2023 年 4 月改訂（第 16 版）　　日本標準商品分類番号：876199

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

ヘリコバクター・ピロリ除菌治療剤

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

ボノピオン®パック

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又は効果以外の目的に使用しないこと。また、用法及び用量のとおり、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 アモキシシリン：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 アモキシシリン：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） アモキシシリン：〈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・ 販売開始年月日	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 販売開始年月日：2016 年 6 月 7 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 2023 年 4 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。

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 2
3. 製品の製剤学的特性 3
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 3
   (1) 承認条件 3
   (2) 流通・使用上の制限事項 3
6. RMP の概要 4

Ⅱ. 名称に関する項目

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

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 7
   (1) 外観・性状 7
   (2) 溶解性 7
   (3) 吸湿性 8
   (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 8
   (5) 酸塩基解離定数 8
   (6) 分配係数 9
   (7) その他の主な示性値 9
2. 有効成分の各種条件下における安定性 9
3. 有効成分の確認試験法、定量法 10

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形 11
   (1) 剤形の区別 11
   (2) 製剤の外観及び性状 11
   (3) 識別コード 12
   (4) 製剤の物性 12
   (5) その他 12
2. 製剤の組成 12
   (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 12
   (2) 電解質等の濃度 12
   (3) 熱量 12

3. 添付溶解液の組成及び容量 13
4. 力価 13
5. 混入する可能性のある夾雑物 13
6. 製剤の各種条件下における安定性 14
7. 調製法及び溶解後の安定性 16
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 17
9. 溶出性 17
10. 容器・包装 17
(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 17
(2) 包装 17
(3) 予備容量 17
(4) 容器の材質 17
11. 別途提供される資材類 17
12. その他 17

Ⅴ. 治療に関する項目
1. 効能又は効果 18
2. 効能又は効果に関連する注意 18
3. 用法及び用量 19
(1) 用法及び用量の解説 19
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 19
4. 用法及び用量に関連する注意 20
5. 臨床成績 20
(1) 臨床データパッケージ 20
(2) 臨床薬理試験 20
(3) 用量反応探索試験 20
(4) 検証的試験 21
(5) 患者・病態別試験 23
(6) 治療的使用 24
(7) その他 24

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 25
2. 薬理作用 25
(1) 作用部位・作用機序 25
(2) 薬効を裏付ける試験成績 25
(3) 作用発現時間・持続時間 26

Ⅶ. 薬物動態に関する項目
1. 血中濃度の推移 27
(1) 治療上有効な血中濃度 27
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 27
(3) 中毒域 30
(4) 食事・併用薬の影響 30
2. 薬物速度論的パラメータ 31
(1) 解析方法 31
(2) 吸収速度定数 31
(3) 消失速度定数 31
(4) クリアランス 32

(5) 分布容積 32
(6) その他 32
3. 母集団（ポピュレーション）解析 32
(1) 解析方法 32
(2) パラメータ変動要因 32
4. 吸収 33
5. 分布 34
(1) 血液－脳関門通過性 34
(2) 血液－胎盤関門通過性 34
(3) 乳汁への移行性 35
(4) 髄液への移行性 36
(5) その他の組織への移行性 36
(6) 血漿蛋白結合率 38
6. 代謝 39
(1) 代謝部位及び代謝経路 39
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率 41
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 42
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 42
7. 排泄 42
8. トランスポーターに関する情報 44
9. 透析等による除去率 44
10. 特定の背景を有する患者 45
11. その他 47

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 48
2. 禁忌内容とその理由 48
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 48
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 48
5. 重要な基本的注意とその理由 49
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 49
(1) 合併症・既往歴等のある患者 49
(2) 腎機能障害患者 50
(3) 肝機能障害患者 50
(4) 生殖能を有する者 51
(5) 妊婦 51
(6) 授乳婦 51
(7) 小児等 51
(8) 高齢者 52
7. 相互作用 52
(1) 併用禁忌とその理由 52
(2) 併用注意とその理由 53
8. 副作用 54
(1) 重大な副作用と初期症状 55
(2) その他の副作用 56
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 58
10. 過量投与 58
11. 適用上の注意 59

12. その他の注意 59
(1) 臨床使用に基づく情報 59
(2) 非臨床試験に基づく情報 59

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 60
(1) 薬効薬理試験 60
(2) 安全性薬理試験 60
(3) その他の薬理試験 61
2. 毒性試験 61
(1) 単回投与毒性試験 61
(2) 反復投与毒性試験 62
(3) 遺伝毒性試験 63
(4) がん原性試験 64
(5) 生殖発生毒性試験 64
(6) 局所刺激性試験 65
(7) その他の特殊毒性 65

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 66
2. 有効期間 66
3. 包装状態での貯法 66
4. 取扱い上の注意 66
5. 患者向け資材 66
6. 同一成分・同効薬 66
7. 国際誕生年月日 66
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 66
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 66
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 67
11. 再審査期間 67
12. 投薬期間制限に関する情報 67
13. 各種コード 67
14. 保険給付上の注意 67

ⅩⅠ. 文献

1. 引用文献 68
2. その他の参考文献 69

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 70
2. 海外における臨床支援情報 70

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 71
(1) 粉砕 71
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 71
2. その他の関連資料 71

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）というカテゴリーの PPI である。ランソプラゾールなどの既存の 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、タケキャブ錠は酸性環境下での活性を必要とせず、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し、酸分泌抑制作用を示す。

※1 タケキャブ錠の効能又は効果：

○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、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二次除菌療法を正確に実施する方策として、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。

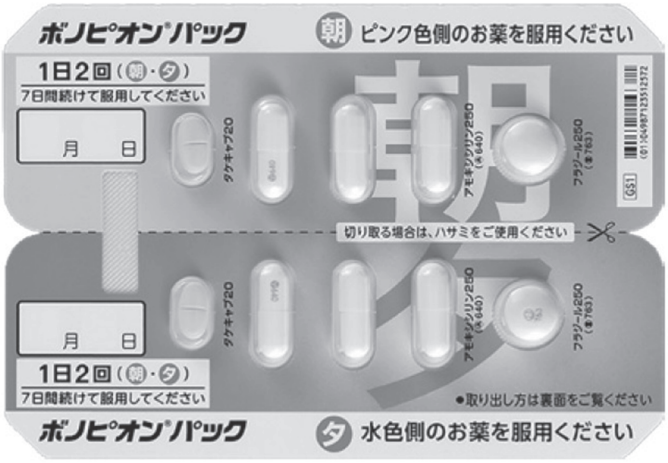
※2 ボノピオンパック：

○タケキャブ錠 20mg　　：ボノプラザン 20mg

○アモキシシリンカプセル 250mg：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。　　（「Ⅰ.1 開発の経緯」及び「Ⅳ. 製剤に関する項目」の項参照）

ボノピオンパックは、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、アモキシシリンカプセル 250mg 6 カプセル、フラジール内服錠 250mg 2 錠を 1 シートにまとめたパック製剤である。

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 剤併用療法による除菌率は 98%であった。（「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

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%であった。

(3) 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 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。

（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

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。

＜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＞

	0.1～5%未満
消化器	下痢、腹部不快感、腹部膨満感
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メトロニダゾールの 3 剤投与の試験成績に基づく。

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）。

重大な副作用

＜ボノプラザンフマル酸塩＞

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

＜アモキシシリン水和物＞

ショック、アナフィラキシー、アレルギー反応に伴う急性冠症候群、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

＜メトロニダゾール＞

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、肝機能障害、QT 延長、心室頻拍（Torsade de pointes を含む）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

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（「Ⅰ.6.RMPの概要」の項参照）	有
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	無

（2023年4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

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

■医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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 ・アレルギー反応に伴う急性冠症候群 ・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）、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症及び紅皮症（剝脱性皮膚炎） ・急性腎障害等の重篤な腎障害 ・汎血球減少、無顆粒球症、顆粒球減少、好中球減少、白血球減少、血小板減少 ・偽膜性大腸炎、出血性大腸炎 ・肝機能障害、黄疸 ・間質性肺炎、好酸球性肺炎 ・無菌性髄膜炎 ・末梢神経障害 ・中枢神経障害 ・急性膵炎 ・QT 延長、心室頻拍（Torsade de pointes を含む）	・肺炎	・なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性		

↓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活動
・なし

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すること。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ボノピオン®パック

(2) 洋名

VONOPION® Pack

(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

(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) 洋名（命名法）

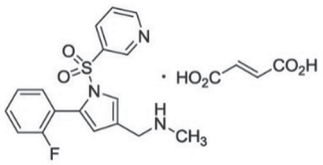
Vonoprazan Fumarate（JAN）
Amoxicillin Hydrate（JAN）、amoxicillin（INN）
Metronidazole（JAN）

(3) ステム（stem）

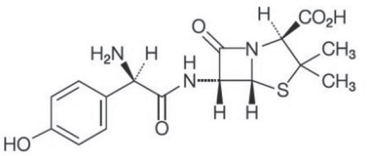
ボノプラザンフマル酸塩	不明
アモキシシリン	6-アミノペニシラン酸誘導体抗生物質：-cillin（x）
メトロニダゾール	抗原虫薬：-nidazole（x）

3. 構造式又は示性式

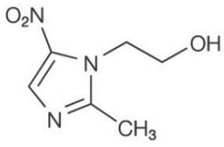
ボノプラザンフマル酸塩



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）又は本質

ボノプラザンフマル酸塩

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

アモキシシリン水和物

(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*R*)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetylamino]-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

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(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）

(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。

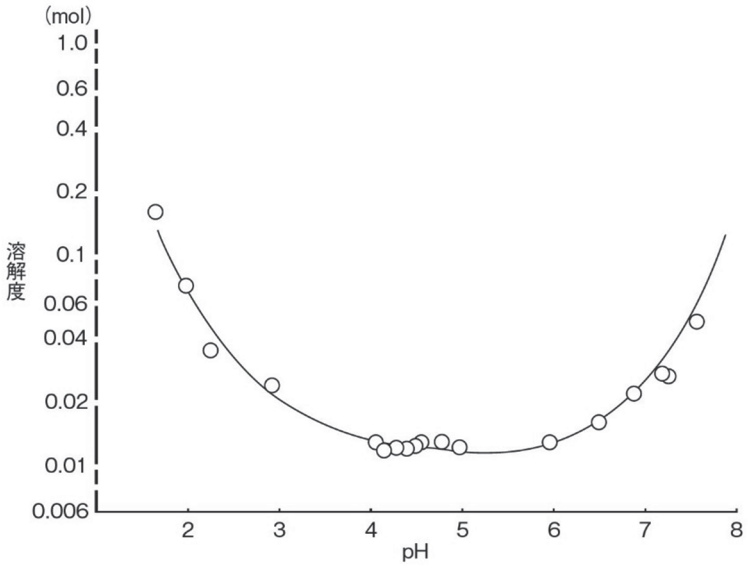
（日本薬局方）

■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）

(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

(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）

(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）

(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（$\log Co/C_w$）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)]

(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〕$^{20}_{D}$：＋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 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）

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 ヵ月保存しても変化は認められない。

光　：室内散乱光下 3 ヵ月、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、定量法

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。

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

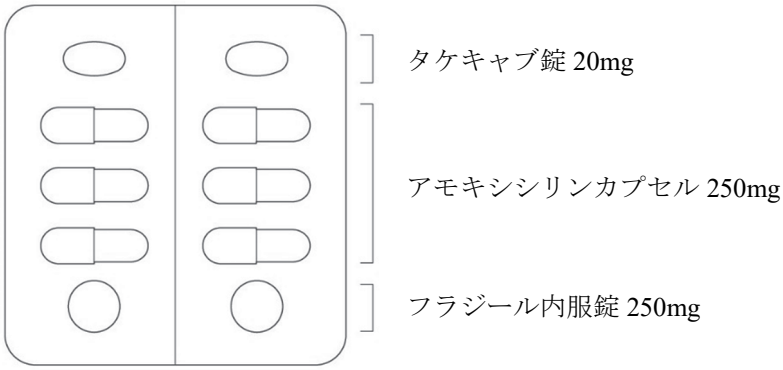
日局「メトロニダゾール」定量法による。

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
	アモキシシリンカプセル 250mg	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) 剤形の区別

タケキャブ錠 20mg　　：フィルムコーティング錠
アモキシシリンカプセル 250mg　　：硬カプセル剤
フラジール内服錠　　：糖衣錠

(2) 製剤の外観及び性状

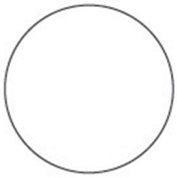
タケキャブ錠

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

アモキシシリンカプセル

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

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（mg）	約 0.6		

(3) 識別コード

タケキャブ錠　　：該当しない
アモキシシリンカプセル：表示内容：△640　表示部位：カプセル
フラジール内服錠　　：表示内容：763　表示部位：錠剤

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

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	アモキシシリンカプセル	フラジール内服錠
有効成分	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）	1 カプセル中 日局アモキシシリン水和物 250mg（力価）	1 錠中 日局メトロニダゾール 250mg
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、三二酸化鉄	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	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) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

タケキャブ錠

該当しない

アモキシシリンカプセル

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

5. 混入する可能性のある夾雑物

アモキシシリンカプセル

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）

6. 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 ヵ月	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 ポリエチレン瓶	36 ヵ月	変化なし
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）

アモキシシリンカプセル

（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 ヵ月	24 ヵ月	36 ヵ月
外観 （色調・形状）	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・ファーマシューティカルサイエンス）

（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 ヵ月	4 ヵ月	6 ヵ月
外観 （色調・形状）	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 ヵ月→30℃、保存形態：PTP）

測定項目	イニシャル	1 ヵ月	2 ヵ月	5 ヵ月
外観 （色調・形状）	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 （色調・形状）	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	測定項目	保存期間	
		試験開始時	5 年
室温	外観（色調・形状）	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	測定項目	保存期間		
		試験開始時	2 ヵ月	4 ヵ月
45℃、遮光、密栓 （加温保存）	外観 （色調・形状）	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）	外観 （色調・形状）	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	測定項目	保存期間		
		試験開始時	2 時間	5 時間
20℃、50％RH、50000lx（曝光保存）	外観（色調・形状）	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）

■無包装状態の安定性

ボノピオンパックをアルミピロー開封後、25℃／75%RH、白色蛍光灯（500lx）（PTP シート＋ブリスターカード）の条件下で観察した結果、外観、含量（力価）、溶出性などについて、100 日後まで問題となるような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＝12,000lx・h/日）

ボノピオンパック（Lot No.：Z658Z01C）

タケキャブ錠 20mg

測定項目	イニシャル	100 日
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
類縁物質（総量）（%）	0.31	0.33
含量（%）	98.8	99.6
乾燥減量（%）	0.8	2.4
溶出性	適合	適合

アモキシシリンカプセル 250mg

測定項目		イニシャル	100 日
外観（色調・形状）	カプセル	頭部及び胴部ともに白色の硬カプセル剤	変化なし
	内容物	白色の粉末	変化なし
類縁物質		限度内	限度内
水分（%）		12.9	13.1
力価（%）		98.0	98.2
溶出性		適合	適合

フラジール内服錠 250mg

測定項目	イニシャル	100 日
外観（色調・形状）	白色の円形の糖衣錠	変化なし
含量（%）	100.2	101.3
溶出性	適合	適合

（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）

該当資料なし

9. 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）

アモキシシリンカプセル

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。

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

PTP 入り：7 シート（1 シート×7、乾燥剤入り）

1 シート（1 日分）中	タケキャブ錠 20mg	2 錠
	アモキシシリンカプセル 250mg	6 カプセル
	フラジール内服錠 250mg	2 錠

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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

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

〈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

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

5.1 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。

5.2 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。

5.3 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。

5.4 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＞

5.1 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。

5.2 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 2019 年版」では、ピロリ菌除菌療法の適応症例として「すべてのピロリ菌感染例が適応となる。」としているが、「副作用及びその対策」の項に「一過性の血小板減少をきたす場合があるため出血症状が顕著な例では実施を避ける。」、「投与方法」の項に「除菌療法後に一過性に血小板が減少して出血症状が悪化した例が報告されていることから [3]、血小板数 1 万/μl 以下または出血症状が顕著な場合はステロイド療法や免疫グロブリン大量療法などで血小板数を増加させてから実施する。」との記載がある。

5.3 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。

5.4 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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

> 6. 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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈ボノプラザンフマル酸塩〉

1）用法

①投与回数

ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助におけるボノプラザンの投与目的は、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ボノプラザンの投与回数は 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、ボノプラザンについても 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：本製品の用法及び用量は「**Ⅴ.3 用法及び用量**」の項参照

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 C_{max} 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、食事はボノプラザンの薬物動態に大きな影響は及ぼさないと判断し、ボノプラザン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：本製品の用法及び用量は「**Ⅴ.3 用法及び用量**」の項参照

③投与期間
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、ボノプラザンの投与期間は、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
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ボノプラザンの臨床用量は、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
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／アモキシシリンカプセル 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又は効果、用法及び用量は、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。

(2) 臨床薬理試験
該当資料なし

(3) 用量反応探索試験
該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相二重盲検比較試験：非劣性試験[4)]

治験の目的	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）

<table>
<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
（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
（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
（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</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>
<tr><td>その他の
評価項目</td><td>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</td></tr>
</table>

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が各 4.0%（各 2 例）であった。

（タケキャブ承認時資料：2014 年 12 月）

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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

ボノピオンパックとしては実施していない。

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

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(7) その他

該当しない

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

(1) 作用部位・作用機序

◇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[5)]。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[6)]。

◇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[7)]。

◇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[8) 9) 10)]。

(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[5)]。

■*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

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 100μmol/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、IC_{50} 値は＞30μmol/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 MIC_{90} は 12.5μg/mL であった[8) 9) 11)]。

■*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（μg/mL）		
	Range	MIC_{50}	MIC_{90}
メトロニダゾール	0.048～12.5	3.125	12.5

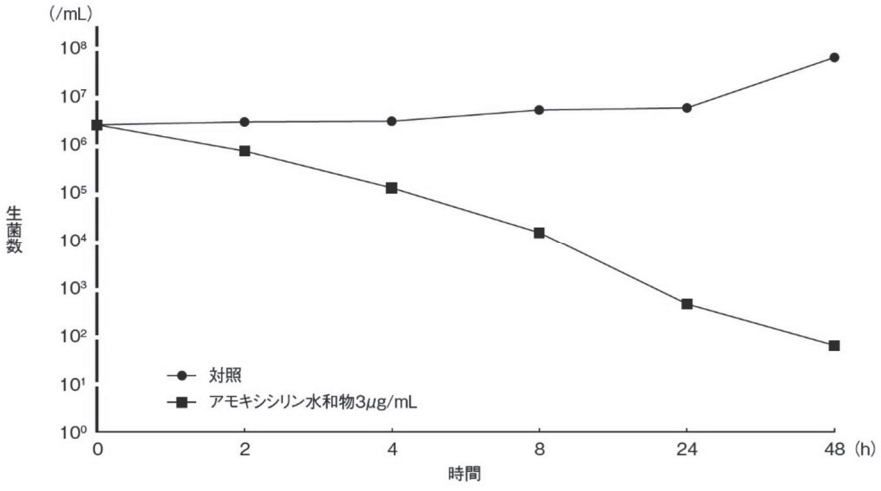
［試験方法］

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[12)]。

■*H. pylori* に対するアモキシシリン水和物の殺菌作用



(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

(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。

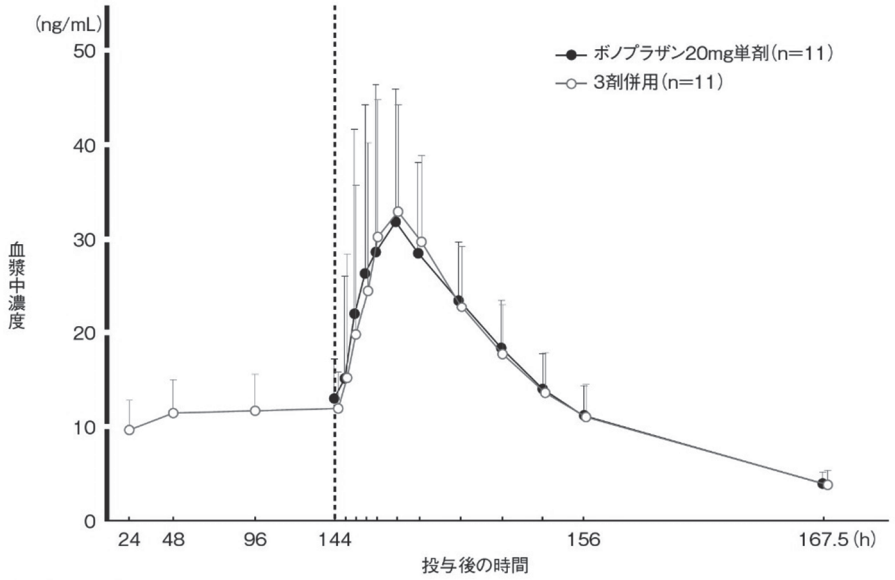
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

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[13)]

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、朝食後及び夕食後に、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



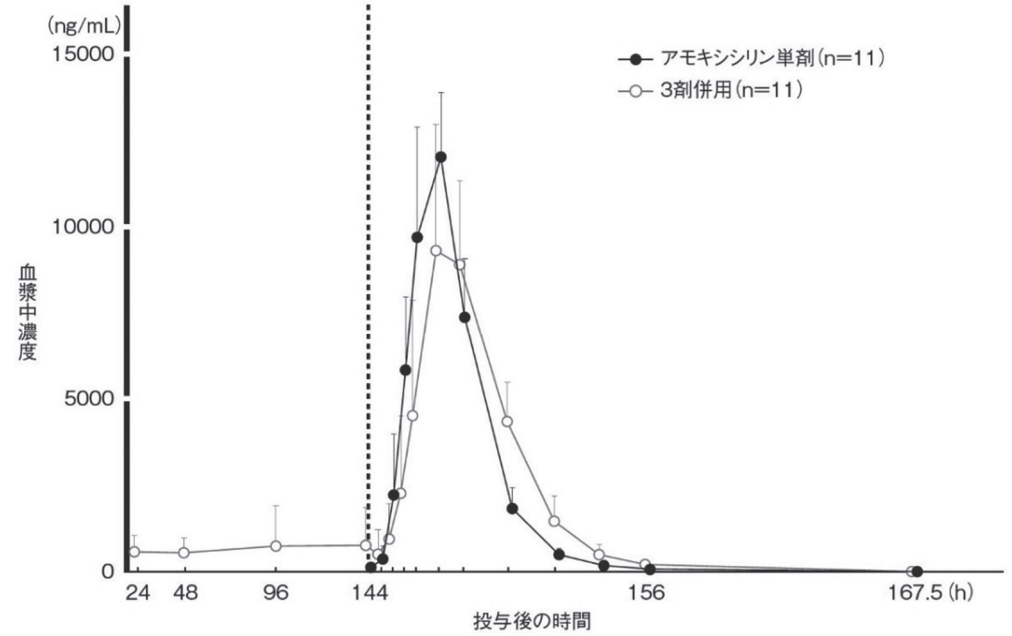
平均値±標準偏差

■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	－	－	－	－
$AUC_{0\text{-}12}$（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



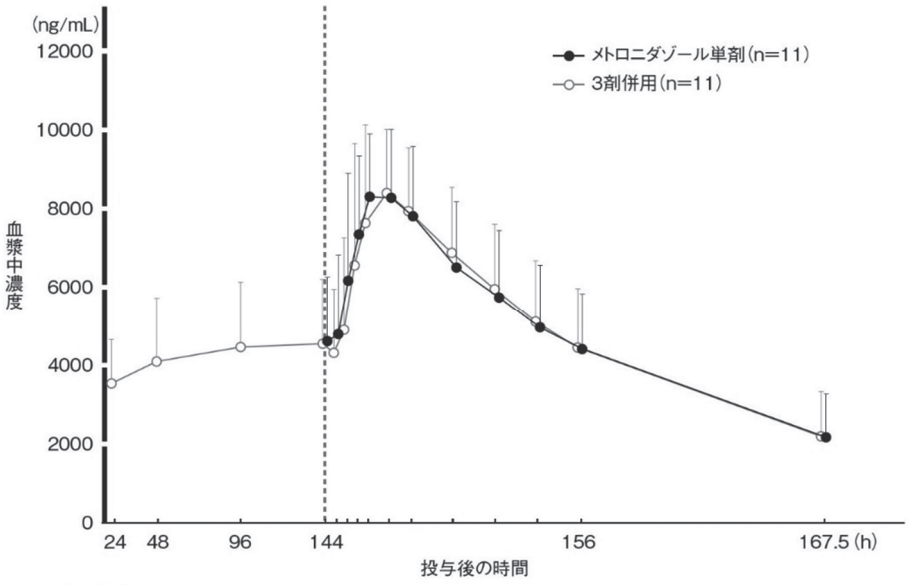
平均値±標準偏差

■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	－	－	－	－
$AUC_{0\text{-}12}$（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



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	－	－	－	－
$AUC_{0\text{-}12}$（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）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
$AUC_{0\text{-}48}$（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）

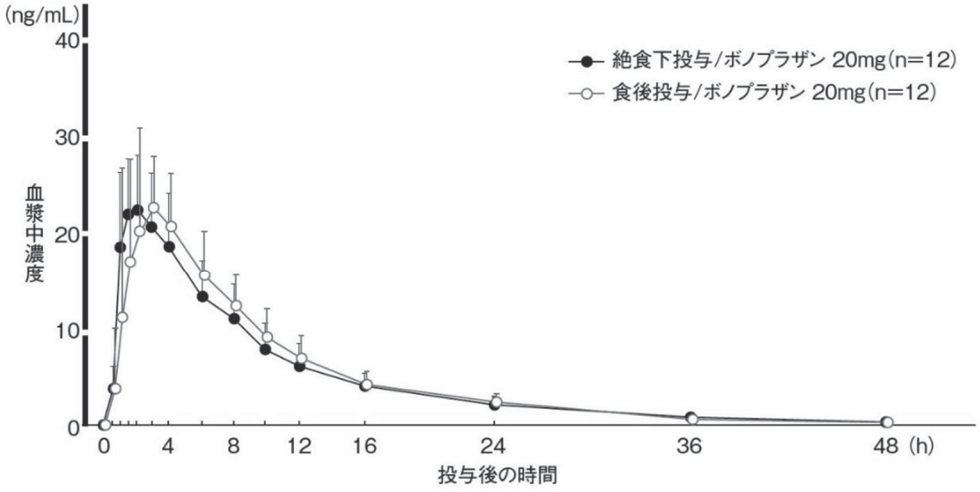
アモキシシリン水和物
該当しない

メトロニダゾール
該当資料なし

(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[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 AUC_{0-48} 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



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
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

ボノプラザン

CYP3A4 で代謝される薬剤（ミダゾラム）（外国人データ）

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 C_{max} は、単独投与時と比較してボノプラザンとの併用時にいずれも 1.9 倍増加した[15)]。

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

2. 薬物速度論的パラメータ

(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) 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±0.71h^{-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

(3) 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）

(4) 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）

(5) 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）

(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

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

メトロニダゾール
該当資料なし

4. 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[16)]。
（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[17)]。

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[18)]。

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±10.2％であった[19)]。

注意：本製品の用法及び用量は「**Ⅴ.3 用法及び用量**」の項参照

メトロニダゾール
該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

ボノプラザンフマル酸塩

「Ⅶ.5.(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[20]。

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。

(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）

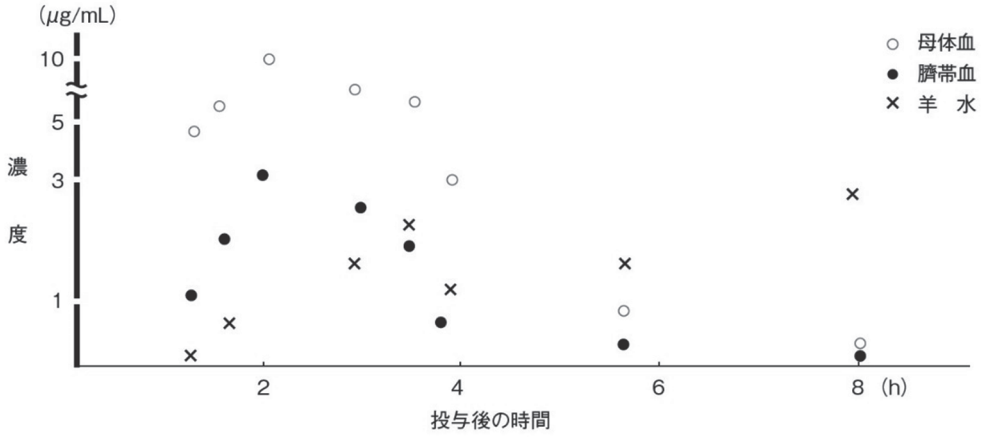
―：測定せず、（ ）内は総放射能に対する%、a）ng/g ボノプラザン換算値

（タケキャブ承認時資料：2014 年 12 月）

アモキシシリン水和物

分娩時の女性 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[21]。

■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 0.9μg/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[22]。

注意：本製品の用法及び用量は「**Ⅴ. 3 用法及び用量**」の項参照

(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 0.0～7.7%及び 0.0～22.7%であった。ボノプラザンフマル酸塩及びその由来成分の一部が乳汁へ移行し、一部はボノプラザンとしても乳汁に移行することが示された。

■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 日後の女性 6 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、乳汁中濃度は 4～5 時間後に 0.68～1.30μg/mL とピークに達し、平均値は 0.90±0.23μg/mL（標準偏差）であった[23]。

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 を単回経口投与し、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 3.4μg/mL、8 時間 2.2μg/mL、12 時間 1.8μg/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～0.4μg/mL と極めて微量であった[24]。

（測定法：polarography）

注意：本製品の用法及び用量は「**Ⅴ. 3 用法及び用量**」の項参照

(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 0.1～1.5μg/mL であった[25]。

メトロニダゾール

該当資料なし

(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}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	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±1ng/mL
胃壁	1,352±423ng/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 0.52μg/mL、6 時間で平均 0.53μg/mL であり、唾液中濃度は投与 2 時間後で平均 0.32μg/mL であった [26]。

注意：本製品の用法及び用量は「**Ⅴ. 3 用法及び用量**」の項参照

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±0.8μg/g、腫瘍がある肺組織濃度は 3.9±1.8μg/g であり、120～160 分ではそれぞれ 4.4±0.5μg/g、1.5 ± 0.3 μ g/g であった [27]。

注意：本製品の用法及び用量は「**Ⅴ. 3 用法及び用量**」の項参照

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 [20]。

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 [28]。

(6) 血漿蛋白結合率

ボノプラザンフマル酸塩

（参考）［*in vitro*］

［^{14}C］ボノプラザンフマル酸塩（ボノプラザンとして 100、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 [29]。

■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	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 回測定の平均

a）ボノプラザン換算濃度、b）ヒト血清アルブミン、c）α1 酸性糖蛋白質

（タケキャブ承認時資料：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 [30]。

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 1μg/mL の濃度では 8.1%、10μg/mL の濃度では 11.2%であった [31]。

6. 代謝

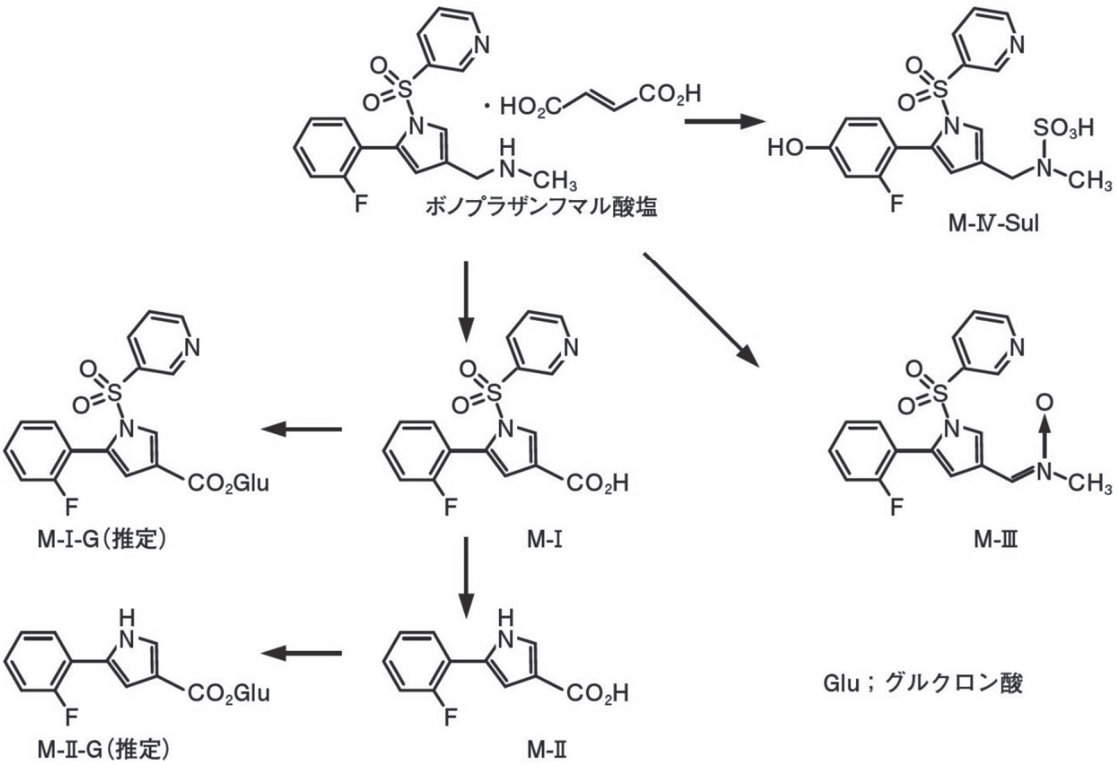
(1) 代謝部位及び代謝経路

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

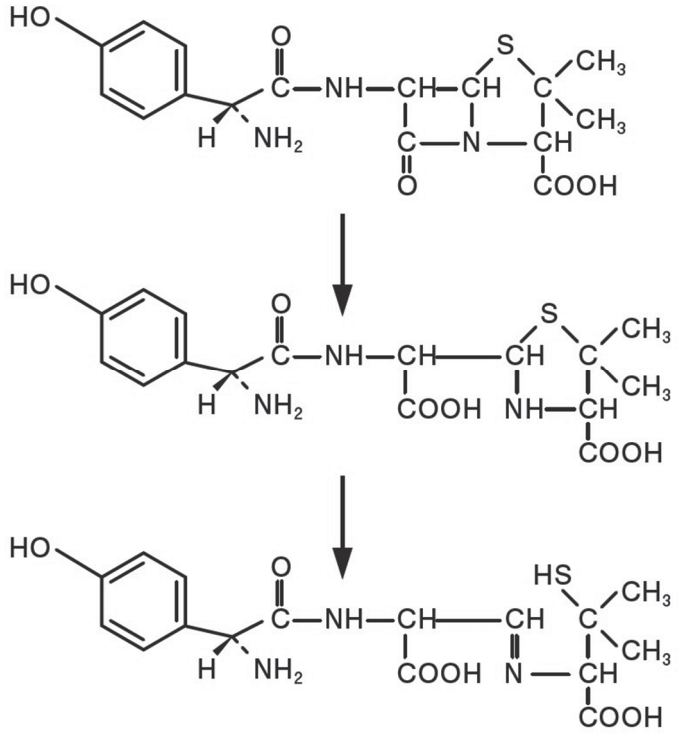


（タケキャブ承認時資料：2014 年 12 月）

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 [32]。

■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[33)]

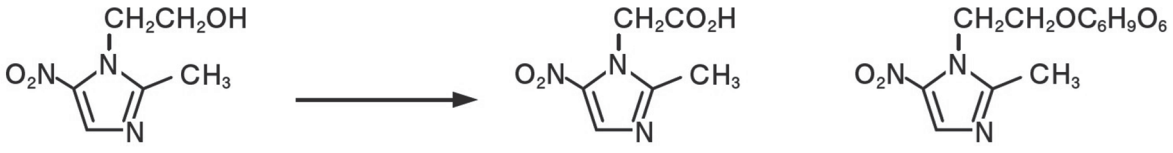
◇代謝経路

［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[33)]。

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[34)]。

■メトロニダゾールの代謝経路



Ⅰ メトロニダゾール　　Ⅱ　　Ⅲ グルクロニド

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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[35) 36)]。

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[37)]。

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[38)]。

（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[39)]。

(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］

［^{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[17)]。

メトロニダゾール

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

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

7. 排泄

(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[16)]。

（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

(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[16)]。

■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

健康女性 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[40)]。

2）反復投与

健康女性 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[41]。

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

（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 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

9. 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[42]。

（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 0.63～12.7μg/mL のピーク値を示した[43]。

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[44]。

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[45]。

注意：本製品の用法及び用量は「**Ⅴ. 3 用法及び用量**」の項参照

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

ボノプラザン

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）[42)]

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/1.73m^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

（タケキャブ承認時資料：2014 年 12 月）

アモキシシリン

腎機能障害患者におけるアモキシシリンの血中濃度 [44)]

早朝空腹時にアモキシシリン 250mg を単回経口投与した場合の最高血中濃度は、腎機能正常者（2 例）において平均 3.5 μg/mL、腎不全患者（5 例、クレアチニンクリアランス：1.1mL/min～6.5mL/min）において平均 7.7 μg/mL であった。半減期は、腎機能正常者において平均 0.97 時間、腎不全患者において平均 12.6 時間であった。

メトロニダゾール

「Ⅶ. 9. 透析による除去率」の項参照

(2) 肝機能障害患者

ボノプラザン

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） [46)]

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 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、$AUC_{(0\text{-}inf)}$ 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	－	－
$AUC_{(0\text{-}inf)}$（ng･h/mL）	167.513	－	－
軽度肝機能障害患者（n＝8）			
C_{max}（ng/mL）	21.079	1.237	0.912, 1.678
$AUC_{(0\text{-}inf)}$（ng･h/mL）	201.667	1.204	0.868, 1.669
中等度肝機能障害患者（n＝8）			
C_{max}（ng/mL）	29.772	1.747	1.288, 2.371
$AUC_{(0\text{-}inf)}$（ng･h/mL）	399.285	2.384	1.719, 3.305
高度肝機能障害患者（n＝6）			
C_{max}（ng/mL）	29.964	1.758	1.259, 2.456
$AUC_{(0\text{-}inf)}$（ng･h/mL）	436.389	2.605	1.821, 3.727

－：該当せず

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

［肝機能障害の程度］
軽度肝機能障害患者　：Child-Pugh 分類スコア A
中等度肝機能障害患者：Child-Pugh 分類スコア B
高度肝機能障害患者　：Child-Pugh 分類スコア C

アモキシシリン水和物

該当資料なし

メトロニダゾール

■メトロニダゾールの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）[47)]

	例数	$T_{1/2}$（h）	CL（mL/min/kg）	$AUC_{0\text{-}24h}$（μg/mL･h）[注)]
健康成人	7	7.4±2.2	1.53±0.37	81.4±27.0
Child-Pugh A	14	10.7±2.3	0.85±0.26	124.9±42.3
Child-Pugh B	9	13.5±5.1	0.79±0.36	124.4±25.8
Child-Pugh C	12	21.5±12.7	0.56±0.28	174.1±52.0

注）文献では mg/mL･h と記載されている。

注意：本製品の用法及び用量は「**Ⅴ.3 用法及び用量**」の項参照

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

2.1 本製品に包装されている各製剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者

2.2 アタザナビル硫酸塩、リルピビリン塩酸塩を投与中の患者［10.1 参照］

2.3 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。］

2.4 高度の腎障害のある患者［9.2.1 参照］

2.5 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。］［9.1.5、11.1.15 参照］

2.6 妊娠 3 ヵ月以内の女性（有益性が危険性を上回ると判断される疾患の場合は除く）［9.5.1 参照］

＜解説＞

2.1 ボノプラザンフマル酸塩（タケキャブ錠）、アモキシシリン水和物（アモキシシリンカプセル）及びメトロニダゾール（フラジール内服錠）の電子添文（添付文書）に基づき設定した。

2.2 ボノプラザンフマル酸塩（タケキャブ錠）の電子添文に基づき設定した。（「**Ⅷ. 7. (1) 併用禁忌とその理由**」の項参照）

2.3 アモキシシリン水和物（アモキシシリンカプセル）の電子添文（添付文書）に基づき設定した。

2.4 アモキシシリン水和物（アモキシシリンカプセル）の電子添文（添付文書）に基づき設定した。（「**Ⅷ. 6. (2) 腎機能障害患者**」の項参照）

2.5 メトロニダゾール（フラジール内服錠）の電子添文に基づき設定した。

2.6 メトロニダゾール（フラジール内服錠）の電子添文に基づき設定した。（「**Ⅷ. 6. (5) 妊婦**」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

8.1 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又は効果以外の目的に使用しないこと。また、用法及び用量のとおり、同時に服用すること。

〈アモキシシリン水和物〉

8.2 ショック、アナフィラキシー、アレルギー反応に伴う急性冠症候群の発生を確実に予知できる方法はないが、事前に当該事象の既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質によるアレルギー歴は必ず確認すること。［9.1.1、11.1.5、11.1.6 参照］

8.3 急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行うこと。［11.1.8 参照］

8.4 顆粒球減少、血小板減少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うこと。［11.1.9 参照］

〈メトロニダゾール〉

8.5 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。［9.1.4、11.1.19 参照］

8.6 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。［9.1.6、11.1.21 参照］

＜解説＞

8.2-8.4 アモキシシリン水和物（アモキシシリンカプセル）の電子添文（添付文書）に基づき設定した。

8.5,8.6 メトロニダゾール（フラジール内服錠）の電子添文に基づき設定した。

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈アモキシシリン水和物〉

9.1.1 ペニシリン系又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者（ただし、アモキシシリン水和物に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと）

［8.2 参照］

9.1.2 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、じん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

9.1.3 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

観察を十分に行うこと。ビタミン K 欠乏症状があらわれることがある。

〈メトロニダゾール〉

9.1.4 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。［8.5、11.1.19 参照］

9.1.5 脳膿瘍の患者

中枢神経系症状があらわれることがある。［2.5、11.1.15 参照］

9.1.6 コケイン症候群の患者

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。［8.6、11.1.21 参照］

＜解説＞

9.1.1 本製品にはアモキシシリン水和物が含まれているため、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では、本製品の投与により過敏症が再発する可能性が高いと考えられる。ただし、アモキシシリン水和物に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。（「**Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由**」2.1 及び「**Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由**」8.2 の項参照）

9.1.2,9.1.3 アモキシシリン水和物（アモキシシリンカプセル）の電子添文（添付文書）に基づき設定した。

9.1.4～9.1.6 メトロニダゾール（フラジール内服錠）の電子添文に基づき設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

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。［16.6.1 参照］

9.2.1 高度の腎機能障害患者

投与しないこと。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。［2.4 参照］

9.2.2 血液透析患者

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 [45]。

＜解説＞

9.2 ボノプラザンフマル酸塩（タケキャブ錠）の電子添文に基づき設定した。（「**Ⅶ. 10. 特定の背景を有する患者** (1)腎機能障害患者」の項参照）

9.2.1 腎障害のある患者ではアモキシシリン水和物の血中濃度が上昇することがある [44]。本製品では、アモキシシリン水和物の 1 回投与量は 750mg に固定されており、投与量の調節には不向きであることから、高度の腎障害のある患者に対しては、タケキャブ、アモキシシリンカプセル及びフラジールの各単剤を用いて除菌療法を行う必要がある。（「**Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由**」の項参照）

9.2.2 メトロニダゾール（フラジール内服錠）の電子添文に基づき設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

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。また、メトロニダゾールの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。［16.6.2 参照］

＜解説＞

＜ボノプラザンフマル酸塩＞

ボノプラザンフマル酸塩（タケキャブ錠）の電子添文に基づき設定した。（「**Ⅶ. 10. 特定の背景を有する患者** (2)肝機能障害患者」の項参照）

＜メトロニダゾール＞

健康成人及び肝機能障害者にメトロニダゾール 500mg を 20 分間かけて単回点滴静注したところ、肝機能障害者では健康成人に比べてメトロニダゾールの血中濃度が上昇したとの報告 [47]がある。肝機能障害のある患者では、メトロニダゾールの血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性がある。（「**Ⅶ. 10. 特定の背景を有する患者** (2)肝機能障害患者」の項参照）

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

9.5.1 妊娠3ヵ月以内の女性

投与しないこと。ただし有益性が危険性を上回ると判断される疾患の場合は除く。［2.6、16.3.1参照］

9.5.2 妊娠3ヵ月を過ぎた女性

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［16.3.1参照］

〈ボノプラザンフマル酸塩〉

9.5.3 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。

＜解説＞

＜ボノプラザンフマル酸塩＞

9.5.1～9.5.3 ボノプラザンフマル酸塩（タケキャブ錠）の電子添文に基づき設定した。

＜メトロニダゾール＞

9.5.1,9.5.2 メトロニダゾール（フラジール内服錠）の電子添文に基づき設定した。（「**Ⅶ.5.(2)血液－胎盤関門通過性**」の項参照）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。

〈ボノプラザンフマル酸塩〉

9.6.1 動物試験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。

〈アモキシシリン水和物〉

9.6.2 外国人データで母乳中へ移行することが報告されている[23)]。

〈メトロニダゾール〉

9.6.3 母乳中へ移行することが報告されている。［16.3.2参照］

＜解説＞

ボノプラザンフマル酸塩（タケキャブ錠）、アモキシシリン水和物（アモキシシリンカプセル）及びメトロニダゾール（フラジール内服錠）の電子添文（添付文書）に基づき設定した。

9.6.3 「**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＞

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剤併用によるヘリコバクター・ピロリ除菌について、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

一般に肝機能、腎機能等の生理機能が低下している。アモキシシリン水和物による副作用が発現しやすい。また、アモキシシリン水和物によるビタミン K 欠乏による出血傾向があらわれることがある。

＜解説＞

ボノプラザンフマル酸塩（タケキャブ錠）及びアモキシシリン水和物（アモキシシリンカプセル）の電子添文（添付文書）に基づき設定した。

7. 相互作用

10. 相互作用

〈ボノプラザンフマル酸塩〉

主として肝薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝され、一部 CYP2B6、CYP2C19 及び CYP2D6 で代謝される。また、ボノプラザンは弱い CYP3A4 阻害作用を有する。

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

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

〈ボノプラザンフマル酸塩〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩（レイアタッツ） ［2.2 参照］	アタザナビル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。	ボノプラザンの胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下する可能性がある。
リルピビリン塩酸塩（エジュラント） ［2.2 参照］	リルピビリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。	ボノプラザンの胃酸分泌抑制作用によりリルピビリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピビリンの血中濃度が低下する可能性がある。

＜解説＞

ボノプラザンフマル酸塩（タケキャブ錠）の電子添文に基づき設定した。

(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）

〈ボノプラザンフマル酸塩〉

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。
ジゴキシン メチルジゴキシン	左記薬剤の作用を増強する可能性がある。	ボノプラザンの胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある。
イトラコナゾール チロシンキナーゼ阻害剤 ゲフィチニブ ニロチニブ エルロチニブ ネルフィナビルメシル酸塩	左記薬剤の作用を減弱する可能性がある。	ボノプラザンの胃酸分泌抑制作用により左記薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A4 で代謝される薬剤 ミダゾラム　等 ［16.7.1 参照］	左記薬剤の作用を増強する可能性がある。	ボノプラザンの CYP3A4 に対する弱い阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害される。

〈アモキシシリン水和物〉

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。

〈メトロニダゾール〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール	腹部の疝痛、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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	機序は不明である。
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。
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。	機序は不明である。
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。

＜解説＞

ボノプラザンフマル酸塩（タケキャブ錠）、アモキシシリン水和物（アモキシシリンカプセル）及びメトロニダゾール（フラジール内服錠）の電子添文（添付文書）に基づき設定した。

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

〈ボノプラザンフマル酸塩〉

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）

〈アモキシシリン水和物〉

11.1.5 ショック、アナフィラキシー（いずれも 0.1%未満[注1)]）

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・じん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。［8.2 参照］

11.1.6 アレルギー反応に伴う急性冠症候群（頻度不明）

［8.2 参照］

11.1.7 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[注1)]）**、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）

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。

11.1.8 急性腎障害等の重篤な腎障害（0.1%未満[注1)]）

［8.3 参照］

11.1.9 顆粒球減少（0.1%未満[注1)]）**、血小板減少**（頻度不明）

［8.4 参照］

11.1.10 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（0.1%未満[注1)]）

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。

11.1.11 肝機能障害、黄疸（いずれも 0.1%未満[注1)]）

AST、ALT の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.12 間質性肺炎、好酸球性肺炎（いずれも頻度不明）

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。

11.1.13 無菌性髄膜炎（頻度不明）

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があらわれることがある。

注 1）発現頻度はアモキシシリン水和物の承認時までの臨床試験又は製造販売後調査の結果に基づく。

〈メトロニダゾール〉

11.1.14 末梢神経障害（頻度不明）

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。

11.1.15 中枢神経障害（頻度不明）

脳症、痙攣、錯乱、幻覚、小脳失調等があらわれることがある。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。［2.5、9.1.5 参照］

11.1.16 **無菌性髄膜炎**（頻度不明）

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があらわれることがある。

11.1.17 **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**）（いずれも頻度不明）

11.1.18 **急性膵炎**（頻度不明）

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。

11.1.19 **白血球減少、好中球減少**（いずれも頻度不明）

［8.5、9.1.4 参照］

11.1.20 **出血性大腸炎**（頻度不明）

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。

11.1.21 **肝機能障害**（頻度不明）

［8.6、9.1.6 参照］

11.1.22 **QT 延長、心室頻拍**（Torsade de pointes **を含む**）（いずれも頻度不明）

＜解説＞

ボノプラザンフマル酸塩（タケキャブ錠）、アモキシシリン水和物（アモキシシリンカプセル）及びメトロニダゾール（フラジール内服錠）の電子添文（添付文書）に基づき設定した。

(2) その他の副作用

11.2 **その他の副作用**

〈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〉

	0.1～5%未満
消化器	下痢、腹部不快感、腹部膨満感
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メトロニダゾールの 3 剤投与の試験成績に基づく。

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では、他にもそれぞれに次の副作用が認められている。

〈ボノプラザンフマル酸塩〉

	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

〈アモキシシリン水和物〉

	0.1～5%未満[注2)]	0.1%未満[注2)]	頻度不明[注2)]
過敏症	発熱、発疹、じん麻疹		そう痒
血液		好酸球増多、貧血	
肝臓		AST、ALT の上昇	
消化器	下痢、悪心、食欲不振		黒毛舌
菌交代症		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）	
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）	
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 2）頻度表示はアモキシシリン水和物の承認時までの臨床試験又は製造販売後調査の結果に基づく。

〈メトロニダゾール〉

〈トリコモナス症（腟トリコモナスによる感染症）、嫌気性菌感染症、感染性腸炎、細菌性腟症、アメーバ赤痢、ランブル鞭毛虫感染症〉

	頻度不明
過敏症	発疹
消化器	舌苔、食欲不振、悪心、胃不快感、下痢、腹痛、味覚異常
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇、総ビリルビン上昇、AL-P 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇
生殖器	*Candida albicans* の出現
その他	暗赤色尿、発熱

〈ヘリコバクター・ピロリ感染症〉

	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒感
血液	好塩基球増多
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
精神神経系	うつ病、頭痛、浮動性めまい、不安定感
その他	眼精疲労、疲労、しびれ感

＜解説＞

＜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＞

タケキャブの「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」の臨床試験（TAK-438/CCT-401 試験）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メトロニダゾールの 3 剤併用投与時の結果に基づき記載している。

＜ボノプラザン塩酸塩、アモキシシリン水和物、メトロニダゾール＞

各製剤の電子添文（添付文書）に基づき設定した。

◆項目別副作用発現頻度

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）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 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。

＜解説＞

アモキシシリン水和物（アモキシシリンカプセル）及びメトロニダゾール（フラジール内服錠）の電子添文（添付文書）に基づき設定した。

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

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。

＜解説＞

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、厚生労働省などからも注意喚起されている[48]。

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

〈ボノプラザンフマル酸塩〉

15.1.1 ボノプラザンの投与が胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認のうえ投与すること。

15.1.2 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。

15.1.3 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＞

ボノプラザンフマル酸塩（タケキャブ錠）の電子添文に基づき設定した。

(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

〈ボノプラザンフマル酸塩〉

15.2.1 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。

〈アモキシシリン水和物〉

15.2.2 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。

〈メトロニダゾール〉

15.2.3 マウスに長期経口投与した場合、肺腫瘍が[49,50]、またラットでは乳房腫瘍の発生が報告されているが[51]、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[50]。

＜解説＞

ボノプラザンフマル酸塩（タケキャブ錠）、アモキシシリン水和物（アモキシシリンカプセル）及びメトロニダゾール（フラジール内服錠）の電子添文（添付文書）に基づき設定した。

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) 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

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 50μg/mL）の hERG 電流阻害を検討したところ、0.5μg/mL 以上の濃度で有意に 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）

アモキシシリン水和物

該当資料なし

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[52)]。

（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。

(3) その他の薬理試験

ボノプラザンフマル酸塩

（参考情報）

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 M1、M2 及び M3 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 M1 及び M3 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

2. 毒性試験

(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 [53)]

（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） [54)]

（LD50、mg/kg）

動物種 / 投与経路	マウス
経口	4,300

(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	≥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

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	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[55)]。

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[54)]。

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[54)]。

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[56)]。

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[56)]。

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 上昇、肝細胞変化が認められた[57)]。

(3) 遺伝毒性試験

ボノプラザンフマル酸塩

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。

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

(4) がん原性試験

ボノプラザンフマル酸塩

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。

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

(5) 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[58)]。

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[59)]。

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[60)]。

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[61)]。

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[59)]。

(6) 局所刺激性試験

ボノプラザンフマル酸塩

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。

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

(7) その他の特殊毒性

ボノプラザンフマル酸塩

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。

（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

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

3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取り扱い上の注意

アルミ袋を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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：ボノピオン　服薬注意書（ボノピオンパックの服用方法）

6. 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。

アモキシシリンカプセル：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。

7. 国際誕生年月日

2016 年 2 月 25 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	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ボノピオンパック	2016 年 2 月 25 日	22800AMX00362	2016 年 5 月 25 日	2016 年 6 月 7 日

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

該当しない

11. 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

12. 投薬期間制限に関する情報

本製品は、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
ボノピオンパック	6199105X1028	6199105X1028	124856201	622485601

14. 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）：1059-1066.（PMID：27624）
2) Anderson, RF, et al.Br J Cancer. 1979；39（6）：705-770.（PMID：109112）
3) Fujimura K, et al. Int J Hematol. 2005；81（2）：162-168.（PMID：15765787）
4) ボノプラザンの臨床試験成績⑩（タケキャブ錠 2014 年 12 月 26 日承認：CTD 2.7.6.19）
5) ボノプラザンの薬理試験成績（タケキャブ錠 2014 年 12 月 26 日承認：CTD 2.6.2.6）
6) Labenz J. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2001；15（3）：413-431.（PMID：11403536）
7) 上田泰, 他編. 感染症学－基礎と臨床. メジカルビュー社. 1982：204-214.
8) Osato MS. Curr Pharm Des. 2000；6：1545-1555.（PMID：10974151）
9) 山本達男, 他. 日本臨牀. 2005；63（S-11）：376-381.
10) Upcroft P, et al. Clin Microbiol Rev. 2001；14：150-164.（PMID：11148007）
11) 和田真太郎, 他. 感染症雑誌. 2003 ；77（4）：187-194.
12) Flamm RK, et al. J Antimicrob Chemother. 1996；38（4）：719-725.（PMID：8937967）
13) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑫（タケキャブ錠 2014 年 12 月 26 日承認：CTD 2.7.6.12）
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) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑭（社内資料）
16) 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）
17) Chesa-Jiménez J, et al. Antimicrob Agents Chemother. 1994；38（4）：842-847.（PMID：8031056）
18) Populaire P, et al.Thérapie. 1971；26（3）：581-594.（PMID：5113810）
19) Spyker DA, et al. Antimicrob Agents Chemother. 1977；11（1）：132-141.（PMID：836010）
20) Placidi GF, et al.Arch Int Pharmacodyn Ther. 1970；188（1）：168-179.（PMID：5485097）
21) 古谷博，他. 産婦人科の世界. 1974；26（12）：1307-1314.
22) Gray MS. J Obstet Gynaecol Br Commonw. 1961；68：723-729.（PMID：13901321）
23) Kafetzis DA, et al. Acta Paediatr Scand. 1981；70（3）：285-288.（PMID：7246123）
24) Gray MS. Br J Vener Dis. 1961；37（4）：278-279.（PMID：13901320）
25) Strausbaugh LJ, et al. Antimicrob Agents Chemother. 1978；14（6）：899-902.（PMID：742877）
26) Stewart SM, et al. Thorax. 1974；29（1）：110-114.（PMID：4545190）
27) Canafax DM, et al. Pediatr Infect Dis J. 1998；17（2）：149-156.（PMID：9493813）
28) 青河寛次, 他：産婦人科の世界. 1972；24（12）：1409-1411.
29) 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）
30) Sutherland R, et al. Antimicrob Agents Chemother（Bethesda）. 1970；10：411-415.（PMID：5000265）
31) Schwartz DE, et al. Chemotherapy. 1976；22（1）：19-29.（PMID：1253627）
32) Uno T, et al.：Chem Pharm Bull. 1981；29（7）：1957-1968.（PMID：7307195）
33) Stambugh JE, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1968；161（2）：373-381.（PMID：5689828）
34) Ings RMJ, et al. Biochem Pharmacol. 1966；15（5）：515-519.（PMID：5961430）
35) 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）
36) 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）
37) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑥（CYP 阻害）（社内資料）
38) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑦（CYP 誘導）（社内資料）
39) Pearce RE, et al. Drug Metab Dispos. 2013；41（9）：1686-1694.（PMID：23813797）
40) 青河寛次, 他. 産婦人科の世界. 1971；23（2）：183-186.
41) 青河寛次, 他. 産婦人科の世界. 1974；26（2）：209-214.

42) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑩（タケキャブ錠 2014 年 12 月 26 日承認：CTD 2.7.6.9）
43) Jones RH, et al. J Infection. 1979；1：235-242.
44) 楠信男, 他. Chemotherapy. 1978；26（3）：311-316.
45) Somogyi A, et al. Eur J Clin Pharmacol. 1983；25：683-687.（PMID：6662167）
46) ボノプラザンの薬物動態試験成績⑨（タケキャブ錠 2014 年 12 月 26 日承認：CTD 2.7.6.10）
47) Muscará MN, et al. Br J Clin Pharmacol. 1995；40（5）：477-480.（PMID：8703652）
48) PTP 包装シート誤飲防止対策について（医療機関及び薬局への注意喚起及び周知徹底依頼）平成 22 年 9 月 15 日付 医政総発 0915 第 2 号、薬食総発 0915 第 5 号、薬食安発 0915 第 1 号（http://www.mhlw.go. jp/topics/bukyoku/isei/i-anzen/hourei/dl/100917_1.pdf）
49) Rustia M, et al. J Natl Cancer Inst. 1972；48：721-729.（PMID：5058971）
50) Roe FJC, et al. Surgery. 1983；93：158-164.（PMID：6336861）
51) Rustia M, et al. J Natl Cancer Inst. 1979；63：863-868.（PMID：288941）
52) 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）
53) 宮崎英治, 他. 基礎と臨床. 1973；7（13）：3040-3045.
54) Cosar C, et al. Ann Inst Pasteur（Paris). 1959；96（2）：238-241.（PMID：13627590）
55) 宮崎英治, 他. 基礎と臨床. 1973；7（13）：3074-3112.
56) 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）
57) 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）
58) 宮崎英治, 他. 基礎と臨床. 1973；7（13）：3113-3129.
59) Ganter P. Gynécol Obsté（Paris). 1960；59（5）：609-620.（PMID：13703387）
60) 野原俊一. J Antibiot ［B］. 1966；19（3）：164-173.
61) 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（2022 年 1 月現在）。

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

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

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし