

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2013に準拠して作成

ボノピオン® パック

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、日本薬局方メトロニダゾール錠

VONOPION® Pack

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。

剤形	タケキャブ：フィルムコーティング錠 アモリン：硬カプセル剤 フラジール：糖衣錠
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	タケキャブ：1錠中ボノプラザンとして 20mg （ボノプラザンフマル酸塩 26.72mg）含有 アモリン：1カプセル中アモキシシリン水和物 250mg（力価）含有 フラジール：1錠中メトロニダゾール 250mg 含有
一般名	タケキャブ：〈和名〉ボノプラザンフマル酸塩（JAN） 〈洋名〉Vonoprazan Fumarate（JAN） アモリン：〈和名〉アモキシシリン水和物（JAN） 〈洋名〉Amoxicillin Hydrate（JAN） フラジール：〈和名〉メトロニダゾール（JAN） 〈洋名〉Metronidazole（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2016年2月25日 薬価基準収載年月日：2016年5月25日 発売年月日：2016年6月7日
開発・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） 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 医療関係者向けホームページ https://www.otsuka.co.jp/for-healthcare-professionals/

本 IF は 2019 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意するべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

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・製剤学的特性	2

II. 名称に関する項目

1. 販売名	
1-1 和名	3
1-2 洋名	3
1-3 名称の由来	3
2. 一般名	
2-1 和名(命名法)	3
2-2 洋名(命名法)	3
2-3 ステム(stem)	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
7. CAS登録番号	4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	
1-1 外観・性状	5
1-2 溶解性	5
1-3 吸湿性	6
1-4 融点(分解点)、沸点、凝固点	6
1-5 酸塩基解離定数	6
1-6 分配係数	7
1-7 その他の主な示性値	7
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7
3. 有効成分の確認試験法	8
4. 有効成分の定量法	8

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	
1-1 剤形の区別、外観及び性状	9
1-2 製剤の物性	10
1-3 識別コード	10
1-4 pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等	10
2. 製剤の組成	
2-1 有効成分(活性成分)の含量	10
2-2 添加物	10
2-3 その他	11
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	11
4. 製剤の各種条件下における安定性	11

5. 調製法及び溶解後の安定性	13
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	13
7. 溶出性	13
8. 生物学的試験法	13
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	13
10. 製剤中の有効成分の定量法	14
11. 力価	14
12. 混入する可能性のある夾雑物	14
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	15
14. その他	15

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	16
2. 用法及び用量	16
3. 臨床成績	
3-1 臨床データパッケージ	17
3-2 臨床効果	17
3-3 臨床薬理試験	17
3-4 探索的試験	17
3-5 検証的試験	17
3-6 治療的使用	20

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	21
2. 薬理作用	
2-1 作用部位・作用機序	21
2-2 薬効を裏付ける試験成績	21
2-3 作用発現時間・持続時間	23

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	
1-1 治療上有効な血中濃度	24
1-2 最高血中濃度到達時間	24
1-3 臨床試験で確認された血中濃度	24
1-4 中毒域	28
1-5 食事・併用薬の影響	28
1-6 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	29
2. 薬物速度論的パラメータ	
2-1 解析方法	30
2-2 吸収速度定数	30
2-3 バイオアベイラビリティ	30
2-4 消失速度定数	31
2-5 クリアランス	31
2-6 分布容積	31
2-7 血漿蛋白結合率	31

3. 吸収	33
4. 分布	
4-1 血液-脳関門通過性	33
4-2 血液-胎盤関門通過性	34
4-3 乳汁への移行性	35
4-4 髄液への移行性	36
4-5 その他の組織への移行性	36
5. 代謝	
5-1 代謝部位及び代謝経路	39
5-2 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	40
5-3 初回通過効果の有無及びその割合	40
5-4 代謝物の活性の有無及び比率	41
5-5 活性代謝物の速度論的パラメータ	41
6. 排泄	
6-1 排泄部位及び経路	42
6-2 排泄率	42
6-3 排泄速度	43
7. トランスポーターに関する情報	43
8. 透析等による除去率	44

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	45
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	
2-1 禁忌内容とその理由	45
2-2 原則禁忌内容とその理由	45
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	45
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	45
5. 慎重投与内容とその理由	45
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	46
7. 相互作用	
7-1 併用禁忌とその理由	46
7-2 併用注意とその理由	47
8. 副作用	
8-1 副作用の概要	48
8-2 重大な副作用と初期症状	48
8-3 その他の副作用	50
8-4 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	52
8-5 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	52
8-6 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	53
9. 高齢者への投与	53
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	54
11. 小児等への投与	54
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	54
13. 過量投与	54
14. 適用上の注意	54

15. その他の注意	55
16. その他	55
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	
1-1 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	56
1-2 副次的薬理試験	56
1-3 安全性薬理試験	56
1-4 その他の薬理試験	57
2. 毒性試験	
2-1 単回投与毒性試験	57
2-2 反復投与毒性試験	58
2-3 生殖発生毒性試験	60
2-4 その他の特殊毒性	61
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	62
2. 有効期間又は使用期限	62
3. 貯法・保存条件	62
4. 薬剤取扱い上の注意点	
4-1 薬局での取り扱い上の留意点について	62
4-2 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)	62
4-3 調剤時の留意点について	62
5. 承認条件等	62
6. 包装	62
7. 容器の材質	63
8. 同一成分・同効薬	63
9. 国際誕生年月日	63
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	63
11. 薬価基準収載年月日	63
12. 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	63
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	63
14. 再審査期間	63
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	63
16. 各種コード	64
17. 保険給付上の注意	64
XI. 文献	
1. 引用文献	65
2. その他の参考文献	66
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	67
2. 海外における臨床支援情報	67
XIII. 備考	
その他の関連資料	67

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

胃潰瘍、十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの二次除菌療法では、プロトンポンプ阻害薬(以下、PPI)、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールを用いた3剤併用療法が推奨されている。

武田薬品工業株式会社が創製したボノプラザンフマル酸塩(以下、タケキャブ錠^{※1})は、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) という新しいカテゴリーのPPIである。ランソプラゾール(タケプロン)などの既存の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、タケキャブ錠は既存のPPIよりも塩基性が高く胃壁細胞の分泌細管に高濃度に集積、長時間残存して、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し、強力かつ持続的な酸分泌抑制作用を示す。

※1 タケキャブ錠の効能・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、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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

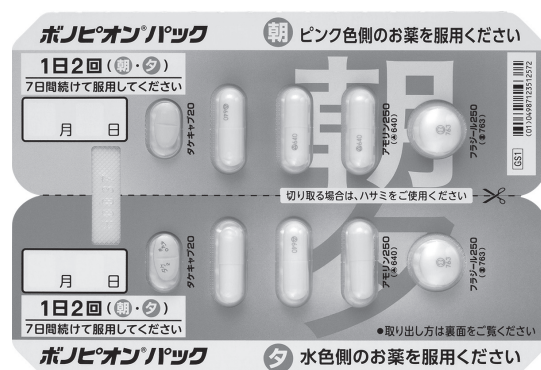
製造販売承認取得年月：2014年12月

ボノピオンパックは、ヘリコバクター・ピロリ感染症に対する除菌療法を正確に実施する方策として、強力かつ持続的な酸分泌抑制作用を示すタケキャブ錠を含めた3剤^{※2}を1日服用量として1シートにまとめて包装した製品で、2016年2月に承認された。

※2 ボノピオンパック：

- タケキャブ錠20mg ：ボノプラザン20mg
- アモリンカプセル250 ：アモキシシリン水和物250mg(力価)
- フラジール内服錠250mg ：メトロニダゾール250mg

[シートの形状]



2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) ヘリコバクター・ピロリ二次除菌時に投与する薬剤の1日服用分を、1シートにまとめた組み合わせ製剤である。(1、9頁)

ボノピオンバックは、ヘリコバクター・ピロリ二次除菌時の1日服用量であるタケキャブ錠20mg 2錠、アモリンカプセル250 6カプセル、フラジール内服錠250mg 2錠を1シートにまとめたバック製剤である。

1日服用量を1シートにまとめることで、飲み忘れを防止し、二次除菌療法が正確に行われることを目的としている。

- (2) タケキャブ3剤併用療法による高い二次除菌率を示した。(17頁)

タケキャブ20mg、アモキシシリン水和物750mg、メトロニダゾール250mgの3剤併用療法による二次除菌投与終了4週後のヘリコバクター・ピロリ除菌率は98.0%であり、高い除菌率を示した。

- (3) 副作用(48～52頁)

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50例中8例(16.0%)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。

	0.1～5%未満
1) 消化器	下痢、腹部不快感、腹部膨満感
2) 肝臓 ^{注2)}	AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇

注2) 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)。

なお、タケキャブ、アモリン、フラジールそれぞれに次の重大な副作用が認められている。

タケキャブ

汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、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

アモリン

ショック、アナフィラキシー、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、急性汎発性発疹性膿疱症、紅皮症(剥脱性皮膚炎)、急性腎障害等の重篤な腎障害、顆粒球減少、血小板減少、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎、肝機能障害、黄疸、間質性肺炎、好酸球性肺炎、無菌性髄膜炎

フラジール

末梢神経障害、中枢神経障害、無菌性髄膜炎、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)、急性膵炎、白血球減少、好中球減少、出血性大腸炎

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1-1 和名

ボノピオン[®]パック

1-2 洋名

VONOPION[®] Pack

1-3 名称の由来

Vonoprazanと代表者・勝利者を意味する英語「champion」を組み合わせボノピオン(VONOPION)とした。

2. 一般名

2-1 和名(命名法)

ボノプラザンフマル酸塩(JAN)

アモキシシリン水和物(JAN)

メトロニダゾール(JAN)

2-2 洋名(命名法)

Vonoprazan Fumarate(JAN)

Amoxicillin Hydrate(JAN)、amoxicillin(INN)

Metronidazole(JAN)

2-3 ステム(stem)

ボノプラザンフマル酸塩

不明

アモキシシリン

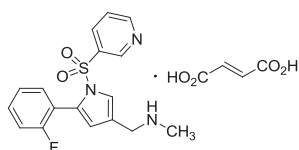
6-アミノペニシラン酸誘導体抗生物質：-cillin(x)

メトロニダゾール

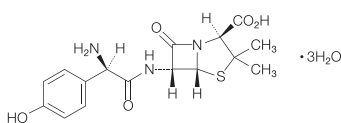
抗原虫薬：-nidazole(x)

3. 構造式又は示性式

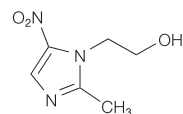
ボノプラザンフマル酸塩



アモキシシリン水和物



メトロニダゾール



4. 分子式及び分子量

	分子式	分子量
ボノプラザンフマル酸塩	$C_{17}H_{16}FN_3O_2S \cdot C_4H_4O_4$	461.46
アモキシシリン水和物	$C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$	419.45
メトロニダゾール	$C_6H_9N_3O_3$	171.15

5. 化学名(命名法)

ボノプラザンフマル酸塩

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

アモキシシリン水和物

(2S, 5R, 6R)-6-[(2R)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl-amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid trihydrate(IUPAC)

メトロニダゾール

2-(2-Methyl-5-nitro-1*H*-imidazol-1-yl) ethanol (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード 略号

ボノプラザンフマル酸塩 : TAK-438

アモキシシリン水和物 : AMPC

メトロニダゾール : MTZ、MNZ

7. CAS登録番号

ボノプラザンフマル酸塩 : 881681-00-1 (ボノプラザン)

アモキシシリン水和物 : 61336-70-7、26787-78-0 (Amoxicillin)

メトロニダゾール : 443-48-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

1-1 外観・性状

ボノプラザンフマル酸塩

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。

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

アモキシシリン水和物

本品は白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

メトロニダゾール

本品は白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(日本薬局方)

1-2 溶解性

ボノプラザンフマル酸塩

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)

アモキシシリン水和物

本品は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。

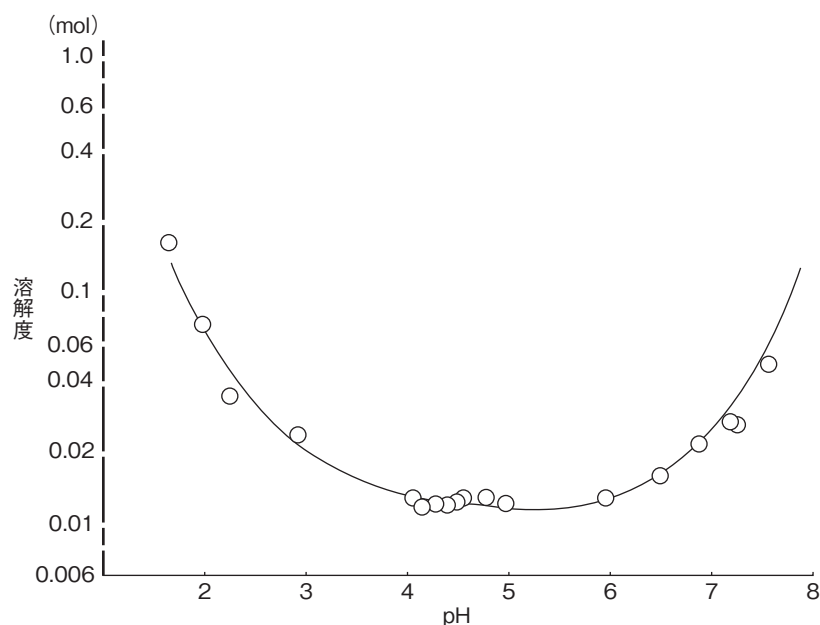
(日本薬局方)

■各種溶媒に対する溶解性

溶 媒	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量 (mL)
水	400
メタノール	200
エタノール (95)	1,000

(Pharmaceutical CODEX 1994, 728)

■各種pH溶液における溶解性 (37℃) ¹⁾



メトロニダゾール

本品は酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(99.5)又はアセトンにやや溶けにくく、水に溶けにくい。
本品は希塩酸に溶ける。

(日本薬局方)

1-3 吸湿性

ボノプラザンフマル酸塩

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)

アモキシシリン水和物

40℃・50% RH及び35℃・75% RHで3ヵ月保存したが、変化は認められなかった。

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

メトロニダゾール

該当資料なし

1-4 融点(分解点)、沸点、凝固点

ボノプラザンフマル酸塩

融点：194.8℃

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

アモキシシリン水和物

融点：約195℃(分解)

(第十改正日本薬局方解説書 1981, E-29 廣川書店)

メトロニダゾール

融点：159～163℃

(日本薬局方)

1-5 酸塩基解離定数

ボノプラザンフマル酸塩

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)

アモキシシリン水和物

pKa=2.6、7.3、9.7

(第十改正日本薬局方解説書 1981, E-29 廣川書店)

pKa=2.4、7.4、9.6

(Pharmaceutical CODEX 1994, 728)

メトロニダゾール

pKa=2.6(イミダゾール環)

(塩野義製薬・製造本部)

1-6 分配係数

ボノプラザンフマル酸塩

■ 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/C _w) ^{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/C_w=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)

アモキシシリン水和物

Log P(octanol) : 0.87

(Pharmaceutical CODEX 1994, 728)

メトロニダゾール

0.81 [pH7.4、1-オクタノール/緩衝液]²⁾

1-7 その他の主な示性値

ボノプラザンフマル酸塩

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)

アモキシシリン水和物

旋光度〔α〕_D²⁰ : + 290 ～ + 315° (脱水物に換算したもの0.1g、水、100mL、100mm)

(日本薬局方)

メトロニダゾール

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

ボノプラザンフマル酸塩

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 ヶ月	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)

アモキシシリン水和物

温度：60 ～ 75℃、30日間保存で、経日とともにわずかに黄色を増し、ヨウ素吸収物、紫外部
吸収、薄層クロマトグラフィーにわずかな変化をみるが、力価はほとんど低下しない。

湿度：40℃・50% RH及び35℃・75% RHで3 ヶ月保存しても変化は認められない。

光：室内散乱光下3 ヶ月、直射日光下3日間保存しても、ほとんど変化は認められない。

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

メトロニダゾール

保存条件：室内温湿度(温度 20 ～ 26℃、湿度 25 ～ 50% RH)

白色蛍光灯下 約1000 lx(オープンシャーレ)

試験項目：外観、含量

試験結果：

(1) 外観：時間の経過とともに徐々に、うすい黄白色からうすい緑色を帯びた黄色へ変化した。

(2) 含量

(1ロット)

試験項目	保存期間							
	試験開始時	3日	7日	14日	21日	30日	60日	90日
含量* ¹ (%)	99.3	99.8	99.2	100.0	99.7	99.3	99.4	98.6
残存量* ² (%)	100	100.5	99.9	100.7	100.4	100.0	100.1	99.2

* 1：表示含量に対する含量 (%)

* 2：初期値に対する残存量 (%) で表示

測定法：HPLC (High Performance Liquid Chromatography：液体クロマトグラフィー)

(塩野義製薬・製造本部)

本品は光によって黄褐色になる。

(日本薬局方)

3. 有効成分の確認試験法

ボノプラザンフマル酸塩

(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)

アモキシシリン水和物

日局「アモキシシリン水和物」確認試験による。

メトロニダゾール

日局「メトロニダゾール」確認試験による。

4. 有効成分の定量法

ボノプラザンフマル酸塩

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)

アモキシシリン水和物

日局「アモキシシリン水和物」定量法による。

メトロニダゾール

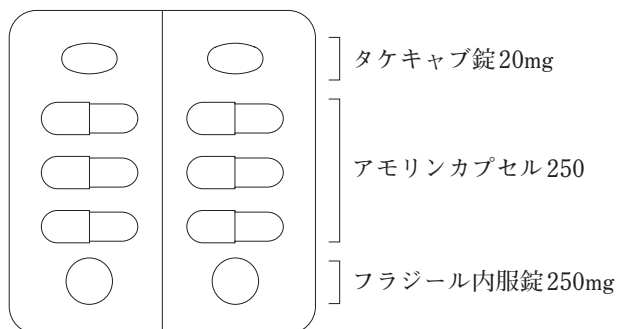
日局「メトロニダゾール」定量法による。

IV. 製剤に関する項目

本製品は以下の3製剤を組み合わせたものである。

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
	フラジール内服錠250mg	2錠

本製品の形状(PTP包装 1シート)



1. 剤形

1-1 剤形の区別、外観及び性状

タケキャブ錠

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		
形状		上面	下面	側面
	旧			
	新			
長 径(mm)		11.2		
短 径(mm)		6.2		
厚 さ(mm)		約3.9		
質 量(mg)		約229		

アモリンカプセル

色調・剤形	頭部及び胴部とも白色の硬カプセル剤	
形状・号数		2号
長 径(mm)	18.8	
短 径(mm)	6.3	
質 量(mg)	377	

フラジール内服錠

色調・剤形	白色の円形の糖衣錠で、においはなく、味は甘い。		
形状	上面 	下面 	側面 
直径(mm)	約10.8		
厚さ(mm)	約6.0		
質量(g)	約0.6		

1-2 製剤の物性

1-3 識別コード

タケキャブ錠	旧形状：⊕B218、新形状：該当しない
アモリンカプセル	⊕640
フラジール内服錠	⊙763

1-4 pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

2. 製剤の組成

2-1 有効成分(活性成分)の含量

タケキャブ錠	1錠中にボノプラザンとして20mg (ボノプラザンフマル酸塩26.72mg) を含有
アモリンカプセル	1カプセル中にアモキシシリン水和物250mg(力価) を含有
フラジール内服錠	1錠中にメトロニダゾール250mgを含有

2-2 添加物

タケキャブ錠	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
アモリンカプセル	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
フラジール内服錠	コムギデンプン、グリセリン、メチルセルロース、水アメ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、白糖、デンプングリコール酸ナトリウム、アラビアゴム末、ゼラチン、沈降炭酸カルシウム、安息香酸ナトリウム、カルナウバロウ

2-3 その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

ボノピオンパック

試験	温度	湿度	保存状態	保存期間	結果
加速試験	40℃	75% RH	ブリスターカード/アルミ袋品 (乾燥剤)/箱	6 ヶ月	変化なし

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

タケキャブ錠

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	36 ヶ月	変化なし
				ポリエチレン瓶		
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	変化なし

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

アモリンカプセル

(1) 長期保存試験

(保存条件：室温、保存形態：PTP+内袋+紙箱)

(5ロット平均)

測定項目	イニシャル	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
外 観	白色の硬カプセル剤 (白色～淡黄白色の粉末)	変化なし	変化なし	変化なし
含湿度 (%)	12.7 ～ 13.2	12.1 ～ 12.8	11.9 ～ 12.4	12.4 ～ 12.9
残存率 (%)	100	99.3	97.3	97.5

(武田薬品・品質保証部)

(2) 温度安定性

(保存条件：40℃、保存形態：PTP)

測定項目	イニシャル	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
外 観	白色の硬カプセル剤 (白色～淡黄白色の粉末)	変化なし	変化なし	変化なし
残存率 (%)	100	100.6	103.9	99.4

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

(3) 湿度安定性

(保存条件：25℃、83% RHで1 ヶ月→30℃、保存形態：PTP)

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	2 ヶ月	5 ヶ月
外 観	白色の硬カプセル剤 (白色～淡黄白色の粉末)	変化なし	変化なし	変化なし
含湿度 (%)	12.7	12.9	12.9	13.0
残存率 (%)	100	98.1	98.3	99.5

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

(4) 光安定性

(保存条件：フェードメーター 100,000lx、保存形態：PTP)

測定項目	イニシャル	10時間
外 観	白色の硬カプセル剤 (白色～淡黄白色の粉末)	変化なし
残存率 (%)	100	101.9

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

フラジール内服錠

(1) 長期保存試験

(PTP包装品)

(3ロットの平均値)

保存条件	試験項目	保存期間	
		試験開始時	5年
室温	外観	白色の円形の糖衣錠	白色の円形の糖衣錠
	含量* (%)	101.7	101.3

*：表示含量に対する含量(%)、測定法：紫外可視吸光度測定法

(2) 苛酷試験

1) 加温、加湿保存

(3ロットの平均値)

保存条件	試験項目	保存期間		
		試験開始時	2 ヶ月	4 ヶ月
45℃、遮光、密栓 (加温保存)	性状	白色の糖衣錠	わずかに黄色 味を帯びた白 色の糖衣錠	やや黄色味を 帯びた白色の 糖衣錠
	含量* (%)	100.9	101.2	100.6
37℃、75% RH、遮光 (加温、加湿保存)	性状	白色の糖衣錠	わずかに黄色 味を帯びた白 色の糖衣錠	やや黄色味を 帯びた白色の 糖衣錠
	含量* (%)	100.9	100.4	99.0

*：表示含量に対する含量(%)、測定法：紫外可視吸光度測定法

2) 曝光保存

(3ロットの平均値)

保存条件	試験項目	保存期間		
		試験開始時	2時間	5時間
20℃、50% RH、 50000 lx (曝光保存)	性状	白色の糖衣錠	白色の糖衣錠	わずかに黄色 味を帯びた白 色の糖衣錠
	含量* (%)	100.9	100.7	100.3

*：表示含量に対する含量(%)、測定法：紫外可視吸光度測定法

(塩野義製薬・製造本部)

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

タケキャブ錠

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)

アモリンカプセル

日局「アモキシシリンカプセル」溶出性による。

フラジール内服錠

日局「メトロニダゾール錠」溶出性による。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

タケキャブ錠

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 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)

アモリンカプセル

日局「アモキシシリンカプセル」確認試験による。

フラジール内服錠

日局「メトロニダゾール錠」確認試験による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

タケキャブ錠

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)

アモリンカプセル

日局「アモキシシリンカプセル」定量法による。

フラジール内服錠

日局「メトロニダゾール錠」定量法による。

11. 力価

タケキャブ錠

該当しない

アモリンカプセル

アモキシシリン ($C_{16}H_{19}N_3O_5S$: 365.4) としての量を質量(力価)で示す。

(日本薬局方)

フラジール内服錠

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

アモリンカプセル

アモキシシリンの夾雑物としてEuropean Pharmacopoeia Supplementに下記の12の物質が記載されている。

- ◇ (2*S*,5*R*,6*R*)-6-amino-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0] heptane-2-carboxylic acid (6-aminopenicillanic acid)
- ◇ (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*S*)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl) acetyl] amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0] heptane-2-carboxylic acid (L-amoxicillin)
- ◇ (4*S*)-2-[5-(4-hydroxyphenyl)-3,6-dioxopiperazin-2-yl]-5,5-dimethylthiazolidine-4-carboxylic acid (amoxicillin diketopiperazines)
- ◇ (4*S*)-2-[[[(2*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl) acetyl] amino] carboxymethyl]-5,5-dimethylthiazolidine-4-carboxylic acid (penicilloic acids of amoxicillin)
- ◇ (2*RS*,4*S*)-2-[[[(2*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl) acetyl] amino] methyl]-5,5-dimethylthiazolidine-4-carboxylic acid (penilloic acids of amoxicillin)
- ◇ 3-(4-hydroxyphenyl) pyrazin-2-ol
- ◇ (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-[[(2*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl) acetyl] amino]-2-(4-hydroxyphenyl) acetyl] amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0] heptane-2-carboxylic acid (D-(4-hydroxyphenyl) glycylamoxicillin)
- ◇ (2*R*)-2-[(2,2-dimethylpropanoyl) amino]-2-(4-hydroxyphenyl) acetic acid
- ◇ (2*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl) acetic acid
- ◇ co-oligomers of amoxicillin and of penicilloic acids of amoxicillin
- ◇ oligomers of penicilloic acids of amoxicillin
- ◇ (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl) acetyl] amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0] heptane-2-carbonyl] amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0] heptane-2-carboxylic acid (6-APA amoxicillin amide)

(European Pharmacopoeia 6th Edition 2007, 1184)

フラジール内服錠

2-メチル-5-ニトロイミダゾール

(塩野義製薬・製造本部)

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 _____

該当しない

14. その他 _____

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

<適応菌種>

アモキシシリン、メトロニダゾール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>

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 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>

- (1) 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もしくはII1)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。
- (2) 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/ μ L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。
- (3) 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。
- (4) 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。

2. 用法及び用量

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

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。

3. 臨床成績

3-1 臨床データパッケージ

本パック製剤は、ヘリコバクター・ピロリの二次除菌を目的として、タケキャブ錠20mg／アモリンカプセル750mg／フラジール内服錠250mgを2回分(1日分)を1シートに包装したパック製剤であるが、3剤併用療法による効能・効果、用法・用量は、既に承認されており、その承認取得のために実施した臨床試験において併用投与時の有効性が確認され、安全性上の大きな問題が認められていないことから、本パック製剤の申請において新たに臨床試験は実施していない。

3-2 臨床効果

ボノプラザン又はランソプラゾールと、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・ピロリの除菌が不成功であった50例を対象とした臨床試験において、ボノプラザン20mg、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの3剤を1日2回7日間経口投与した場合の除菌率は下表のとおりである³⁾。

各薬剤の1回投与量	除菌 ^{a)} 率
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	98.0% (49/50 例)

() は除菌成功例数/評価例数

a)¹³C-尿素呼気試験の結果が陰性

3-3 臨床薬理試験

該当資料なし

3-4 探索的試験

該当資料なし

3-5 検証的試験

3-5-1 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

3-5-2 比較試験

国内第Ⅲ相二重盲検比較試験：非劣性試験³⁾

治験の目的	ヘリコバクター・ピロリ (<i>H.pylori</i>) 陽性の胃潰瘍癒痕又は十二指腸潰瘍癒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 <i>H.pylori</i> 陽性の胃潰瘍癒痕又は十二指腸潰瘍癒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した。
-------	--

試験デザイン	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		
対象	H.pylori陽性の胃潰瘍瘢痕又は十二指腸潰瘍瘢痕患者		
主な選択基準	(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		
主な除外基準	(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国内第Ⅲ相胃潰瘍二重盲検比較試験(CCT-101)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国内第Ⅲ相十二指腸潰瘍二重盲検比較試験(CCT-102)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、十二指腸潰瘍、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		
例数	＜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)		
投与方法・投与量及び投与期間	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。		
		一次除菌期(7日間) 1回投与量(1日2回投与)	一次除菌後観察期 (4週間)
	ボノプラザン 20mg (329例)	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)	後観察期終了時に 除菌判定
	ランソプラゾール 30mg (321例)	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。		
		二次除菌期(7日間) 1回投与量(1日2回投与)	二次除菌後観察期 (4週間)
	ボノプラザン 20mg (50例)	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	後観察期終了時に 除菌判定
主要評価項目	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		
副次評価項目	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		
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		

① *H.pylori* 一次除菌率 (一次除菌投与終了4週後)

一次除菌投与終了4週後の *H.pylori* 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	ランソプラゾール 30mg
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、許容限界値を 10% とした Farrington and Manning による非劣性検定

② *H.pylori* 二次除菌率 (二次除菌投与終了4週後)

二次除菌投与終了4週後の *H.pylori* 二次除菌率は 98.0% であり、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 剤併用療法は高い二次除菌率を示した。

	ボノプラザン 20mg
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]

③ 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 20mg 群 20.4% (67/329 例) 85 件及びランソプラゾール 30mg 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 20mg 群 35 例、ランソプラゾール 30mg 群 43 例) 及び味覚異常 (ボノプラザン 20mg 群 13 例、ランソプラゾール 30mg 群 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 2 例) であった。

(タケキャブ承認時資料：2014 年 12 月)

3-5-3 安全性試験

該当資料なし

3-5-4 患者・病態別試験

該当資料なし

3-6 治療的使用

該当資料なし

3-6-1 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

再審査期間中である。

3-6-2 承認条件として実施予定の内定又は実施した試験の概要

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

VI. 薬効薬理に関する項目

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の3剤併用投与については、薬効薬理に関する試験を実施していない。

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ボノプラザンフマル酸塩：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 (国内未承認)
アモキシシリン水和物：ペニシリン系抗生物質
メトロニダゾール：抗トリコモナス剤

2. 薬理作用

2-1 作用部位・作用機序

◇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⁴⁾。

◇アモキシシリン水和物の作用機序は、細菌の細胞壁の合成阻害である⁵⁾。

◇メトロニダゾールは菌体内の酸化還元系によって還元を受け、ニトロソ化合物(R-NO)に変化し、このR-NOが抗菌作用を示す。また、反応の途中で生成したヒドロキシラジカルがDNAを切断し、DNAらせん構造の不安定化を招く⁶⁾⁷⁾⁸⁾。

2-2 薬効を裏付ける試験成績

(1) ボノプラザンの*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

<i>H.pylori</i> の菌株	MIC ($\mu\text{mol/L}$)				
	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

(タケキャブ承認時資料：2014年12月)

(2) 抗菌薬の抗*H.pylori* 活性に及ぼすボノプラザンの作用 (*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 $\mu\text{mol/L}$ 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 ($\mu\text{mol/L}$)	MIC ($\mu\text{mol/L}$) 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

(タケキャブ承認時資料：2014年12月)

(3) *H.pylori* のウレアーゼ活性に対するボノプラザンの作用

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、IC₅₀値は> 30 $\mu\text{mol/L}$ を示し、明らかな抑制作用を示さなかった。

(タケキャブ承認時資料：2014年12月)

(4) 臨床分離株に対するメトロニダゾールの抗菌力 (*in vitro*)

H.pylori に対するメトロニダゾールのMIC₉₀は12.5 $\mu\text{g/mL}$ であった⁶⁾⁷⁾⁹⁾。

■*H.pylori* 臨床株におけるメトロニダゾールの*in vitro* 抗菌活性

薬剤	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
メトロニダゾール	0.048 ~ 12.5	3.125	12.5

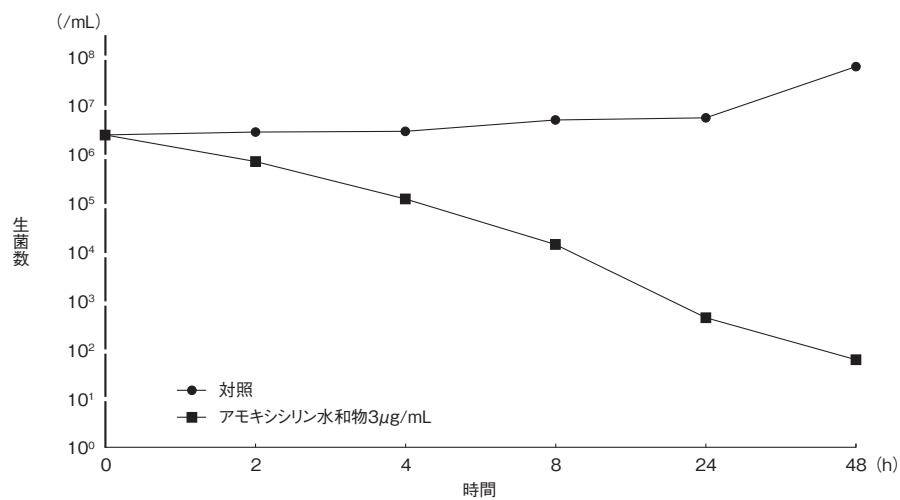
[試験方法]

臨床分離菌32株を用いて寒天平板希釈法にてMICを測定した。

(5) アモキシシリンの殺菌作用 (*in vitro*)

アモキシシリン水和物の*H.pylori* 2597に対する抗菌作用は、殺菌的であった¹⁰⁾。

■*H.pylori*に対するアモキシシリン水和物の殺菌作用



2－3 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

1-1 治療上有効な血中濃度

本質的には*H.pylori*に対する感受性により決まる。

1-2 最高血中濃度到達時間

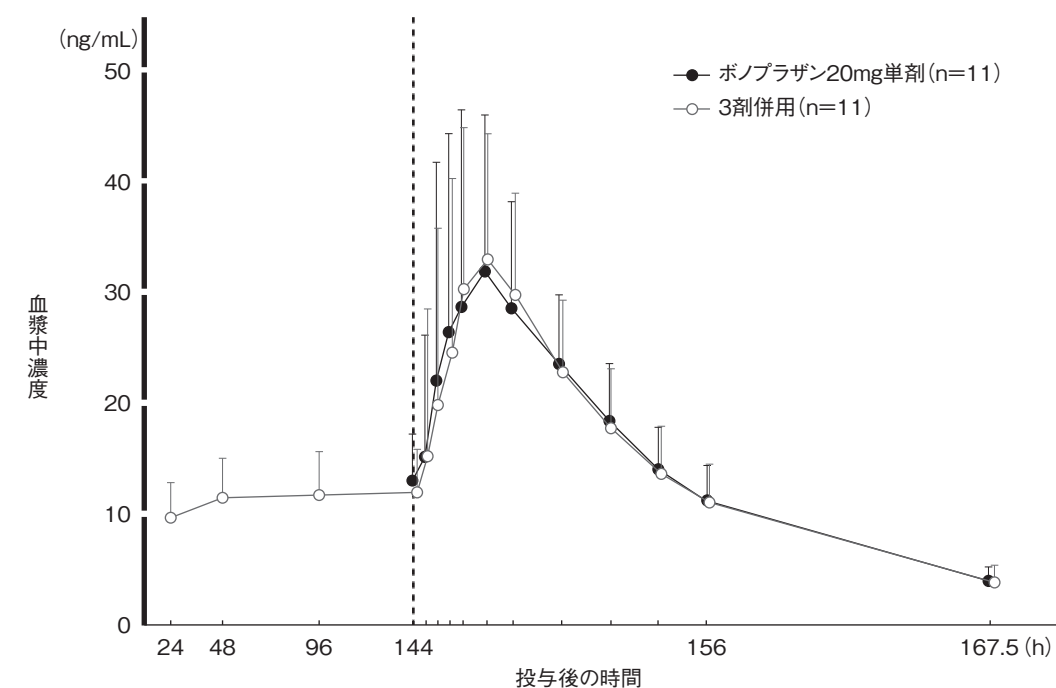
「VII-1-3 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

1-3 臨床試験で確認された血中濃度

(1) ボノプラザン、アモキシシリン水和物、メトロニダゾール併用時の血漿中濃度¹⁰⁾

*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日間併用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。各薬剤について、単剤投与時と3剤併用時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、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



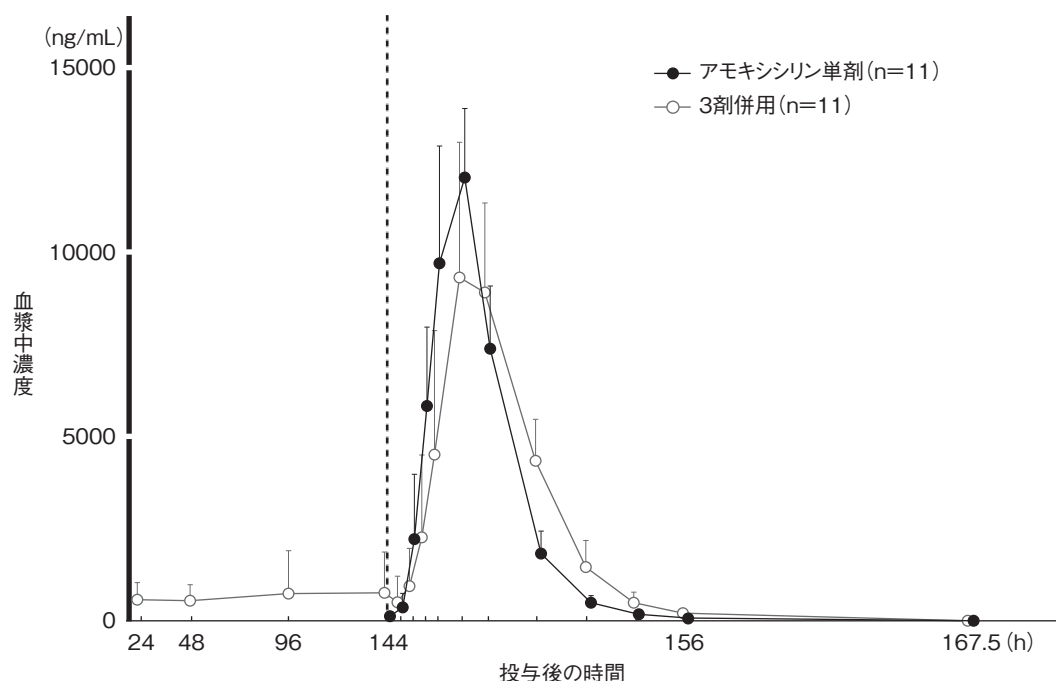
平均値±標準偏差

■ 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 (n=11)		調整済み幾何平均値 (n=11)			
	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)	比 (T/R)	比の両側90% 信頼区間
T _{max} (h) ^{a)}	3.00 (1.0, 4.0)	3.00 (1.0, 6.0)	—	—	—	—
C _{max} (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 ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	250.1 ± 82.954	252.7 ± 85.078	229.046	236.446	0.969	0.892, 1.052

—：該当せず、a) 中央値(最小値, 最大値)

■ 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剤併用投与時のアモキシシリン未変化体の血漿中濃度推移



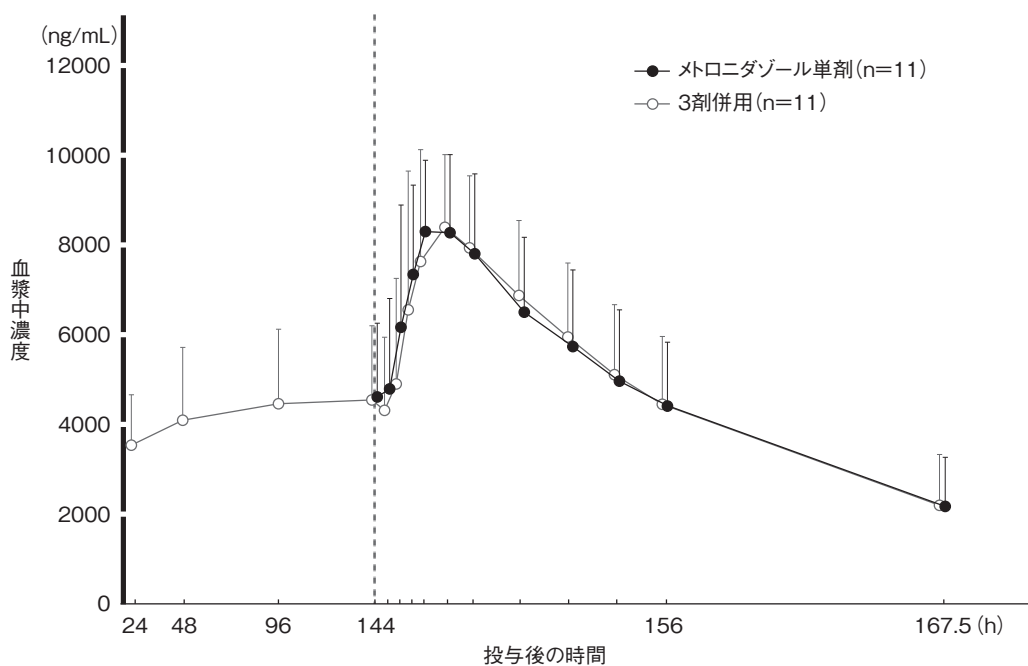
平均値±標準偏差

■ 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剤併用投与時のアモキシシリン未変化体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 (n=11)		調整済み幾何平均値 (n=11)			
	3剤併用	アモキシシリン 750mg単剤	3剤併用 (T)	アモキシシリン 750mg単剤 (R)	比 (T/R)	比の両側90% 信頼区間
T _{max} (h) ^{a)}	3.00 (3.0, 6.0)	3.00 (2.0, 3.0)	—	—	—	—
C _{max} (ng/mL)	10,420 ± 2,415.2	12,270 ± 1,901.9	10,153.319	12,278.156	0.827	0.701, 0.976
T _{1/2} (h)	1.335 ± 0.24627	1.281 ± 0.17501	—	—	—	—
AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	40,840 ± 6,844.9	39,720 ± 4,812.4	39,940.628	39,509.251	1.011	0.910, 1.123

—：該当せず、a) 中央値(最小値, 最大値)

■ 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剤併用投与時のメトロニダゾール未変化体の血漿中濃度推移



■ 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剤併用投与時のメトロニダゾール未変化体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 (n=11)		調整済み幾何平均値 (n=11)			
	3剤併用	メトロニダゾール 250mg単剤	3剤併用 (T)	メトロニダゾール 250mg単剤 (R)	比 (T/R)	比の両側90% 信頼区間
T _{max} (h) ^{a)}	3.00 (1.0, 6.0)	2.00 (1.0, 4.0)	—	—	—	—
C _{max} (ng/mL)	8,874 ± 1,806.0	8,987 ± 1,809.4	8,573.554	8,700.637	0.985	0.946, 1.027
T _{1/2} (h)	10.76 ± 2.8008	11.03 ± 2.9385	—	—	—	—
AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	75,520 ± 19,580	75,530 ± 18,822	71,850.725	72,040.809	0.997	0.973, 1.022

—：該当せず、a) 中央値(最小値, 最大値)

(2) 腎障害患者におけるボノプラザンの血中濃度(外国人データ)¹²⁾

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-inf}及びC_{max}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-inf}ではそれぞれ1.675、1.296、2.388及び1.260、C_{max}ではそれぞれ1.326、1.218、1.802及び1.212であり、最大でそれぞれ約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-inf}及びC_{max}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-inf}では1.175～2.593、C_{max}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)			
C _{max} (ng/mL)	12.5	—	—
T _{max} (h)	1.5	—	—
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	122	—	—
軽度腎機能障害患者 (n=8)			
C _{max} (ng/mL)	16.6	1.326	0.955, 1.841
T _{max} (h)	1.5	p=0.369	—
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	204	1.675	1.146, 2.448
中等度腎機能障害患者 (n=8)			
C _{max} (ng/mL)	15.3	1.218	0.877, 1.692
T _{max} (h)	2.0	p=0.736	—
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	158	1.296	0.887, 1.894
高度腎機能障害患者 (n=8)			
C _{max} (ng/mL)	22.6	1.802	1.298, 2.503
T _{max} (h)	1.3	p=0.847	—
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	291	2.388	1.634, 3.490
ESRD患者 (n=8)			
C _{max} (ng/mL)	15.2	1.212	0.873, 1.682
T _{max} (h)	1.8	p=1.000	—
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	153	1.260	0.862, 1.841

—：該当せず

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

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

[腎機能障害の程度]

腎機能正常者 : eGFR 90mL/min/1.73m² 以上
 軽度腎機能障害患者 : eGFR 60～89mL/min/1.73m²
 中等度腎機能障害患者 : eGFR 30～59mL/min/1.73m²
 高度腎機能障害患者 : eGFR 15～29mL/min/1.73m²
 ESRD患者 : eGFR 15mL/min/1.73m² 未満

(タケキャブ承認時資料：2014年12月)

(3) 肝障害患者におけるボノプラザンの血中濃度 (外国人データ)¹³⁾

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-inf}及びC_{max}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、AUC_{0-inf}がそれぞれ1.204、2.384及び2.605であり、C_{max}がそれぞれ1.237、1.747及び1.758であった。

■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)			
C _{max} (ng/mL)	17.040	—	—
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	167.513	—	—
軽度肝機能障害患者 (n=8)			
C _{max} (ng/mL)	21.079	1.237	0.912, 1.678
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	201.667	1.204	0.868, 1.669
中等度肝機能障害患者 (n=8)			
C _{max} (ng/mL)	29.772	1.747	1.288, 2.371
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	399.285	2.384	1.719, 3.305
高度肝機能障害患者 (n=6)			
C _{max} (ng/mL)	29.964	1.758	1.259, 2.456
AUC _{0-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。

1-4 中毒域

該当資料なし

1-5 食事・併用薬の影響

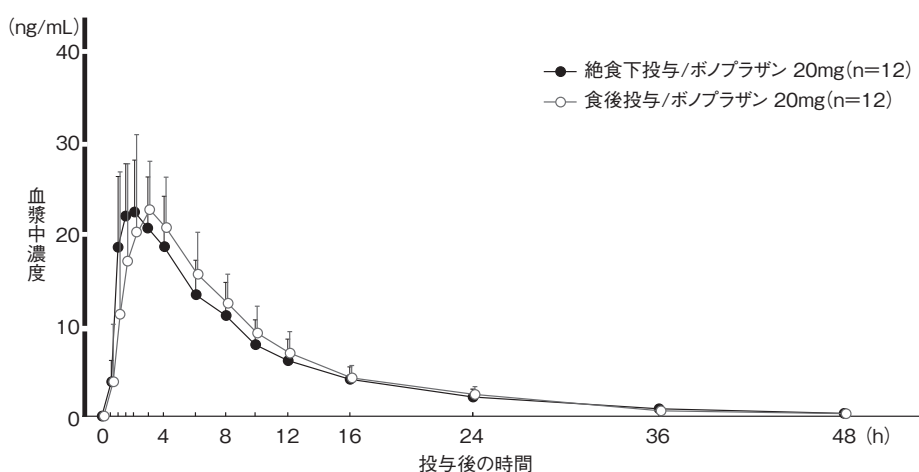
(1) 食事の影響¹⁴⁾

ボノプラザン

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は以下のとおりであった。

ボノプラザンのT_{max}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AUC₀₋₄₈及びC_{max}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



■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
T _{max} (h) ^{a)}	1.50 (1.0, 3.0)	3.00 (1.0, 4.0)
C _{max} (ng/mL)	24.27 ± 6.5621	26.81 ± 9.6005
T _{1/2} (h)	7.700 ± 1.0184	7.738 ± 1.2003
AUC ₀₋₄₈ (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)

(タケキャブ承認時資料：2014年12月)

(2) 薬物間相互作用

アモキシシリン水和物

該当資料なし

メトロニダゾール

「Ⅷ-7 相互作用」の項参照

1-6 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

ボノプラザン

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。

(タケキャブ承認時資料：2014年12月)

アモキシシリン水和物

該当資料なし

クラリスロマイシン

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

2-1 解析方法

ボノプラザンフマル酸塩

モデルによらない解析

アモキシシリン水和物

該当資料なし

メトロニダゾール

該当資料なし

2-2 吸収速度定数

ボノプラザンフマル酸塩

該当資料なし

アモキシシリン水和物

健康成人(6例)にアモキシシリン水和物1,000mg(力価)を単回経口投与したとき、吸収速度定数は $0.83 \pm 0.71 \text{h}^{-1}$ であった。

(アモリン承認時資料：2000年9月)

メトロニダゾール

該当資料なし

2-3 バイオアベイラビリティ

ボノプラザンフマル酸塩

(参考) [ラット、イヌ]

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

(タケキャブ承認時資料：2014年12月)

アモキシシリン水和物

[外国人データ]

健康成人(24例)にアモキシシリン水和物250～1,000mg(力価)をクロスオーバー法により、静脈内又は経口投与したときのAUCからみたバイオアベイラビリティは $93.1 \pm 10.2\%$ であった¹⁵⁾。

メトロニダゾール

該当資料なし

2-4 消失速度定数

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

*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日間併用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(モデルによらない解析)。

各薬剤について、単剤投与時と3剤併用時の消失速度定数は以下に示したとおりであった。

消失速度定数 (hr ⁻¹)	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	0.10 ± 0.01	0.53 ± 0.08	0.68 ± 0.02
単剤	0.10 ± 0.01	0.55 ± 0.06	0.07 ± 0.02

算術平均値±標準偏差、n=11

(タケキャブ承認時資料：2014年12月)

2-5 クリアランス

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

*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日間併用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(モデルによらない解析)。

各薬剤について、単剤投与時と3剤併用時の見かけの全身クリアランスは以下に示したとおりであった。

クリアランス (L/hr)	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	93.26 ± 49.07	18.99 ± 4.20	3.54 ± 1.00
単剤	89.34 ± 35.36	19.13 ± 2.33	3.52 ± 0.97

算術平均値±標準偏差、n=11

(タケキャブ承認時資料：2014年12月)

2-6 分布容積

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

*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日間併用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(モデルによらない解析)。

各薬剤について、単剤投与時と3剤併用時の見かけの分布容積は以下に示したとおりであった。

分布容積 (L)	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	963.8 ± 484.82	36.37 ± 9.23	51.71 ± 5.02
単剤	872.1 ± 273.74	35.31 ± 6.13	52.95 ± 6.16

算術平均値±標準偏差、n=11

(タケキャブ承認時資料：2014年12月)

2-7 血漿蛋白結合率

ボノプラザンフマル酸塩

(参考) [*in vitro*]

[¹⁴C] ボノプラザンフマル酸塩(ボノプラザンとして100、1,000及び10,000ng/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¹⁶⁾。

■ラット、イヌ、ヒトにおける血漿蛋白結合率

蛋白種	血漿中濃度 ^{a)} (ng/mL)	結合率 (%)		
		100	1,000	10,000
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 of 平均

a) ポ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

(タケキャブ承認時資料：2014年12月)

アモキシシリン水和物

(参考) [*in vitro*]

ヒト血清蛋白との結合率は17%であった¹⁷⁾。

メトロニダゾール

[外国人データ]

平衡透析法にて測定された血清蛋白結合率は1 μ g/mLの濃度では8.1%、10 μ g/mLの濃度では11.2%であった¹⁸⁾。

3. 吸収

ボノプラザン

[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¹⁹⁾。

(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。

(タケキャブ承認時資料：2014年12月)

アモキシシリン水和物

(参考) [ラット]

小腸全体で吸収されるが、小腸中部、下部の吸収量は上部より大きかった²⁰⁾。

メトロニダゾール

(参考) [ラット]

経口投与により消化管より吸収される。

ラットに経口投与後、胃・十二指腸から吸収された薬剤は、血中から肝に移行し、抱合体として胆汁中に排泄され、腸管に戻り、脱抱合されて再吸収される。再吸収は小腸で最大に行われる²¹⁾。

4. 分布

4-1 血液-脳関門通過性

ボノプラザンフマル酸塩

「IV-4-5 その他の組織への移行性」の項参照

アモキシシリン水和物

該当資料なし

メトロニダゾール

[外国人データ]

通過する²²⁾。

脳、脊髄に器質的疾患のある患者(脳腫瘍の患者を除く)には禁忌である。

4-2 血液-胎盤関門通過性

ボノプラザンフマル酸塩

(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15分～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)					
		15分	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)

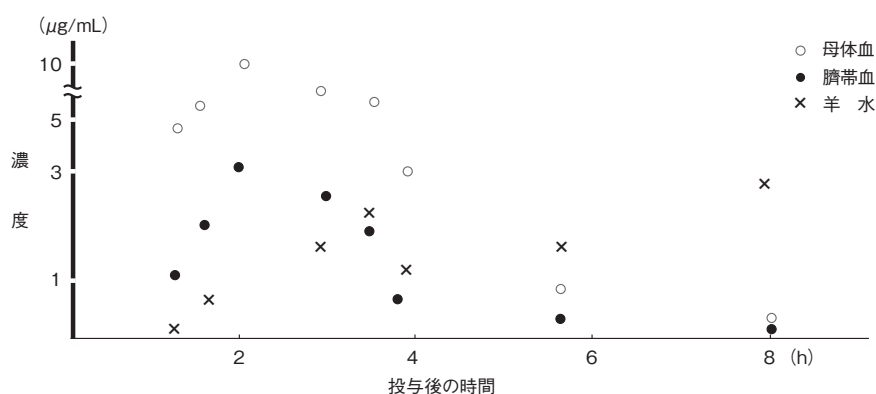
—：測定せず、()内は総放射能に対する%、a) ng/gボノプラザン換算値

(タケキャブ承認時資料：2014年12月)

アモキシシリン水和物

分娩時の婦人8例にアモキシシリン水和物500mg(力価)を経口投与したとき、母体血、臍帯血及び羊水中濃度は下記のとおりであった²³⁾。

■臍帯血及び羊水中での濃度の推移



メトロニダゾール

[外国人データ]

分娩開始初期からメトロニダゾール内服錠200mgを3時間ごとに投与して、母子各24例の血中濃度を測定した。新生児の血中濃度の平均値は $0.9 \mu\text{g/mL}$ であり、胎盤関門を通過して胎児に移行することが認められた²⁴⁾。

注意：本剤の用法・用量は「V-2 用法及び用量」の項参照

4-3 乳汁への移行性

ボノプラザンフマル酸塩

(参考) [ラット]

授乳ラットに ^{14}C ボノプラザンフマル酸塩(ボノプラザンとして 2mg/kg)を経口投与したとき、投与後15分～24時間までの母体血漿及び乳汁中総放射能に対するボノプラザンの割合はそれぞれ $0.0 \sim 7.7\%$ 及び $0.0 \sim 22.7\%$ であった。ボノプラザンフマル酸塩及びその由来成分の一部が乳汁へ移行し、一部はボノプラザンとしても乳汁に移行することが示された。

■単回経口投与時の乳汁移行

試料	化合物	放射能濃度(ng/mL 、ボノプラザン換算値)				
		15分	1時間	4時間	8時間	24時間
血漿	総放射能	104 (100.0)	208 (100.0)	162 (100.0)	99 (100.0)	17 (100.0)
	ボノプラザン	8 (7.7)	14 (6.7)	4 (2.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
	その他	96 (92.3)	194 (93.3)	158 (97.5)	98 (99.0)	17 (100.0)
乳汁	総放射能	97 (100.0)	111 (100.0)	131 (100.0)	125 (100.0)	36 (100.0)
	ボノプラザン	22 (22.7)	18 (16.2)	3 (2.3)	2 (1.6)	0 (0.0)
	その他	75 (77.3)	93 (83.8)	128 (97.7)	123 (98.4)	36 (100.0)

()内は総放射能に対する%

(タケキャブ承認時資料：2014年12月)

アモキシシリン水和物

[外国人データ]

出産3日後の婦人6例にアモキシシリン水和物 $1,000\text{mg}$ (力価)を経口投与したとき、乳汁中濃度は4～5時間後に $0.68 \sim 1.30 \mu\text{g/mL}$ とピークに達し、平均値は $0.90 \pm 0.23 \mu\text{g/mL}$ (標準偏差)であった²⁵⁾。

メトロニダゾール

[外国人データ]

平均年齢22.5歳の母親及び生後5日の新生児10例を選び、母親にメトロニダゾール内服錠200mgを経口投与し、4時間ごとに授乳して母乳中及び新生児の血中への移行を測定した。母乳中の平均濃度は4時間 $3.4 \mu\text{g/mL}$ 、8時間 $2.2 \mu\text{g/mL}$ 、12時間 $1.8 \mu\text{g/mL}$ で、母親の血中と同程度に移行したが、新生児の血中濃度は痕跡～ $0.4 \mu\text{g/mL}$ と極めて微量であった²⁶⁾。

(測定法：polarography)

注意：本剤の用法・用量は「V-2 用法及び用量」の項参照

4-4 髄液への移行性

ボノプラザンフマル酸塩

該当資料なし

アモキシシリン水和物

[外国人データ]

髄膜に炎症のある結核性髄膜炎患者9例にアモキシシリン水和物1,000mg(力価)を経口投与したとき、2時間後の髄液中濃度は $0.1 \sim 1.5 \mu\text{g/mL}$ であった²⁷⁾。

メトロニダゾール

該当資料なし

4-5 その他の組織への移行性

ボノプラザンフマル酸塩

(参考) [ラット]

(1) 臓器・組織内濃度

ラットに $[^{14}\text{C}]$ 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	1,045 ± 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	1,067 ± 427	13 ± 2	<LOQ	<LOQ
眼球	47 ± 16	93 ± 28	55 ± 11	4 ± 1	2 ± 0	1 ± 0
ハート腺	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	1,204 ± 650	1,846 ± 592	1,379 ± 292	149 ± 24	82 ± 23	35 ± 6
肝臓	14,754 ± 4,112	9,646 ± 1,109	6,021 ± 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	2,884 ± 1,150	5,718 ± 933	3,854 ± 1,450	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	3,074 ± 991	1,759 ± 295	1,402 ± 343	103 ± 26	26 ± 23	3 ± 1
腸壁	4,174 ± 1,641	2,689 ± 787	2,666 ± 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	$1 \pm 1 \text{ ng/mL}$
胃壁	$1,352 \pm 423 \text{ ng/g}$

平均値±標準偏差(n=3)

(タケキャブ承認時資料：2014年12月)

アモキシシリン水和物

(1) 喀痰への移行性

[外国人データ]

肺炎又は慢性気管支炎の急性増悪期の患者22例にアモキシシリン水和物500mg(力価)を1日4回経口投与したとき、喀痰中濃度は、投与後2～3時間で平均 $0.52 \mu\text{g/mL}$ 、6時間で平均 $0.53 \mu\text{g/mL}$ であり、唾液中濃度は投与2時間後で平均 $0.32 \mu\text{g/mL}$ であった²⁸⁾。

(2) 肺組織への移行

[外国人データ]

肺切除術を受けた患者19例を対象に、アモキシシリン水和物1,000mg(力価)を3～4日間筋肉内に投与したとき、投与開始後60～110分の正常な肺組織濃度は $5.6 \pm 0.8 \mu\text{g/g}$ 、腫瘍がある肺組織濃度は $3.9 \pm 1.8 \mu\text{g/g}$ であり、120～160分ではそれぞれ $4.4 \pm 0.5 \mu\text{g/g}$ 、 $1.5 \pm 0.3 \mu\text{g/g}$ であった²⁹⁾。

メトロニダゾール

(参考) [マウス(albino系)]

^{14}C —標識メトロニダゾールを静注及び経口投与し、その体内分布をみた²²⁾。

1) Autoradiogram

静脈内投与20分後、肝臓、胃、膀胱、腎臓に血中よりも高放射活性がみられた。時間の経過とともに組織の全放射活性の減少が起こり、24時間では肝臓、唾液腺、消化器、腎臓において血中よりも高濃度にみられたが、72時間後には肝臓のみにみられた。脳のある部分では、血中よりも高い放射活性を示した。

経口投与では、胃、腸管により高い活性がみられたほかは静脈内投与の場合と有意な差がなかった。

2) Radioassay

臓器を摘出して放射活性を測定した。

肝臓、唾液腺、消化管、腎臓における活性が血液中よりも高く、少なくとも注射後24時間の間は組織に留まっていることを示す。

(参考) [ラット]

胃ゾンテにより50mg/kg 1回強制投与しbioassayにより測定した。投与後3時間値は腎臓>肝臓>血清>唾液腺>脳の順であり、6～12時間値もこの傾向を認めた。しかし、12時間後にはいずれの臓器にも低値であった³⁰⁾。

5. 代謝

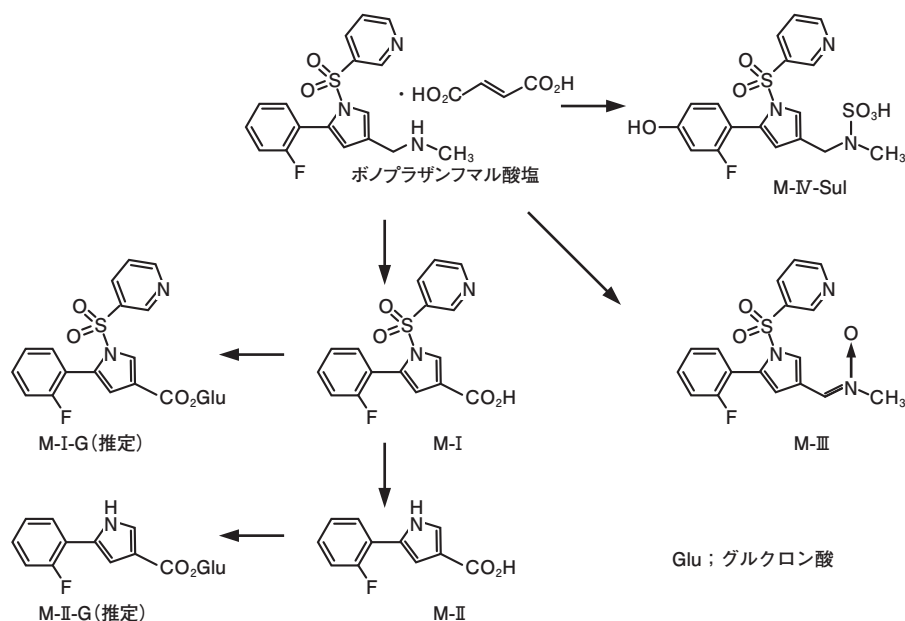
5-1 代謝部位及び代謝経路

ボノプラザンフマル酸塩

(参考) [ラット、イヌ、*in vitro*]

ボノプラザンフマル酸塩は酸化的脱アミノ化によりM-Iに、M-Iは更にスルホンアミドの開裂によってM-IIに代謝され、側鎖アミンがニトロ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

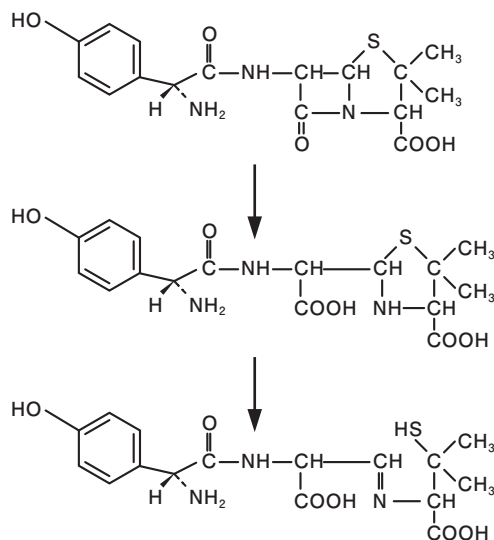


(タケキャブ承認時資料：2014年12月)

アモキシシリン水和物

アモキシシリンはpenicilloic acidに代謝され、さらにpenamaldic acidに代謝される³¹⁾。

■アモキシシリンのヒトでの代謝経路



メトロニダゾール

◇代謝部位

肝臓³²⁾

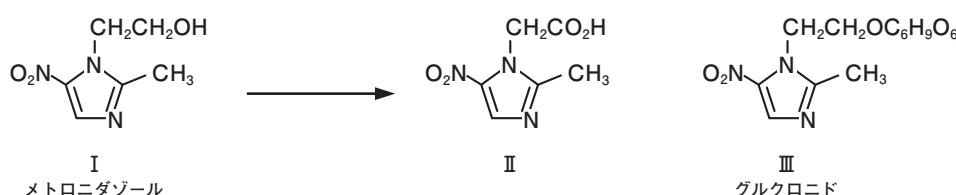
◇代謝経路

[外国人データ]

尿中に排泄されたニトロ基を含む代謝物中、未変化のメトロニダゾール及びそのグルクロン酸抱合体が30～40%を占め、1-(2-ヒドロキシエチル)-2-ヒドロキシメチル-5-ニトロイミダゾール(ヒドロキシメトロニダゾール)及びそのグルクロン酸抱合体が主代謝物で40～50%を占めた³²⁾。

また、ヒトとイヌを用いたメトロニダゾールの代謝に関する研究では、以下に示すような、同一の代謝パターンを示した³³⁾。

■メトロニダゾールの代謝経路



5-2 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

ボノプラザンフマル酸塩

(参考) [in vitro]

- (1) ボノプラザンフマル酸塩は主としてCYP3A4で代謝され、一部CYP2B6、CYP2C19及びCYP2D6で代謝される。また、硫酸転移酵素SULT2A1でも代謝される³⁴⁾³⁵⁾。
- (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³⁶⁾。
- (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³⁷⁾。

(タケキャブ承認時資料：2014年12月)

アモキシシリン水和物

該当資料なし

メトロニダゾール

(参考) [in vitro]

主代謝物であるヒドロキシメトロニダゾールへの代謝にはCYP2A6が関与している³⁸⁾。

5-3 初回通過効果の有無及びその割合

ボノプラザンフマル酸塩

(参考) [ラット、イヌ]

[¹⁴C] 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。

(タケキャブ承認時資料：2014年12月)

アモキシシリン水和物

(参考) [ラット]

初回通過効果を受けない²⁰⁾。

メトロニダゾール

該当資料なし

5-4 代謝物の活性の有無及び比率

ボノプラザンフマル酸塩

(参考) [*in vitro*]

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

(タケキャブ承認時資料：2014年12月)

アモキシシリン水和物

尿中に活性のある代謝物は認められない。

(第十六改正日本薬局方解説書 2011, C-289 廣川書店)

メトロニダゾール

該当資料なし

5-5 活性代謝物の速度論的パラメータ

ボノプラザン

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
T _{max} (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)
C _{max} (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 ₀₋₄₈ (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)

(タケキャブ承認時資料：2014年12月)

アモキシシリン水和物

該当しない

メトロニダゾール

該当資料なし

6. 排泄

6-1 排泄部位及び経路

ボノプラザン

[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¹⁹⁾。

(タケキャブ承認時資料：2014年12月)

アモキシシリン水和物

主に尿中に排泄されるが、一部胆汁中にも排泄される。

(第十六改正日本薬局方解説書 2011, C-289 廣川書店)

メトロニダゾール

主に腎臓

6-2 排泄率

ボノプラザン

[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¹⁹⁾。

■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)

(タケキャブ承認時資料：2014年12月)

アモキシシリン水和物

健康成人6例にアモキシシリン水和物250mg(力価)を経口投与したとき、投与後6時間までの累積尿中排泄率は53.7%であった。

■累積尿中排泄率

投与後の時間(h)	累積尿中排泄率(%)
0～2	24.8
0～4	47.5
0～6	53.7

(社内資料)

メトロニダゾール

1) 単回投与

健康婦人3例にメトロニダゾール内服錠250mgを単回経口投与したとき、48時間までの尿中排泄率は、生物学的測定法では9.2%、化学的定量法では30.6%であった³⁹⁾。

2) 反復投与

健康婦人7例にメトロニダゾール内服錠250mgを空腹時内服させ、以後12時間ごとに7日間投与した。化学的定量法により、尿中濃度を投与期間中及び投与終了後2日間、計9日間にわたり連続測定した。その結果、尿中にはよく移行するが、その排泄は遷延型であった。

第1日(0～6時間) 30.2mg

第1日(6～12時間) 27.9mg

第6日(0～12時間) 126.7mg

第7日(12～24時間) 128.5mg

すなわち、0～6時間値と6～12時間値が等しく、尿中排泄と血中濃度との推移は平行しないといえる。第5日までは血中濃度上昇に応じ尿中排泄量も増加し、第6、7日には一定となった⁴⁰⁾。

6-3 排泄速度

「Ⅶ-6-2 排泄率」の項参照

7. 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

(参考)

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IC₅₀値は50.3 μmol/Lと算出された。また、ボノプラザンフマル酸塩はOAT3及びOCT2に対して弱い阻害作用を示したが、IC₅₀値は30 μmol/L以上であった。

(タケキャブ承認時資料：2014年12月)

アモキシシリン水和物

該当資料なし

メトロニダゾール

該当資料なし

8. 透析等による除去率

ボノプラザン

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¹²⁾。

(タケキャブ承認時資料：2014年12月)

アモキシシリン水和物

腹膜透析 [外国人データ]

腹膜透析患者19例にアモキシシリン水和物750mg (力価) を単回投与したとき、12例の透析液中濃度は、投与2～8時間後で0.63～12.7 $\mu\text{g/mL}$ のピーク値を示した⁴²⁾。

血液透析

血液透析中の患者7例にアモキシシリン水和物250mg (力価) を血液透析前に単回経口投与し、Mera-Pack型ダイアライザーを用いて6時間血液透析を同一患者に1～5回実施したとき、血液透析による除去率は57.4～94.3%であった⁴¹⁾。

メトロニダゾール

血液透析 [外国人データ]

メトロニダゾールの注射剤において、メトロニダゾール500mgの単回点滴静注直後の血液透析により、投与量の約45%が除去されたとの報告がある⁴³⁾。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

2-1 禁忌内容とその理由

- (1) タケキャブ、アモリン及びフラジールの成分に対する過敏症の既往歴のある患者
- (2) アタザナビル硫酸塩、リルピビルリン塩酸塩を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- (3) 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。]
- (4) 高度の腎障害のある患者[アモキシシリン水和物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。]
- (5) 脳、脊髄に器質的疾患のある患者(脳膿瘍の患者を除く)[メトロニダゾールで中枢神経系症状があらわれることがある。]
- (6) 妊娠3ヵ月以内の婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

2-2 原則禁忌内容とその理由

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

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」参照

5. 慎重投与内容とその理由

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。]

フラジール

- (1) 血液疾患のある患者〔白血球減少、好中球減少があらわれることがある。〕
- (2) 脳膿瘍の患者〔中枢神経系症状があらわれることがある。〕
- (3) 肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。〕
- (4) コケイン症候群の患者〔コケイン症候群の患者で重度の肝毒性又は急性肝不全が発現し死亡に至ることがある。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。

フラジール

- (1) 白血球減少、好中球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど、患者の状態を十分に観察すること。
- (2) 中枢神経障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、ふらつき、歩行障害、意識障害、構語障害、四肢のしびれ等の初期症状の発現に注意すること。また、これらの初期症状があらわれ、メトロニダゾールによる脳症が疑われた場合には、メトロニダゾールの投与を中止すること。
- (3) 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を実施するなど、患者の状態を十分に観察すること。

7. 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。

7-1 併用禁忌とその理由

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。
リルピビリン塩酸塩 (エジュラント)	リルピビリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。	ボノプラザンの胃酸分泌抑制作用によりリルピビリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピビリンの血中濃度が低下する可能性がある。

7-2 併用注意とその理由

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)
ジゴキシン、 メチルジゴキシン	左記薬剤の作用を増強する可能性がある。	ボノプラザンの胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある。
イトラコナゾール、 チロシキナーゼ阻 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。
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。

フラジール

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール	腹部の痙攣、嘔吐、潮紅があらわれることがあるので、投与期間中は飲酒を避けること。	メトロニダゾールはアルコールの代謝過程においてアルデヒド脱水素酵素を阻害し、血中アセトアルデヒド濃度を上昇させる。
リトナビル含有製剤 (内用液)	ジスルフィラムーアルコール反応を起こすおそれがある。	リトナビル含有製剤(内用液)はエタノールを含有するのでメトロニダゾールにより血中アセトアルデヒド濃度を上昇させる。
ジスルフィラム	精神症状(錯乱等)が出現することがある。	機序は不明
ワルファリン	ワルファリンの抗凝血作用を増強し、出血等があらわれることがある。	メトロニダゾールはワルファリンの代謝を阻害し、その血中濃度を上昇させる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リチウム	リチウムの血中濃度が上昇し、リチウム中毒があらわれることがある。	機序は不明
ブスルファン	ブスルファンの作用が増強されることがある。	メトロニダゾールはブスルファンの血中濃度を上昇させることがある。
5-フルオロウラシル	5-フルオロウラシルの作用が増強される可能性がある。	メトロニダゾールは5-フルオロウラシルの血中濃度を上昇させることがある。
シクロスポリン	シクロスポリンの作用が増強される可能性がある。	メトロニダゾールはシクロスポリンの血中濃度を上昇させることがある。
フェノバルビタール	メトロニダゾールの作用が減弱する可能性がある。	フェノバルビタールはメトロニダゾールの代謝酵素を誘導し、その血中濃度を低下させることがある。

8. 副作用

8-1 副作用の概要

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50例中8例(16.0%)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。

	0.1～5%未満
1) 消化器	下痢、腹部不快感、腹部膨満感
2) 肝臓 ^{注2)}	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇

注2) 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、アモリン及びフラジールでは、他にもそれぞれに次の副作用が認められている。

8-2 重大な副作用と初期症状

タケキャブ

- 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。

アモリン

- 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、便意、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。
- 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。

フラジール

- 1) **末梢神経障害** (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、四肢のしびれ、異常感等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) 脳症、痙攣、意識障害、構語障害、錯乱、幻覚、小脳失調等の**中枢神経障害** (頻度不明) があらわれることがあるので、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。 (「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照)
- 3) 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。
- 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) (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。
- 5) **急性膵炎** (頻度不明) があらわれることがあるので、腹痛、背部痛、悪心・嘔吐、血清アミラーゼ値の上昇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。
- 6) **白血球減少、好中球減少** (頻度不明) があらわれることがあるので、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。 (「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照)
- 7) **出血性大腸炎** (頻度不明) があらわれることがあるので、腹痛、血便、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) **肝機能障害** (頻度不明) があらわれることがあるので、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。コケイン症候群の患者で重度の肝毒性又は急性肝不全が発現し死亡に至ったとの報告がある。 (「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照)

8 - 3 その他の副作用

タケキャブ

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3)}	発疹
3) 肝 臓 ^{注2)}	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) 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。

注3) このような場合には投与を中止すること。

アモリン

	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		瘙癢
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。

フラジール

- 1) トリコモナス症(腔トリコモナスによる感染症)、嫌気性菌感染症、感染性腸炎、細菌性膣症、アメーバ赤痢、ランブル鞭毛虫感染症

	5%以上又は頻度不明
1) 過敏症 ^{注6)}	発疹
2) 消化器	舌苔、食欲不振、悪心、胃不快感、下痢、腹痛、味覚異常
3) 肝 臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、総ビリルビン上昇、AL-P 上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇
4) 生殖器	<i>Candida albicans</i> の出現
5) その他	暗赤色尿、発熱

注6) 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

- 2) ヘリコバクター・ピロリ感染症

	頻度不明
1) 過敏症 ^{注7)}	発疹、掻痒感
2) 血 液 ^{注8)}	好塩基球増多
3) 消化器	下痢、胸やけ、悪心、上腹部痛、味覚異常、口腔アフタ、舌炎、鼓腸、黒色便
4) 精神神経系	うつ病、頭痛、浮動性めまい、不安定感
5) その他	眼精疲労、疲労、しびれ感

注7) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注8) 投与中は定期的に血液学的検査を行うことが望ましい。また、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。

8－4 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時までの臨床試験における、副作用の発現状況は以下のとおりである。

■副作用発現状況

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)
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)

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。

(タケキャブ承認時集計：2014年12月)

8－5 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

8－6 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】

(1) タケキャブ、アモリン及びフラジールの成分に対する過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌】

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

慎重投与

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

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。

重大な副作用

アモリン

- 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、便意、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。

その他の副作用

タケキャブ 過敏症：発疹

アモリン 過敏症：発熱、発疹、蕁麻疹、瘙痒

フラジール 過敏症：発疹

9．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い。
- (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)

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 胎児に対する安全性は確立していないので、特に妊娠3ヵ月以内は経口投与をしないこと。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) メトロニダゾールでは、妊婦への経口投与により胎盤関門を通過して胎児へ移行することが報告されている。胎児に対する安全性は確立していないので、特に妊娠3ヵ月以内は経口投与をしないこと。〔【薬物動態】の項参照〕
- 2) ボノプラザンでは、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。

(2) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること。

- 1) メトロニダゾールでは、授乳婦への経口投与により母乳中へ移行することが報告されている。〔【薬物動態】の項参照〕
- 2) ボノプラザンでは、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。

11. 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)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

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。〕

15. 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及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、 ^{13}C -尿素呼気試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、 ^{13}C -尿素呼気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、20 mg/日でのヒト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。
- 2) タケキャブ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。
- 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

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尿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。

フラジール

- 1) マウスに長期経口投与した場合、肺腫瘍が⁴⁴⁾⁴⁵⁾、またラットでは乳房腫瘍の発生が報告されているが⁴⁶⁾、ハムスターの生涯投与試験では腫瘍はみられていないとの報告がある⁴⁵⁾。
- 2) メトロニダゾールの注射剤において、メトロニダゾール500mgの単回点滴静注直後の血液透析により、投与量の約45%が除去されたとの報告がある⁴³⁾。

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

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の3剤併用投与については、非臨床試験を実施していない。

1. 薬理試験

1-1 薬効薬理試験(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)

1-2 副次的薬理試験

ボノプラザンフマル酸塩

ボノプラザンフマル酸塩は、10 μ mol/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M₁、M₂及びM₃受容体、セロトニン5-HT₂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M₁及びM₃受容体、セロトニン5-HT₂受容体に対するIC₅₀値を求めたところ、それぞれ2.27、1.49、0.80及び1.43 μ mol/Lであった

(タケキャブ承認時資料：2014年12月)

アモキシシリン水和物

該当資料なし

メトロニダゾール

該当資料なし

1-3 安全性薬理試験

ボノプラザンフマル酸塩

(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。

(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50 μ g/mL)のhERG電流阻害を検討したところ、0.5 μ g/mL以上の濃度で有意にhERG電流を阻害した(IC₅₀値は4.8 μ g/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、いずれも明らかな作用を示さなかった。

(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。

(タケキャブ承認時資料：2014年12月)

メトロニダゾール (一般薬理)

イヌをペントバルビタールナトリウムの麻酔下におき、メトロニダゾールを5、10、20mg/kg 静注して影響を観察した⁴⁷⁾。

- (1) 動脈血圧に対して影響はなかった。
- (2) ECG (心電図) にも変化はなかった。
- (3) 呼吸は20mg/kgの大量で初めて呼吸振幅の減少と呼吸数の軽度促進がみられた。
- (4) 交感神経系及び副交感神経においても機能の亢進あるいは減退はほとんど認められなかった。

1 - 4 その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

2 - 1 単回投与毒性試験

ボノプラザンフマル酸塩

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, 2,000	雄：600～2,000 雌：200～600	2,000mg/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

(タケキャブ承認時資料：2014年12月)

アモキシシリン水和物⁴⁸⁾

(LD₅₀、mg/kg)

動物種 投与経路	マウス		ラット	
	♂	♀	♂	♀
経口	> 25,000	> 25,000	> 15,000	> 15,000

メトロニダゾール (急性毒性)⁴⁹⁾

(LD₅₀、mg/kg)

動物種 投与経路	マウス
経口	4,300

2 - 2 反復投与毒性試験

ボノプラザンフマル酸塩

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	<p>≥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</p> <p>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</p>
ラット	4 週間＋ 4 週間回復	10, 30, 100	雄：30 雌：> 100	<p>≥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</p> <p>≥30mg/kg：壁細胞萎縮、ガストリンの高値</p> <p>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</p> <p>回復性あり</p>
	4 週間	1, 3	無影響量 1	<p>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</p>
	13 週間	1, 10, 100, 300	10	<p>≥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</p> <p>≥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</p> <p>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</p>
	26 週間＋ 13 週間回復	1, 5, 10, 30	雄：5 雌：10	<p>≥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</p> <p>≥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)</p> <p>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</p> <p>休薬群(30mg/kg)：胃粘膜線維化、その他は回復性あり</p>

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
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

(タケキャブ承認時資料：2014年12月)

アモキシシリン水和物

ラットにアモキシシリン水和物400、900、1,900、4,000mg/kgを6ヵ月間経口投与した試験では、軟便、飲水量・尿量の増加傾向及び盲腸の肥大を認めた以外、特記すべき異常は認められていない⁵⁰⁾。

メトロニダゾール

(1) 亜急性毒性

1) ラット (albino系)

メトロニダゾール25、50mg/kg/日を1ヵ月間経口投与した。体重曲線、一般状態、血液所見、肝・腎機能、組織学的所見はいずれも対照群に比較し変化は認められなかった⁴⁹⁾。

2) イヌ

メトロニダゾール25、50、100mg/kg/日を1ヵ月間経口投与した。体重曲線、血液、病理組織学的所見はいずれも異常は認められなかった⁴⁹⁾。

(2) 慢性毒性

1) ラット

雌雄ラットにメトロニダゾール75、150、300mg/kg/日を18週間経口投与したところ、体重増加は300mg/kg/日投与群に抑制がみられたが、血液所見は正常であり、組織所見では300mg/kg/日投与群の雄に精子形成減少があったほかはすべて正常であった⁵¹⁾。

2) イヌ

メトロニダゾール75、110、150、255mg/kg/日を4ヵ月間経口投与した。4ヵ月間の生存例はそれぞれ4/4、1/4、0/4、0/5であり、110mg/kg/日以上投与群の死亡例は中枢神経系症状、すなわち振戦、脱力、筋肉痙攣と著しい運動失調を示した。その他血清電解質、肝・腎機能、臓器重量、組織学的所見には異常はなかった⁵¹⁾。

3) サル (アカゲザル)

雌雄 (各3匹) にメトロニダゾール 75、150mg/kg/日を1週6日間で52週間経口投与した。150mg/kg/日投与群で2匹死亡し、死亡に先立ち衰弱、うつ状態、食欲欠乏、体重減少を来した。また、150mg/kg/日投与群でALT (GPT) 上昇、肝細胞変化が認められた⁵²⁾。

2 - 3 生殖発生毒性試験

ボノプラザンフマル酸塩

	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

(タケキャブ承認時資料：2014年12月)

アモキシシリン水和物

マウス及びラットの器官形成期にアモキシシリン水和物 400、1,300、4,000mg/kg/日を経口投与した試験では、母体、胎児、新生児にいずれも薬物投与によると思われる異常は認められなかった⁵³⁾。

メトロニダゾール

(1) 催奇形性

雌ラット (Wistar系) にメトロニダゾール 50 又は100mg/kg/日を交尾前10日間を含む40日間連続経口投与して、妊娠期間、出生児数、体重、死産率、生後1週間の死亡数を観察したが、対照群に比較して変化なく、奇形も認められなかった⁵⁴⁾。

雌マウス (ddN系) にメトロニダゾール 100 又は200mg/kg/日を妊娠8日目から7日間経口投与して、総着床数、生児数、生児重量、胎盤重量、胎児外形異常を観察した。対照群に比較して顕著な差はなく、奇形も認められなかった⁵⁵⁾。

雌ウサギに交尾後第4日目又は第8日目から第15日目までメトロニダゾール 100mg/日 (約33mg/kg/日) を経口投与したが、有害な作用は認められなかった。生存児の四肢、内臓についても奇形は認められなかった⁵⁶⁾。

(2) 精子形成、生殖力への作用

雄ラット (Wistar 系) にメトロニダゾール 100mg/kg/日又は1,000mg/kg/日を15、30、60日間連続経口投与した後、雌ラットと10日間交尾させたが、生殖力阻害作用は認められなかった⁵⁴⁾。

2 - 4 その他の特殊毒性

ボノプラザンフマル酸塩

(1) 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。

(2) 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。

(3) 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。

(4) 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。

(5) 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。

(タケキャブ承認時資料：2014年12月)

メトロニダゾール

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ボノピオンパック	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
アモキシシリン水和物	該当しない
メトロニダゾール	該当しない

2. 有効期間又は使用期限

3 年（外箱に表示の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。）

3. 貯法・保存条件

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。）

4. 薬剤取り扱い上の注意点

4－1 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

4－2 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ－14 適応上の注意」の項参照

4－3 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

PTP 入り： 7 シート（1 シート×7）

35 シート（1 シート×7×5）

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
	フラジール内服錠 250mg	2 錠

7. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

ブリスターカード：紙

内袋：アルミニウムとポリエチレンのラミネートフィルム、乾燥剤
紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：3 剤を組み合わせた製品はなし。

但し、各製剤については以下のものが発売されている。

アモリンカプセル：サワシリン、パセトシン等

フラジール内服錠 250mg：アスゾール錠

同 効 薬：プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン又は
メトロニダゾールの 3 剤併用で、「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」が承認されている。

9. 国際誕生年月日

2016 年 2 月 25 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
ボノピオンパック	2016 年 2 月 25 日	22800AMX00362

11. 薬価基準収載年月日

2016 年 5 月 25 日

12. 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

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

タケキャブ錠 10mg・20mg の再審査期間の残余期間：2016 年 2 月 25 日～2022 年 12 月 25 日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ボノピオンパック	124856201	6199105X1028	622485601

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Tsuji A, et al. : J Pharm Sci. 1978 ; 67 (8) : 1059-66
- 2) Anderson, RF, et al. : Br J Cancer. 1979 ; 39 (6) : 705-10
- 3) ボノプラザンの臨床試験成績⑩(第Ⅲ相ヘリコバクター・ピロリ除菌 二重盲検比較試験) (タケキャブ承認審査時評価資料) (社内資料)
- 4) Labenz J : Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2001 ; 15 (3) : 413-31
- 5) 上田泰, 他編 : 感染症学—基礎と臨床. 1982 ; 204-14, メジカルビュー社
- 6) Osato MS : Curr Pharm Des. 2000 ; 6 (15) : 1545-55
- 7) 山本達男, 他 : 日本臨牀. 2005 ; 63 (Suppl 11) : 376-81
- 8) Upcroft P, et al. : Clin Microbiol Rev. 2001 ; 14 (1) : 150-64
- 9) 和田真太郎, 他 : 感染症雑誌. 2003 ; 77 (4) : 187-94
- 10) Flamm RK, et al. : J Antimicrob Chemother. 1996 ; 38 (4) : 719-25
- 11) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑫(第Ⅲ相ヘリコバクター・ピロリ 除菌3剤療法における薬物間相互作用試験) (社内資料)
- 12) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑩(腎障害PK試験、海外) (社内資料)
- 13) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑨(肝障害PK試験、海外) (社内資料)
- 14) ボノプラザンの薬物動態試験成績①(食事の影響検討試験) (社内資料)
- 15) Spyker DA, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1977 ; 11 (1) : 132-41
- 16) ボノプラザンの薬物動態試験成績③(蛋白結合率) (社内資料)
- 17) Sutherland R, et al. : Antimicrob Agents Chemother (Bethesda). 1970 ; 10 : 411-5
- 18) Schwartz DE, et al. : Chemotherapy. 1976 ; 22 (1) : 19-29
- 19) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑧(単回投与マスバランス試験、海外) (社内資料)
- 20) Chesa-Jiménez J, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1994 ; 38 (4) : 842-7
- 21) Populaire P, et al. : Thérapie. 1971 ; 26 (3) : 581-94
- 22) Placidi GF, et al. : Arch Int Pharmacodyn Ther. 1970 ; 188 (1) : 168-79
- 23) 古谷博, 他 : 産婦人科の世界. 1974 ; 26 (12) : 1307-14
- 24) Gray MS : J Obstet Gynaecol Br Emp. 1961 ; 68 (5) : 723-9
- 25) Kafetzis DA, et al. : Acta Paediatr Scand. 1981 ; 70 (3) : 285-88
- 26) Gray MS, et al. : Br J Vener Dis. 1961 ; 37 : 278-9
- 27) Strausbaugh LJ, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1978 ; 14 (6) : 899-902
- 28) Stewart SM, et al. : Thorax. 1974 ; 29 (1) : 110-4
- 29) Canafax DM, et al. : Pediatr Infect Dis J. 1998 ; 17 (2) : 149-56
- 30) 青河寛次, 他 : 産婦人科の世界. 1972 ; 24 (12) : 1409-11
- 31) Uno T, et al. : Chem Pharm Bull. 1981 ; 29 (7) : 1957-68
- 32) Stambugh JE, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1968 ; 161 (2) : 373-81
- 33) Ings RMJ, et al. : Biochem Pharmacol. 1966 ; 15 (5) : 515-9
- 34) ボノプラザンの薬物動態試験成績④(CYP分子種の同定) (社内資料)
- 35) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑤(SULT分子種の同定) (社内資料)
- 36) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑥(CYP阻害) (社内資料)

- 37) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑦(CYP誘導) (社内資料)
- 38) Pearce RE, et al. : Drug Metab Dispos. 2013 ; 41 (9) : 1686-94
- 39) 青河寛次, 他 : 産婦人科の世界. 1971 ; 23 (2) : 183-6
- 40) 青河寛次, 他 : 産婦人科の世界. 1974 ; 26 (2) : 209-14
- 41) 楠信男, 他 : Chemotherapy. 1978 ; 26 (3) : 311-5
- 42) Jones RH, et al. : J Infection. 1979 ; 1 : 235-42
- 43) Somogyi A, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1983 ; 25 (5) : 683-7
- 44) Rustia M, et al. : J Natl Cancer Inst. 1972 ; 48 (3) : 721-9
- 45) Roe FJC, et al. : Surgery. 1983 ; 93 (1 Pt2) : 158-64
- 46) Rustia M, et al. : J Natl Cancer Inst. 1979 ; 63 (3) : 863-8
- 47) フラジール内服錠 250mg 再審査申請資料①(塩野義製薬株式会社 社内資料)
- 48) 宮崎英治, 他 : 基礎と臨床. 1973 ; 7 (13) : 3040-5
- 49) Cosar C, et al. : Ann Inst Pasteur (Paris). 1959 ; 96 (2) : 238-41
- 50) 宮崎英治, 他 : 基礎と臨床. 1973 ; 7 (13) : 3074-112
- 51) フラジール内服錠 250mg 再審査申請資料②(塩野義製薬株式会社 社内資料)
- 52) フラジール内服錠 250mg 再審査申請資料③(塩野義製薬株式会社 社内資料)
- 53) 宮崎英治, 他 : 基礎と臨床. 1973 ; 7 (13) : 3113-29
- 54) Ganter P : Gynécol Obstét (Paris). 1960 ; 59 (5) : 609-20
- 55) 野原俊一 : J Antibiot [B]. 1966 ; 19 (3) : 164-73
- 56) フラジール内服錠 250mg 再審査申請資料④(塩野義製薬株式会社 社内資料)

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

海外では承認されていない(2019年10月時点)。

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

その他の関連資料

該当しない

