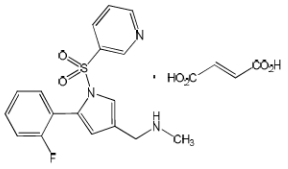
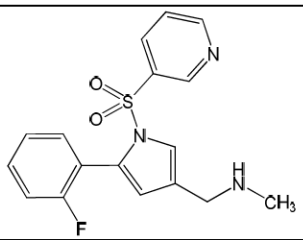
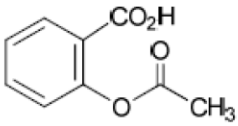
目次

略号一覧表 2
2.5 臨床に関する概括評価 2.5.1-1
2.5.1 製品開発の根拠 2.5.1-1
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 2.5.2-1
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 2.5.3-1
2.5.4 有効性の概括評価 2.5.4-1
2.5.5 安全性の概括評価 2.5.5-1
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 2.5.6-1
2.5.7 参考文献 2.5.7-1

略号一覧表

略号	一般名（略称）	化学構造式	由来
TAK-438	vonoprazan fumarate ボノプラザンフマル酸塩		原薬
TAK-438F	vonoprazan ボノプラザン		フリー体
アスピリン	aspirin アスピリン		原薬

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
ACCF	American College of Cardiology Foundation（米国心臓病学会財団）
ACG	American College of Gastroenterology（米国消化器病学会）
AHA	American Heart Association（米国心臓病学会）
ATT	Antithrombotic Trialists' Collaboration
AUC	area under the concentration-time curve（血漿中薬物濃度時間曲線下面積）
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration（0 時間から最終定量可能時間までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積）
BE	bioequivalence（生物学的同等性）
BMI	body mass index（体格指数）
CABG	coronary artery bypass grafting（冠動脈バイパス術）
CI	confidence interval（信頼区間）
C_{max}	maximum observed concentration〔最高血漿中薬物濃度（実測値）〕
CV	coefficient of variation（変動係数）
DAPT	dual antiplatelet therapy（抗血小板薬 2 剤併用療法）
GERD	gastroesophageal reflux disease（胃食道逆流症）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs（非ステロイド性抗炎症薬）
PPI	proton pump inhibitor（プロトンポンプ阻害薬）
PT	preferred term（基本語）
PTCA	percutaneous transluminal catheter angioplasty（経皮経管冠動脈形成術）
P-CAB	potassium-competitive acid blocker（カリウムイオン競合型アシッドブロッカー）
SOC	system organ class（器官別大分類）
TEAE	treatment-emergent adverse event（治験薬投与開始後に発現した有害事象）
TIA	transient ischemic attack（一過性脳虚血発作）
TEN	toxic epidermal necrolysis（中毒性表皮壊死融解症）

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

TAK-438ASA 錠（以下、本配合錠）はボノプラザンフマル酸塩（以下、TAK-438）を含む外層とアスピリンを含む内核錠で構成されるフィルムコーティング錠である。1 錠中に有効成分として、TAK-438 10 mg（ボノプラザンとしての用量、以下同様）及びアスピリン 100 mg を含有する。

本配合錠の有効成分の一つである TAK-438 は武田薬品工業株式会社が創製した、カリウムイオン競合型アシッドブロッカー（P-CAB）と呼ばれる新しいカテゴリーに分類されるプロトンポンプ阻害薬（PPI）であり、2014 年 12 月に国内で「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」を含めた複数の効能・効果で、「タケキャブ®錠」として製造販売承認を取得した。

一方、アスピリンは世界で初めて合成された解熱鎮痛剤であり、低用量で抗血小板作用を有することから、低用量アスピリンによる抗血小板療法が行われている。わが国では 2000 年 9 月にバイアスピリン®錠 100 mg が「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」及び「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・効果で承認されている。

本申請は、低用量アスピリン投与時の副作用軽減及び併用投与時に比べ服薬アドヒアランスの改善を目的とした配合錠の医薬品製造販売承認申請である。

2.5.1.2 目標適応症の臨床的・病態生理学的側面

（1）わが国における低用量アスピリン治療患者数

アスピリンをはじめとした非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）は、胃粘膜保護作用や胃粘膜血流量の維持作用を有する内因性プロスタグランジンの生合成を抑制し、胃酸に対する粘膜抵抗性を破綻させ、胃潰瘍・十二指腸潰瘍を引き起こすことが知られている。そのため、アスピリンによる抗血小板療法に用いる薬剤として、胃への直接作用を防止するための腸溶性コーティング錠であるアスピリン腸溶錠や胃酸を中和するための制酸剤との配合錠である制酸緩衝アスピリン錠が上市されている。

レセプト情報・特定健診等情報データベース（ナショナルデータベース）を用いて国内の低用量アスピリン製剤の 2010 年 1～12 月の使用実態を調査した研究では[1]、低用量アスピリンによる抗血小板療法を受けた患者は、腸溶性製剤で 3,935,743 人、制酸緩衝製剤で 655,553 人であったことから、約 460 万人が低用量アスピリンによる抗血小板療法を受けており、低用量アスピリンはわが国では使用頻度の最も高い医薬品の一つとなっている。

（2）低用量アスピリン潰瘍の発症頻度と発症予防の必要性

アスピリンは、低用量投与中でも、胃潰瘍・十二指腸潰瘍（低用量アスピリン潰瘍）を引き起こすことが知られている。また、低用量アスピリン投与中の無症状の患者にも活動性の潰瘍が見つかる等、低用量アスピリンは鎮痛効果を有していることから、低用量アスピリン投与中に潰瘍が生じても自覚症状に乏しく、無症状の患者であっても活動性の潰瘍が見つか

ることがある。このため、症状から低用量アスピリン潰瘍の有無を的確に判断できない場合も多く、無症状のうちに潰瘍が進行し、生命を脅かす出血や穿孔の危険性が高くなる。このような低用量アスピリン潰瘍を防ぐために腸溶性製剤又は制酸緩衝製剤にするといった製剤工夫がなされているが、低用量アスピリン潰瘍や出血の発症リスクは依然として臨床的に大きな問題である。

低用量アスピリン潰瘍の発症頻度について、国内で実施された大規模調査である MAGIC study（1,492 例を対象）によると、低用量アスピリンを 1 ヵ月以上服薬した患者の 6.5%に消化性潰瘍が、29.2%にびらんが認められたと報告されている[2]。また、Sakamoto らの報告では、全国 14 施設共同で実施されたケースコントロール研究で、消化性潰瘍若しくは出血性胃炎を原因とした吐血又は下血を伴う上部消化管出血で入院した患者をケースとして、居住地、性別、年齢を一致させた住民コントロールを 1 : 2 の割合でマッチングさせた結果、アスピリン以外の NSAIDs 投与によるオッズ比（95%CI）は 6.1（[2.7, 13.4]）、NSAIDs 常用者では 7.3（[2.8, 18.7]）、アスピリン投与によるオッズ比（95%CI）は 5.5（[2.5, 11.9]）、アスピリン常用者では 7.7（[3.2, 18.7]）とされ[3]、低用量アスピリン潰瘍や出血の有意なリスク増加が示唆されている。しかしながら、低用量アスピリンを含む抗血栓薬は、脳血管系、循環器系の血栓・塞栓形成の抑制を目的として使用されていることから、その投与を中止することにより、生命にかかわる重大な心血管イベントを誘発する危険性があることが報告されている[4][5]。日本消化器内視鏡学会は抗血栓薬を休薬することに対する血栓症の発症リスクを考慮し、「抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン」（日本消化器内視鏡学会雑誌．2012）[6]では、出血高危険度の消化器内視鏡において、血栓・塞栓症の発症リスクが高いアスピリン単独服薬者では休薬なく施行してもよいとしている。

低用量アスピリンはその抗血小板作用のために、出血性潰瘍が発症すると止血が困難となり、消化管からの多量の出血により生命へ危険を及ぼすことや、消化管出血により全身循環が悪化し血栓・塞栓を誘発すること等により生命に危険を及ぼすことがある。Ishikawa らが国内で実施した調査での低用量アスピリン投与中の重篤な出血性潰瘍の発症率（95%CI）は、2.65/1,000 人年（[2.56, 2.74]）[7]、また、Shiotani らによる海外での低用量アスピリンのプラセボ対照臨床試験を対象としたメタアナリシスでは、低用量アスピリン投与患者の重大な上部消化管出血の発症率は 1.2/1,000 人年で、プラセボに対する relative risk（95%CI）は 2.07（[1.61, 2.66]）であった[8]。さらに、低用量アスピリン単剤より他の抗血栓薬と併用した方が高い抗血栓効果が得られることから、低用量アスピリンとクロピドグレル等との併用といった抗血小板薬 2 剤併用療法（DAPT）も行われているが、Hermosillo らは、抗血栓薬の併用数が多くなるほど出血リスクが高まると報告しており[9]、低用量アスピリンとその他の抗血栓薬を併用する際に、潰瘍予防の必要性は高まっていると考えられる。

（3）低用量アスピリン潰瘍の発症予防の現状

「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）[10]で提案された低用量アスピリン潰瘍のステートメントのうち、併用薬による予防に関するものを表 2.5.1.2-1 に示した。本ガイドラインでは、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 の投与が有効であり、推奨されている。

米国の 3 学会〔米国心臓病学会財団（ACCF）、米国消化器病学会（ACG）、米国心臓病学会（AHA）〕では、Expert Consensus Document[11]として潰瘍合併症の既往、非出血の消化性潰瘍の既往、消化管出血、DAPT、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。また、これらに該当しない患者であっても 60 歳以上、コルチコステロイドの使用、ディスペプシア又は胃食道逆流症（GERD）症状のいずれか 2 つ以上に該当する場合には PPI の使用を推奨している。

表 2.5.1.2-1　低用量アスピリン潰瘍の併用薬による予防に関するステートメント

ステートメント	推奨の強さ（合意率）[1)]	エビデンスレベル[2)]
CQ4-22　低用量アスピリン服用者では、消化性潰瘍発生率、有病率が高いか？		
低用量アスピリンを服用する患者は消化性潰瘍発生率、有病率が高い。	—	—
CQ4-23　低用量アスピリン服用者ではどのような併用薬を用いれば、消化性潰瘍発生率、有病率が低くなるか？		
低用量アスピリンによる消化性潰瘍の発生率、有病率の抑制には酸分泌抑制薬が有効であるので行うよう推奨する。	1（100%）	A
CQ4-24　低用量アスピリン服用者では、上部消化管出血リスク、頻度は高いか？		
低用量アスピリンを服用する患者では上部消化管出血リスク、頻度が高い。	—	—
CQ4-25　低用量アスピリン服用者ではどのような併用薬を用いれば上部消化管出血発生率、有病率が低くなるか？		
低用量アスピリンによる上部消化管出血の発生率、有病率の抑制には酸分泌抑制薬が有効であるので投与するよう推奨する。	1（100%）	A
CQ4-26　上部消化管出血既往歴がある患者が低用量アスピリンを服用する場合、どのような併用薬を用いれば、再出血が少なくなるか？		
低用量アスピリンによる上部消化管出血の再発抑制には、除菌単独療法に比べ、除菌に加えて PPI の投与が有効であるので行うよう推奨する。	1（100%）	A
CQ4-27　潰瘍既往歴がある患者が低用量アスピリンを服用する場合、どのように潰瘍再発を予防するのか？		
低用量アスピリンによる上部消化性潰瘍の再発予防には PPI の投与が有効であるので投与するよう推奨する。	1（100%）	A
CQ4-28　潰瘍既往歴など潰瘍発生リスクがない患者が低用量アスピリンを服用する場合、潰瘍発生予防策は必要か？		
酸分泌抑制薬は低用量アスピリン起因性消化性潰瘍発生の一次予防に有用であるので投与するよう推奨する。	1（100%）	A
CQ4-29　低用量アスピリン服用者における NSAIDs 投与は潰瘍発生のリスクを上げるか？		
低用量アスピリンと NSAIDs の併用は潰瘍および出血リスクを高める。	—	—
CQ4-30　低用量アスピリン服用者における COX-2 選択的阻害薬は通常の NSAIDs より潰瘍リスクを下げるか？		
低用量アスピリン服用者に COX-2 選択的阻害薬を用いると、低用量アスピリン服用者に通常の NSAIDs を併用する場合に比べて潰瘍および出血のリスクは下がる。	—	—
CQ4-31　低用量アスピリン服用者における NSAIDs 併用時の潰瘍予防法はあるか？		
低用量アスピリンと NSAIDs 併用による潰瘍再発予防には PPI が有効であるので投与するよう推奨する。	1（100%）	A

出典：消化性潰瘍診療ガイドライン 2015（改訂第 2 版）

1)　推奨の強さ
　1（強い推奨）：「“実施する”ことを推奨する」、「“実施しない”ことを推奨する」
　2（弱い推奨）：「“実施する”ことを提案する」、「“実施しない”ことを提案する」

2)　エビデンスの質
　A：質の高いエビデンス（High）
　　真の効果がその効果推定値に近似していると確信できる。
　B：中程度の質のエビデンス（Moderate）
　　効果の推定値が中程度信頼できる。
　　真の効果は、効果の効果推定値におおよそ近いが、それが実質的に異なる可能性もある。
　C：質の低いエビデンス（Low）
　　効果推定値に対する信頼は限定的である。
　　真の効果は、効果の推定値と、実質的に異なるかもしれない。
　D：非常に質の低いエビデンス（Very Low）
　　効果推定値がほとんど信頼できない。
　　真の効果は、効果の推定値と実質的におおよそ異なりそうである。

2.5.1.3 臨床試験に関する科学的背景及び根拠

（1）TAK-438ASA 錠開発の経緯

「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）[10]では、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 の投与が有効であり、推奨されている。従来の PPI である、ランソプラゾール、ラベプラゾール及びエソメプラゾールは、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・効果をそれぞ

れ有している。なお、ランソプラゾールでは、患者の服薬時の利便性を向上することにより、低用量アスピリン投与時の副作用である胃潰瘍・十二指腸潰瘍の再発をより確実に軽減することを目的として、ランソプラゾールと低用量アスピリンの配合錠であるタケルダ®配合錠が2014 年 3 月に製造販売承認を取得している。

しかしながら、従来の PPI を併用しても低用量アスピリンによる潰瘍の再発が認められており、既存の PPI では低用量アスピリンによる潰瘍の再発を抑制できない患者が存在したことから、これら患者に対しても再発抑制し得るように新しいカテゴリーの PPI に分類される TAK-438 の併用を可能とする開発を行った。

TAK-438 の開発に際し、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検討のためにランソプラゾール 15 mg 群を対照とした臨床試験（TAK-438/CCT-302[12]）を実施し、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（主解析）」において非劣性が検証された。また、引き続き行った CCT-302 試験を終了した被験者を対象とした長期投与試験（TAK-438/OCT-302[13]）では、投与 52 週後以降の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率は、TAK-438 10 mg 群がランソプラゾール 15 mg と比較して低かった。さらに、OCT-302 試験の胃又は十二指腸の出血性病変の発症率では、追加解析として Wald 検定を適用した結果、ランソプラゾール 15 mg 群と比較して TAK-438 10 mg 群及び 20 mg 群で有意に低かった。安全性の観点からも TAK-438 群における安全性プロファイルは、ランソプラゾール群と概ね同様であり、TAK-438 又は低用量アスピリン各単剤の安全性プロファイルと比較して副作用の増強や発現頻度の上昇、新たな危惧すべき有害事象はみられなかった。

これらの臨床試験の結果、TAK-438 と低用量アスピリンを併用することの妥当性は示されており、本配合錠は平成 26 年 11 月 21 日付薬食審査発 1121 第 12 号「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」における医療用配合剤としての事由（副作用の軽減）に該当すると判断した。また、平成 23 年 3 月 15 日付「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項のうち、経口医療用配合剤の取扱いに関する質疑応答（Q&A）について」における別添＜その他 ＞Q7 の観点では、TAK-438 と低用量アスピリンとの薬物相互作用試験等の結果から配合する薬剤同士が互いに主作用の薬理効果を減弱させないことが確認されていることに加え、プロスペクティブな臨床試験成績に基づき両薬剤を組み合わせることによる更なる科学的な合理性が示されている。以上より、TAK-438 と低用量アスピリンを併用使用する際に、患者の服薬時の利便性を向上させ、低用量アスピリン投与時の副作用である胃潰瘍・十二指腸潰瘍の再発をより確実に軽減することを目的とし本配合錠を開発することとした。

（2）TAK-438ASA 錠の臨床的意義

低用量アスピリンを含む抗血栓薬は、脳血管系、循環器系の血栓・塞栓形成の抑制を目的として使用されていることから、その投与を中止することにより、生命にかかわる重大な心血管イベントを誘発する危険性があり[4][5]、継続して投与することが重要である。しかしながら、アスピリン投与は、消化性潰瘍の既往や併用薬のない中年者においては、約 2 倍の消化管合併症（出血・穿孔）のリスクを伴う。また、消化性潰瘍の既往、*H. pylori* 感染、60 歳以上及び NSAIDs、コルチコステロイド、クロピドグレル又は抗凝固薬等の併用薬のある患者では、その消化管出血リスクは劇的に増加する[14]。

国内及び米国の学会において、上述のように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。そのため、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で PPI を併用投与することが妥当であると考えられる。また、従来の PPI である、ランソプラゾール、ラベプラゾール及びエソメプラゾールは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・効果を有しているが、既存の PPI を併用しても低用量アスピリン潰瘍の再発を抑制できない患者が存在したことから、P-CAB である TAK-438 による低用量アスピリン投与時の潰瘍再発抑制効果について、ランソプラゾール 15 mg を対照とした臨床試験を実施した結果、TAK-438 はランソプラゾールに比べ、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発をより抑制した。

以上より、低用量アスピリンを用いた抗血小板療法中に胃潰瘍・十二指腸潰瘍を発症した場合には、消化管出血等を引き起こし重大な結果を招く恐れがあるため、潰瘍発症リスクの高い潰瘍既往のある患者で低用量アスピリンを投与する際には、より確実に潰瘍を予防することが重要であり、TAK-438 と低用量アスピリンを併用投与する臨床的意義は高いと考えた。

（3）TAK-438ASA 錠による服薬アドヒアランスへの期待

脳心血管疾患を有する患者は、そうでない患者に比べ処方される薬剤数が多く[15][16]、加えて、高齢者は複数の疾患を抱えていることが多くなり、それに伴い処方薬剤数が多くなるため、服薬アドヒアランスが低下する[15][17]。実際に、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検討のためにランソプラゾール 15 mg を対照として実施した TAK-438 の臨床試験（TAK-438/CCT-302）[12]において、アスピリン及び治験薬（TAK-438 又はランソプラゾール）を除いた併用薬剤数の平均値（標準偏差）は、6.0（3.49）剤であった（表 2.5.1.3-1）。また、低用量アスピリン服薬患者において、低用量アスピリンの抗血小板作用を正しく理解できている患者は 6 割程度であると報告されており[18]、高齢者においては、「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」（日本老年医学会．2015）[19]より、用法や薬効の理解度が十分でないことが原因でアドヒアランスが低い可能性があることから、低用量アスピリン服薬患者における服薬アドヒアランスは高くないと考えられる。

表 2.5.1.3-1　TAK-438 の臨床試験（TAK-438/CCT-302）での併用薬剤数〔アスピリン及び治験薬（TAK-438 又はランソプラゾール）を除く〕

	TAK-438 10 mg (N=202)	TAK-438 20 mg (N=202)	ランソプラゾール 15 mg (N=217)	Total (N=621)
N	202	202	217	621
Mean	5.7	6.6	5.6	6.0
SD	3.24	3.90	3.23	3.49
Min	0	1	0	0
Q1	3.0	4.0	3.0	3.0
Median	5.0	6.0	5.0	5.0
Q3	8.0	9.0	7.0	8.0
Max	17	21	19	21

SD：標準偏差
TAK-438ASA CTD 用解析（5.3.5.3-1-02）Table 2.1.1 から引用

「高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）について」（平成 30 年 5 月 29 日、医政安発 0529 第 1 号、薬生安発 0529 第 1 号）[20]では、服薬する薬剤数が多いことに関連して薬物有害事象のリスク増加、服薬過誤、服薬アドヒアランス低下等の問題につながる状態をポリファーマシーと定義しており、当該指針では、このポリファーマシーを回避するような処方態度を心がけることが大切であると提言している。その対策の一つとして服薬支援が挙げられ、服薬錠数を減らすために配合錠の使用が服薬支援の一例として推奨されている。さらなる超高齢化社会をむかえる本邦において、TAK-438 と低用量アスピリンの 2 剤を 1 剤にすることは、服薬アドヒアランス低下という問題の軽減に貢献でき、低用量アスピリンによる消化管潰瘍・出血をより確実に抑えることに貢献すると考えられる。これらは、低用量アスピリンの服薬アドヒアランス低下に起因する脳･心血管イベントの発症リスク及び TAK-438 の服薬アドヒアランス低下に起因する消化管潰瘍・出血の発症リスクを効率的に抑制でき、低用量アスピリンの継続投与も期待できると考えられる。

以上のことから、本配合錠を臨床現場で用いることにより、服薬アドヒアランスが向上し低用量アスピリンによる胃潰瘍・十二指腸潰瘍の再発をより確実に軽減することが期待される。その結果、低用量アスピリンによる長期継続投与が期待され、血栓・塞栓の形成をより確実に長期間抑制できると考えられる。

2.5.1.4 臨床開発計画

TAK-438 の単剤承認時に、低用量アスピリン長期投与を必要とする胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有する患者を対象とした TAK-438 の有効性及び安全性を検証する臨床試験（CCT-302）[12]及び CCT-302 試験を終了した被験者を対象とした長期投与試験（OCT-302）[13]並びに TAK-438 と低用量アスピリン又は NSAIDs との薬物相互作用試験（CPH-003）[21]が実施されており、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」に対する TAK-438 の有効性及び安全性が確認され、TAK-438 製剤（タケキャブ®錠）は「通常、成人にはボノプラザンとして 1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。」を用法・用量として、当該効能・効果の承認を取得している。

また、アスピリン単剤を「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」に用いる場合の承認用法・用量は「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。」とされている。「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）[22]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〕に対して、アスピリン 81～162 mg/日の投与が推奨されている（エビデンスレベル：クラス I[1]）。また、「脳卒中治療ガイドライン 2015〔追補 2017〕」（日本脳卒中学会）[23]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（推奨グレード：A[2]）、現段階で非心原性

[1] 有益／有効であるという根拠があり、適応であることが一般に同意されている

[2] 行うよう強く勧められる

脳梗塞の再発予防上、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（推奨グレード：A）が示されている。これは、Antithrombotic Trialists' Collaboration（ATT）の報告で、アスピリンは脳卒中や TIA における血管イベント（心筋梗塞、脳卒中又は致死性血管障害）の発生を 22%低減するとしているが、アスピリンの血管イベント低減効果には J カーブ現象がみられ、1 日 75～150 mg に最も大きな効果（32%リスク低減）があり、75 mg 未満では有意な効果はないと示されたことをエビデンスレベル：Ia[3]としている。

日本における実質的なアスピリンの通常使用量は 81～330 mg/日[22]とされているものの、長期継続的にアスピリンを投与する場合には上述のとおり 100 mg 前後での投与が推奨されている。また、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を有する患者を対象に実施した臨床試験（CCT-302）[12]において、低用量アスピリンの用量が 100 mg であった被験者の割合は全体の 89.4%（555/621 例）であったことから、本配合錠のアスピリンの用量を 100 mg とすることは妥当であると考えた。

以上より、TAK-438 についてはボノプラザンとして 10 mg を、アスピリンについては 100 mg を本配合錠の含有量として選択し、本配合錠として以下の効能・効果及び用法・用量を考え、本配合錠投与時と、その有効成分の単剤である TAK-438 錠及びアスピリン腸溶錠の併用投与時の生物学的同等性（BE）、及び本配合錠を絶食下及び食後に投与したときの食事の影響を評価する試験（TAK-438ASA-1001）を実施した。

本配合錠の申請効能・効果、用法・用量案を表 2.5.1.4-1 に示す。

表 2.5.1.4-1　TAK-438ASA 錠の申請効能・効果、用法・用量案

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。

なお、本申請資料第 1 部に TAK-438 単剤（タケキャブ®錠）の製造販売承認申請資料第 2 部を本承認申請に関連する既提出資料として添付した[24]。

なお[redacted]、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構と 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験相談（[redacted]相談：受付番号[redacted]号）を行い、当該結果を踏まえ、臨床データパッケージを決定した。

本配合錠に関する臨床開発の経緯を表 2.5.1.4-2、本承認申請における臨床データパッケージとして臨床試験の概要（既提出資料を含む）を表 2.5.1.4-3 に示す。

[3] RCTのシステマティックレビュー等

表 2.5.1.4-2　TAK-438ASA 錠に関する臨床開発の経緯

実施国	項目		[redacted]
日本	タケキャブ®錠 承認		
	治験相談		
	第 1 相	生物学的同等性及び食事の影響検討試験（TAK-438ASA-1001：評価資料）	
	第 2 相	低用量アスピリン又は NSAID との薬物間相互作用試験（TAK-438/CPH-003 試験：既提出資料）	
	第 3 相	低用量アスピリン潰瘍再発抑制 二重盲検比較試験（TAK-438/CCT-302 試験：既提出資料）	
	第 3 相	低用量アスピリン潰瘍再発抑制 長期継続投与試験（TAK-438/OCT-302 試験：CCT-302 試験の継続投与試験、既提出資料）	

表 2.5.1.4-3　臨床試験の概要

実施国	相	試験番号	試験内容	対象	試験デザイン	用法・用量	被験者数	投与期間	施設数	試験期間	報告書の添付場所
日本	1	TAK-438 ASA-1001 （評価資料）	試験 1： TAK-438ASA 単回投与と TAK-438 錠及びアスピリン腸溶錠の併用単回投与の生物学的同等性 試験 2： TAK-438ASA の食事の影響	日本人健康成人男性	非盲検 クロスオーバー	試験 1： TAK-438ASA〔TAK-438 10 mg（ボノプラザンとしての用量、以下同様）及びアスピリン 100 mg を含有〕1 錠又は TAK-438 錠 10 mg、アスピリン腸溶錠 100 mg 各 1 錠 朝食絶食下 経口投与 試験 2： TAK-438ASA（TAK-438 10 mg 及びアスピリン 100 mg を含有）1 錠 朝食絶食下又は朝食開始 30 分後に経口投与	試験 1： 予試験 24 例、（各群 12 例） 本試験 240 例（各群 120 例） 試験 2：12 例（各群 6 例）	単回	1 施設	2018 年 3 月～ 2018 年 10 月	5.3.1.2-1
	2	TAK-438/ CPH-003 [21] （既提出資料）	低用量アスピリン又は NSAID との薬物間相互作用試験	日本人健康成人男性	非盲検	TAK-438 40 mg アスピリン 100 mg ロキソプロフェンナトリウム 60 mg ジクロフェナクナトリウム 25 mg メロキシカム 10 mg 1 日 1 回 朝食後投与し、ウオッシュアウト後、各薬剤を 6 日間反復投与（ロキソプロフェンナトリウムとジクロフェナクナトリウムは 1 日 3 回、毎食後投与、それ以外は 1 日 1 回、朝食後投与）の 5 日目に併用投与	64 例	単独単回 +6 日	1 施設	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	1.13.1.1-49

表 2.5.1.4-3　臨床試験の概要（続き）

実施国	相	試験番号	試験内容	対象	試験デザイン	用法・用量	被験者数	投与期間	施設数	試験期間	報告書の添付場所
	3	TAK-438/ CCT-302 [12]（既提出資料）	低用量アスピリン潰瘍再発抑制　二重盲検比較試験	低用量アスピリン長期投与を必要とする胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有する患者	二重盲検無作為割付	TAK-438 10 mg、20 mg ランソプラゾール 15 mg 1 日 1 回 朝食後投与	621 例	24 週	104 施設	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月	1.13.1.1-49
	3	TAK-438/ OCT-302 [13]（既提出資料）	低用量アスピリン潰瘍再発抑制　長期継続投与試験（CCT-302 試験の継続投与試験）	CCT-302 試験を終了した被験者	単盲検	TAK-438 10 mg、20 mg ランソプラゾール 15 mg 1 日 1 回 朝食後投与	439 例	28 週以上 最長 80 週	99 施設	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	1.13.1.1-49

2.5.1.5 参考文献

[1] 髙田充隆. ナショナルデータベースを用いた低用量アスピリン療法における消化管傷害リスクに関する研究. 医療薬学. 2013;39(8):471-81.

[2] Uemura N, Sugano K, Hiraishi H, Shimada K, Goto S, Uchiyama S, et al. Risk factor profiles, drug usage, and prevalence of aspirin-associated gastroduodenal injuries among high-risk cardiovascular Japanese patients: the results from the MAGIC study. J Gastroenterol. 2014 May;49(5):814-24.

[3] Sakamoto C, Sugano K, Ota S, Sakaki N, Takahashi S, Yoshida Y, et al. Case-control study on the association of upper gastrointestinal bleeding and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Japan. Eur J Clin Pharmacol. 2006 Sep;62(9):765-72. Epub 2006 Jul 4.

[4] Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, Bogousslavsky J. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. Arch Neurol. 2005 Aug;62(8):1217-20.

[5] Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. J Am Coll Cardiol. 2005 Feb 1;45(3): 456-9.

[6] 藤本一眞、藤城光弘、加藤元嗣、樋口和秀、岩切龍一、坂本長逸 他. 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン. 日本消化器内視鏡学会雑誌. 2012 Jul;54(7):2075-102.

[7] Ishikawa S, Inaba T, Mizuno M, Okada H, Kuwaki K, Kuzume T, et al. Incidence of serious upper gastrointestinal bleeding in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs in Japan. Acta Med Okayama. 2008 Feb;62(1):29-36.

[8] Shiotani A, Kamada T, Haruma K. Low-dose aspirin-induced gastrointestinal diseases: past, present, and future. J Gastroenterol. 2008;43(8):581-8.

[9] Hermosillo AJ, Spinler SA. Aspirin, clopidogrel, and warfarin: is the combination appropriate and effective or inappropriate and too dangerous? Ann Pharmacother. 2008 Jun; 42(6):790-805.

[10] 日本消化器病学会編. 消化性潰瘍診療ガイドライン 2015（改訂第 2 版）. 南江堂; 2015. （添付なし）

[11] Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. Circulation. 2008 Oct 28;118(18):1894-909.

[12] タケキャブ®錠 10 mg、同錠 20 mg 製造販売承認申請書添付資料 CTD M2.7.6.20

[13] タケキャブ®錠 10 mg、同錠 20 mg 製造販売承認申請書添付資料 CTD M2.7.6.23

[14] 平石秀幸、島田忠人. 抗血小板薬／抗凝固薬服用時の抗潰瘍薬. medicina 2012 Jan;49(1):66-9.

[15] 上野和行、井関淳二、川副敦子、西岡純子、橋本博史、高田充隆 他. 国立循環器病センター外来患者における処方薬剤数と年齢の関係. 病院薬学. 1998;24(6):745-9.

[16] 丸山貴生. 脳心血管疾患ハイリスク患者における生活習慣病治療の実態調査. Prog Med. 2011;31(3):935-8.

[17] 木下芳一、森田照美．高齢者胃潰瘍の薬物療法の留意点と服薬指導．日本臨牀．2010;68(11):2046-51.
[18] 矢島慶子、保戸塚麻里、高橋佳奈子、冨ヶ原由季、明石貴雄、河合隆 他．低用量アスピリン服用患者における消化管傷害の実態および薬剤情報に関する認識調査．医療薬学．2009;35(9):649-54.
[19] 日本老年医学会．高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015．https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/pdf/20170808_01.pdf. （添付なし）
[20] 高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）について．平成 30 年 5 月 29 日、医政安発 0529 第 1 号、薬生安発 0529 第 1 号．（添付なし）
[21] タケキャブ®錠 10 mg、同錠 20 mg 製造販売承認申請書添付資料 CTD M2.7.6.11
[22] 日本循環器学会．循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2008 年度合同研究班報告）．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）．JCS 2009. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_hori_h.pdf. （添付なし）
[23] 日本脳卒中学会．脳卒中治療ガイドライン 2015〔追補 2017〕．http://www.jsts.gr.jp/img/guideline2015_tuiho2017.pdf. （添付なし）
[24] タケキャブ®錠 10 mg、同錠 20 mg 製造販売承認申請書添付資料 CTD M2

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本配合錠は、内核にアスピリンを含む腸溶性コーティング錠、外層に TAK-438 を含むフィルムコーティング錠である（製剤組成については 2.3.P.1 項参照）。

本配合錠〔1 錠中に TAK-438 10 mg（ボノプラザンとしての用量、以下同様）及びアスピリン 100 mg を含有〕を単回投与したときと、同用量の各単剤〔TAK-438 錠（10 mg）及びアスピリン腸溶錠（100 mg）〕を併用単回投与したときの BE を検討することを目的に、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号）（以下、BE ガイドライン）[1]に準じ、日本人の健康成人男性を対象に生物学的同等性試験（TAK-438ASA-1001）を実施した。また、当該試験において本配合錠を朝食絶食下及び朝食開始 30 分後に投与したときの TAK-438 及びアスピリンの薬物動態に対する食事の影響についても検討した。

2.5.2.1 溶出試験

TAK-438 錠 10 mg とアスピリン腸溶錠 100 mg を標準製剤、本配合錠を試験製剤として BE ガイドラインに準拠した溶出試験を実施した。その結果、TAK-438 については、pH 1.2、[redacted] 及び pH 6.8 及び水（いずれもパドル法 50 回転）のいずれにおいても、本配合錠と TAK-438 錠との間で溶出挙動の類似性が確認された。一方、アスピリンについては、pH 1.2（パドル法 50 回転）、pH 6.8（パドル法 50 回転）及び pH 6.0（パドル法 100 回転）では本配合錠とアスピリン腸溶錠との間で溶出挙動の類似性の判定基準を満たしたものの、pH 6.0（パドル法 50 回転）では類似性の判定基準を満たさなかった（2.7.1.2.1 参照）。

2.5.2.2 生物学的同等性

2.5.2.2.1 生物学的同等性試験（予試験）

本配合錠単回投与時と TAK-438 錠 10 mg 及びアスピリン腸溶錠 100 mg 併用単回投与時の血漿中 TAK-438F 及びアスピリン未変化体濃度を測定し、本配合錠と各単剤との間の BE を検討した。

自然対数変換した血漿中 TAK-438F の AUC_{last} 及び C_{max} の投与製剤間の差（本配合錠投与－単剤併用投与）の両側 90%CI は、それぞれ ln(0.967)～ln(1.047)及び ln(0.992)～ln(1.116)であり、いずれも BE の判定基準 ln(0.80)～ln(1.25)の範囲内であった。一方、自然対数変換した血漿中アスピリン未変化体の AUC_{last} 及び C_{max} の投与製剤間の差（本配合錠投与－単剤併用投与）については、AUC_{last} の投与製剤間の差の両側 90%CI は ln(0.910)～ln(1.226)で、BE の判定基準の範囲内であったが、C_{max} の差の両側 90%CI は ln(0.875)～ln(1.372)で判定基準の範囲外であった。

以上より、本予試験において、TAK-438F については本配合錠と TAK-438 錠との間で BE が確認されたものの、アスピリン未変化体についてはアスピリン腸溶錠との BE を確認することはできなかった。

2.5.2.2.2 生物学的同等性試験（本試験）

予試験において、アスピリン未変化体について本配合錠とアスピリン腸溶錠との間で BE が確認されなかったことから、本試験では、アスピリン未変化体についてのみ、本配合錠と単剤併用との間での BE を検討した。

自然対数変換した血漿中アスピリン未変化体の AUC_{last} の投与製剤間の差（本配合錠投与－単剤併用投与）の両側 90%CI は ln(1.041)～ln(1.153)で、BE の判定基準の範囲内であったが、C_{max} の投与製剤間の差の両側 90%CI は ln(1.164)～ln(1.359)であり、判定基準の範囲外であった。

以上より、本試験においても、AUC_{last} については BE の判定基準を満たしたものの、C_{max} については BE の判定基準を満たさなかったことから、アスピリン未変化体については本配合錠とアスピリン腸溶錠との間での BE が確認できなかった。

2.5.2.2.3 生物学的同等性試験における TAK-438ASA 錠とアスピリン腸溶錠の成績の考察

本配合錠とアスピリン腸溶錠の溶出試験及び生物学的同等性試験（予試験及び本試験）から、本配合錠とアスピリン腸溶錠との間で BE を確認することができなかった。アスピリン未変化体の C_{max} が BE の判定基準を満たさなかった要因について、生物学的同等性試験の両製剤間の成績に基づき考察した。

2.5.2.2.3.1 溶出試験成績について

溶出試験において、pH 6.0 パドル法 50 回転ではアスピリン腸溶錠 100 mg と本配合錠との間で溶出挙動の類似性が認められなかった。国立医薬品食品衛生研究所・薬品部の「第 6 回ジェネリック医薬品品質情報検討会で検討課題となったアスピリン腸溶剤の試験結果報告」[2]において、本溶出試験に用いた標準製剤（バイアスピリン®錠）を含め、アスピリン腸溶錠の pH 6.0 における溶出挙動は市販の錠剤間で差が大きいこと、また、ロット間でのばらつきも大きいことが報告されており、この原因として[redacted]に起因していると考えられている。このことから、本溶出試験において pH 6.0 パドル法 50 回転で溶出挙動の類似性がみられなかった原因として、[redacted]では[redacted]、アスピリン腸溶錠の[redacted]による[redacted]が影響している可能性が示唆された。

2.5.2.2.3.2 アスピリン腸溶錠及び TAK-438ASA 錠投与時のアスピリン未変化体の C_{max} のばらつきについて

各アスピリン腸溶錠の後発医薬品の開発において実施された生物学的同等性試験成績を調査した結果、標準製剤として用いたアスピリン腸溶錠における血漿中アスピリン未変化体の C_{max} の平均値は 420.7～784.1 ng/mL の範囲に分布していた。また、低用量アスピリン（アスピリン成分として 100 mg）を配合するコンプラビン配合錠（アスピリン／クロピドグレル硫酸塩配合錠）及びタケルダ配合錠（アスピリン／ランソプラゾール配合錠）の生物学的同等性試験において、標準製剤として用いたアスピリン腸溶錠における血漿中アスピリン未変化体の C_{max} の平均値は、750～853 ng/mL の範囲に分布していた。これらのことから、標準製剤として用いられているアスピリン腸溶錠の C_{max} にはばらつきがみられることが示唆された。

したがって、今回実施した生物学的同等性試験において、血漿中アスピリン未変化体の C_{max} が BE の判定基準を満たさなかった要因の一つとして、標準製剤として用いたアスピリン腸溶錠を投与したときの血漿中アスピリン未変化体の C_{max} のばらつきが影響している可能性が考えられた。

なお、今回実施した生物学的同等性試験の予試験におけるアスピリン未変化体の C_{max} の平均値（標準偏差）は、本配合錠単回投与時及びアスピリン腸溶錠（標準製剤）併用単回投与時でそれぞれ 718.0（326.77）及び 758.3（507.90） ng/mL、本試験では、本配合錠単回投与時及びアスピリン腸溶錠（標準製剤）併用単回投与時でそれぞれ 786.1（349.18）及び 677.8（404.26） ng/mL であり、他剤の生物学的同等性試験成績において認められた、標準製剤として用いたアスピリン腸溶錠を投与したときの血漿中アスピリン未変化体の C_{max} の平均値の範囲（420.7～853 ng/mL）内であった。

2.5.2.2.3.3 TAK-438ASA-1001 試験における両製剤間での血漿中アスピリン未変化体の C_{max} の比較

生物学的同等性試験の本試験において、血漿中アスピリン未変化体の自然対数変換した C_{max} の平均値の差の点推定値は ln(1.258)であり、本配合錠投与時の血漿中アスピリン未変化体の C_{max} は各単剤併用投与時と比較してやや高い傾向にあったものの、その製剤間差（25.8%）は各単剤を併用投与したときの血漿中アスピリン未変化体の C_{max} の個体間変動（%CV：59.6%）と比較して小さく、また、血漿中アスピリン未変化体の C_{max} の個別値の分布は両製剤間で概ね重なっていた。

以上のことから、本配合錠投与時の血漿中アスピリン未変化体の C_{max} は各単剤併用投与時と比較してやや高い傾向がみられたものの、C_{max} の個別値の分布（範囲）は両製剤間で概ね重なっていたことから、両製剤間で臨床的に意義のある差はみられないことが示唆された。また、本配合錠投与時の血漿中アスピリン未変化体の C_{max} の平均値の%CV（44.4%）は、各単剤併用投与時（59.6%）に比べて小さく、各単剤併用投与時よりも本配合錠投与時の方がばらつきが小さいことが示された。

2.5.2.2.4 生物学的同等性のまとめ

本配合錠と TAK-438 錠 10 mg 及びアスピリン腸溶錠 100 mg との生物学的同等性を検討した結果、本配合錠と TAK-438 錠 10 mg との間において生物学的同等性が確認された。また、本配合錠とアスピリン腸溶錠 100 mg についても、血漿中アスピリン未変化体の AUC_{last} については生物学的同等性の判定基準に合致していた。一方、本配合錠及びアスピリン腸溶錠を投与したときの血漿中アスピリン未変化体の C_{max} は生物学的同等性の判定基準を満たさなかった。しかしながら、アスピリン腸溶錠を投与したときの血漿中アスピリン未変化体の C_{max} のばらつきが大きいことが示唆され、このばらつきが TAK-438ASA-1001 試験において血漿中アスピリン未変化体の C_{max} が生物学的同等性の判定基準を満たさなかった原因の 1 つの可能性として考えられた。また、TAK-438ASA-1001 試験で得られた本配合錠とアスピリン腸溶錠との間でアスピリン未変化体の C_{max} の製剤間差は各単剤を併用投与したときのアスピリン未変化体の C_{max} の個体間変動と比較して小さく、血漿中アスピリン未変化体の C_{max} の個別値

の分布は両製剤間で概ね重なっていたことから、本配合錠投与時の血漿中アスピリン未変化体の薬物動態はアスピリン腸溶錠と大きく異ならないと考えられた。

2.5.2.3 食事の影響検討試験

本配合錠を単回経口投与したときの TAK-438 及びアスピリンの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。

分散分析の結果、自然対数変換した血漿中 TAK-438F の AUC_{last} 及び C_{max} の投与条件間の差（食後投与－絶食下投与）の点推定値（両側 90%CI）はそれぞれ ln(1.245)（[ln(1.182), ln(1.311)]）及び ln(1.441)（[ln(1.244), ln(1.670)]）であった。また、自然対数変換した血漿中アスピリン未変化体の AUC_{last} 及び C_{max} の投与条件間の差（食後投与－絶食下投与）の点推定値（両側 90%CI）はそれぞれ ln(1.233)（[ln(0.995), ln(1.529)]）及び ln(1.500)（[ln(1.084), ln(2.078)]）であった。

以上より、血漿中 TAK-438F 及びアスピリン未変化体の C_{max} は絶食下投与時と比較して食後投与時で約 50%高かったものの、AUC については食事の影響はほとんどみられなかったことから、TAK-438 及びアスピリンの薬物動態に対して臨床的に意義のある食事の影響はないと考えられた。

2.5.2.4 参考文献

[1] 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について．平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号．（添付なし）

[2] 第 8 回ジェネリック医薬品品質情報検討会（資料 8-1）．第 6 回ジェネリック医薬品品質情報検討会で検討課題となったアスピリン腸溶剤の試験結果報告．
https://www.pmda.go.jp/files/000144264.pdf．（添付なし）

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本申請にあたって臨床薬理に関する新たな知見は得られていない。なお、日本人の健康成人男性を対象に TAK-438 及び低用量アスピリンを併用投与した際、臨床上問題となる薬物動態学的及び薬力学的相互作用は認められないことが示されており（CPH-003 試験）、当該臨床試験成績は「タケキャブ®錠 10 mg、同錠 20 mg」の新薬承認申請時に提出済である。本申請資料第 1 部にタケキャブ®錠の製造販売承認申請資料第 2 部を添付した[1]。

2.5.3.1 参考文献

[1] タケキャブ®錠 10 mg、同錠 20 mg 製造販売承認申請書添付資料 CTD M2.7.6.11

2.5.4 有効性の概括評価

アスピリン腸溶錠（アスピリン成分として 100 mg 含有）及び制酸緩衝アスピリン錠剤（アスピリン成分として 81 mg 含有）の血小板凝集抑制における有効性は、医学薬学上の公知として確認されている。一方、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対する TAK-438 10 mg の有効性は、TAK-438 の開発時にランソプラゾール 15 mg を対照として実施した臨床試験（TAK-438/CCT-302）[1]及び CCT-302 試験を終了した被験者を対象とした長期投与試験（TAK-438/OCT-302）[2]により確認された。これらの背景から、本配合錠の有効性評価については、上述の TAK-438 10 mg 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・効果を取得する際に実施した臨床試験の結果（TAK-438/CCT-302[1]、TAK-438/OCT-302[2]）及び BE 試験（TAK-438ASA-1001）の結果に基づいて考察を行った。

2.5.4.1 低用量アスピリンに関する有効性

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（アスピリン成分として 100 mg 含有）及び制酸緩衝アスピリン錠剤（アスピリン成分として 81 mg 含有）の 2 種類であるが、いずれの製剤も「血小板凝集抑制における有効性及び安全性は医学薬学上の公知である」として公知申請により承認されており、国内での治験は実施されていない。用法・用量についても、両製剤の審査報告書には「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」とあり、臨床用量として広い用量幅があることが認められており、アスピリン腸溶錠はアスピリン成分として 1 日 1 回 100～300 mg、制酸緩衝アスピリン錠剤はアスピリン成分として 1 日 1 回 81～324 mg の用量幅で承認されている。

2.5.4.2 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検討のためにランソプラゾール 15 mg を対照として実施した臨床試験（CCT-302）[1]

低用量アスピリン長期投与を必要とする胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有する患者において、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（主解析）（最大の解析対象集団）」は、TAK-438 10 mg 群、20 mg 群及びランソプラゾール 15 mg 群でそれぞれ 0.5%、1.5%及び 2.8%であり、TAK-438 10 mg 群及び 20 mg 群のランソプラゾール 15 mg 群に対する非劣性が検証され〔TAK-438 10 mg 群とランソプラゾール 15 mg 群との差（95%CI）：-2.3%（[-4.743%, 0.124%]）、TAK-438 20 mg 群とランソプラゾール 15 mg 群との差（95%CI）：-1.3%（[-4.095%, 1.523%]）、許容限界値 8.7%〕、ランソプラゾール 15 mg 群と比較して TAK-438 10 mg 群及び 20 mg 群で低かった。さらに、胃又は十二指腸の出血性病変の発症率では、投与 24 週後は、TAK-438 10 mg 群、20 mg 群及びランソプラゾール 15 mg 群でそれぞれ 0.0%、0.0%及び 2.9%であり、追加解析として Wald 検定を適用した結果、ランソプラゾール 15 mg 群と比較して TAK-438 10 mg 群及び 20 mg 群で有意に低かった（いずれも p=0.0129）。

2.5.4.3 CCT-302 試験を終了した被験者を対象とした長期投与試験（OCT-302）[2]

CCT-302 試験を終了した被験者において、投与 52 週後以降の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率は、TAK-438 10 mg 群、20 mg 群及びランソプラゾール 15 mg 群で、それぞれ投与 52 週後では 0.5%、1.5%及び 2.8%、投与 76 週後では 0.5%、1.5%及び 3.3%、投与 104 週後では 0.5%、1.5%及び 3.3%であり、TAK-438 各投与群の再発率はランソプラゾール 15 mg 群と比較して低かった。さらに、胃又は十二指腸の出血性病変の発症率では、投与 52 週後以降は、投与 52 週後、76 週後及び 104 週後のいずれの評価時点でも TAK-438 10 mg 群、20 mg 群及びランソプラゾール 15 mg 群でそれぞれ 0.5%、0.5%及び 3.8%であり、追加解析として Wald 検定を適用した結果、ランソプラゾール 15 mg 群と比較して TAK-438 各投与群で有意に低かった（投与 52 週後、76 週後及び 104 週後のいずれの評価時点でも TAK-438 10 mg 群で p=0.0196、TAK-438 20 mg 群で p=0.0200）。

2.5.4.4 BE 評価結果を踏まえた TAK-438ASA 錠の有効性の検討

TAK-438ASA-1001 試験で、本配合錠投与後及び各単剤併用投与後の TAK-438F の AUC_{last} 及び C_{max} について BE の判定基準を満たしたことから、本配合錠は、CCT-302[1]及び OCT-302[2]で確認された TAK-438 の有効性が期待される。一方、本配合錠投与後及び各単剤併用投与後のアスピリン未変化体の全体的な曝露量である AUC_{last} は、BE の判定基準を満たしたものの、本配合錠投与後の C_{max} は各単剤併用投与後の C_{max} のやや高値を示し、BE の判定基準を満たさなかった。2.5.2 で記載したように、本配合錠の成績及び他剤で確認された成績より、標準製剤であるアスピリン腸溶錠の C_{max} の平均値は 420.7～853 ng/mL の広い範囲に分布しており、このばらつきが本配合錠の成績でアスピリン未変化体の C_{max} が BE の判定基準を満たさなかった要因の一つとして示唆された。本配合錠の成績及び他剤で確認された成績との厳密な比較は困難であると考えているものの、本配合錠投与時のアスピリン未変化体の血漿中濃度は、標準製剤であるアスピリン腸溶錠の血漿中濃度の分布の範囲内である可能性が示唆されたことから、本 BE 試験で認められた本配合錠と単剤併用の血漿中濃度の差異が本配合錠の有効成分の一つであるアスピリンの有効性に及ぼす影響について検討した。

低用量アスピリン製剤の有する効能・効果（川崎病を除く）に係わる低用量アスピリンの長期継続投与時の投与量について、「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）[3]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〕に対して、81～162 mg/日の投与が推奨されている（エビデンスレベル：クラス I[1]）。また、「脳卒中治療ガイドライン 2015〔追補 2017〕」（日本脳卒中学会）[4]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（推奨グレード：A[2]）、現段階で非心原性脳梗塞の再発予防上、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（推奨グレード：A）が示されている。これは、ATT の報告で、アスピリンは脳卒中や TIA における血管イベント（心筋梗塞、脳卒中又は致死性血管障害）の発生を 22%低減するとしているが、アスピリンの血管イベント低減効果には J カーブ現象がみられ、

[1] 有益／有効であるという根拠があり、適応であることが一般に同意されている

[2] 行うよう強く勧められる

1 日 75～150 mg に最も大きな効果（32%リスク低減）があり、75 mg 未満では有意な効果はないと示されたことをエビデンスレベル：Ia[3]としている。

これらのことから、本 BE 試験では、本配合錠投与時のアスピリン未変化体の全体的な曝露量である AUC_{last} は BE の判定基準を満たし、C_{max} については、各単剤併用投与時と比較した C_{max} の平均値の差は ln(1.258)とやや高い傾向にあったものの、ガイドラインで推奨されている用量を投与した際の C_{max} の分布範囲を下回るものではないと考えられた。

以上より、本配合錠は、臨床の場において期待される有効性を示すものと考えられる。

2.5.4.5 参考文献

[1] タケキャブ®錠 10 mg、同錠 20 mg 製造販売承認申請書添付資料 CTD M2.7.6.20

[2] タケキャブ®錠 10 mg、同錠 20 mg 製造販売承認申請書添付資料 CTD M2.7.6.23

[3] 日本循環器学会．循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2008 年度合同研究班報告）．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）．JCS 2009. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_hori_h.pdf. （添付なし）

[4] 日本脳卒中学会．脳卒中治療ガイドライン 2015〔追補 2017〕．http://www.jsts.gr.jp/img/guideline2015_tuiho2017.pdf. （添付なし）

[3] RCTのシステマティックレビュー等

2.5.5 安全性の概括評価

本配合錠の安全性は、TAK-438 の開発時に実施した低用量アスピリン投与時における TAK-438 の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の検討のためにランソプラゾール 15 mg を対照として実施した臨床試験（TAK-438/CCT-302）[1]、CCT-302 試験を終了した被験者を対象とした長期投与試験（TAK-438/OCT-302）[2]、本配合錠の国内臨床試験である生物学的同等性及び食事の影響検討試験（TAK-438ASA-1001）の結果並びに TAK-438 及び低用量アスピリン併用投与の特定使用成績調査に関する安全性定期報告及び自発報告に基づいて考察を行った。

2.5.5.1 TAK-438ASA 錠の生物学的同等性及び食事の影響検討試験（TAK-438ASA-1001）

：添付資料番号 5.3.1.2-1（評価）

本配合錠の国内臨床試験として、本配合錠投与時と、その有効成分の単剤である TAK-438 錠及びアスピリン腸溶錠の併用投与時の BE 及び本配合錠を絶食下及び食後に投与したときの食事の影響を評価し、本配合錠の安全性評価を行った（TAK-438ASA-1001）。

TAK-438ASA-1001 試験における本配合錠の用法は、BE 試験では 1 日 1 回絶食下に経口投与とし、食事の影響検討試験では 1 日 1 回朝食絶食下又は朝食開始 30 分後に経口投与とした（以下、絶食下投与又は食後投与）。また、本配合錠の安全性評価は「安全性データの解析対象集団」（定義：治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者）を対象とした。

2.5.5.1.1 曝露状況

TAK-438ASA-1001 試験における「安全性データの解析対象集団」のうち、安全性の評価対象とした被験者は、BE 試験の予試験では本配合錠投与が 24 例、TAK-438 10 mg 及びアスピリンの単剤併用投与が 23 例、本試験では本配合錠投与が 237 例、TAK-438 10 mg 及びアスピリンの単剤併用投与が 239 例、食事の影響検討試験では本配合錠の絶食下投与及び食後投与が各 12 例であった。

2.5.5.1.2 主要な人口統計学的データ

TAK-438ASA-1001 試験における「安全性データの解析対象集団」の主要な人口統計学的データを表 2.5.5.1-1 に示した。

BE 試験の予試験では年齢（平均値、以下同様）28.8 歳、体格指数（BMI）21.88 kg/m^2、本試験では年齢 22.7 歳、BMI 21.21 kg/m^2、食事の影響検討試験では年齢 27.3 歳、BMI 21.63 kg/m^2 であった。

表 2.5.5.1-1　主要な人口統計学的データ（安全性データの解析対象集団）（TAK-438ASA-1001 試験）

項目		生物学的同等性試験		食事の影響検討試験
		予試験 (n=24)	本試験 (n=240)	(n=12)
年齢（歳）	平均値	28.8	22.7	27.3
	標準偏差	8.06	4.67	8.12
BMI（kg/m^2）	平均値	21.88	21.21	21.63
	標準偏差	1.961	1.727	1.357

BMI：体格指数
TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Table 15.1.2.1.1、Table 15.1.2.2.1、Table 15.4.1.2.1 から引用

2.5.5.1.3 有害事象（Treatment-emergent adverse event：TEAE）

有害事象の集計にあたり、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.21.0 に従った。

有害事象の治験薬との因果関係の分類は、2 段階（「関連あり」、「関連なし」）で判定した。また、有害事象の程度は「軽度」、「中等度」、「高度」の 3 段階で集計した。

なお、同一被験者に、該当する有害事象が複数回発現した場合、1 例として計上した。また、程度別頻度集計を行う際、同一被験者に有害事象が複数回発現した場合、最も程度の高いカテゴリに 1 例として計上した。

（1）有害事象の発現頻度

TAK-438ASA-1001 試験の治験期間中にみられたすべての有害事象の発現例数及び発現頻度を SOC 及び PT 別に表 2.5.5.1-2 に示した。

BE 試験の予試験では本配合錠投与で上気道感染が 1 例（4.2%）にみられた。本試験では、本配合錠投与で咽頭炎が 6 例（2.5%）、上咽頭炎が 2 例（0.8%）にみられ、単剤併用投与で咽頭炎が 2 例（0.8%）、肝機能検査異常が 1 例（0.4%）にみられた。食事の影響検討試験では絶食下投与で上気道感染が 1 例（8.3%）にみられた。

表 2.5.5.1-2　有害事象発現頻度（安全性データの解析対象集団）（TAK-438ASA-1001 試験）

	生物学的同等性試験				食事の影響検討試験	
	予試験		本試験			
SOC PT	本配合錠投与 (n=24)	単剤併用投与 (n=23)	本配合錠投与 (n=237)	単剤併用投与 (n=239)	絶食下投与 (n=12)	食後投与 (n=12)
有害事象発現例数	1 (4.2)	0	8 (3.4)	3 (1.3)	1 (8.3)	0
感染症および寄生虫症	1 (4.2)	0	8 (3.4)	2 (0.8)	1 (8.3)	0
咽頭炎	0	0	6 (2.5)	2 (0.8)	0	0
上咽頭炎	0	0	2 (0.8)	0	0	0
上気道感染	1 (4.2)	0	0	0	1 (8.3)	0
臨床検査	0	0	0	1 (0.4)	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	1 (0.4)	0	0

PT：基本語、SOC：器官別大分類
本配合錠投与：1 錠中に TAK-438 10 mg（ボノプラザンとしての用量、以下同様）及びアスピリン 100 mg を含有
単剤併用投与：TAK-438 錠 10 mg 及びアスピリン腸溶錠 100 mg
数字は例数、（　）内は%
事象名：MedDRA/J ver. 21.0
TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Table 12.e、Table 12f、Table 12g から引用

(2) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度

TAK-438ASA-1001 試験の治験期間中にみ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た。

2.5.5.1.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象

TAK-438ASA-1001 試験では、死亡例、その他の重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

2.5.5.1.5 特に注目すべき有害事象

TAK-438ASA-1001 試験では、特に注目すべき有害事象を肝機能障害、クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染及び過敏症とした。その結果、BE 試験の本試験での単剤併用投与で肝機能検査異常が 1 例にみられた。

2.5.5.1.6 臨床検査値の評価

TAK-438ASA-1001 試験では、治験期間中に臨床的に問題となる臨床検査値の変化はみられなかった。臨床検査に関連した有害事象（SOC の「臨床検査」に分類される有害事象）は、BE 試験の本試験での単剤併用投与で肝機能検査異常が 1 例にみられたが、程度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

2.5.5.1.7 バイタルサイン及び心電図の評価

TAK-438ASA-1001 試験では、治験期間中に臨床的に問題となるバイタルサインの変化はみられなかった。また、バイタルサインに関連した有害事象はみられなかった。

心電図所見について、BE 試験の予試験及び食事の影響検討試験では、臨床的に問題となる心電図異常はみられなかった。BE 試験の本試験では本配合錠投与の 1 例で臨床的に問題となる心電図異常がみられたが、治験担当医師により有害事象の咽頭炎に関連するものと判断されたため、心電図異常は有害事象として報告されなかった。

2.5.5.2 TAK-438 及び低用量アスピリン併用投与時における安全性

2.5.5.2.1 TAK-438 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検討のためにランソプラゾール 15 mg を対照として実施した臨床試験（CCT-302）[1]

低用量アスピリン長期投与を必要とする胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有する患者において、有害事象の発現頻度及び件数は、ランソプラゾール 15 mg 群、TAK-438 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 67.7%（147/217 例）357 件、71.3%（144/202 例）322 件及び 75.7%（153/202 例）350 件であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度及び件数は、ランソプラゾール 15 mg 群、TAK-438 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 17.5%（38/217 例）54 件、10.4%（21/202 例）24 件及び 16.3%（33/202 例）41 件であった。有害事象の程度はほとんどが軽度であり、程度別の有害事象の発現頻度は、ランソプラゾール 15 mg 群、TAK-438 10 mg 群及び 20 mg 群で、程度が中等度である有害事象がそれぞれ 10.1%、11.9%及び 10.4%、程度が高度である有害事象がそれぞれ 1.8%、2.5%及び 0.0%であった。

2.5.5.2.2 CCT-302 試験を終了した被験者を対象とした長期投与試験（OCT-302）[2]

CCT-302 試験を終了した被験者において、有害事象の発現頻度及び件数は、ランソプラゾール 15 mg 群、TAK-438 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 84.8%（184/217 例）716 件、87.6%（177/202 例）650 件及び 87.1%（176/202 例）637 件であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度及び件数は、ランソプラゾール 15 mg 群、TAK-438 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 24.4%（53/217 例）73 件、16.3%（33/202 例）45 件及び 19.3%（39/202 例）55 件であった。有害事象の程度はほとんどが軽度であり、程度別の有害事象の発現頻度は、ランソプラゾール 15 mg 群、TAK-438 10 mg 群及び 20 mg 群で、程度が中等度である有害事象がそれぞれ 20.7%、22.3%及び 16.8%、程度が高度である有害事象がそれぞれ 2.3%、2.5%及び 1.5%であった。

TAK-438 10 mg 及び 20 mg の重篤な有害事象（死亡を含む）の発現頻度はそれぞれ 16.3%（33/202 例）及び 15.8%（32/202 例）であった。TAK-438 10 mg 及び 20 mg との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現頻度はいずれも 2.0%（4/202 例）であった。

発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、TAK-438 10 mg 群では血中鉄減少が 2.0%（4/202 例）、TAK-438 20 mg 群では便秘が 3.0%（6/202 例）であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、TAK-438 10 mg 群では急性膵炎、大腸ポリープ、胆石症、血栓性脳梗塞及び糖尿病性腎症が各 0.5%（1/202 例）、TAK-438 20 mg 群では胃癌が 1.0%（2/202 例）、腸炎及び口腔線維腫が各 0.5%（1/202 例）であった。

各時期における TAK-438 10 mg 群及び 20 mg 群での因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現頻度は、「投与 1～84 日目」では 6.4%及び 10.9%、「投与 85～168 日目」では 3.1%及び 6.2%、「投与 169～252 日目」では 4.8%及び 5.3%、「投与 253～336 日目」では 2.7%及び 1.5%、「投与 337～420 日目」では 3.4%及び 5.4%、「投与 421～504 日目」では 1.6%及び 0.0%、「投与 505～588 日目」では 6.7%及び 0.0%であった。投与 589 日目以降に因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者はいずれの投与群でもみられなかった。

2.5.5.3 BE 評価結果を踏まえた TAK-438ASA 錠の安全性の検討

TAK-438ASA-1001 試験で、本配合錠投与後及び各単剤併用投与後の TAK-438F の AUC_{last} 及び C_{max} について BE 判定基準を満たしたことから、本配合錠は、CCT-302[1]及び OCT-302[2]で確認された TAK-438 の安全性が期待される。一方、本配合錠投与後及び各単剤併用投与後のアスピリン未変化体の全体的な曝露量である AUC_{last} は、BE の判定基準を満たしたものの、本配合錠投与の C_{max} は各単剤併用投与後の C_{max} のやや高値を示し、BE の判定基準を満たさなかったことから、本 BE 試験で認められた本配合錠と単剤併用の血漿中濃度の差異が安全性に及ぼす影響について以下に検討した。

アスピリン腸溶錠 100 mg（標準製剤）のアスピリン未変化体の C_{max} の平均値は、2.5.2 で記載したように 853 ng/mL まで確認され、異なる試験間ではあるものの本配合錠におけるアスピリン未変化体の C_{max} の平均値の 786.1 ng/mL を超えるものであった。また、制酸緩衝アスピリン錠剤 81 mg の C_{max} について同様に検討したところ、その C_{max} の平均値は 1185～1500 ng/mL の範囲に分布していた。制酸緩衝アスピリン錠剤の国内使用状況については、腸溶性製剤ほどではないものの臨床の場で制酸緩衝製剤も広く処方されている。

これらアスピリン腸溶錠と制酸緩衝アスピリン錠剤の安全性の比較について添付文書の使用上の注意の副作用情報（重大な副作用及びその他の副作用）を用いて比較したが、大きく異なる副作用情報はなかった。また、消化管出血について、長期にアスピリンを服薬した場合の消化管出血の発生リスクオッズ比は、アスピリンの投与量との相関関係はみられていないことが報告されており[3]、アスピリンの未変化体濃度が高くなることによる消化管出血への影響は小さいと考えられる。

以上のことから、本 BE 試験でみられた本配合錠投与時のアスピリン未変化体の C_{max} の平均値は各単剤併用投与時と比較してやや高い傾向にあったが、2.5.2 で述べたように、標準製剤であるアスピリン腸溶錠（標準製剤）投与時の C_{max} を超えることはなく、C_{max} の分布範囲にあると考えられること、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剤は 1 日 1 回 81～324 mg として承認されていること、臨床の場で使用されている制酸緩衝製剤の C_{max} を上回っていないこと、及びアスピリン腸溶錠と制酸緩衝アスピリン錠剤の添付文書における使用上の注意の副作用情報（重大な副作用及びその他の副作用）に大きな違いがないこと等から、本配合錠は既存の低用量アスピリンと同様の安全性が期待できると考えられる。

なお、TAK-438 錠と低用量アスピリンの併用時の医療実態下における長期併用投与時の安全性については、現在、TAK-438 の特定使用成績調査（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）を実施中である。最新の安全性定期報告時（第 6 回安全性定期報告、調査単位期間終了時点：2018 年 12 月 25 日、提出日：2019 年 3 月 22 日）（5.3.6-2）では患者登録例数 1,119 例中、596 例のデータが固定されている。当該調査単位期間終了時までに収集した安全性評価対象症例における副作用の発現頻度及び件数は 1.92%（11/574 例）11 件であった。主な副作用等の発現頻度は、薬疹が 0.52%（3/574 例）であった。当該調査から現時点でタケキャブ®錠の低用量アスピリンの併用に関し「使用上の注意」の改訂、医薬品リスク管理計画書の改訂に繋がるような情報は得られていない。

2.5.5.4 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.4.1 薬物相互作用

各単剤の添付文書を参考に本配合錠の添付文書（案）の「相互作用」で注意喚起を行う。なお、TAK-438 及び低用量アスピリンを併用投与したとき、それぞれの薬物動態に対する臨床的に意義のある影響はみられなかった。[4]

国内外における TAK-438 の製造販売後の報告や文献等から、薬物相互作用に対する新たな安全性上の懸念は示されていない。

2.5.5.4.2 妊娠及び授乳時の使用

各単剤の添付文書を参考に本配合錠の添付文書（案）の「特定の背景を有する患者に関する注意」で注意喚起を行う。本配合錠において、妊婦を対象とした臨床試験は実施していない。また、TAK-438ASA-1001 試験では日本人健康成人男性を対象としており、本配合錠の妊娠及び授乳時における安全性についての成績は得られていない。

国内で実施したTAK-438と低用量アスピリンとの併用投与試験では、「妊婦及び授乳中の女性」を除外基準に設定したため、TAK-438と低用量アスピリンとの併用投与についても妊娠及び授乳時の使用に関する情報はない。

国内外におけるTAK-438の製造販売後の報告や文献等から、妊婦及び授乳婦に対する新たな安全性上の懸念は示されていない。

2.5.5.4.3 過量投与

各単剤の添付文書を参考に本配合錠の添付文書（案）の「過量投与」で注意喚起を行う。なお、国内で実施した本配合錠又はTAK-438と低用量アスピリンとの併用投与試験において、過量投与の報告はない。

国内外におけるTAK-438の製造販売後の報告や文献等から、過量投与に対する新たな安全性上の懸念は示されていない。

2.5.5.4.4 薬物乱用

各単剤の添付文書に当該項目に関連する記載はなく、本配合錠の添付文書に当該項目に関連する注意喚起を記載する必要はないと考える。なお、国内で実施した本配合錠又はTAK-438と低用量アスピリンとの併用投与試験において、薬物乱用を示唆する所見はみられていない。

国内外におけるTAK-438の製造販売後の報告や文献等から、薬物乱用に対する新たな安全性上の懸念は示されていない。

(1) 離脱症状及び反跳現象

各単剤の添付文書に当該項目に関連する記載はなく、本配合錠の添付文書に当該項目に関連する注意喚起を記載する必要はないと考える。なお、国内で実施した本配合錠又はTAK-438と低用量アスピリンとの併用投与試験において、離脱症状及び反跳現象を示唆する所見はみられていない。

国内外におけるTAK-438の製造販売後の報告や文献等から、離脱症状及び反跳現象に対する新たな安全性上の懸念は示されていない。

(2) 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

各単剤の添付文書に当該項目に関連する記載はなく、本配合錠の添付文書に当該項目に関連する注意喚起を記載する必要はないと考える。なお、国内で実施した本配合錠又はTAK-438と低用量アスピリンとの併用投与試験において、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を示唆する所見はみられていない。

国内外におけるTAK-438の製造販売後の報告や文献等から、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に対する新たな安全性上の懸念は示されていない。

2.5.5.5 参考文献

[1] タケキャブ®錠10 mg、同錠20 mg 製造販売承認申請書添付資料 CTD M2.7.6.20
[2] タケキャブ®錠10 mg、同錠20 mg 製造販売承認申請書添付資料 CTD M2.7.6.23

[3] Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. BMJ. 2000 Nov 11;321(7270):1183-7.

[4] タケキャブ®錠 10 mg、同錠 20 mg 製造販売承認申請書添付資料 CTD M2.7.6.11

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

虚血性心疾患、虚血性脳血管障害等の既往がある患者において、血栓・塞栓形成の抑制を目的とした低用量アスピリンによる抗血小板療法が広く行われている。しかし、アスピリンは低用量投与でも、胃粘膜保護作用や胃粘膜血流量の維持作用を有する内因性プロスタグランジンの生合成を抑制し、胃酸に対する粘膜抵抗性を破綻させ、胃潰瘍・十二指腸潰瘍を引き起こすことが知られている。

2.5.6.1.2 現行の治療

低用量アスピリンを含む抗血栓薬は、脳血管系、循環器系の血栓・塞栓形成の抑制を目的として使用されていることから、その投与を中止することにより、生命にかかわる重大な心血管イベントを誘発する危険性があり継続して投与することが重要であり、「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）[1]や「脳卒中治療ガイドライン 2015〔追補 2017〕」（日本脳卒中学会）[2]で、有効な抗血小板療法の一つとして低用量アスピリンが示されている。

PPI について、「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）[3]では、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 の投与が有効であり、推奨されている。従来の PPI であるランソプラゾール、ラベプラゾール及びエソメプラゾールは、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・効果をそれぞれ有している。また、ランソプラゾールでは、患者の服薬時の利便性を向上することにより、低用量アスピリン投与時の副作用である胃潰瘍・十二指腸潰瘍の再発をより確実に軽減することを目的として、ランソプラゾールと低用量アスピリンの配合錠であるタケルダ®配合錠が 2014 年 3 月に承認を取得した。

これら従来の PPI を併用しても低用量アスピリン潰瘍の再発が認められ、既存の PPI では低用量アスピリン潰瘍の再発を抑制できない患者が存在したことから、TAK-438 による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・効果を目指した開発が行われた。TAK-438 は、カリウムイオン競合型アシッドブロッカー（P-CAB）とも呼ばれる新しいカテゴリーの PPI で、強力かつ持続的な酸分泌抑制作用を示す酸関連疾患治療薬であり、2014 年 12 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」を含めた効能・効果で「タケキャブ®錠」として、製造販売承認を取得した。

2.5.6.1.3 TAK-438ASA 錠の有効性及び安全性

本配合錠投与時と TAK-438 錠及びアスピリン腸溶錠の併用投与時の BE 試験において、本配合錠投与後及び各単剤併用投与後の TAK-438F の AUC_{last} 及び C_{max} については BE の判定基準が満たされた。一方、本配合錠投与後及び各単剤併用投与後のアスピリン未変化体の全体的な曝露量である AUC_{last} は、BE の判定基準を満たしたものの、本配合錠投与後の C_{max} は各単剤併用投与後の C_{max} のやや高値を示し、BE の判定基準を満たさなかった。

その要因の一つとして、他剤の試験でみられたアスピリン腸溶錠（標準製剤）の C_{max} の平均値を確認したところばらつきがあることが示唆された。本配合錠投与後にみられたアスピ

リン未変化体の C_{max} の値は、アスピリン腸溶錠（標準製剤）投与後の C_{max} の分布範囲であると考えられたこと、さらに、当該試験から得られた結果においては、各単剤併用投与時よりも本配合錠投与後のアスピリンの C_{max} のばらつきは小さかったこと、及び AUC_{last} に関しては BE の判定基準を満たしていたことから、アスピリン腸溶錠（標準製剤）のばらつきの大きさを踏まえると各単剤併用時と比べ本配合錠投与後の薬物動態は大きく異なる製剤ではないと考えられた。

本配合錠投与後のアスピリン未変化体の C_{max} は各単剤併用投与後の C_{max} のやや高値を示し、BE の判定基準を満たさなかったことも踏まえたうえで、本配合錠の有効性及び安全性の考察を行ったが、既承認の低用量アスピリン製剤及び TAK-438 単剤併用と同様の有効性及び安全性が期待されると考えられる。

2.5.6.2 ベネフィット

（1）TAK-438 が低用量アスピリン長期投与患者の胃潰瘍・十二指腸潰瘍発症を抑制

TAK-438 の開発に際し実施した、低用量アスピリン長期投与を必要とする胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有する患者対象の CCT-302 試験[4]において、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（主解析）（最大の解析対象集団）」は、TAK-438 10 mg 群、20 mg 群及びランソプラゾール 15 mg 群でそれぞれ 0.5%、1.5%及び 2.8%であり、TAK-438 10 mg 群及び 20 mg 群のランソプラゾール 15 mg 群に対する非劣性が検証され、その再発率はランソプラゾール 15 mg 群と比較して TAK-438 10 mg 群及び 20 mg 群で下回った。

また、引き続き行った OCT-302 試験[5]において、投与 52 週後以降の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率は、TAK-438 10 mg 群、20 mg 群及びランソプラゾール 15 mg 群で、投与 52、76、104 週後のいずれの評価時点でもランソプラゾール 15 mg 群と比較して TAK-438 10 mg 群及び 20 mg 群で下回り、さらに追加解析した結果、TAK-438 10 mg 群では、投与 76 週後及び 104 週後で有意に低かった（いずれも p=0.0356）。このことから、TAK-438 10 mg 群及び 20 mg 群で投与 24 週後までにみられた高い潰瘍再発抑制効果は、その後、投与 104 週後まで減弱することなく持続していた。

以上の成績から、低用量アスピリン潰瘍の再発抑制において、TAK-438 は、ランソプラゾールと同程度以上の有効性が示された。

（2）TAK-438 が低用量アスピリン長期投与患者の胃又は十二指腸での出血性病変の発症を抑制

CCT-302 試験[4]において、投与 24 週後の胃又は十二指腸の出血性病変の発症率は、TAK-438 10 mg 群、20 mg 群及びランソプラゾール 15 mg 群でそれぞれ 0.0%、0.0%及び 2.9%であり、追加解析した結果、ランソプラゾール 15 mg 群と比較して TAK-438 10 mg 群及び 20 mg 群で有意に低かった（いずれも p=0.0129）。

また、引き続き行った OCT-302 試験[5]において、投与 52 週後以降の胃又は十二指腸の出血性病変の発症率は、投与 52 週後、76 週後及び 104 週後のいずれの評価時点でも TAK-438 10 mg 群、20 mg 群及びランソプラゾール 15 mg 群でそれぞれ 0.5%、0.5%及び 3.8%であり、追加解析した結果、ランソプラゾール 15 mg 群と比較して TAK-438 10 mg 群及び 20 mg 群で

有意に低かった（投与 52 週後、76 週後及び 104 週後のいずれの評価時点でも TAK-438 10 mg 群で p=0.0196、TAK-438 20 mg 群で p=0.0200）。

以上の成績から、出血性病変の発症抑制において、TAK-438 は、ランソプラゾールと同程度以上の有効性が示された。

（3）服薬アドヒアランスを向上させ、脳・心血管イベントの発症リスク及び消化管潰瘍・出血の発症リスクを効率的に抑制することが期待できる

脳心血管疾患を有する患者は、有していない患者に比べ処方される薬剤数が多く[6][7]、加えて、高齢者は複数の疾患を抱えていることが多くなり、それに伴い処方薬剤数が多くなるため、服薬アドヒアランスが低下する[6][8]。

「高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）について」[9]では、社会的問題となっているポリファーマシーの対策の一つとして服薬支援を挙げ、服薬錠数を減らすために配合錠の使用が服薬支援の一例として推奨されている。さらなる超高齢化社会をむかえる本邦において、TAK-438 と低用量アスピリンの 2 剤を 1 剤にすることは、服薬アドヒアランス低下の問題（ポリファーマシー）の軽減に貢献でき、低用量アスピリンによる消化管潰瘍・出血をより確実に抑えることに貢献すると考えられる。これらは、低用量アスピリンの服薬アドヒアランス低下に起因する脳・心血管イベントの発症リスク及び TAK-438 の服薬アドヒアランス低下に起因する消化管潰瘍・出血の発症リスクを効率的に抑制でき、低用量アスピリンの継続投与も期待できる。

（4）TAK-438 適正使用による低用量アスピリンの副作用軽減

「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）[3]では、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 の投与が有効であり、推奨されている。本配合錠は低用量アスピリンに加えて、潰瘍再発抑制目的で TAK-438 を含有しており、循環器内科、脳神経内科及び脳神経外科で低用量アスピリンの投与が必要な患者に潰瘍再発抑制の目的で酸分泌抑制薬を処方する場合に、各単剤を処方することに替えて本配合錠を用いることで、低用量アスピリン及び酸分泌抑制薬を確実に患者に処方することが可能となる。その結果、低用量アスピリンの副作用（アスピリン潰瘍）をより効率的に抑制することができる。

上記のとおり、本配合錠を用いることで服薬アドヒアランスの向上及びガイドラインに基づいた医療現場での酸分泌抑制薬の使用が推奨され、より効率的な潰瘍再発抑制を可能とする。その結果、低用量アスピリンによる長期継続投与を可能とし、血栓・塞栓の形成に対し、より確実な長期間の抑制が期待できる。

2.5.6.3 リスク

（1）TAK-438 及び低用量アスピリン併用投与時のリスクから想定されるリスク

本配合錠の安全性は TAK-438 の低用量アスピリン潰瘍再発抑制 二重盲検比較試験（CCT-302）[4]及び低用量アスピリン潰瘍再発抑制 長期継続投与試験〔OCT-302（CCT-302 の継続投与試験）[5]〕、生物学的同等性及び食事の影響検討試験（TAK-438ASA-1001）、並

びに TAK-438 及び低用量アスピリン併用投与の特定使用成績調査に関する安全性定期報告及び自発報告に基づいて考察を行った。

その結果、各単剤投与時と比較して TAK-438 及び低用量アスピリンの併用投与時での副作用の増強や発現頻度の上昇、又は新たな危惧すべき有害事象の発現はみられず、本配合錠投与においても各単剤投与時と同様の安全性が期待できると考える。

1）OCT-302 試験で認められた副作用（CCT-302 試験時の副作用情報含む）[5]

OCT-302 試験において、TAK-438 10 mg 及び 20 mg との因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現頻度はそれぞれ 16.3%（33/202 例）及び 19.3%（39/202 例）であった。

TAK-438 10 mg 及び 20 mg の重篤な有害事象（死亡を含む）の発現頻度はそれぞれ 16.3%（33/202 例）及び 15.8%（32/202 例）であった。そのうち TAK-438 10 mg 及び 20 mg との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現頻度はいずれも 2.0%（4/202 例）であった。

発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、TAK-438 10 mg 群では血中鉄減少が 2.0%（4/202 例）、TAK-438 20 mg 群では便秘が 3.0%（6/202 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、TAK-438 10 mg 群では急性膵炎、大腸ポリープ、胆石症、血栓性脳梗塞及び糖尿病性腎症が各 0.5%（1/202 例）、TAK-438 20 mg 群では胃癌が 1.0%（2/202 例）、腸炎及び口腔線維腫が各 0.5%（1/202 例）であった。

2）長期投与時の安全性

TAK-438 の開発に際し実施した OCT-302 試験[5]において、各時期における TAK-438 10 mg 群及び 20 mg 群での因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現頻度は、「投与 1～84 日目」では 6.4%及び 10.9%、「投与 85～168 日目」では 3.1%及び 6.2%、「投与 169～252 日目」では 4.8%及び 5.3%、「投与 253～336 日目」では 2.7%及び 1.5%、「投与 337～420 日目」では 3.4%及び 5.4%、「投与 421～504 日目」では 1.6%及び 0.0%、「投与 505～588 日目」では 6.7%及び 0.0%であった。投与 589 日目以降に因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者はいずれの投与群でもみられなかった。発現頻度が時期に応じて明らかな増加傾向を示すものはみられなかった。

3）製造販売後安全性データ

TAK-438 錠と低用量アスピリンの併用時の医療実態下における長期投与時の安全性については、現在、TAK-438 の特定使用成績調査（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）を実施中であるが、当該調査から現時点でタケキャブ® 錠の低用量アスピリンの併用に関し、「使用上の注意」の改訂、医薬品リスク管理計画書の改訂に繋がるような情報は得られていない［第 6 回安全性定期報告（5.3.6-2）、調査単位期間終了時点：2018 年 12 月 25 日、提出日：2019 年 3 月 22 日］。

（2）TAK-438 及びアスピリン各単剤投与時のリスクから想定されるリスク

各単剤における添付文書では、「使用上の注意」の「重大な副作用」として、TAK-438 では、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎、中毒性表皮壊死融解症（TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑が注意喚起され、アスピリン腸溶錠では、シ

ョック、アナフィラキシー、出血（脳出血等の頭蓋内出血、肺出血、消化管出血、鼻出血、眼底出血等）、TEN、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑、剥脱性皮膚炎、再生不良性貧血、血小板減少、白血球減少、喘息発作、肝機能障害、黄疸、消化性潰瘍、小腸・大腸潰瘍が注意喚起されている。また、TAK-438 の医薬品リスク管理計画書では、重要な特定されたリスクとして、TEN、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）及び多形紅斑が、重要な潜在的リスクとして、肝機能障害、骨折、クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染、血清ガストリン値の上昇による神経内分泌腫瘍及び肺炎が挙げられ、このうち、肺炎を除くリスクが「使用上の注意」の「その他の注意」において、注意喚起されている。

本配合錠でも、これら各単剤投与時のリスクと同様のリスクが想定されるため、医薬品リスク管理計画において TEN、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑及び剥脱性皮膚炎、ショック、アナフィラキシー、出血、再生不良性貧血、血小板減少及び白血球減少、喘息発作、肝機能障害、黄疸のリスクを重要な特定されたリスクに、骨折、クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染、血清ガストリン値の上昇による神経内分泌腫瘍及び肺炎を重要な潜在的リスクに設定し、リスク管理を行う予定である。なお、消化性潰瘍、小腸・大腸潰瘍は本配合錠の予定される適応症との関連が考えられることから、医薬品リスク管理計画書における設定は不要と考えた。

（3）TAK-438ASA 錠処方時に考えられる TAK-438 又は低用量アスピリンの重複投与

本配合錠は、各単剤としては処方する診療科が異なる可能性がある、TAK-438 と低用量アスピリンを含有しているため、本配合錠処方時に他院又は他診療科にて処方される TAK-438 又は低用量アスピリン単剤と重複投与してしまう可能性が考えられる。これらの意図しない重複投与を防止するために、製造販売後に本配合錠の処方成分と使用方法を医療従事者（医師、薬剤師等）に周知徹底し、適正使用推進のための情報提供活動を行う。

上記のとおり、本配合錠の安全性を臨床試験成績、TAK-438 及び低用量アスピリン併用投与の特定使用成績調査に関する安全性定期報告及び自発報告に基づいて考察した結果、各単剤併用と比較して副作用の増強や発現頻度の上昇、又は新たな危惧すべき有害事象の発現はみられなかった。

また、本配合錠処方時の TAK-438 又は低用量アスピリン単剤との重複投与のリスクについては、製造販売後の情報提供活動において本配合錠の処方成分と使用方法を医療従事者（医師、薬剤師等）に周知徹底することで、適正使用が可能と考えた。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

今般、医薬品製造販売承認申請する本配合錠は、TAK-438 10 mg と低用量アスピリン 100 mg を組み合わせた配合錠であり、低用量アスピリン投与時における TAK-438 10 mg の有用性はすでに検証されている。本配合錠投与時と、その有効成分の単剤である TAK-438 錠及びアスピリン腸溶錠の併用投与時の BE に関しては、TAK-438F の AUC_{last} 及び C_{max} について、BE の判定基準が満たされている。一方、アスピリン未変化体の全体的な曝露量である AUC_{last} は、BE の判定基準を満たしたものの、本配合錠投与によるアスピリン未変化体の C_{max} は各

単剤併用投与の C_{max} のやや高値を示し、BE の判定基準を満たさなかった。しかしながら、本配合錠投与時のアスピリンの薬物動態は各単剤併用時と比べ大きく異ならないと考えられ、本配合錠は、既承認のアスピリン製剤及び TAK-438 単剤併用と同様の有効性及び安全性が期待されると考えられる。したがって、本配合錠 1 錠で両成分の効能・効果を得ることができることから、本配合錠 1 錠で併用投与による医療上のベネフィットが得られることに加え、服薬アドヒアランスの向上及び医療現場での本配合錠の使用によりガイドラインに基づいた PPI の投与が推進されることで、長期間の投与が必要な血栓・塞栓形成の抑制において、臨床上大きな意義を有するものであると考える。

2.5.6.5 補遺

該当なし

2.5.6.6 参考文献

[1] 日本循環器学会．循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2008 年度合同研究班報告）．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）．JCS 2009. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_hori_h.pdf. （添付なし）

[2] 日本脳卒中学会．脳卒中治療ガイドライン 2015〔追補 2017〕．http://www.jsts.gr.jp/img/guideline2015_tuiho2017.pdf. （添付なし）

[3] 日本消化器病学会編．消化性潰瘍診療ガイドライン 2015（改訂第 2 版）．南江堂; 2015.（添付なし）

[4] タケキャブ®錠 10 mg、同錠 20 mg 製造販売承認申請書添付資料 CTD M2.7.6.20

[5] タケキャブ®錠 10 mg、同錠 20 mg 製造販売承認申請書添付資料 CTD M2.7.6.23

[6] 上野和行、井関淳二、川副敦子、西岡純子、橋本博史、高田充隆 他．国立循環器病センター外来患者における処方薬剤数と年齢の関係．病院薬学．1998;24(6):745-9.

[7] 丸山貴生. 脳心血管疾患ハイリスク患者における生活習慣病治療の実態調査. Prog Med. 2011;31(3):935-8.

[8] 木下芳一、森田照美．高齢者胃潰瘍の薬物療法の留意点と服薬指導．日本臨牀. 2010;68(11):2046-51.

[9] 高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）について．平成 30 年 5 月 29 日、医政安発 0529 第 1 号、薬生安発 0529 第 1 号．（添付なし）

2.5.7 参考文献

2.5.7.1 「2.5.1 製品開発の根拠」で使用した参考文献

2.5.1.5 参考文献に記載

2.5.7.2 「2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価」で使用した参考文献

2.5.2.4 参考文献に記載

2.5.7.3 「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」で使用した参考文献

2.5.3.1 参考文献に記載

2.5.7.4 「2.5.4 有効性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.4.5 参考文献に記載

2.5.7.5 「2.5.5 安全性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.5.5 参考文献に記載

2.5.7.6 「2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論」で使用した参考文献

2.5.6.6 参考文献に記載