重量の高値、胃壁細胞空胞化、前胃境界縁の扁平上皮過形成、頸部粘液細胞過形成、globule leukocyte浸潤及び好酸球浸潤
	13週間	1, 10, 100, 300	10	≥10mg/kg：胃重量の高値、胃壁細胞空胞化・萎縮、主細胞好酸性化、前胃境界縁の扁平上皮過形成、globule leukocyte浸潤、ガストリンの高値 ≥100mg/kg：尿量増加、ALP・総コレステロールの高値、トリグリセリド・グルコースの低値、胃主細胞過形成、炎症性細胞浸潤、幽門部増殖帯の拡大、小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞空胞化、副腎球状帯細胞肥大 300mg/kg：MCV・MCHの低値、フィブリノーゲンの低値、胃粘液腺化生、甲状腺濾胞上皮細胞肥大
	26週間＋ 13週間回復	1, 5, 10, 30	雄：5 雌：10	≥5mg/kg：胃重量の高値、胃主細胞好酸性化、前胃境界縁の扁平上皮過形成、globule leukocyte浸潤 ≥10mg/kg：ガストリンの高値、胃壁細胞空胞化・萎縮、胃粘膜線維化(雄) 30mg/kg：尿量増加、CKの高値、胃粘膜線維化、胃の炎症性細胞浸潤・血管拡張、小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞空胞化、副腎球状帯細胞肥大 休薬群(30mg/kg)：胃粘膜線維化、その他は回復性あり
イヌ	4週間	0.6, 2, 6, 20	0.6	≥2mg/kg：嘔吐、胃壁細胞の萎縮、空胞化、単細胞壊死、胃底腺粘膜の炎症性細胞浸潤 ≥6mg/kg：流涎、クロライドの低値 20mg/kg(雌)：軟便
	13週間＋ 4週間回復	1, 1.3, 1.6, 2	＜1	≥1mg/kg：ALTの高値、胃底腺細胞の単細胞壊死、胃底腺粘膜の炎症性細胞浸潤、胃筋層変性、胃底腺粘膜の過形成、胃壁細胞空胞化 ≥1.6mg/kg：嘔吐 休薬群(2mg/kg)：胃筋層変性、その他は回復性あり
	39週間	0.3, 0.6, 2	0.6	≥0.3mg/kg：胃壁細胞空胞化 ≥0.6mg/kg：ガストリンの高値 2mg/kg：好酸球数の高値、網状赤血球数の低値(雄)、ALTの高値、胃壁肥厚、胃底腺細胞の単細胞壊死、胃底腺部粘膜の過形成・炎症性細胞浸潤、胃筋層変性(雄)

投与経路：経口、a)ボノプラザンとして

(3) 遺伝毒性試験

細菌(大腸菌及びネズミチフス菌)を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺(CHL)細胞を用いる*in vitro*染色体異常試験及びラット小核試験のいずれの試験においても遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

マウス(ボノプラザンとして0、6、20、60及び200mg/kg/日)及びラット(ボノプラザンとして0、5、15、50及び150mg/kg/日)で24ヵ月間がん原性を検討した。

マウスでは、胃の神経内分泌細胞腫瘍(6mg/kg以上の雄、60及び200mg/kgの雌)、肝細胞腺腫の増加(20mg/kg以上の雄、60及び200mg/kgの雌)、肝細胞癌の増加(60及び200mg/kgの雄、200mg/kgの雌)がみられた。また、少数例であるが胃の腺腫(200mg/kgの雌雄)がみられた。

ラットでは、胃の神経内分泌細胞腫瘍(カルチノイド)の増加(5mg/kg 以上の雌雄)、肝細胞腺腫の増加(50 及び150mg/kg 群の雌雄)、肝細胞癌(50mg/kg の雄、150mg/kg の雌雄)がみられた。また、少数例であるが肝細胞・胆管細胞腺腫(50mg/kg の雄)あるいは肝細胞・胆管細胞癌(150mg/kg の雄)がみられた。

(5) 生殖発生毒性試験

	動物種	投与量[a)] (mg/kg/日)	無毒性量[a)] (mg/kg/日)	主要所見・試験結果
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	ラット	30，100，300	30 生殖能：≥300 胚：≥300	≥100mg/kg：散瞳 300mg/kg：死亡(雄)、振戦、腹臥位、尿による外陰部被毛汚染、体重増加抑制、体重・摂餌量低値
胚及び胎児発生に関する試験	ラット	30，100，300	母動物：30 胚・胎児：100	≥100mg/kg：母動物；体重増加抑制、摂餌量低値 300mg/kg：胎児；体重減少、胎盤重量・骨化仙尾椎数の低値、尾異常・肛門狭窄・膜性部心室中隔欠損・鎖骨下動脈起始異常の発現頻度の高値
	ウサギ	3，10，30	母動物：3 胚・胎児：＞30	≥10mg/kg：母動物；糞量減少、摂餌量低値、体重減少 30mg/kg：母動物；流産
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	ラット	1，3，10，100	母動物：10 出生児：10	100mg/kg：母動物；体重増加量・摂餌量低値 100mg/kg：出生児；生後4日調整除外児に肝尾状葉変色巣(白色及び黒色)、出生児体重低値

投与経路：経口、a)ボノプラザンとして

(6) 局所刺激性試験

ウサギ静脈刺激性試験では局所刺激性はみられなかった。ウサギ静脈周囲刺激性については回復性のある軽微な変化がみられた。

(7) その他の特殊毒性

1) 光毒性試験

ヘアレスマウスを用いた*in vivo*光毒性試験では光毒性はみられなかった。

2) 代謝物 M-Ⅳ-Sul の安全性評価

代謝物であるM-Ⅳ-Sulの安全性について、ラットにおける2及び13週間皮下投与毒性試験、復帰突然変異試験、*in vitro*染色体異常試験、ラット小核試験、ラット胚・胎児発生試験及び光毒性試験を実施した。その結果、変異原性、催奇形性作用及び光毒性はみられなかった。

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：タケキャブ錠10mg・20mg　タケキャブOD錠10mg・20mg
　　処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
有効成分：ボノプラザンフマル酸塩　劇薬

2. 有効期間

タケキャブ錠10mg・20mg
　有効期間：3年
タケキャブOD錠10mg・20mg
　有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

〈タケキャブOD錠10mg・20mg〉

20. 取扱い上の注意
20.1 開封後は湿気を避けて保存し、なるべく速やかに使用すること。
20.2 分割後やむを得ず保存する場合には、湿気、光を避けて保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：本剤の成分であるボノプラザンフマル酸塩を含有する配合剤
　　ボノサップパック400・800、ボノピオンパック、キャブピリン配合錠
同　効　薬：ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾールナトリウム　等

7. 国際誕生年月日

2014年12月26日(日本)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
タケキャブ錠10mg	2014年12月26日	22600AMX01389	2015年2月24日	2015年2月26日
タケキャブ錠20mg		22600AMX01390		
タケキャブOD錠10mg	2022年3月15日	30400AMX00165	2023年5月24日	2023年7月6日
タケキャブOD錠20mg		30400AMX00166		

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2024年9月11日

内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

タケキャブ錠10mg・20mg

8年：2014年12月26日～2022年12月25日（終了）

タケキャブOD錠10mg・20mg

残余期間：2022年3月15日～2022年12月25日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
タケキャブ錠10mg	2329030F1020	2329030F1020	124044301	622404401
タケキャブ錠20mg	2329030F2027	2329030F2027	124045001	622404501
タケキャブOD錠10mg	2329030F3023	2329030F3023	129443901	622944301
タケキャブOD錠20mg	2329030F4020	2329030F4020	129444601	622944401

14. 保険給付上の注意

タケキャブ錠10mg、同錠20mg、同OD錠10mg及び同OD錠20mg

本製剤の使用期間は、胃潰瘍においては通常8週間まで、十二指腸潰瘍においては通常6週間まで、逆流性食道炎においては通常4週間まで（効果不十分の場合は8週間まで）と限定（再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法を目的としている場合を除く。）されていることから、使用にあたっては十分留意すること。

（平成27年2月23日付、保医発0223第2号・一部改正 令和5年5月23日付、保医発0523第2号）

XI. 文献

1. 引用文献

1) ボノプラザンの薬物動態試験成績②(2014年12月26日承認：CTD 2.7.6.4)
2) ボノプラザンの臨床試験成績①(2014年12月26日承認：CTD 2.7.6.17)
3) ボノプラザンの臨床試験成績②(2014年12月26日承認：CTD 2.7.6.18)
4) ボノプラザンの臨床試験成績③(2014年12月26日承認：CTD 2.7.6.15)
5) ボノプラザンの臨床試験成績⑤(2014年12月26日承認：CTD 2.7.6.16)
6) ボノプラザンの臨床試験成績⑥(2014年12月26日承認：CTD 2.7.6.20)
7) ボノプラザンの臨床試験成績⑧(2014年12月26日承認：CTD 2.7.6.21)
8) ボノプラザンの臨床試験成績⑩(2014年12月26日承認：CTD 2.7.6.19)
9) ボノプラザンの臨床試験成績④(2014年12月26日承認：CTD 2.7.6.22)
10) ボノプラザンの臨床試験成績⑦(2014年12月26日承認：CTD 2.7.6.23)
11) ボノプラザンの臨床試験成績⑨(2014年12月26日承認：CTD 2.7.6.24)
12) タケプロンカプセル・OD 錠 インタビューフォーム 2023 年11 月改訂(第21 版)
13) ボノプラザンの薬理試験成績(2014年12月26日承認：CTD 2.6.2.6)
14) ボノプラザンの生物学的同等性試験成績(社内資料)
15) ボノプラザンの薬物動態試験成績③(2014年12月26日承認：CTD 2.7.6.1)
16) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑫(2014年12月26日承認：CTD 2.7.6.13)
17) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑬(2014年12月26日承認：CTD 2.7.6.12)
18) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑭(2014年12月26日承認：CTD 2.7.6.11)
19) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑮(社内資料)
20) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑯(社内資料)
21) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑨(2014年12月26日承認：CTD 2.7.6.6)
22) ボノプラザンの薬物動態試験成績①(社内資料)
23) ボノプラザンの薬物動態試験成績④(2014年12月26日承認：CTD 2.6.4.4)
24) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑤(2014年12月26日承認：CTD 2.6.4.5)
25) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑥(2014年12月26日承認：CTD 2.6.4.5)
26) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑦(2014年12月26日承認：CTD 2.6.4.5)
27) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑧(2014年12月26日承認：CTD 2.6.4.5)
28) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑩(2014年12月26日承認：CTD 2.7.6.10)
29) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑪(2014年12月26日承認：CTD 2.7.6.9)
30) Tomilo DL, et al.：Pharmacotherapy. 2006；26（3）：341-6（PMID:16503713）
31) PHARMACEUTICALS:RESTRICTIONS IN USE AND AVAILABILITY（https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/66869/WHO_PSM_QSM_2005.2.pdf?sequence=1&isAllowed=y）
32) Crauwels HM, et al.：J Int AIDS Soc. 2008；11（Suppl 1）：P239
33) Oosterhuis B, et al.：Br J Clin Pharmacol. 1991；32（5）：569-72（PMID:1954072）
34) Humphries TJ, et al.：Am J Gastroenterol. 1996；91（9）：1914
35) Jaruratanasirikul S, et al.：Eur J Clin Pharmacol. 1998；54（2）：159-61（PMID:9626921）
36) Yin OQ, et al.：J Clin Pharmacol. 2010；50（8）：960-7（PMID:20498287）
37) Fang AF, et al.：Pharmacotherapy. 2008；28（1）：42-50（PMID:18154473）
38) Ngamruengphong S, et al.：Am J Gastroenterol. 2011；106（7）：1209-18（PMID:21483462）
39) Deshpande A, et al.：Clin Gastroenterol Hepatol. 2012；10（3）：225-33（PMID:22019794）

2. その他の参考文献

該当しない

Ⅻ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

タケキャブ錠

本剤は、米国及びアジア等の10ヵ国以上で承認されている(2023年12月現在)。

タケキャブOD錠

海外では承認されていない(2023年12月現在)。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

該当しない

(2) 小児等に関する記載

該当しない

Ⅻ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

粉砕後の安定性

タケキャブ錠10mg及び20mgの粉砕後の安定性は、それぞれ以下のとおりであった。

■保存条件：40℃、暗所（試験用容器、密栓）

タケキャブ錠10mg（Lot No.003）

測定項目	イニシャル	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
外観（色調・形状）	帯黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（総量）（%）	0.3	0.3	0.3	0.3
含量（%） [（　）内は残存率]	101.5 （100.0）	101.4 （99.9）	101.5 （100.0）	101.0 （99.5）
乾燥減量（%）	1.2	1.7	2.0	2.0

タケキャブ錠20mg（Lot No.003）

測定項目	イニシャル	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
外観（色調・形状）	帯赤白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（総量）（%）	0.3	0.3	0.3	0.3
含量（%） [（　）内は残存率]	100.6 （100.0）	100.8 （100.2）	101.1 （100.5）	100.2 （99.6）
乾燥減量（%）	1.2	1.7	1.8	2.0

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

■保存条件：25℃ /75% RH、暗所（試験用容器、開栓＋アルミホイルで覆った）

タケキャブ錠10mg（Lot No.003）

測定項目	イニシャル	4日	7日	10日	14日
外観（色調・形状）	帯黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（総量）（%）	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2
含量（%） [（　）内は残存率]	101.5 （100.0）	101.2 （99.7）	101.6 （100.1）	101.6 （100.1）	101.4 （99.9）
乾燥減量（%）	1.2	2.9	2.8	2.8	2.7

タケキャブ錠20mg（Lot No.003）

測定項目	イニシャル	4日	7日	10日	14日
外観（色調・形状）	帯赤白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（総量）（%）	0.3	0.2	0.3	0.2	0.2
含量（%） [（　）内は残存率]	100.6 （100.0）	100.9 （100.3）	101.0 （100.4）	100.9 （100.3）	100.6 （100.0）
乾燥減量（%）	1.2	2.8	2.8	2.7	2.6

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

■保存条件：25℃ /75% RH、白色蛍光灯（500lx × 24h ＝ 12000lx・h/ 日）（試験用容器、開栓）

タケキャブ錠10mg（Lot No.003）

測定項目	イニシャル	1日	2日	4日	7日	10日	14日
外観（色調・形状）	帯黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（総量）（%）	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.5
含量（%）［（　）内は残存率］	101.5（100.0）	101.4（99.9）	101.7（100.2）	101.7（100.2）	101.4（99.9）	101.1（99.6）	100.8（99.3）
乾燥減量（%）	1.2	2.8	2.7	2.8	2.8	2.7	2.7

タケキャブ錠20mg（Lot No.003）

測定項目	イニシャル	1日	2日	4日	7日	10日	14日
外観（色調・形状）	帯赤白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（総量）（%）	0.3	0.2	0.2	0.3	0.4	0.4	0.4
含量（%）［（　）内は残存率］	100.6（100.0）	100.6（100.0）	100.7（100.1）	100.6（100.0）	100.7（100.1）	100.4（99.8）	100.1（99.5）
乾燥減量（%）	1.2	2.7	2.7	2.7	2.7	2.6	2.6

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1) 崩壊性及び懸濁液の経管通過性

タケキャブ錠

懸濁条件：タケキャブ錠10mg及び20mg 1錠に55℃の水20mLを加えて室温で放置し、5及び10分後に軽く振とうして崩壊状態を観察した後、試験した（注射筒）。

破壊操作：コーティング破壊操作あり

結　　果：いずれも10分後に崩壊が確認でき、経管投与チューブの通過性に問題はなかった。

タケキャブ錠10mg（Lot No.003）及びタケキャブ錠20mg（Lot No.003）

	測定項目	5分後	10分後	試験結果
タケキャブ錠10mg	経管チューブ（8Fr.）	小さな塊が残った	完全に崩壊した	通過性に問題なかった
タケキャブ錠20mg	経管チューブ（8Fr.）	小さな塊が残った	完全に崩壊した	通過性に問題なかった
タケキャブ錠10mg	ガストロボタンフィーディングチューブ（18Fr.）	小さな塊が残った	完全に崩壊した	通過性に問題なかった
タケキャブ錠20mg	ガストロボタンフィーディングチューブ（18Fr.）	小さな塊が残った	完全に崩壊した	通過性に問題なかった

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

タケキャブOD錠

懸濁条件：タケキャブOD錠20mg 1錠に55℃の水20mLを加えて室温で放置し、5分後に崩壊・懸濁状態を観察した後、試験した(注射筒)。

結　　果：5分後に崩壊が確認でき、経管投与チューブの通過性に問題はなかった。

タケキャブOD錠20mg（Lot No.Z143201C）

測定項目	5分後	試験結果
経管チューブ(8Fr.)	完全に崩壊した	通過性に問題なかった
ボタン型胃瘻チューブ(18Fr.)	完全に崩壊した	通過性に問題なかった

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

2) 懸濁液の安定性

タケキャブ錠

懸濁条件：タケキャブ錠10mg及び20mg 1錠に55℃の水20mLを加えて37℃で放置し、5及び10分後に軽く振とうして崩壊状態を観察した。

保存条件：25℃（試験用容器、密栓）

結　　果：いずれも4時間後においても、含量などに特に問題となる変化は認められなかった。

タケキャブ錠10mg（Lot No.003）

測定項目	イニシャル	30分	1時間	2時間	4時間
類縁物質(総量)（%）	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
含量(%) [(　)内は残存率]	101.9 (100.0)	101.4 (99.5)	102.4 (100.5)	101.2 (99.3)	102.7 (100.8)

タケキャブ錠20mg（Lot No.003）

測定項目	イニシャル	30分	1時間	2時間	4時間
類縁物質(総量)（%）	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
含量(%) [(　)内は残存率]	101.6 (100.0)	100.6 (99.0)	100.8 (99.2)	102.1 (100.5)	99.3 (97.7)

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

タケキャブOD錠

懸濁条件：タケキャブOD錠10mg 1錠に55℃の水20mLを加えて37℃で放置し、5及び10分後に軽く振とうした後、25℃で保存し30分、1、2、4時間後の含量及び類縁物質を試験した。

保存条件：25℃

結　　果：25℃で保存4時間後において含量及び類縁物質共にイニシャルからの変化は認められず安定であった。

タケキャブOD錠10mg（Lot No.Z143101C）

測定項目	イニシャル	30分	1時間	2時間	4時間
類縁物質(総量)（%）	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
含量(%) [(　)内は残存率]	101.0 (100.0)	100.7 (99.7)	100.6 (99.6)	99.5 (98.5)	100.0 (99.0)

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

2. その他の関連資料

該当資料なし