



**2019年10月改訂(第8版)
*2019年3月改訂

日本標準商品分類番号 876199

処方箋医薬品^(注1)

貯法：室温保存。開封後も湿気を避けて保存すること。(本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。)

使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

ボノサップ®パック400 ボノサップ®パック800

「タケダ」

VONOSAP® Pack 400 & 800

	承認番号	薬価収載	販売開始
400	22800AMX00360	2016年5月	2016年6月
800	22800AMX00361	2016年5月	2016年6月

ボノプラザンフマル酸塩錠、日本薬局方アモキシシリンカプセル、日本薬局方クラリスロマイシン錠

本製品に包装されている個々の製剤を単独、もしくは本製品の効能・効果以外の目的に使用しないこと。また、用法・用量のとおり、同時に服用すること。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- タケキャブ、アモリン及びクラリスの成分に対する過敏症の既往歴のある患者
- アタザナビル硫酸塩、リルピピリン塩酸塩、ピモジド、エルゴタミン含有製剤、スボレキサント、ロミタピドメシル酸塩、タダラフィル[アドシルカ]、チカグレロル、イブチニブ、アスナプレビル、パニプレビルを投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- 伝染性単核症のある患者[アモキシシリン水和物で紅斑性丘疹の発現頻度が高いとの報告がある。]
- 高度の腎障害のある患者[アモキシシリン水和物、クラリスロマイシンの血中濃度が上昇することがあり、本製品では各製剤の投与量を調節できないため、本製品の使用を避けること。]

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)
ペニシリン系抗生物質に対する過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

本製品は以下の3製剤を組み合わせたものである。

ボノサップパック400 1シート(1日分)中	タケキャブ錠20mg	2錠
	アモリンカプセル250	6カプセル
	クラリス錠200	2錠
ボノサップパック800 1シート(1日分)中	タケキャブ錠20mg	2錠
	アモリンカプセル250	6カプセル
	クラリス錠200	4錠

3製剤各々の組成・性状は以下のとおりである。
タケキャブ錠20mg

1錠中の有効成分	ボノプラザンとして20mg (ボノプラザンフマル酸塩26.72mg)		
色調・剤形	微赤色の両面割線入りのフィルムコーティング錠		
製剤表示	タケキャブ20		
形状	上面	下面	側面
長径(mm)	11.2		
短径(mm)	6.2		
厚さ(mm)	約3.9		
質量(mg)	約229		

添加物：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、三酸化鉄

アモリンカプセル250

1カプセル中の有効成分	アモキシシリン水和物 250mg(力価)		
色調・剤形	頭部及び胴部とも白色の硬カプセル剤		
識別コード	⊙640		
形状・号数			2号
長径(mm)	18.8		
短径(mm)	6.3		

添加物：ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、トウモロコシデンプン、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム

クラリス錠200

1錠中の有効成分	クラリスロマイシン 200mg(力価)		
色調・剤形	白色のフィルムコーティング錠		
形状	上面	下面	側面
直径(mm)	約8.6		
厚さ(mm)	約5.4		
質量(mg)	約250		

添加物：デンプン、グリコール酸ナトリウム、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、カルナウバロウ、パラフィン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート80、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、ヒプロメロース、酸化チタン、軽質無水ケイ酸

【効能・効果】

<適応菌種>

アモキシシリン、クラリスロマイシンに感性のヘリコバクター・ピロリ

<適応症>

胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃MALTリンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 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。
- 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、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。
- 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。
- 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。

【用法・用量】

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。

注1) 処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

【使用上の注意】

本製品は3製剤を組み合わせたものであり、本【使用上の注意】は3製剤各々の【使用上の注意】より記載している。

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

タケキャブ

- (1)肝障害のある患者[ボノプラザンの代謝、排泄が遅延することにより血中濃度が上昇することがある。](【薬物動態】の項参照)
- (2)腎障害のある患者[ボノプラザンの排泄が遅延することにより血中濃度が上昇することがある。](【薬物動態】の項参照)
- (3)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

アモリン

- (1)セフェム系抗生物質に対する過敏症の既往歴のある患者
- (2)本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者
- (3)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (4)経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者[ビタミンK欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。]

クラリス

- (1)他のマクロライド系薬剤に対する過敏症の既往歴のある患者
- (2)肝機能障害のある患者[肝機能障害を悪化させることがある。](【副作用】の項参照)
- (3)腎機能障害のある患者[クラリスロマイシンの血中濃度が上昇するおそれがある。](【薬物動態】、【相互作用】の項参照)
- (4)心疾患のある患者、低カリウム血症のある患者[QT延長、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)、心室細動を起こすことがある。](【副作用】の項参照)
- (5)高齢者(「高齢者への投与」、【薬物動態】の項参照)

2. 重要な基本的注意

アモリン

ショックがあらわれるおそれがあるので、十分な問診を行うこと。

3. 相互作用

ボノプラザンは主として肝薬物代謝酵素CYP3A4で代謝され、一部CYP2B6、CYP2C19及びCYP2D6で代謝される。また、ボノプラザンの胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を促進又は抑制する可能性がある。クラリスロマイシンはCYP3A4阻害作用を有することから¹⁾、CYP3A4で代謝される薬剤と併用したとき、併用薬剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。また、クラリスロマイシンはP-糖蛋白質に対する阻害作用を有することから、P-糖蛋白質を介して排出される薬剤と併用したとき、併用薬剤の排出が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。一方、クラリスロマイシンはCYP3A4によって代謝されることから²⁾、CYP3A4を阻害する薬剤と併用したとき、クラリスロマイシンの代謝が阻害され未変化体の血中濃度が上昇する可能性があり、また、CYP3A4を誘導する薬剤と併用したとき、クラリスロマイシンの代謝が促進され未変化体の血中濃度が低下する可能性がある。

(1)併用禁忌(併用しないこと)

タケキャブ

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(レイアタツ)	アタザナビル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。	ボノプラザンの胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下する可能性がある。
リルピピリン塩酸塩(エジュラント)	リルピピリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。	ボノプラザンの胃酸分泌抑制作用によりリルピピリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピピリンの血中濃度が低下する可能性がある。

クラリス

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド 〔オーラップ〕	QT延長、心室性不整脈(Torsades de pointesを含む)等の心血管系副作用が報告されている。	クラリスロマイシンのCYP3A4に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害され、それらの血中濃度が上昇する可能性がある。
エルゴタミン (エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩)含有製剤 〔クリアミン〕 〔ジヒデルゴット〕	血管攣縮等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	
スボレキサント 〔ベルソムラ〕	スボレキサントの血漿中濃度が顕著に上昇し、その作用が著しく増強するおそれがある。	
ロミタピドメシル酸塩 〔ジャクスタピッド〕	ロミタピドメシル酸塩の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	
タダラフィル 〔アドシルカ〕	左記薬剤のクリアランスが高度に減少し、その作用が増強するおそれがある。	
チカグレロル 〔プリリントラ〕	チカグレロルの血漿中濃度が著しく上昇するおそれがある。	
イブルチニブ 〔イムブルピカ〕	イブルチニブの血中濃度が上昇し、その作用が増強するおそれがある。	
アスナプレビル 〔シンベプラ〕 〔ジメンシー〕	アスナプレビルの血中濃度が上昇し、肝臓に関連した副作用が発現、重症化するおそれがある。	
バニプレビル 〔バニヘップ〕	バニプレビルの血中濃度が上昇し、悪心、嘔吐、下痢の発現が増加するおそれがある。	

(2)併用注意(併用に注意すること)

タケキャブ

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	ボノプラザンの血中濃度が上昇する可能性がある。	クラリスロマイシンとの併用によりボノプラザンの血中濃度が上昇したとの報告がある。【薬物動態】の項参照)
ジゴキシシン、メチルジゴキシシン	左記薬剤の作用を増強する可能性がある。	ボノプラザンの胃酸分泌抑制作用によりジゴキシシンの加水分解が抑制され、ジゴキシシンの血中濃度が上昇する可能性がある。
イトラコナゾール、チロシンキナーゼ阻害剤 ゲフィチニブ、ニロチニブ、エルロチニブ ネルフィナビルメシル酸塩	左記薬剤の作用を減弱する可能性がある。	ボノプラザンの胃酸分泌抑制作用により左記薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。

アモリン

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用が増強されるおそれがある。	腸内細菌によるビタミンKの産生を抑制することがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。	腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられている。
プロベネシド	アモキシシリン水和物の血中濃度を増加させる。	アモキシシリン水和物の尿細管分泌を阻害し、尿中排泄を低下させると考えられている。

クラリス

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシシン	嘔気、嘔吐、不整脈等が報告されているので、ジゴキシシンの血中濃度の推移、自覚症状、心電図等に注意し、異常が認められた場合には、投与量を調節する等の適切な処置を行うこと。	クラリスロマイシンの腸内細菌叢に対する影響により、ジゴキシシンの不活化が抑制されるか、もしくはP-糖蛋白質を介したジゴキシシンの輸送が阻害されることにより、その血中濃度が上昇する。
スルホニル尿素系血糖降下剤 グリベンクラミド等	低血糖（意識障害に至ることがある）が報告されているので、異常が認められた場合には、投与を中止し、ブドウ糖の投与等の適切な処置を行うこと。	機序は明確ではないが、クラリスロマイシンとの併用により、左記薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
カルバマゼピン テオフィリン、アミノフィリン水和物 シクロスポリン タクロリムス水和物 エベロリムス	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性があるため、左記薬剤の血中濃度の推移等に注意し、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	クラリスロマイシンのCYP3A4に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害される。
アトルバスタチンカルシウム水和物、シンバスタチン ロバスタチン（国内未承認）	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う横紋筋融解症が報告されているので、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。腎機能障害のある患者には特に注意すること。	
コルヒチン	コルヒチンの血中濃度上昇に伴う中毒症状（汎血球減少、肝機能障害、筋肉痛、腹痛、嘔吐、下痢、発熱等）が報告されているので、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者には、クラリスロマイシンを併用しないこと。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベンゾジアゼピン系薬剤 CYP3A4で代謝される薬剤 トリアゾラム、ミダゾラム等 非定型抗精神病薬 CYP3A4で代謝される薬剤 クエチアピン マル酸塩等 ジネピラミド エプレレノン エレトリプタン臭化水素酸塩 カルシウム拮抗剤 CYP3A4で代謝される薬剤 ニフェジピン、ベラパミル塩酸塩等 ジェノゲスト ホスホジエステラーゼ5阻害剤 シルデナフィルクエン酸塩、タダラフィル〔シアリス、ザルティア〕等 クマリン系抗凝血剤 ワルファリンカリウム等 ドセタキセル水和物 オキシコドン塩酸塩水和物 フェンタニル／フェンタニルクエン酸塩	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性があるため、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	クラリスロマイシンのCYP3A4に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害される。
抗凝固剤 CYP3A4で代謝され、P-糖蛋白質で排出される薬剤 アビキサパン、リバーロキサパン		クラリスロマイシンのCYP3A4及びP-糖蛋白質に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝及び排出が阻害される。
抗凝固剤 P-糖蛋白質で排出される薬剤 ダビガトランエテキシラート、エドキサバントシル酸塩水和物		クラリスロマイシンのP-糖蛋白質に対する阻害作用により、左記薬剤の排出が阻害される。
イトラコナゾール HIVプロテアーゼ阻害剤 サキナビルメシル酸塩、リトナビル等	クラリスロマイシンの未変化体の血中濃度上昇による作用の増強等の可能性がある。また、イトラコナゾール、サキナビルメシル酸塩の併用においては、これら薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性がある。異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	クラリスロマイシンと左記薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、相互に代謝が阻害される。
リファブチン、エトラピリン	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性がある。また、クラリスロマイシンの未変化体の血中濃度が低下し、活性代謝物の血中濃度が上昇し、クラリスロマイシンの作用が減弱する可能性がある。異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	クラリスロマイシンのCYP3A4に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害される。また、左記薬剤のCYP3A4に対する誘導作用により、クラリスロマイシンの代謝が促進される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン エファピレンツ、ネビ ラピン	クラリスロマイシンの未変化体の血中濃度が低下し、活性代謝物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の作用が減弱する可能性があるため、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	左記薬剤のCYP3A4に対する誘導作用により、クラリスロマイシンの代謝が促進される。

4. 副作用

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症：承認時までの試験では329例中67例(20.4%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1~5%未満
1) 消化器	下痢 (10.6%)	味覚異常、口内炎、腹部不快感、腹部膨満感
2) 過敏症 ^{注2)}		発疹
3) 肝臓 ^{注3)}		AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇

注2)このような場合には投与を中止すること。

注3)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。

胃 MALT リンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎：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(承認時)。タケキャブ、アモリン及びクラリスでは、他にもそれぞれに次の副作用が認められている。

タケキャブ

(1) 重大な副作用

*1) 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)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し、適切な処置を行うこと。

*2) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑(いずれも頻度不明)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し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1~5%未満
1) 消化器	便秘、下痢、腹部膨満感、悪心
2) 過敏症 ^{注2)}	発疹
3) 肝臓 ^{注3)}	AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P、LDH、 γ -GTPの上昇
4) その他	浮腫、好酸球増多

注2)このような場合には投与を中止すること。

注3)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。

アモリン

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー(0.1%未満)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、眩暈、便秘、耳鳴、発汗、喘鳴、呼吸困難、血管浮腫、全身の潮紅・蕁麻疹等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(いずれも0.1%未満)、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、紅皮症(剥脱性皮膚炎)(いずれも頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、頭痛、関節痛、皮膚や粘膜の紅斑・水疱、膿疱、皮膚の緊張感・灼熱感・疼痛等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 急性腎障害等の重篤な腎障害(0.1%未満)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 顆粒球減少(0.1%未満)、血小板減少(頻度不明)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(0.1%未満)があらわれることがある。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。

6) AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸(0.1%未満)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し、適切な処置を行うこと。

こと。

7) 間質性肺炎、好酸球性肺炎(いずれも頻度不明)があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎、好酸球性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

8) 項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等を伴う無菌性髄膜炎(頻度不明)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
1) 過敏症 ^{注4)}	発熱、発疹、蕁麻疹		痒疹
2) 血液		好酸球増多、貧血	
3) 肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇	
4) 消化器	下痢、悪心、食欲不振		黒毛舌
5) 菌交代症 ^{注5)}		口内炎、大腸炎(カンジダ、非感受性のクレブシエラ等による)	
6) ビタミン欠乏症		ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミンB群欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)	
7) その他			梅毒患者の場合：ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応(発熱、全身倦怠感、頭痛等の発現、病変部の悪化)

注4)このような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

注5)このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

クラリス

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー(呼吸困難、痙攣、発赤等)(頻度不明)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) QT延長、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)、心室細動(頻度不明)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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、QT延長等の心疾患のある患者、低カリウム血症のある患者においては特に注意すること。〔慎重投与〕の項参照)

3) 劇症肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、LDH、AL-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全(頻度不明)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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 血小板減少、汎血球減少、溶血性貧血、白血球減少、無顆粒球症(頻度不明)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 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(頻度不明)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、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

6) 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴うPIE症候群・間質性肺炎(頻度不明)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

7) 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の重篤な大腸炎(頻度不明)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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症(頻度不明)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、投与を中止し、適切な処置を行うとともに、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

9) 痙攣(強直間代性、ミオクロヌス、意識消失発作等)(頻度不明)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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) 急性腎障害、尿管間質性腎炎(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、乏尿等の症状や血中クレアチニン値上昇等の腎機能低下所見が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 11) アレルギー性紫斑病(頻度不明)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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 12) 初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な薬剤性過敏症候群³⁾(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

(2) その他の副作用

次表のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて、適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
1) 過敏症	発疹 ^{注6)}		痒痒感
2) 精神神経系		めまい、頭痛、不眠	幻覚 ^{注6)} 、失見当識 ^{注6)} 、意識障害 ^{注6)} 、せん妄 ^{注6)} 、躁病 ^{注6)} 、眠気、振戦 ^{注6)} 、しびれ(感) ^{注6)} 、錯感覚
3) 感覚器		味覚異常(にがみ等)	耳鳴 ^{注6)} 、聴力低下 ^{注6)} 、嗅覚異常 ^{注6)}
4) 消化器	悪心、嘔吐、胃部不快感、腹部膨満感、腹痛、下痢	食欲不振、軟便、口内炎、舌炎、舌変色	口腔内びらん ^{注6)} 、胸やけ、口渇、歯牙変色 ^{注6)}
5) 血液	好酸球増多		
6) 肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)上昇	γ-GTP、LDH、ALP上昇	
7) 筋・骨格			筋肉痛 ^{注6)}
8) その他		倦怠感	浮腫、カンジダ症 ^{注6)} 、動悸 ^{注6)} 、発熱、CK(CPK)上昇 ^{注6)} 、脱毛、頻尿、低血糖 ^{注6)}

注6) あらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

次の点に注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (1) 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ので、慎重に投与すること。また、アモキシシリン水和物による副作用が発現しやすく、クラリスロマイシンの高い血中濃度が持続するおそれがある。
- (2) 高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。(アモリンによる)

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

- 1) ボノブラザンでは、動物試験(ラット)において、40mg/日でのヒトにおけるボノブラザンの曝露量(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。
- 2) クラリスロマイシンでは、母動物に毒性があらわれる高用量において、胎児毒性(心血管系の異常、口蓋裂、発育遅延等)が報告されている。なお、国外における試験で次のような報告がある。SD系ラット(15～150mg/kg/日)及びCD-1系マウス(15～1,000mg/kg/日)において、それぞれ母動物に毒性があらわれる最高用量でラット胎児に心血管系異常並びにマウス胎児に口蓋裂が認められた。また、サル(35～70mg/kg/日)において、母動物に毒性があらわれる70mg/kg/日で9例中1例に低体重の胎児がみられたが、外表、内臓、骨格には異常は認められなかった。

(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。

- 1) クラリスロマイシンでは、ヒト母乳中へ移行することが報告されており、また、動物試験(ラット)の乳汁中濃度は、血中濃度の約2.5倍で推移した。
- 2) ボノブラザンでは、動物試験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

- (1) 投与時: 健康成人での薬物動態試験で天然ケイ酸アルミニウムと併用した場合、クラリスロマイシンの吸収が低下するとの報告がある。
- (2) 薬剤交付時: 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報告されている。]

9. その他の注意

(1) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意: アモキシシリン水和物やクラリスロマイシン等の抗生物質の服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼吸試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼吸試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。

(2) その他

タケキャブ

- 1) 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、20mg/日でのヒトにおけるボノブラザンの曝露量(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。
- 2) タケキャブの投与が胃痛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。
- 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。
- 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。

アモリン、クラリス

ラットにアモキシシリン水和物(2,000mg/kg/日)、ランソプラゾール(15mg/kg/日以上)を4週間併用経口投与した試験、及びイスにアモキシシリン水和物(500mg/kg/日)、ランソプラゾール(100mg/kg/日)、クラリスロマイシン(25mg/kg/日)を4週間併用経口投与した試験で、アモキシシリン水和物を単独あるいは併用投与した動物に結晶尿が認められているが、結晶はアモキシシリン水和物が排泄後に析出したものであり、体内で析出したものではないことが確認されている。

【薬物動態】

1. ボノブラザン、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン併用時の血中濃度

健康成人男子を対象にボノブラザンとして20mg、アモキシシリン水和物として750mg(力価)及びクラリスロマイシンとして400mg(力価)を1日2回朝食後及び夕食後に7日間投与(投与最終日は朝食後1回)した時、投与7日目の薬物動態学的パラメータは下表のとおりである。⁴⁾

ボノブラザン未変化体

C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL)	T _{1/2} (h)
70.2 ± 17.3	3.0(1.0, 4.0)	538.8 ± 134.1	9.8 ± 1.8

n=11、平均値±標準偏差、T_{max}は中央値(最小値、最大値)

アモキシシリン未変化体

C _{max} (μg/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₁₂ (μg·hr/mL)	T _{1/2} (h)
10.1 ± 2.3	3.0(2.0, 4.0)	34.9 ± 5.7	1.3 ± 0.1

n=11、平均値±標準偏差、T_{max}は中央値(最小値、最大値)

クラリスロマイシン

	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₁₂ (μg·hr/mL)	T _{1/2} (h)
未変化体	2.9 ± 0.9	2.0(1.0, 6.0)	18.3 ± 4.9	4.6 ± 0.5
代謝物	0.9 ± 0.2	2.0(1.0, 4.0)	7.5 ± 0.1	8.0 ± 1.2

n=11、平均値±標準偏差、T_{max}は中央値(最小値、最大値)

2. 薬物間相互作用

外国健康成人男子を対象に1日目及び8日目にボノブラザンとして40mgを朝食30分後に単回投与し、3～9日目にクラリスロマイシンとして500mg(力価)を1日2回、朝夕30分前に反復投与した試験の結果、ボノブラザンのAUC_(0-inf)及びC_{max}は、単独投与時と比較してクラリスロマイシンとの併用投与時に1.6倍及び1.4倍増加する。

(参考)

1. ボノブラザン単独投与時の肝障害患者及び腎障害患者における薬物動態

(1) 肝障害患者⁵⁾

肝機能正常者、並びに軽度、中等度及び高度肝障害者を対象にボノブラザンの薬物動態に及ぼす肝障害の影響を検討した外国で実施した臨床試験において、ボノブラザンのAUC_(0-inf)及びC_{max}は、軽度、中等度及び高度肝障害者では肝機能正常者と比較してそれぞれ1.2～2.6倍及び1.2～1.8倍高い。

(2)腎障害患者⁶⁾

腎機能正常者、軽度、中等度及び高度腎障害者、並びに末期腎不全(ESRD)患者を対象にボノプラザンの薬物動態に及ぼす腎障害の影響を検討した外国で実施した臨床試験において、ボノプラザンのAUC_(0-inf)及びC_{max}は、軽度、中等度及び高度腎障害者では腎機能正常者と比較してそれぞれ1.3~2.4倍及び1.2~1.8倍高く、腎機能の低下に伴い増加し、また、ESRD患者におけるAUC_(0-inf)及びC_{max}は、腎機能正常者と比較してそれぞれ1.3倍及び1.2倍高い。

2. クラリスロマイシン単独投与時の腎機能障害者及び高齢者における血中濃度

腎機能正常者と種々な程度の腎機能障害者及び重篤な基礎疾患のない66~82歳(平均72.2歳)の女性3名に200mg(力価)を空腹時単回経口投与したときのクラリスロマイシン(未変化体)の血中濃度パラメータは次表のとおりである(測定法: Bioassay)。

(1)腎機能障害者⁷⁾

クレアチニンクリアランス (mL/min)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC (μg·h/mL)
Ccr ≧ 100 (n=5)	2.02	1.24	2.38	8.89
Ccr ≧ 50 (n=5)	2.15	1.89	5.74	21.69
Ccr ≧ 30 (n=5)	2.55	0.96	4.69	18.73
Ccr ≧ 5 (n=5)	3.54	1.48	6.13	36.89

(2)高齢者⁸⁾

	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC (μg·h/mL)
高齢者 (n=3)	3.72	2.3	4.2	19.20

【臨床成績】

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍癒痕患者を対象に、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及びクラリスロマイシンの3剤を1日2回7日間経口投与した二重盲検比較試験における除菌率は下表のとおりであり、ランソプラゾールを用いた3剤併用療法群に対するボノプラザンを用いた3剤併用療法群の非劣性が認められた。⁹⁾

各薬剤の1回投与量	除菌 ^{a)} 率	群間差
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(力価) 又は400mg(力価)	92.6% (300/324例)	16.7% [11.172%, 22.138%] ^{b)} p < 0.0001 ^{c)}
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(力価) 又は400mg(力価)	75.9% (243/320例)	

()は除菌成功例数/評価例数

a) ¹³C-尿素呼吸試験の結果が陰性

b) 投与群間差、[]は両側95%信頼区間

c) 許容限界値を10%としたFarrington and Manningによる非劣性検定

【薬効薬理】

1. 抗菌作用

- (1)アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンはヘリコバクター・ピロリに対し殺菌的な抗菌作用を示す。
- (2)クラリスロマイシンの抗菌力はpHの影響を受け、酸性では中性に比べて減弱する。一方、アモキシシリン水和物はクラリスロマイシンと比べてpHの影響は少ない。
- (3)アモキシシリン水和物とクラリスロマイシンとの併用における抗菌力には、相乗又は相加作用が認められ、いずれの菌株においても拮抗作用は認められていない。

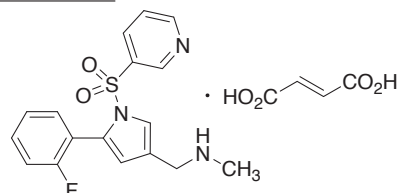
2. 作用機序

アモキシシリン水和物は細菌の細胞壁合成を阻害することにより効果を発揮し、また、クラリスロマイシンは細菌の70Sリボソームの50Sサブユニットと結合し蛋白合成を阻害することにより効果を発揮する。^{10,11)}
ボノプラザンは酸による活性化を必要とせず、可逆的でカリウムイオンに競合的な様式でH⁺, K⁺-ATPaseを阻害する。ボノプラザンは塩基性が強く胃壁細胞の酸生成部位に長時間残存して胃酸生成を抑制する。ボノプラザンは抗ヘリコバクター・ピロリ活性及びヘリコバクター・ピロリウレアーゼ阻害活性は示さない。¹²⁾
アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンとの3剤療法におけるボノプラザンの役割は胃内pHを上昇させることにより、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの抗菌活性を高めることにあると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

ボノプラザンフマル酸塩

化学構造式:



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

化学名: 1-[5-(2-Fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrrol-3-yl]-N-methylmethanamine monofumarate

分子式: C₁₇H₁₆FN₃O₂S·C₄H₄O₄

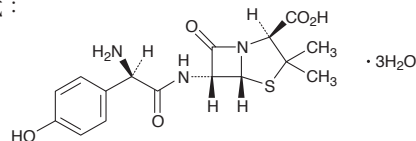
分子量: 461.46

融点: 194.8°C

性状: ボノプラザンフマル酸塩は白色〜ほとんど白色の結晶又は結晶性の粉末である。ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、N,N-ジメチルアセトアミドにやや溶けにくく、メタノール及び水に溶けにくく、2-プロパノール及びアセトニトリルにほとんど溶けない。

アモキシシリン水和物

化学構造式:



一般名: アモキシシリン水和物 (Amoxicillin Hydrate) [JAN]

略号: AMP C

化学名: (2S,5R,6R)-6-[(2R)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)-acetylamino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid trihydrate

分子式: C₁₆H₁₉N₃O₅S·3H₂O

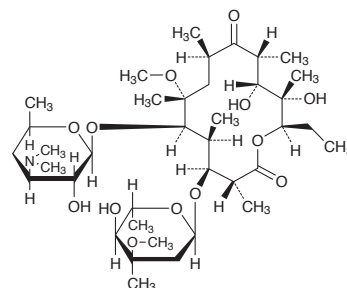
分子量: 419.45

融点: 約195°C (分解)

性状: アモキシシリン水和物は白色〜淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。水又はメタノールに溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。

クラリスロマイシン

化学構造式:



一般名: クラリスロマイシン (Clarithromycin) [JAN]

略号: C A M

化学名: (2R,3S,4S,5R,6R,8R,10R,11R,12S,13R)-5-(3,4,6-Trideoxy-3-dimethylamino-β-D-xylo-hexopyranosyloxy)-3-(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-α-L-ribo-hexopyranosyloxy)-11,12-dihydroxy-6-methoxy-2,4,6,8,10,12-hexamethyl-9-oxopentadecan-13-olide

分子式: C₃₈H₆₉NO₁₃

分子量: 747.95

融点: 220~227°C

性状: クラリスロマイシンは白色の結晶性の粉末で、味は苦い。アセトン又はクロロホルムにやや溶けやすく、メタノール、エタノール(95)又はジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

PTP入り 7シート(1シート×7)
35シート(1シート×7×5)

【主要文献】

- 1) Mayhew, B. S. et al. : Drug Metab. Dispos., **28** : 1031, 2000.
- 2) Suzuki, A. et al. : Drug Metab. Pharmacokinet., **18** : 104, 2003.
- 3) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル薬剤性過敏症候群
- 4) ボノブラザンの薬物動態試験成績⑫(社内資料)
- 5) ボノブラザンの薬物動態試験成績⑨(社内資料)
- 6) ボノブラザンの薬物動態試験成績⑩(社内資料)
- 7) 瀧井昌英 他 : Chemotherapy, **37** : 15, 1989.
- 8) 足立 晁 他 : Chemotherapy, **36**(Suppl.3) : 660, 1988.
- 9) ボノブラザンの臨床試験成績(社内資料)
- 10) 上田 泰 他編 : 感染症学 - 基礎と臨床, 204, 1982. メジカルビュー社
- 11) 懸川友人 他 : Chemotherapy, **36**(Suppl.3) : 123, 1988.
- 12) ボノブラザンの薬理試験成績(社内資料)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

武田薬品工業株式会社 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号

フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00~17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

大塚製薬株式会社 医薬情報センター

〒108-8242 東京都港区港南2-16-4

品川グランドセントラルタワー

電話 0120-189-840

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

提携

大塚製薬株式会社

〒101-8535 東京都千代田区神田司町 2-9