

審査報告書

平成 26 年 1 月 10 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

〔販 売 名〕	タケルダ配合錠
〔一 般 名〕	アスピリン/ランソプラゾール
〔申 請 者〕	武田薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 3 月 27 日
〔剤形・含量〕	1 錠中、アスピリン 100 mg 及びランソプラゾール 15 mg を含有する錠剤
〔申 請 区 分〕	医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤
〔特 記 事 項〕	特になし
〔審査担当部〕	新薬審査第二部

審査結果

平成 26 年 1 月 10 日

[販 売 名] タケルダ配合錠
[一 般 名] アスピリン/ランソプラゾール
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 3 月 27 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、低用量アスピリンの長期投与が必要な患者のうち胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往がある患者にランソプラゾールを併用した際に期待される有効性及び安全性がタケルダ配合錠によっても得られることが推定できると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、タケルダ配合錠について、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 下記疾患又は術後における血栓・塞栓形成の抑制（胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往がある患者に限る）

- ・狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症）、心筋梗塞、虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA）、脳梗塞）
- ・冠動脈バイパス術（CABG）あるいは経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行後

[用法・用量] 通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（アスピリン/ランソプラゾールとして 100 mg/15 mg）を経口投与する。

審査報告 (1)

平成 25 年 11 月 21 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	タケルダ配合錠
〔一 般 名〕	ランソプラゾール/アスピリン
〔申 請 者 名〕	武田薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 3 月 27 日
〔剤形・含量〕	1 錠中、ランソプラゾール 15 mg 及びアスピリン 100 mg を含有する錠剤
〔申請時効能・効果〕	下記疾患又は術後における血栓・塞栓形成の抑制及び低用量アスピリンによる胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 ・狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症）、心筋梗塞、虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA）、脳梗塞） ・冠動脈バイパス術（CABG）あるいは経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行後
〔申請時用法・用量〕	通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（ランソプラゾール/アスピリンとして 15 mg/100 mg）を経口投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、タケルダ配合錠（以下、「本剤」）はランソプラゾールとアスピリンの配合剤であるが、ランソプラゾールとアスピリンの併用については、ランソプラゾールの「低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」の効能・効果で既に承認されている。したがって、本申請は新医療用配合剤に係るものであるが、今回「非臨床に関する資料」は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤は、プロトンポンプ阻害薬であるランソプラゾールとシクロオキシゲナーゼ-1 阻害薬であるアスピリンを有効成分とする配合剤である。

本邦において、ランソプラゾールのカプセル剤であるタケプロンカプセル 15、同カプセル 30 は、1992 年 10 月に「胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群」の効能・効果で承認され、2000 年 9 月に「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」の効能・効果が追加承認されている。また、ランソプラゾールの口腔内崩壊錠であるタケプロン OD 錠 15、同 OD 錠 30 が 2002 年 3 月に当時のタケプロンカプセル 15、同カプセル 30 と同じ効能・効果で承認されている。その後、タケプロンカプセル 15、タケプロン OD 錠 15 では、2006 年 6 月に「非びらん性胃食道逆流症」の効能・効果が、2010 年 7 月に「低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」の効能・効果が、2010 年 8 月に「非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」の効能・効果が追加承認され、タケプロンカプセル 15、同カプセル 30、タケプロン OD 錠 15、同 OD 錠 30 では、2010 年 6 月に「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・ピロリの除菌の補助」、2013 年 2 月に「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」の効能・効果が追加承認されている。さらに、ランソプラゾールの注射剤であるタケプロン静注用 30 mg が 2006 年 10 月に「経口投与不可能な下記の疾患：出血を伴う胃潰瘍、十二指腸潰瘍、急性ストレス潰瘍及び急性胃粘膜病変」の効能・効果で承認されている。一方、低用量アスピリンの錠剤（バイアスピリン錠 100 mg、バファリン配合錠 A81 等）は、2000 年 9 月に「狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症）、心筋梗塞、虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA）、脳梗塞）における血栓・塞栓形成の抑制」、「冠動脈バイパス術（CABG）あるいは経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行後における血栓・塞栓形成の抑制」の効能・効果で承認され、2005 年 10 月に「川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）」の効能・効果が追加承認されている。

アスピリンは、シクロオキシゲナーゼ-1 を阻害することにより抗血小板作用を示すが、胃・十二指腸潰瘍の副作用も惹起する。ランソプラゾールは、胃粘膜壁細胞における酸分泌機構の最終段階に位置するプロトンポンプを阻害することにより酸分泌を抑制し、抗潰瘍作用を示す。

申請者は、ランソプラゾールが「低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」の効能・効果を有することから、本剤には低用量アスピリン投与時の副作用低減に寄与するという配合意義があると考え、本剤の開発を行った。

本剤の開発は、武田薬品工業株式会社により 20 年開始され、今般、国内臨床試験成績等を基に、アスピリンを長期継続投与する必要がある、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往がある患者に使用する薬剤として、本剤の医薬品製造販売承認申請がなされた。なお、本剤は海外において承認申請、承認取得及び販売はされていない。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) ランソプラゾール

ランソプラゾールは、申請者が製造販売している既承認製剤「タケプロン静注用 30 mg」の原薬と同一である。

2) アスピリン

アスピリンは日本薬局方収載品であり、により原薬等登録原簿（以下、「MF」）に登録されている原薬（MF 登録番号：）を用いる。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中にランソプラゾールを 15 mg 含有する腸溶性細粒を含む外層とアスピリンを 100 mg 含有する腸溶性の内核錠からなる錠剤である。製剤には、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、カルメロース、メタクリル酸コポリマーLD、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液、ポリソルベート 80、モノステアリン酸グリセリン、クエン酸トリエチル、無水クエン酸、乳糖・結晶セルロース粒、炭酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシ

プロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、マクロゴール 6000、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、D-マンニトール、クロスポビドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]により得られる[REDACTED]の[REDACTED]を[REDACTED]、[REDACTED]した後、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]により得られる[REDACTED]とともに[REDACTED]することにより製造される。

[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]の[REDACTED]、[REDACTED]と[REDACTED]の[REDACTED]が重要工程とされ [REDACTED]及び[REDACTED]を除く重要工程に工程管理項目及び管理値が設定されている。

欠陥モード影響解析を用いて実施された品質特性に関するリスク分析結果等に基づき重要と判断された工程パラメータについては、予備的な実験が実施され、製造条件が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（目視）、確認試験（紫外可視吸光度測定法（以下、「UV」））、純度試験〔類縁物質（液体クロマトグラフィー（以下「HPLC」））〕、製剤均一性〔含量均一性試験（HPLC）〕、溶出性（耐酸試験）〔パドル法（ランソプラゾール：UV、アスピリン：HPLC）〕、溶出性（緩衝液試験）〔パドル法（HPLC）〕、定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

実施された製剤の主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 1：製剤の安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール 3 ロット	25℃	60%RH	PTP ^a + [REDACTED] ピロー包装 (乾燥剤入り)+紙箱	18 ヶ月
加速試験		40℃	75%RH	PTP ^a + [REDACTED] ピロー包装 (乾燥剤入り)+紙箱	6 ヶ月

a:Press Through Package（材質は [REDACTED]）

製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603004 号）に基づき、PTP+ [REDACTED] ピロー包装（乾燥剤入り）+紙箱で室温保存するとき 30 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

ランソプラゾール及びアスピリンのヒト血漿中濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法を用いて測定され、血漿中濃度の定量下限値は 5 ng/mL、及び 2 ng/mL であった。

特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

(1) 国内第 I 相試験 (治験実施計画書番号 : CPH-001、添付資料 5.3.1.2-1 <20 年 月 ~ 20 年 月>)

チトクローム P450 (以下、「CYP」) 2C19 について遺伝子型から Extensive Metabolizer と判断された日本人健康成人男性を対象に、ランソプラゾール 15 mg 及びアスピリン 100 mg を含有する配合剤 (以下、「L15/A100 mg 錠」) の単回投与とランソプラゾール 15 mg OD 錠 (タケブロン OD 錠) 及びアスピリン 100 mg 腸溶錠 (バイアスピリン錠) の併用単回投与のランソプラゾール及びアスピリンの生物学的同等性 (以下、「BE」) を検討する試験 1、並びに L15/A100 mg 錠単回投与時のランソプラゾール及びアスピリンの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する試験 2 が実施された。

L15/A100 mg 錠として、配合剤 A 及び市販予定製剤である配合剤 B が使用された。配合剤 A と配合剤 B は に使用した が異なる製剤である。

試験 1 では、予試験と本試験が実施された。試験 1 の予試験では、配合剤 A 及び配合剤 B が使用され、配合剤投与と単剤併用投与のランソプラゾール及びアスピリンの BE が検討された。試験 1 の本試験では、配合剤 B が使用され、配合剤投与と単剤併用投与のランソプラゾールの BE が検討された。

1) 試験 1 (BE の検討)

① 予試験 (ランソプラゾール及びアスピリンの BE の検討)

日本人健康成人 48 例を対象に、配合剤 A の投与とランソプラゾール 15 mg OD 錠及びアスピリン 100 mg 腸溶錠の併用、並びに配合剤 B の投与とランソプラゾール 15 mg OD 錠及びアスピリン 100 mg 腸溶錠の併用のランソプラゾール及びアスピリンの BE が、それぞれ 2 群 2 期クロスオーバー法で検討された (計 4 群、各群 12 例、休薬期間 : 14 日間以上)。治験薬は朝食絶食下で単回経口投与された。

単剤併用投与時に対する配合剤 A 投与時のランソプラゾールの最高血漿中濃度 (以下、「 C_{max} 」) 及び投与 0 時間後から投与 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_{0-24} 」) の幾何平均値の比 [両側 90%信頼区間、以下同様] は 1.214 [1.012~1.455] 及び 1.180 [1.073~1.298] であり、アスピリンの C_{max} 及び投与 0 時間後から投与 12 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_{0-12} 」) の幾何平均値の比は、1.266 [0.896~1.789]

及び 1.223 [0.901~1.661] であった (n=23)。

単剤併用投与時に対する配合剤 B 投与時のランソプラゾールの C_{\max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均値の比は 1.134 [0.958~1.343] 及び 1.064 [0.976~1.159] であり、アスピリンの C_{\max} 及び AUC_{0-12} の幾何平均値の比は、1.015 [0.765~1.347] 及び 0.974 [0.827~1.146] であった (n=24)。ランソプラゾール及びアスピリンの C_{\max} の幾何平均値の比の両側 90%信頼区間は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 9 年 12 月 22 日付 医薬審第 487 号、平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正)(以下、「後発品 BE ガイドライン」)の BE の基準を満たさなかった。

②本試験(ランソプラゾールの BE の検討)

予試験の結果、アスピリンについては後発品 BE ガイドラインに則った溶出試験を実施することにより BE を説明することが可能な成績が得られたが、ランソプラゾールについてはヒト試験による説明が必要な成績であったことから(アスピリンの溶出試験については「3. (i) <提出された資料の概略> (2) アスピリンの溶出挙動の検討」の項参照)、日本人健康成人 230 例を対象に、配合剤 B 投与とランソプラゾール 15 mg OD 錠及びアスピリン 100 mg 腸溶錠併用のランソプラゾールの BE のみを検討する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された(休薬期間: 14 日間以上)。治験薬は朝食絶食下に単回経口投与された。

単剤併用投与時に対する配合剤 B 投与時のランソプラゾールの C_{\max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均値の比[両側 90%信頼区間]は 1.121 [1.068~1.177] 及び 1.075 [1.046~1.104] であり (n=227)、後発品 BE ガイドラインの BE の基準を満たした。

2) 試験 2 (食事の影響の検討)

日本人健康成人 24 例を対象に、配合剤 A 及び配合剤 B の投与時のランソプラゾール及びアスピリンの薬物動態に対する食事の影響が、それぞれ 2 群 2 期クロスオーバー法で検討された(計 4 群、各群 6 例、休薬期間: 14 日間以上)。治験薬は朝食絶食下又は朝食開始 30 分後に単回経口投与された。以下に、市販予定製剤である配合剤 B に関する成績を示す。

配合剤 B を空腹時及び食後に単回経口投与したとき、ランソプラゾールの C_{\max} 到達時間(以下、「 t_{\max} 」)の中央値は 1.0 及び 4.0 時間、 C_{\max} は 503.9 ± 191.18 及び 370.1 ± 171.03 ng/mL、投与 0 時間後から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積(以下、「 $AUC_{0-\infty}$ 」)は 1132 ± 551.29 及び 1004 ± 488.40 ng·h/mL、消失半減期(以下、「 $t_{1/2}$ 」)は 1.201 ± 0.39062 及び 1.184 ± 0.40887 時間であり、空腹時投与時に対する食後投与時のランソプラゾールの C_{\max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比[両側 90%信頼区間]は、0.721 [0.531~0.980] 及び 0.893 [0.767~1.039] であった (n=11)。

配合剤 B を空腹時及び食後に単回経口投与したとき、アスピリンの t_{\max} の中央値は 3.5 及び 5.5 時間、 C_{\max} は 666.6 ± 313.82 及び 634.6 ± 193.40 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 833.5 ± 250.42 及び 769.2 ± 168.19 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 0.4776 ± 0.20372 及び 0.5361 ± 0.17007 時間であり、空腹時投与時に対する食後投与時のアスピリンの C_{\max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比は、0.980 [0.693~1.386] 及び 0.929 [0.722~1.194] であった (n=11)。

(2) アスピリンの溶出挙動の検討(添付資料 5.3.1.2-4)

24 例を対象に BE が検討された試験 1 の予試験の結果、幾何平均値の比の点推定値は 0.90~1.11

の範囲内にあったことから、後発品 BE ガイドラインを参考に配合剤 B とアスピリン 100 mg 腸溶錠及びランソプラゾール 15 mg OD 錠併用のアスピリンの BE を検討するために、後発品 BE ガイドラインに則った溶出試験で溶出挙動の類似性が検討された。

各条件 12 ベッセルでの検討の結果、試験実施当時は配合剤 B とアスピリン 100 mg 腸溶錠の溶出挙動の類似性が示されたと判断された。しかしながら、ランソプラゾールの BE を検討した CPH-001 試験の本試験を実施した後に、溶出試験の結果の判定に係る解析に不備があり、pH \blacksquare 、 \blacksquare の条件下では、後発品 BE ガイドラインにおける溶出挙動の類似性の判定基準を満たしていないことが判明した。当該結果を踏まえた予備検討の結果から、各条件 \blacksquare ベッセルでの溶出試験が実施された。

溶出試験の結果、pH \blacksquare 、 \blacksquare の条件下で後発品 BE ガイドラインにおける溶出挙動の類似性の判定基準を満たさず、アスピリンの BE は説明できなかった。

<審査の概略>

申請者は、本剤とアスピリン及びランソプラゾール各単剤併用の BE について以下のように説明した。CPH-001 試験の予試験の結果、ランソプラゾール及びアスピリンのいずれについても、AUC は幾何平均値の比の両側 90%信頼区間が後発品 BE ガイドラインの BE の基準（0.80～1.25）の範囲内にあったが、 C_{\max} は当該範囲内になく、本剤と各単剤併用の BE を示すことはできなかった。

ランソプラゾールについては、 C_{\max} の幾何平均値の比の点推定値が 0.90～1.11 の範囲内になかったため、日本人の健康成人男性 230 例を対象とした CPH-001 試験の本試験を実施した。その結果、ランソプラゾールの C_{\max} の幾何平均値の比の両側 90%信頼区間はいずれも 0.80～1.25 の範囲内にあり、本剤と各単剤併用の BE を示すことができた。

アスピリンについては、 C_{\max} の幾何平均値の比の点推定値が 0.90～1.11 の範囲内にあったため、後発品 BE ガイドラインに則った溶出試験（各条件 12 ベッセル）を実施し、溶出挙動の類似性から、本剤と各単剤併用の BE が示されたと判断した。しかしながら、CPH-001 試験の本試験実施後に、溶出試験の結果を再確認したところ、後発品 BE ガイドラインに従って t_2 関数を算出すると、pH \blacksquare 、 \blacksquare の試験条件では溶出挙動が類似性の判定基準を満たさないことが判明した。この結果を踏まえた予備検討の結果、pH \blacksquare 、 \blacksquare の試験条件では、標準製剤の測定値間のばらつきが大きいことも確認されたため、標準製剤のアスピリンの溶出挙動のばらつきの原因を検討した結果、偶発的な要因に起因するものであったと判断した。以上より、溶出挙動の類似性を判定するために、アスピリンの溶出挙動のばらつきを考慮し、 \blacksquare ベッセル（pH \blacksquare 、 \blacksquare の条件のみ \blacksquare ベッセル¹）で新たな溶出試験を実施することが適当であると判断した。しかしながら、新たに実施した溶出試験では、pH \blacksquare 、 \blacksquare 、pH \blacksquare 、 \blacksquare 及び pH \blacksquare 、 \blacksquare の条件では判定基準に適合したが、pH \blacksquare 、 \blacksquare の条件では判定基準に適合しなかったため、溶出挙動の類似性を示すことができず、本剤と各単剤併用のアスピリンの BE を説明できなかった。なお、仮に本剤と各単剤併用のアスピリンの BE をヒト BE 試験で検証する場合、160 例の健康成人を組み入れた試験が必要となる。

¹予備検討の結果、pH \blacksquare 、 \blacksquare の条件下では配合剤 B 及びアスピリン 100 mg 腸溶錠からアスピリンは溶出しないことが確認されていたため、pH \blacksquare の条件のみ \blacksquare ベッセルで溶出試験が実施された。

機構は、以下のように考える。既承認製剤を組み合わせた配合剤では、基本的には各単剤併用との BE を示すことが必要である。ランソプラゾールについては、CPH-001 試験の本試験の結果、 AUC_{0-24} 及び C_{max} の幾何平均値の比の両側 90%信頼区間は後発品 BE ガイドラインにおける BE の基準範囲内にあり、本剤と各単剤併用の BE が示されている。一方、アスピリンについては、CPH-001 試験の予試験の結果と合わせて本剤と各単剤併用のアスピリンの BE を説明するために実施した溶出試験の結果、溶出挙動の類似性は示されず、現時点までに得られた試験成績から、本剤と各単剤併用のアスピリンの BE は説明できない。CPH-001 試験の本試験においてアスピリンの薬物動態も検討することが妥当であったが、溶出試験の結果の判定に係る解析に不備があったことが判明した時期が CPH-001 試験の本試験の実施後であったため、当該試験でアスピリンの薬物動態を検討する計画としなかったという経緯も踏まえると、各単剤併用投与と本剤投与のランソプラゾール及びアスピリンの BE を示すという本剤の開発方針を継続するのであれば、アスピリンの BE を検討する追加のヒト試験を実施することが適切と考える。一方で、狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症）等又は術後における血栓・塞栓形成の抑制に用いる低用量アスピリンに関しては、75～325 mg/日の用量で有用性を示すことが医学薬学上の公知と判断され、制酸緩衝錠や腸溶錠といった薬物動態が異なる複数の製剤が承認されている。以上の状況とこれまでの BE を説明するために実施した検討で把握できた本剤投与時の各有効成分の薬物動態を踏まえ、本剤を臨床現場に提供することが可能と判断できるのか、臨床の項で検討する（「3. (iii) <審査の概略> (2) アスピリンについて」の項参照）。

（ii）臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

（1）薬物相互作用試験（治験実施計画書番号：GB ■■■/131 試験、添付資料 5.3.3.1-1<19■■年■■月～19■■年■■月>（参考資料））

外国人健康成人男性 24 例（各群 8 例）を対象に、ランソプラゾールと非ステロイド性抗炎症薬（以下、「NSAIDs」）（アスピリン、インドメタシン及びイブプロフェン）の薬物動態学的相互作用試験が実施された。NSAIDs は Day 1 から Day 15 まで反復投与され、8 日間の休薬後、Day 24 から Day 28 まで反復投与された。ランソプラゾールは Day 8 から Day 15 まで反復投与された。ランソプラゾール 60 mg を 1 日 1 回投与、アスピリン 300 mg を 1 日 3 回投与し、ランソプラゾール併用前（Day 5）、併用中（Day 15）及び併用後（Day 28）の各時点で、アスピリンの薬物動態を検討することにより、アスピリンの薬物動態に対するランソプラゾールの影響が検討された。アスピリンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比〔両側 90%信頼区間〕について、ランソプラゾール併用前（Day 5）に対する併用中（Day 15）の値は 1.088 [0.864～1.312] 及び 0.916 [0.691～1.142] であり、ランソプラゾール併用前（Day 5）に対する併用後（Day 28）の値は 1.136 [0.912～1.360] 及び 1.070 [0.845～1.296] であった。

<審査の概略>

申請者は、アスピリンとランソプラゾールの薬物動態学的相互作用について、以下のように説明した。アスピリンは加水分解を受けた後、抱合体に代謝され主に尿中に排泄される。ランソプラゾール及びその代謝物は主に胆汁を介して糞中に排泄される。ランソプラゾールとアスピリンでは主な代謝酵素及び排泄経路が異なることから、薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低い

と考える。

機構は、以下のように考える。GB/131 試験の結果、ランソプラゾールはアスピリンの薬物動態に大きな影響は及ぼさないことが示されている。一方、GB 131 試験ではアスピリンがランソプラゾールの薬物動態に及ぼす影響は評価されていないが、アスピリン及びランソプラゾールの代謝及び排泄の特徴からは両成分間で薬物動態学的相互作用が起こる懸念は少ないと考えられること、臨床現場で、狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症）等又は術後における血栓・塞栓形成の抑制に低用量アスピリンを用いている患者がランソプラゾールを併用したときに血栓・塞栓症が増えるといった問題等は現時点で指摘されていないことを踏まえると、アスピリンとランソプラゾールに臨床上問題となるような薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと判断する。

（iii）臨床的有効性及び安全性の概要

＜提出された資料の概略＞

評価資料として、国内第 I 相試験 1 試験の成績が提出された（BE 及び薬物動態については、「3.（i）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「3.（ii）臨床薬理試験成績の概要」参照）。

（1）国内第 I 相試験（治験実施計画書番号：CPH-001、添付資料 5.3.1.2-1＜20 年 月～20 年 月＞）

CYP2C19 の遺伝子型から Extensive Metabolizer と判断された日本人健康成人男性を対象に、L15/A100 mg 錠（配合剤 A 及び配合剤 B）単回投与とランソプラゾール 15 mg OD 錠及びアスピリン 100 mg 腸溶錠併用単回投与の BE を 2 群 2 期クロスオーバー法にて検討する試験 1、並びに L15/A100 mg 錠単回投与時のランソプラゾール及びアスピリンの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する試験 2 が、国内 2 施設で実施された（休薬期間：14 日間以上）。

試験 1 では、予試験と本試験が実施された。試験 1 の予試験では、配合剤 A 及び配合剤 B と各単剤併用との BE がそれぞれ検討され、目標症例数は 1 群 12 例、計 48 例とされた。試験 1 の本試験では、配合剤 B と各単剤併用との BE が検討され、目標症例数は 1 群 115 例、計 230 例とされた。試験 2 では、配合剤 A 及び配合剤 B の食事の影響がそれぞれ検討され、目標症例数は 1 群 6 例、計 24 例とされた。

試験 1 では、予試験、本試験ともに、L15/A100 mg 錠又はランソプラゾール 15 mg OD 錠及びアスピリン 100 mg 腸溶錠を朝食絶食下に単回経口投与された。試験 2 では、L15/A100 mg 錠を朝食絶食下又は朝食開始 30 分後に単回経口投与された。

各試験での安全性の結果は、以下のとおりであった。

1) 試験 1 の予試験

試験 1 の予試験には、配合剤 A の検討として 24 例、配合剤 B の検討として 24 例が組み入れられ、全例が安全性の解析対象集団とされた。

有害事象は、配合剤 A の検討において、ランソプラゾール 15 mg OD 錠及びアスピリン 100 mg 腸溶錠併用単回投与時に 1 例（失神寸前の状態 1 件）認められた。配合剤 B の検討では、有害事象は認められなかった。いずれの検討においても、死亡及び重篤な有害事象は認められなかつ

た。

2) 試験 1 の本試験

試験 1 の本試験には 230 例が組み入れられ、全例が安全性の解析対象集団とされた。

有害事象は、配合剤 B 投与時に 5 例（アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加 4 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加 1 件、節足動物刺傷 1 件）、ランソプラゾール 15 mg OD 錠及びアスピリン 100 mg 腸溶錠併用単回投与時に 2 例（ALT 増加 1 件、好酸球数増加 1 件）認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

3) 試験 2

試験 2 には、配合剤 A の検討として 12 例、配合剤 B の検討として 12 例が組み入れられ、全例が安全性の解析対象集団とされた。

有害事象は、配合剤 A の検討において、食後投与時に 1 例（好酸球数増加 1 件）認められ、配合剤 B の検討において、絶食下投与時に 1 例（血中ビリルビン増加 1 件）、食後投与時に 1 例（ALT 増加 1 件、AST 増加 1 件）認められた。いずれの検討においても、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 配合意義について

申請者は、本剤の配合意義について、以下のように説明した。低用量アスピリン製剤は抗血小板薬としては、「通常、成人にはアスピリンとして 100 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状により 1 回 300 mg まで増量できる。」の用法・用量で 2000 年 9 月に承認された。「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン（2009 年改訂版）」（2008 年度合同研究班報告）では、虚血性心疾患の既往がある患者（不安定狭心症のアスピリン長期継続投与時、安定労作性狭心症、心筋梗塞（非急性期）、冠動脈バイパス術（以下、「CABG」）等）に対して、アスピリン 81～162 mg/日の投与が推奨されている。また、「脳卒中治療ガイドライン 2009」（脳卒中合同ガイドライン委員会）では、非心原性脳梗塞の再発予防には抗血小板薬の投与が推奨されており、非心原性脳梗塞の再発予防上、現段階で最も有効な抗血小板療法の一つとしてアスピリン 75～150 mg/日が示されている。

アスピリンの投与により、消化性潰瘍の既往や併用薬のない中年の患者では、消化管合併症（出血・穿孔）のリスクが約 2 倍となり、消化性潰瘍の既往、*H.pylori* 感染、60 歳以上の患者や、NSAIDs、コルチコステロイド、クロピドグレル、抗凝固薬等を併用している患者では、消化管出血リスクは劇的に増加する（平石秀幸、島田忠人、*medicina*. 2012;49:66-9）。米国心臓病学会財団（ACCF）、米国消化器病学会（ACG）及び米国心臓病学会（AHA）では、Expert Consensus Document（Bhatt DL et al. *Circulation*. 2008;118:1894-909）として、抗血小板療法に伴う上部消化管出血の予防のために、潰瘍合併症の既往、非出血の消化性潰瘍の既往、消化管出血、抗血小板薬 2 剤併用、抗凝固療法の併用がある患者にはプロトンポンプ阻害薬（以下、「PPI」）を用いることを提唱している。「EBM に基づく胃潰瘍診療ガイドライン 第 2 版」（胃潰瘍ガイドラインの適用と評価に関する研究班、株式会社じほう;2007）の治療ステートメントには、低用量アスピリン投与下の

潰瘍再発防止に PPI を用いることが示されている。したがって、虚血性心疾患、虚血性脳血管障害等の既往がありアスピリンを長期継続投与する必要がある患者で、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往がある場合には、上部消化管出血再発防止のために早期段階から PPI を併用投与することが妥当と考えた。

タケプロンカプセル 15 及びタケプロン OD 錠 15 について「低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」の効能・効果の承認取得時に実施した臨床試験では、狭心症、心筋梗塞、虚血性脳血管障害、CABG 又は経皮経管冠動脈形成術（以下、「PTCA」）施行後の血栓・塞栓形成の抑制等のために低用量アスピリンの長期投与が必要で、かつ胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する患者を対象として、ランソプラゾール 15 mg を 1 日 1 回 12～30 ヶ月経口投与し、対照薬であるゲファルナートと胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症抑制効果及び安全性を比較した。その結果、ゲファルナートに比べ、ランソプラゾールは低用量アスピリンの副作用である胃潰瘍・十二指腸潰瘍の再発を軽減することが示された。したがって、本剤は、「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」（平成 17 年 3 月 31 日付 薬食審査発第 0331009 号）における医療用配合剤の承認事由の「副作用（毒性）の軽減」に該当すると考えた。また、2 剤（ランソプラゾール及び低用量アスピリン）を 1 剤の配合錠とすることにより利便性が向上し、服薬遵守率が向上することも期待され、それに伴いランソプラゾールと低用量アスピリンの併用に期待される効果が最大限に発揮されると考えた。

以上より、ランソプラゾールと低用量アスピリンを配合錠とすることの臨床的意義は高いと考えた。

機構は、以下のように考える。低用量アスピリンの投与が必要で、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往がある患者に対し、アスピリンによる胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発を抑制するために PPI を併用投与することが国内外のガイドラインにおいて推奨されている。ランソプラゾールが低用量アスピリンの副作用のうち、臨床的に重要な胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発割合を軽減することが国内臨床試験で示され、既にランソプラゾールが「低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」の効能・効果で承認されていることから、ランソプラゾールと低用量アスピリンを配合剤とすることに意義はあるものと判断した。

（2）アスピリンについて

申請者は、本剤と既承認製剤におけるアスピリンの BE が示されなかったことについて、以下のように説明した。現在、国内で抗血小板薬として承認されている低用量アスピリン製剤は、アスピリン腸溶錠（アスピリン 100 mg 含有）及び制酸緩衝アスピリン錠（アスピリン 81 mg 含有）の 2 種類のみである。いずれの製剤も、国内で有効性及び安全性を検討する臨床試験を実施することなく、「狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症）、心筋梗塞、虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA）、脳梗塞）における血栓・塞栓形成の抑制」、「冠動脈バイパス術（CABG）あるいは経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行後における血栓・塞栓形成の抑制」について、低用量アスピリンの有効性及び安全性が医学薬学上の公知とされ、承認されている。用法・用量についても、臨床試験において日本人での厳密な検討はなされておらず、両製剤の承認時には「低用量アスピリンとして血小板凝集抑制効果が認められる用量は 75～325 mg/日」とされ、用法・用量をみても、アスピリン腸溶錠は 1 日 1 回 100～300 mg、制酸緩衝アスピリン錠は 1 日 1 回 81

～324 mg と、広い用量幅で承認されている。また、両製剤の C_{max} の平均値は異なっているものの、臨床現場では同一の効能・効果に対して、いずれも有用な薬剤として使用されている。

CPH-001 の予試験において、アスピリンの C_{max} の幾何平均値の比の両側 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内になかったものの、幾何平均値の比の点推定値は 1.015 であったことから、本剤投与時及び各単剤併用投与時でアスピリンの C_{max} の値にほとんど差はないものとする。また、本剤投与時及び各単剤併用投与時のアスピリンの C_{max} の平均値の標準偏差は、各単剤併用投与時に比べて本剤投与時の方が小さかった。さらに、被験者毎のアスピリンの血漿中濃度推移のばらつきは、各単剤併用投与時より本剤投与時の方が小さい傾向にあった。

CPH-001 の予試験では、24 例に本剤が投与され、治験期間中に有害事象は認められなかった。CPH-001 の本試験では、230 例に本剤が投与され、本剤投与時に有害事象が 5 例（6 件）認められたが、いずれも治験薬投与から 15 日以上経過した後に発現しており、治験薬との因果関係はすべて否定されている。本剤の食事の影響検討試験では、12 例に本剤が投与され、有害事象が 2 例（3 件）認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。これらの結果より、各単剤併用に替えて本剤を服薬しても、安全性に問題はないと考えられる。

以上より、アスピリンについて、本剤と既承認製剤の BE は示されていないものの、各単剤併用に替えて本剤を服薬しても、臨床的に期待される有効性を発揮し、安全性にも問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。本剤の開発では、既承認製剤の既に承認されている併用効能について、当該既承認製剤の各単剤併用投与と本剤投与のランソプラゾール及びアスピリンの BE を示し、有用性を説明する戦略がとられたが、臨床試験（CPH-001 試験）の結果及びそれを踏まえた溶出試験の結果から、本剤と各単剤併用におけるアスピリンの BE は示されていないため、本剤を投与したときの血栓・塞栓形成の抑制効果が本邦で既に承認されているアスピリンの製剤と同等であることを説明できるデータは得られていない。しかしながら、CPH-001 試験において、本剤投与後のアスピリンの AUC_{0-12} については BE の判定基準を満たすことが確認された。また、本剤投与後のアスピリンの C_{max} については BE の判定基準を満たさなかったが、幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、1.015 [0.765～1.347] であり、アスピリンの薬物動態が本剤と各単剤併用で著しく異なることは確認されている。低用量アスピリンの用量としては 75～325 mg/日の範囲が医学薬学上公知であるとされ、薬物動態が異なるアスピリン腸溶錠（アスピリン 100 mg 含有）及びアスピリン制酸緩衝錠（アスピリン 81 mg 含有）が承認されていることを踏まえると、本剤に含有されるアスピリンにより既承認の低用量アスピリン製剤に期待されている有効性及び安全性が得られることが推定できるものとする。以上の機構の判断の妥当性について、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断したい。

(3) 効能・効果について

機構は、本剤の投与対象は、低用量アスピリンの長期継続投与が必要な患者のうち、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制を図る必要がある患者であることを効能・効果で明確に示す必要があることから、本剤の効能・効果は、以下のようにすることが適切と判断する。

効能・効果

下記疾患又は術後における血栓・塞栓形成の抑制（胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往がある患者に限る）

- ・ 狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症）、心筋梗塞、虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA）、脳梗塞）
- ・ 冠動脈バイパス術（CABG）あるいは経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行後

（4）用法・用量について

機構は、アスピリン 100 mg/日は、本邦の医療現場で、低用量アスピリンの投与が必要な患者に対して広く使用されている用量であり、ランソプラゾールを「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」に用いる場合の用法・用量は 15 mg 1 日 1 回経口投与であることを踏まえ、また、本剤により、国内でランソプラゾールと低用量アスピリンの併用投与に期待される有効性及び安全性が得られると考えられることから（「3. (iii) <審査の概略> (2) アスピリンについて」の項参照）、本剤の用法・用量は、申請時用法・用量のとおり、以下のようになすことが適切と判断する。

用法・用量

通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（ランソプラゾール/アスピリンとして 15 mg/100 mg）を経口投与する。

（5）製造販売後の検討事項について

機構は、以下のように考える。ランソプラゾールの「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」に関する製造販売後調査が実施中（2014 年 1 月終了予定）で、ランソプラゾールと低用量アスピリン併用時のデータが集積中であることから、現時点では、本剤について新たに製造販売後調査等を実施して更なる情報を収集する意義は高くないものと考ええる。現在実施中のランソプラゾールの製造販売後調査による評価結果等を踏まえ必要に応じて本剤のリスク管理計画の見直しを図る必要はあるが、現時点では、追加の医薬品安全性監視計画及び追加のリスク最小化計画は不要と考えるため、医薬品リスク管理計画書の提出は不要と考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.1.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

低用量アスピリンの長期継続投与が必要な患者のうち胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往がある患者にランソプラゾールを併用投与することの有用性は、タケプロンカプセル 15 及びタケプロン OD 錠 15 の既承認時に説明されていることから、本剤の配合意義に科学的合理性が認められると考える。提出された資料から、低用量アスピリンによる長期継続投与が必要な患者のうち胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往がある患者にランソプラゾールを併用した際に期待される有効性及び安全性が本剤によっても得られることが推定できることから、本剤は、低用量アスピリンによる長期継続投与が必要な患者のうち胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往がある患者の治療の選択肢の一つになるものとする。

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 26 年 1 月 10 日

I. 申請品目

[販 売 名] タケルダ配合錠
[一 般 名] アスピリン/ランソプラゾール
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 3 月 27 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により指名した。

(1) 配合意義について

低用量アスピリンの投与が必要で、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往がある患者では、PPI と併用投与することが国内外のガイドラインにおいて推奨されており、国内臨床試験の成績に基づき既にタケプロンカプセル 15、同 OD 錠 15 が「低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」の効能・効果で承認されていることから、低用量アスピリン及びランソプラゾールの配合意義は示されているとした機構の判断は、専門委員により支持された。

(2) アスピリンについて

抗血小板薬としての低用量アスピリンは、75～325 mg/日の範囲での使用が医学薬学上公知であるとされた上で、薬物動態が異なるアスピリン腸溶錠（アスピリン 100 mg 含有）及びアスピリン制酸緩衝錠（アスピリン 81 mg 含有）が承認されていること、CPH-001 試験において、本剤投与後のアスピリンの AUC_{0-12} については BE の判断基準を満たすことが確認され、本剤投与後のアスピリンの C_{max} については BE の判断基準を満たさなかったものの、幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、1.015 [0.765～1.347] であり、アスピリンの薬物動態が本剤と各単剤併用で著しく異ならないと確認されていることを踏まえ、本剤に含有されるアスピリンにより既承認の低用量アスピリン製剤に期待される有効性及び安全性が得られるものと推定できるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

(3) 効能・効果について

本剤の投与対象は、低用量アスピリンの継続的な長期投与が必要な患者のうち、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制を図る必要がある患者であることから、本剤の効能・効果は、以下のようであることが適切であるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

[効能・効果]

下記疾患又は術後における血栓・塞栓形成の抑制（胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往がある患者

に限る)

- ・狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症）、心筋梗塞、虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA）、脳梗塞）
- ・冠動脈バイパス術（CABG）あるいは経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行後

(4) 用法・用量について

アスピリン 100 mg/日は、本邦の医療現場で、低用量アスピリンの投与が必要な患者に対して広く使用されている用量であること、ランソプラゾールを「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」に用いる場合の用法・用量は 15 mg 1 日 1 回経口投与であること等を踏まえ、本剤の用法・用量は、以下のようにすることが適切であるとした機構の判断は、専門委員により支持された。なお、本剤は、低用量アスピリンの長期継続投与が必要な患者に投与されることが前提の配合剤であることを踏まえ、本剤の組成は「アスピリン/ランソプラゾールとして 100 mg/15 mg」と表記し、用法・用量は下記のようにすることが適切と判断した。

[用法・用量]

通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（アスピリン/ランソプラゾールとして 100 mg/15 mg）を経口投与する。

(5) 製造販売後調査等について

ランソプラゾールの「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」に関する使用成績調査において、ランソプラゾールと低用量アスピリンの併用時の安全性データが集積されており、当該調査は 2014 年 1 月に終了予定であることを踏まえると、現時点では、新たな製造販売後調査を別途実施して本剤についてさらなる情報を収集する意義は高くはないとした機構の判断は、専門委員により支持された。

Ⅲ. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。（下線部変更）

頁	行	訂正前	訂正後
12	33	臨床試験	治験

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおり整備した上で、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間については、ランソプラゾールの「低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」の効能・効果に係る再審査期間の残余期間（平成 26 年 7 月 22 日まで）とすることが適切と判断する。

[効能・効果] 下記疾患又は術後における血栓・塞栓形成の抑制（胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往がある患者に限る）

- ・狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症）、心筋梗塞、虚血性脳血管障害（一

過性脳虚血発作（TIA）、脳梗塞）

・冠動脈バイパス術（CABG）あるいは経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行後

[用法・用量] 通常、成人には1日1回1錠（アスピリン/ランソプラゾールとして100 mg/15 mg）を経口投与する。