

審議結果報告書

令和 2 年 3 月 6 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] キャブピリン配合錠
[一 般 名] アスピリン/ボノプラザンフマル酸塩
[申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和元年6月13日

[審 議 結 果]

令和2年2月28日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は残余期間（令和4年12月25日まで）、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

審査報告書

令和2年2月7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] キャブピリン配合錠
[一般名] アスピリン/ボノプラザンフマル酸塩
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和元年6月13日
[剤形・含量] 1錠中、アスピリン100mg及びボノプラザンフマル酸塩をボノプラザンとして10mg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] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、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ボノプラザンフマル酸塩を併用した際に期待される有効性及び安全性が本品目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、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

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

[用法及び用量]

通常、成人には1日1回1錠(アスピリン/ボノプラザンとして100mg/10mg)を経口投与する。

審査報告 (1)

令和元年 12 月 11 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] キャブピリン配合錠
[一般名] アスピリン/ボノプラザンフマル酸塩
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和元年 6 月 13 日
[剤形・含量] 1 錠中、アスピリン 100 mg 及びボノプラザンフマル酸塩をボノプラザンとして 10 mg 含有する錠剤

[申請時の効能・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

[申請時の用法・用量]

通常、成人には 1 日 1 回 1 錠(アスピリン/ボノプラザンとして 100 mg/10 mg)を経口投与する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	6
8. 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	9
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	9

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、COX-1 阻害薬であるアスピリンと PPI であるボノプラザンフマル酸塩を有効成分とする配合剤である。

本邦において、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。ボノプラザンフマル酸塩の錠剤であるタケキャブ錠 10 mg 及び同錠 20 mg は、2014 年 12 月に「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」等の効能・効果で承認されている。

アスピリンは、COX-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。ボノプラザンフマル酸塩は、胃酸分泌機構の最終段階に位置する胃粘膜壁細胞の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。

本剤の開発は、武田薬品工業株式会社により 2011 年に開始され、今般、国内臨床試験成績等を基に、低用量アスピリンを長期継続投与する必要があり、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、2019 年 11 月現在、本剤はいずれの国又は地域でも承認されていない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 アスピリン

アスピリンは、日本薬局方収載品であり、MF に登録されている原薬（MF 登録番号：218MF10843）が用いられ、既承認製剤の製造に使用している原薬と同一である。

2.1.2 ボノプラザンフマル酸塩

ボノプラザンフマル酸塩は、申請者が製造販売している「タケキャブ錠」の製造に使用している原薬と同一である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中にアスピリン 100 mg 及びボノプラザンフマル酸塩 13.36 mg（ボノプラザンとして 10 mg）を含有するフィルムコーティング錠であり、アスピリンを含む内核錠、添加剤のみで構成される中間層及びボノプラザンフマル酸塩を含む薬物層からなる。製剤には、D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、フマル酸、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、ヒプロメロース、酸化チタン及びカルナウバロウが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]工程により製造される。また、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]工程が重要工程とされ、これらの工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- ・ CQA の特定
- ・ [redacted]及び[redacted]に基づく製造工程のリスク評価

表 1 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（UV/VIS）、純度試験 [類縁物質（HPLC）]、製剤均一性 [含量均一性試験（HPLC）]、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された安定性試験は表 2 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 2 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	25℃	60%RH	PTP 包装 ^a	18 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH	又は瓶包装 ^b	6 カ月

a: PTP [redacted] 包装品を乾燥剤 [redacted] とともにアルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルムの袋に入れ、紙箱に入れたもの

b: ポリエチレンフィルムを入れ、乾燥剤 [redacted] 及び [redacted] [redacted] ポリプロピレンキャップで施栓したポリエチレン瓶

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、[redacted] [redacted]で PTP 包装し、乾燥剤とともにアルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム袋に入れて室温保存、又は、ポリエチレン瓶に充填し、ポリエチレンフィルムを入れ、乾燥剤及び [redacted] [redacted] ポリプロピレンキャップで施栓して室温保存するとき、30 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

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と判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新医療用配合剤としての申請であるが、アスピリンとボノプラザンフマル酸塩の併用時の「非臨床薬理試験に関する資料」はボノプラザンフマル酸塩の初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新医療用配合剤としての申請であるが、アスピリンとボノプラザンフマル酸塩の併用時の「非臨床薬物動態試験に関する資料」はボノプラザンフマル酸塩の初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新医療用配合剤としての申請であるが、アスピリン及びボノプラザンフマル酸塩はいずれも既承認の医薬品であること、かつこれらの併用効能は承認済みであり承認用量での併用で安全性上の大きな問題は報告されていないこと等から、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」（平成22年2月19日付け薬食審査発0219第4号）に従い、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

国内第I相試験（TAK-438ASA-1001試験）では、アスピリンを100 mg及びボノプラザンフマル酸塩をボノプラザンとして10 mg含有する配合錠（本剤）が使用され、市販予定製剤とされた。また、当該試験ではアスピリン腸溶錠100 mg（バイアスピリン錠100 mg）及びタケキャブ錠10 mgも使用された。

アスピリン及びボノプラザンの血漿中濃度はLC-MS/MSを用いて測定され、定量下限はそれぞれ2及び0.1 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。

6.1.1 BE試験（TAK-438ASA-1001試験の試験1、CTD 5.3.1.2-1）

本剤投与時とアスピリン腸溶錠100 mg及びタケキャブ錠10 mg併用投与時のBEを検討する目的で、日本人健康成人男性24例を対象に、絶食下にそれぞれ単回経口投与する2群2期クロスオーバー試験が実施された（BE試験①、休薬期間：14日間以上）。薬物動態解析対象集団とされた23例について、各単剤併用投与時に対する本剤投与時の C_{max} 及び AUC_{last} の最小二乗平均値の比[90%CI]は、アスピリンではそれぞれ1.096 [0.875, 1.372]及び1.056 [0.910, 1.226]、ボノプラザンではそれぞれ1.052 [0.992, 1.116]及び1.006 [0.967, 1.047]であった。

また、BE試験①においてアスピリンについて本剤投与時と各単剤併用投与時のBEが示されなかったため、BE試験①と同様の試験が症例数のみ240例に変更して実施された（BE試験②）。薬物動態解析対象集団とされた233例について、各単剤併用投与時に対する本剤投与時のアスピリンの C_{max} 及び AUC_{last} の最小二乗平均値の比[90%CI]は、それぞれ1.258 [1.164, 1.359]及び1.095 [1.041, 1.153]であった。

6.1.2 食事の影響試験 (TAK-438ASA-1001 試験の試験 2、CTD 5.3.1.2-1)

日本人健康成人男性 12 例を対象に、本剤投与時のアスピリン及びボノプラザンの薬物動態に対する食事の影響を検討する目的で、絶食下又は食後に本剤を単回経口投与する 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)。本剤を絶食下及び食後に単回経口投与したときのアスピリンの t_{max} の中央値は 4.5 及び 4.0 時間、 C_{max} は 697.7 ± 286.2 及び 1019 ± 415.8 ng/mL、 AUC_{∞} は 871.0 ± 296.1 及び 1028 ± 221.8 ng·h/mL、 $t_{1/2z}$ は 0.3749 ± 0.04278 及び 0.4373 ± 0.1031 時間であり、絶食下投与時に対する食後投与時のアスピリンの C_{max} 及び AUC_{∞} の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.500 [1.084, 2.078] 及び 1.232 [0.994, 1.528] であった。また、ボノプラザンの t_{max} の中央値は 1.5 及び 1.5 時間、 C_{max} は 12.96 ± 2.547 及び 19.09 ± 5.414 ng/mL、 AUC_{∞} は 85.76 ± 16.89 及び 106.0 ± 19.47 ng·h/mL、 $t_{1/2z}$ は 8.293 ± 1.125 及び 7.951 ± 0.8249 時間であり、絶食下投与時に対する食後投与時のボノプラザンの C_{max} 及び AUC_{∞} の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.441 [1.244, 1.670] 及び 1.238 [1.175, 1.306] であった。

6.2 臨床薬理試験

低用量アスピリンとボノプラザンフマル酸塩との薬物相互作用はボノプラザンフマル酸塩の初回承認時に評価済みであり、両薬剤を併用したときに臨床上問題となる薬物相互作用は生じないことが示されていることから、本申請にあたり、新たな試験成績は提出されていない。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤投与時と各単剤併用投与時の各有効成分の BE について

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投与時との BE を示すことが必要となるが、TAK-438ASA-1001 試験の結果から、ボノプラザンについて本剤投与時と各単剤併用投与時の BE は示された一方で、アスピリンについては、本剤投与時と各単剤併用投与時の BE は示されなかった。以上を踏まえても、本剤を臨床現場に提供することが許容されるのか、引き続き検討する必要がある (「7.R.2 アスピリンについて」の項参照)。

6.R.2 本剤投与時の食事の影響について

申請者は、本剤の薬物動態に対する食事の影響について、以下のように説明した。本剤の絶食下投与時と比較して食後投与時の血漿中アスピリン及びボノプラザンの曝露量は増加する傾向が認められたが、下記の検討結果から、本剤投与時の各有効成分の薬物動態に対する食事の影響が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

① アスピリンについて

有効な抗血小板療法として国内のガイドラインで推奨されるアスピリンの用量範囲 (81~162 mg/日及び 75~150 mg/日、「7.R.1 本剤の配合意義について」の項参照) を考慮すると、食事によるアスピリンの曝露量の増加により有効性及び安全性が大きく影響を受けるとは考え難い。また、本剤食後投与時のアスピリンの C_{max} の平均値 (1019 ± 415.8 ng/mL) は、既承認製剤 (アスピリン腸溶錠 100 mg 「トローワ」、コンプラビン配合錠等) の添付文書に記載されているアスピリン腸溶錠 100 mg の絶食下投与時の C_{max} の平均値 ($643.1 \sim 853$ ng/mL) を上回るものの、コンプラビン配合錠の添付文書に記載されている食後投与時の C_{max} の平均値 (1010 ng/mL) と同程度であり、既承認製剤 (バファリン配合錠 A81、ニトギス配合錠 A81 等) の添付文書に記載されている制酸緩衝アスピリン錠 81 mg の絶食下投与時の C_{max} の平均

値（1185～1500 ng/mL）を下回っている。以上より、アスピリン腸溶錠と制酸緩衝アスピリン錠の副作用情報に大きな違いはないことも踏まえると、本剤食後投与では既存の低用量アスピリン製剤と比較して安全性が臨床上大きな問題になることはないと考える。

② ポノプラザンフマル酸塩について

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往があり、低用量アスピリンの長期投与が必要な患者を対象としたポノプラザンフマル酸塩の国内第Ⅲ相試験（CCT-302 試験）等において、ポノプラザンとして 10 mg 及び 20 mg を投与したときの有効性が示され、安全性に問題は認められなかったことから（ポノプラザンフマル酸塩の初回承認時資料）、ポノプラザンとして 10 mg を含有する本剤投与時の食事による血漿中ポノプラザンの曝露量の増加が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、TAK-438ASA-1001 試験で認められた本剤の各有効成分に対する食事の影響が臨床上問題となる可能性は低いと判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

主な臨床試験成績として、表 3 に示す 1 試験の成績が提出された（薬物動態については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。

表 3 臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象被験者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	TAK-438ASA-1001	I	健康成人男性	試験 1：BE 試験①24、BE 試験②240 試験 2：12	試験 1：本剤又はアスピリン腸溶錠 100 mg 及びタケキャブ錠 10 mg を絶食下に単回経口投与 試験 2：本剤を絶食下又は食後に単回経口投与	薬物動態 安全性

7.1 第 I 相試験

7.1.1 BE 及び食事の影響試験（TAK-438ASA-1001 試験、CTD 5.3.1.2-1、実施期間 2018 年 3～10 月）

本剤投与時とアスピリン腸溶錠 100 mg 及びタケキャブ錠 10 mg 併用投与時の BE（試験 1）、並びに本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響（試験 2）を検討する目的で、日本人健康成人男性を対象に、いずれも 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された（休薬期間：14 日間以上、目標症例数：試験 1 は 24 例（BE 試験①）及び 240 例（BE 試験②）、試験 2 は 12 例）。

用法・用量は、試験 1 では、本剤又はアスピリン腸溶錠 100 mg 及びタケキャブ錠 10 mg を絶食下に単回経口投与することとされ、試験 2 では、本剤を絶食下又は食後に単回経口投与することとされた。

試験 1 の BE 試験①では、登録された 24 例（各群 12 例）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。治験中止例は 1 例であり、中止理由は有害事象であった。試験 1 の BE 試験②では、登録された 240 例（各群 120 例）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。治験中止例は 4 例であり、中止理由は同意撤回（3 例）及び有害事象（1 例）であった。試験 2 では、登録された 12 例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。治験中止例は認められなかった。

試験 1 の BE 試験①における有害事象は、本剤投与時の 1/24 例（上気道感染）に認められた。試験 1 の BE 試験②における有害事象は、本剤投与時の 8/237 例（咽頭炎 6 例、上咽頭炎 2 例）及び各単剤併用投与時の 3/239 例（咽頭炎 2 例、肝機能検査異常 1 例）に認められた。試験 2 の食事の影響試験にお

る有害事象は、絶食下投与時の 1/12 例（上気道感染）に認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定され、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の配合意義について

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であるアスピリン腸溶錠及び制酸緩衝アスピリン錠は、抗血小板薬としてそれぞれ「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。」及び「通常、成人には 1 錠（アスピリンとして 81 mg）を 1 回量として、1 日 1 回経口投与する。なお、症状により 1 回 4 錠（アスピリンとして 324 mg）まで増量できる。」の用法・用量で承認されている。「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）、CABG 等）に対するアスピリン 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 2015（追補 2017）」（日本脳卒中学会;2017.）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、NSAIDs、コルチコステロイド、クロピドグレル、抗凝固薬等の併用等の要因を有する患者では、消化管出血リスクは劇的に増加する（*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（*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 剤併用療法、抗凝固療法の併用がある患者には PPI を用いることを提唱している。本邦でも同様に、「消化性潰瘍診療ガイドライン 2015（改訂第 2 版）」（日本消化器病学会; 2015.）において、低用量アスピリンによる上部消化性潰瘍の再発予防に PPI の投与が推奨されている。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、低用量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、上部消化管潰瘍再発防止のために PPI を併用投与することが妥当であると考えられる。

タケキャブ錠 10 mg 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国内第Ⅲ相試験（CCT-302 試験）では、当該効能・効果で承認されているランソプラゾール 15 mg を対照とし、主要評価項目である「投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率」において非劣性が検証された。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 26 年 11 月 21 日付け薬食審査発 1121 第 12 号）における医療用配合剤としての承認事由の「副作用（毒性）軽減」に該当すると判断した。また、安全性の観点からもボノプラザンフマル酸塩群における安全性プロファイルは、ランソプラゾール 15 mg 群と概ね同様であった。

以上より、低用量アスピリンとボノプラザンフマル酸塩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。また、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をボノプラザンフマル酸塩が軽減することが国内臨床試験で示され、既にボノプラザンフマル酸塩が「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。以上より、低用量アスピリンとボノプラザンフマル酸塩を配合剤とすることに意義はあるものと判断する。

7.R.2 アスピリンについて

申請者は、本剤と既承認製剤でアスピリンについては BE が示されなかったことに関し、以下のように説明した。現在、国内で抗血小板薬として既承認の低用量アスピリン製剤（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））は、いずれも「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、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。その際、用法・用量については、「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」と判断され、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。

TAK-438ASA-1001 試験の BE 試験①及び②において、アスピリンの C_{max} の最小二乗平均値の比の両側 90%CI は 0.80～1.25 の範囲内になく、BE 試験②における点推定値は 1.258 とやや高い傾向にあった。しかしながら、既承認製剤（アスピリン腸溶錠 100 mg 「トローワ」、コンプラビン配合錠等）の添付文書に記載されているアスピリン腸溶錠 100 mg 投与時の C_{max} の平均値は広い範囲に分布（643.1～853 ng/mL）し、本剤投与時のアスピリンの C_{max} の平均値（718.0 及び 786.1 ng/mL）は、その分布の範囲内であった。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} の分布は概ね重なっており、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。

TAK-438ASA-1001 試験の BE 試験で認められた有害事象は、いずれも治験薬との因果関係が否定され、各単剤併用に替えて本剤を服薬しても、安全性に問題は無いと考える。

以上より、アスピリンについて、本剤投与時と各単剤併用投与時の 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、安全性にも問題は無いと考える。

機構は、以下のように考える。本剤の開発で申請者は、既承認製剤で既に承認されている併用効能について、本剤投与時と各単剤併用投与時の各有効成分の BE を示すことで、本剤の有用性を説明する戦略をとったが、アスピリンについては BE が示されなかった。したがって、提出された試験成績のみからは、本剤を投与したときの血栓・塞栓形成の抑制効果が既承認の低用量アスピリン製剤と同等であることを説明できていない。しかしながら、以下の点を踏まえると、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同様に得られることが推定できるものと考えられる。

- ・ 低用量アスピリンの用量としては医学薬学上公知として 75～325 mg/日の幅広い臨床用量での使用が認められていること

- ・ 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）及び制酸緩衝アスピリン錠（アスピリン 81 mg 含有）が同一の効能・効果に対して承認されていること
- ・ 本剤投与時のアスピリンの C_{max} は、既承認のアスピリン腸溶錠 100 mg 投与時のアスピリンの C_{max} の分布の範囲内にあることが推定可能であること

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。

7.R.3 効能・効果について

機構は、本剤により、低用量アスピリンとボノプラザンフマル酸塩の併用投与時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（「7.R.1 本剤の配合意義について」及び「7.R.2 アスピリンについて」の項参照）、申請時効能・効果は適切と判断する。

7.R.4 用法・用量について

機構は、以下のように考える。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、ボノプラザンフマル酸塩を「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」に用いる場合の承認用法・用量はボノプラザンとして 10 mg 1 日 1 回経口投与であることを踏まえると、本剤の各有効成分の配合量は妥当と判断する。また、本剤により、低用量アスピリンとボノプラザンフマル酸塩の併用投与時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（「7.R.1 本剤の配合意義について」及び「7.R.2 アスピリンについて」の項参照）、申請時用法・用量は適切と判断する。

7.R.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。低用量アスピリンとボノプラザンフマル酸塩の併用効能は承認済みであり、これらの併用投与時の安全性等については、タケキャブ錠の製造販売後の情報（「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：長期使用」に関する製造販売後調査（2019 年 2 月終了）を含む）として既に集積・検討されている。以上の状況、及び本剤が各有効成分の既承認の用法・用量を組み合わせ合わせた配合剤であることを踏まえると、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低く、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判断する。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

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ボノプラザンフマル酸塩を併用投与することの有用性は、ボノプラザンフマル酸塩の初回承認時に説明さ

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。提出された資料等から、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ボノプラザンフマル酸塩を併用投与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。

以上

審査報告 (2)

令和2年2月5日

申請品目

[販売名] キャブピリン配合錠
[一般名] アスピリン/ボノプラザンフマル酸塩
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和元年6月13日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告(1)に記載した以下の項目、並びに「7.R.3 効能・効果について」、「7.R.4 用法・用量について」及び「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は専門委員により支持された。

1.1 本剤の配合意義について

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往がある患者に低用量アスピリンを投与する際には、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おり、本邦でボノプラザンフマル酸塩が既に「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・効果で承認されていることから、低用量アスピリンとボノプラザンフマル酸塩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。

1.2 アスピリンについて

本剤投与時と各単剤併用投与時でアスピリンの C_{max} がBEの判断基準を満たさなかったことについて、低用量アスピリンの用量として75~325 mg/日の幅広い臨床用量が医学薬学上公知として認められ、薬物動態が異なるアスピリン(81 mg及び100 mg)製剤が同一の効能・効果(「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」)で承認されていること、本剤投与時と各単剤併用投与時でアスピリンの薬物動態に著しい差異は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ている有効性及び安全性が同様に得られることが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。

2. 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。

頁	行	訂正前	訂正後
8	38	低用量アスピリンの用量としては医学薬学上公知として75~325 mg/日の幅広い臨床用量での使用が認められていること	低用量アスピリンの用量として75~325 mg/日の幅広い臨床用量が医学薬学上公知として認められていること

3. 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

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(CTD 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。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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する。再審査期間については、タケキャブ錠の再審査期間の残余期間(令和4年12月25日まで)と設定することが適切であり、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[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/ボノプラザンとして100 mg/10 mg)を経口投与する。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area under the concentration-time curve of the analyte in plasma	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _∞	—	投与0時間後から無限大時間までのAUC
AUC _{last}	—	投与0時間後から最終定量可能時間までのAUC
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
CABG	Coronary artery bypass grafting	冠動脈バイパス術
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
COX-1	Cyclooxygenase 1	シクロオキシゲナーゼ1
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	ヘリコバクター・ピロリ
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日付け医薬審発第0603004号)
LC-MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MF	—	原薬等登録原簿
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性消炎鎮痛剤
PPI	Proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害薬
PTP	Press through packaging	—
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
t _{max}	Time of first occurrence of C _{max}	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2z}	Terminal disposition phase half-life	最終相の消失半減期
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	キャブピリン配合錠