目次

略号一覧表 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 5
2.7.1.1 背景及び概観 5
2.7.1.1.1 臨床試験に用いた分析法の概略 5
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.1.2.1 溶出試験 7
2.7.1.2.2 生物学的同等性試験（TAK-438ASA-1001＜試験 1＞） 9
2.7.1.2.3 食事の影響検討試験（TAK-438ASA-1001＜試験 2＞） 13
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 16
2.7.1.3.1 生物学的同等性試験における本配合錠とアスピリン腸溶錠の成績の考察 16
2.7.1.3.2 食事の影響 22
2.7.1.4 参考文献 23
2.7.1.5 付録 23

表

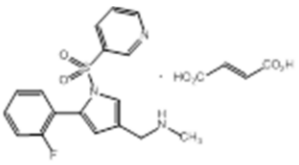
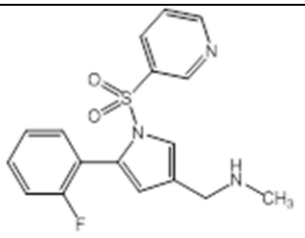
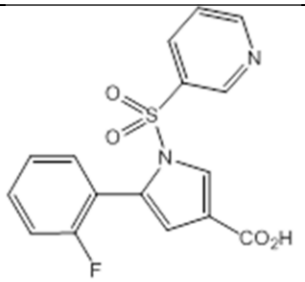
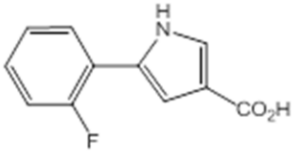
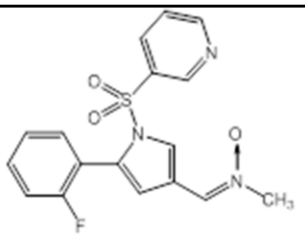
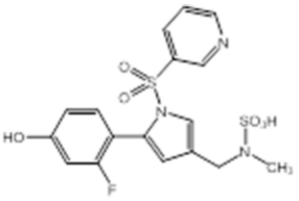
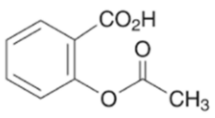
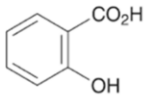
表 2.7.1.1-1 TAK-438ASA-1001 試験の概要 5
表 2.7.1.1-2 TAK-438F 及びその主要代謝物の生体試料分析法に関する要約 6
表 2.7.1.1-3 アスピリン及びその主要代謝物の生体試料分析法に関する要約 7
表 2.7.1.2-1 TAK-438 の溶出挙動の類似性の判定結果 7
表 2.7.1.2-2 アスピリンの溶出挙動の類似性の判定結果 8
表 2.7.1.2-3 血漿中 TAK-438F の薬物動態パラメータ（薬物動態データの解析対象集団） 9
表 2.7.1.2-4 血漿中アスピリン未変化体の薬物動態パラメータ （薬物動態データの解析対象集団） 10
表 2.7.1.2-5 血漿中 TAK-438F の AUC_{last} 及び C_{max} に対する分散分析 （薬物動態データの解析対象集団） 10
表 2.7.1.2-6 血漿中アスピリン未変化体の AUC_{last} 及び C_{max} に対する分散分析 （薬物動態データの解析対象集団） 10
表 2.7.1.2-7 血漿中サリチル酸の薬物動態パラメータ（薬物動態データの解析対象集団） 11
表 2.7.1.2-8 血漿中サリチル酸の AUC_{last} 及び C_{max} に対する分散分析 （薬物動態データの解析対象集団） 11
表 2.7.1.2-9 血漿中アスピリン未変化体の薬物動態パラメータ （薬物動態データの解析対象集団） 12
表 2.7.1.2-10 血漿中アスピリン未変化体の AUC_{last} 及び C_{max} に対する分散分析 （薬物動態データの解析対象集団） 12

表 2.7.1.2-11　血漿中サリチル酸の薬物動態パラメータ（薬物動態データの解析対象集団）
..... 12
表 2.7.1.2-12　血漿中サリチル酸の AUC_{last} 及び C_{max} に対する分散分析　（薬物動態データの解析対象集団）..... 13
表 2.7.1.2-13　血漿中 TAK-438F の薬物動態パラメータ（食事の影響検討試験）　（薬物動態データの解析対象集団）..... 13
表 2.7.1.2-14　血漿中 M-I の薬物動態パラメータ（食事の影響検討試験）　（薬物動態データの解析対象集団）..... 14
表 2.7.1.2-15　血漿中 M-II の薬物動態パラメータ（食事の影響検討試験）　（薬物動態データの解析対象集団）..... 14
表 2.7.1.2-16　血漿中 M-III の薬物動態パラメータ（食事の影響検討試験）　（薬物動態データの解析対象集団）..... 14
表 2.7.1.2-17　血漿中 M-IV-Sul の薬物動態パラメータ（食事の影響検討試験）　（薬物動態データの解析対象集団）..... 15
表 2.7.1.2-18　血漿中アスピリン未変化体の薬物動態パラメータ（食事の影響検討試験）（薬物動態データの解析対象集団）..... 15
表 2.7.1.2-19　血漿中サリチル酸の薬物動態パラメータ（食事の影響検討試験）　（薬物動態データの解析対象集団）..... 15
表 2.7.1.2-20　血漿中 TAK-438F の AUC_{last} 及び C_{max} に対する分散分析（食事の影響検討試験）（薬物動態データの解析対象集団）..... 15
表 2.7.1.2-21　血漿中アスピリン未変化体の AUC_{last} 及び C_{max} に対する分散分析　（食事の影響検討試験）　（薬物動態データの解析対象集団）..... 16
表 2.7.1.2-22　血漿中サリチル酸の AUC_{last} 及び C_{max} に対する分散分析（食事の影響検討試験）（薬物動態データの解析対象集団）..... 16
表 2.7.1.3-1　本配合錠の生物学的同等性試験及び既承認の低用量アスピリン製剤における血漿中アスピリン未変化体の C_{max} 18

図

図 2.7.1.3-1　本配合錠投与時及び各単剤併用投与時の血漿中アスピリン未変化体の C_{max} の比較（薬物動態データの解析対象集団）..... 19
図 2.7.1.3-2　本配合錠投与時及び各単剤併用投与時の血漿中アスピリン未変化体の C_{max} の要約統計量の比較（薬物動態データの解析対象集団）..... 20
図 2.7.1.3-3　アスピリン未変化体の血漿中濃度の個別推移（薬物動態データの解析対象集団）..... 21

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
M-I			代謝物
M-II			代謝物
M-III			代謝物
M-IV-Sul			代謝物
アスピリン	aspirin アスピリン		原薬
サリチル酸	salicylic acid サリチル酸		代謝物

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
AUC	area under the concentration-time curve（血漿中薬物濃度時間曲線下面積）
AUC_{∞}	area under the concentration-time curve from time 0 to infinity（0 時間から無限大時間までの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）
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）
λ_z	terminal disposition phase rate constant（見かけの終末消失相の消失速度定数）
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）
$MRT_{\infty,ev}$	mean residence time after extravascular administration from time 0 to infinity（0 時間から無限大時間までの平均滞留時間）
t_{max}	time of first occurrence of C_{max}（最高血漿中薬物濃度到達時間）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

TAK-438ASA 錠（以下、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、外層にボノプラザンフマル酸塩（以下、TAK-438）を含むフィルムコーティング錠であり、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 を含有する。

生物薬剤学に関する検討として「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、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（1 錠中に TAK-438 10 mg 及びアスピリン 100 mg を含有）を試験製剤として溶出試験を実施し、溶出挙動の類似性を確認した。さらに、日本人の健康成人男性を対象に本配合錠と各単剤（TAK-438 錠及びアスピリン腸溶錠）との間の生物学的同等性（BE）を検討する試験として、TAK-438ASA-1001 試験を実施した。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を評価し、TAK-438 及びアスピリンの薬物動態に対する食事の影響の検討も実施した。

TAK-438ASA-1001 試験の概要を表 2.7.1.1-1 に示した。

表 2.7.1.1-1　TAK-438ASA-1001 試験の概要

実施国	相	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	BE の検討（試験 1）	日本人健康成人男性	非盲検クロスオーバー	TAK-438ASA（TAK-438 10 mg、アスピリン 100 mg）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	予試験：24 例 本試験：240 例	単回	1 施設	2018 年 3 月～2018 年 10 月	5.3.1.2-1
		食事の影響の検討（試験 2）			TAK-438ASA（TAK-438 10 mg、アスピリン 100 mg）1 錠 朝食絶食下又は朝食開始 30 分後に 経口投与	12 例				

2.7.1.1.1 臨床試験に用いた分析法の概略

：添付資料番号 5.3.2.3-1～5.3.2.3-5（評価）

TAK-438ASA-1001 試験におけるヒト血漿中及び尿中の TAK-438F 及びその主要代謝物（M-I、M-II、M-III 及び M-IV-Sul）濃度は、[redacted]にて液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC/MS/MS）を用いて測定した。TAK-438F 及びその主要代謝物の生体試料分析法の要約を表 2.7.1.1-2 に示した。生物学的同等性試験では TAK-438F 濃度のみを測定する方法を、食事の影響検討試験では TAK-438F 及びその主要代謝物濃度の同

時測定法が可能な方法を用いた。なお、これらの分析法のバリデーション試験成績は、TAK-438 の単剤承認時に評価済である。

ヒト血漿中のアスピリン及びその主要代謝物であるサリチル酸濃度、並びに尿中のアスピリン及びその主要代謝物（サリチル酸及びサリチル尿酸）濃度は、[redacted]にて LC/MS/MS を用いて測定した。アスピリン及びサリチル酸の血漿中濃度測定における定量下限はそれぞれ 2 及び 100 ng/mL であり、アスピリン、サリチル酸及びサリチル尿酸の尿中濃度測定における定量下限は、それぞれ 100、100 及び 5000 ng/mL であった。

いずれの測定法も、真度、精度、特異性、検量線及び希釈再現性の結果から信頼性のある方法と判断した。また、各測定対象化合物の保存安定性（凍結融解、室温保存、オートサンプラー中、長期凍結保存）の結果は、各化合物が分析されるまでの期間の安定性を保証するものであった。

アスピリン及びその主要代謝物の生体試料分析法に関する要約を表 2.7.1.1-3 に示した。

表 2.7.1.1-2　TAK-438F 及びその主要代謝物の生体試料分析法に関する要約

臨床試験	測定施設	試料	測定対象化合物	定量下限 (ng/mL)	バリデーション結果				バリデーション報告書
					真度(%)		精度(%)		
					日内	日間	日内	日間	
TAK-438ASA-1001 ＜試験 1＞	[redacted]	血漿	TAK-438F	0.1	93.4～111.6	99.4～106.8	≦16.0	≦12.1	単剤申請時に評価済み
TAK-438ASA-1001 ＜試験 2＞	[redacted]	血漿	TAK-438F	0.1	93.6～109.0	98.0～105.0	≦14.0	≦13.3	単剤申請時に評価済み
			M-I	1	88.3～117.0	98.3～106.0	≦15.3	≦15.1	
			M-II	1	95.3～113.0	97.6～110.0	≦13.3	≦10.0	
			M-III	0.1	83.8～113.0	91.0～102.2	≦16.8	≦17.4	
			M-IV-Sul	1	85.3～101.8	91.5～100.4	≦12.7	≦10.1	
		尿	TAK-438F	1	91.0～108.0	96.8～103.0	≦14.6	≦9.7	単剤申請時に評価済み
			M-I	10	93.6～110.0	96.3～102.8	≦11.7	≦11.0	
			M-II	10	96.3～115.0	99.4～109.0	≦18.8	≦11.9	
			M-III	10	90.6～108.0	91.3～104.0	≦10.8	≦8.9	
			M-IV-Sul	10	97.5～110.0	98.1～109.0	≦8.2	≦6.4	

[redacted]

試験 1：生物学的同等性試験
試験 2：食事の影響検討試験
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 M2.7.1.1 表 2.7.1-3 から引用

表 2.7.1.1-3　アスピリン及びその主要代謝物の生体試料分析法に関する要約

臨床試験	測定施設	試料	測定対象化合物	定量下限 (ng/mL)	バリデーション結果 真度（%） 日内	バリデーション結果 真度（%） 日間	バリデーション結果 精度（%） 日内	バリデーション結果 精度（%） 日間	バリデーション報告書
TAK-438ASA-1001	[redacted]	血漿	アスピリン	2	93.6～100.0	99.8～103.5	≤6.1	≤7.2	5.3.2.3-1
			サリチル酸	100	92.4～99.7	97.6～105.1	≤3.5	≤9.1	
		尿	アスピリン	100	94.3～104.6	94.6～100.7	≤5.8	≤6.1	5.3.2.3-2
			サリチル酸	100	92.0～109.7	100.6～109.9	≤12.4	≤12.3	
			サリチル尿酸	5000	91.7～105.0	91.1～106.5	≤3.1	≤4.1	

[redacted]

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 溶出試験

：添付資料番号 5.3.1.2-2（評価）

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行った。

2.7.1.2.1.1 TAK-438

本配合錠と TAK-438 錠との間における TAK-438 の溶出挙動の類似性を検討した結果を表 2.7.1.2-1 に示した。

pH 1.2、[redacted]、pH 6.8 及び水（いずれもパドル法 50 回転）について、いずれも[redacted]」を満たし、本配合錠と TAK-438 錠との間で溶出挙動の類似性を認めた。

なお、pH 1.2、[redacted]及び pH 6.8 においてパドル法 50 回転の溶出試験で 30 分以内に標準製剤及び試験製剤ともに平均 85%以上溶出したため、BE ガイドラインの規定に基づきパドル法 100 回転の溶出試験は実施しなかった。

表 2.7.1.2-1　TAK-438 の溶出挙動の類似性の判定結果

試験液 (a)	回転数	時間（分）	平均溶出率（%） 標準製剤	平均溶出率（%） 試験製剤	判定基準	判定
pH 1.2	50 rpm	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	適合
[redacted]	50 rpm	[redacted]	[redacted]	[redacted]		適合
pH 6.8	50 rpm	[redacted]	[redacted]	[redacted]		適合
水	50 rpm	[redacted]	[redacted]	[redacted]		適合

(a)　pH 1.2：日本薬局方溶出試験第 1 液、[redacted]、pH 6.8：日本薬局方溶出試験第 2 液、水：日本薬局方精製水（当試験では、超純水製造装置で製したものを用いた）

2.7.1.2.1.2 アスピリン

本配合錠とアスピリン腸溶錠との間におけるアスピリンの溶出挙動の類似性を検討した結果を表 2.7.1.2-2 に示した。

表 2.7.1.2-2　アスピリンの溶出挙動の類似性の判定結果

試験液 (a)	回転数	時間（分）	平均溶出率（%）			判定基準	判定
			標準製剤	試験製剤	差 /f2 (d)		
pH 1.2	50 rpm	120				差が±9%の範囲内	適合
pH 6.0	50 rpm						不適
pH 6.8	50 rpm						適合
pH 6.0	100 rpm						適合

(a)　pH 1.2：日本薬局方溶出試験第 1 液、pH 6.0：pH 6.0 の薄めた McIlvaine の緩衝液を pH 6.00 に pH 調整した液、pH 6.8：日本薬局方溶出試験第 2 液

(b)

(c)

(d)　標準製剤の平均溶出率から試験製剤の平均溶出率を差し引いた差、又は f2 値

（1）pH 1.2、50 rpm

「標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合」の「規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき」に該当した。その結果、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の±9%の範囲内にあり、溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

（2）pH 6.0、50 rpm

「標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合」の「規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき」に該当した。その結果、溶出挙動の類似性の判定基準に適合しなかった。

（3）pH 6.8、50 rpm

「標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合」の「規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき」に該当した。その結果、、溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

（4）pH 6.0、100 rpm

「標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合」の「規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき」に該当した。その結果、、溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

以上の結果より、アスピリンの pH 6.0（50 rpm）において、BE ガイドラインに準拠した溶出挙動の類似性の判定基準を満たさず、標準製剤と試験製剤の類似性を認めなかった。

2.7.1.2.2 生物学的同等性試験（TAK-438ASA-1001＜試験 1＞）

：添付資料番号 5.3.1.2-1（評価）

2.7.1.2.2.1 予試験

日本人の健康成人男性 24 例を対象に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 をクロスオーバー法により検討した。

「薬物動態データの解析対象集団」は、組み入れられた 24 例のうち、治験の途中（第 2 期の治験薬投与前）の中止により、主要評価項目である薬物動態データが欠測となった 1 例を除外した 23 例であった。血漿中 TAK-438F 及びアスピリン未変化体の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.1.2-3 及び表 2.7.1.2-4 に、血漿中 TAK-438F 及びアスピリン未変化体の AUC_{last} 及び C_{max} に対して分散分析を行った結果をそれぞれ表 2.7.1.2-5 及び表 2.7.1.2-6 に示した。

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} の投与製剤間の差（本配合錠投与－単剤併用投与）の点推定値（両側 90%CI）はそれぞれ ln(1.006)（[ln(0.967), ln(1.047)]）及び ln(1.052)（[ln(0.992), ln(1.116)]）であり、両側 90%CI はいずれも BE の判定基準である 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）の点推定値（両側 90%CI）はそれぞれ ln(1.056)（[ln(0.910), ln(1.226)]）及び ln(1.096)（[ln(0.875), ln(1.372)]）であり、AUC_{last} の両側 90%CI は BE の判定基準の範囲内であったが、C_{max} の両側 90%CI は判定基準の範囲外であった。

以上より、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 は確認されなかった。

なお、自然対数変換した血漿中アスピリン未変化体の C_{max} の平均値の差は、ln(1.096)であり、溶出試験での溶出挙動も踏まえて BE を検討できる判定基準の範囲 ln(0.90)～ln(1.11)を満たすことが確認された。

表 2.7.1.2-3　血漿中 TAK-438F の薬物動態パラメータ（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ	本配合錠投与 (n=23)	単剤併用投与 (n=23)
AUC_{last} (h*ng/mL)	97.36 (32.128)	96.41 (31.431)
C_{max} (ng/mL)	14.77 (5.0945)	14.09 (5.0778)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	99.58 (32.334)	98.24 (31.828)
t_{max} (h) (a)	1.500 (1.00, 3.00)	1.500 (1.00, 3.00)
λ_z (1/h)	0.08565 (0.0090230)	0.08788 (0.013025)
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	9.610 (1.2440)	9.751 (1.3853)

数値は平均値（標準偏差）
(a)　中央値（最小値、最大値）
TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Table 11.e から引用

表 2.7.1.2-4　血漿中アスピリン未変化体の薬物動態パラメータ
（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ	本配合錠投与 (n=23)	単剤併用投与 (n=23)
AUC_{last} (h*ng/mL)	899.7 (220.94)	898.4 (350.69)
C_{max} (ng/mL)	718.0 (326.77)	758.3 (507.90)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	902.6 (221.10)	900.4 (349.28)
t_{max} (h) (a)	4.000 (2.50, 8.50)	4.500 (3.00, 8.50)
λ_z (1/h)	1.734 (0.30398)	1.703 (0.30765)
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	4.629 (1.4634)	5.194 (1.5154)

数値は平均値（標準偏差）
(a)　中央値（最小値、最大値）
TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Table 11.f から引用

表 2.7.1.2-5　血漿中 TAK-438F の AUC_{last} 及び C_{max} に対する分散分析
（薬物動態データの解析対象集団）

	調整済み平均値		点推定値	両側 90%CI	
	本配合錠投与	単剤併用投与	（本配合錠－単剤併用）	下限	上限
AUC_{last} (h*ng/mL)	4.5254 (=ln(92.333))	4.5195 (=ln(91.791))	0.0059 (ln(1.006))	-0.0340 (=ln(0.967))	0.0458 (=ln(1.047))
C_{max} (ng/mL)	2.6272 (=ln(13.835))	2.5763 (=ln(13.149))	0.0508 (ln(1.052))	-0.0079 (=ln(0.992))	0.1096 (=ln(1.116))

TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Table 11.j から引用

表 2.7.1.2-6　血漿中アスピリン未変化体の AUC_{last} 及び C_{max} に対する分散分析
（薬物動態データの解析対象集団）

	調整済み平均値		点推定値	両側 90%CI	
	本配合錠投与	単剤併用投与	（本配合錠－単剤併用）	下限	上限
AUC_{last} (h*ng/mL)	6.7755 (=ln(876.116))	6.7209 (=ln(829.534))	0.0546 (ln(1.056))	-0.0941 (=ln(0.910))	0.2034 (=ln(1.226))
C_{max} (ng/mL)	6.4782 (=ln(650.801))	6.3866 (=ln(593.825))	0.0916 (ln(1.096))	-0.1330 (=ln(0.875))	0.3162 (=ln(1.372))

TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Table 11.k から引用

また、アスピリンの主要代謝物であるサリチル酸については、試験開始時に治験実施計画書にて測定を予定していなかったため、治験薬投与前から投与 12 時間後までのデータしか得られていないものの、試験終了後にアスピリン未変化体測定時に得られたサリチル酸の血漿中濃度を用いて、事後的な検討を行った。サリチル酸の薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-7 に、サリチル酸の AUC_{last} 及び C_{max} に対して分散分析を行った結果を表 2.7.1.2-8 に示した。

分散分析の結果、サリチル酸の 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）の点推定値（両側 90%CI）はそれぞれ ln(1.077)（[ln(1.005), ln(1.155)]）及び ln(1.093)（[ln(0.990), ln(1.207)]）であり、両側 90%CI はいずれも BE の判定基準である ln(0.80)～ln(1.25)の範囲内であった。

表 2.7.1.2-7　血漿中サリチル酸の薬物動態パラメータ（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ	本配合錠投与 (n=23)	単剤併用投与 (n=23)
AUC_{last} (h*ng/mL)	18370 (4611.3)	17210 (4950.3)
C_{max} (ng/mL)	4477 (1133.0)	4138 (1177.2)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	22490 (8120.5)	21210 (6637.9) (a)
t_{max} (h) (b)	4.500 (3.00, 9.00)	5.500 (3.50, 11.0)
λ_z (1/h)	0.3062 (0.091753)	0.3105 (0.088263) (a)
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	8.289 (2.9236)	8.179 (1.9671) (a)

数値は平均値（標準偏差）
(a)　n=19（4 例は消失速度定数が適切に推定されなかった）
(b)　中央値（最小値、最大値）
TAK-438ASA CTD 用解析（5.3.5.3-1-01）Table 1.1.2.1.1.1, Table 1.1.2.1.1.2, Table 1.1.2.1.1.3 から引用

表 2.7.1.2-8　血漿中サリチル酸の AUC_{last} 及び C_{max} に対する分散分析
（薬物動態データの解析対象集団）

	調整済み平均値		点推定値	両側 90%CI	
	本配合錠投与	単剤併用投与	（本配合錠－単剤併用）	下限	上限
AUC_{last} (h*ng/mL)	9.7900 (=ln(17854.152))	9.7156 (=ln(16573.572))	0.0744 (ln(1.077))	0.0052 (=ln(1.005))	0.1437 (=ln(1.155))
C_{max} (ng/mL)	8.3736 (=ln(4331.073))	8.2846 (=ln(3962.406))	0.0890 (ln(1.093))	-0.0104 (=ln(0.990))	0.1884 (=ln(1.207))

TAK-438ASA CTD 用解析（5.3.5.3-1-01）Table 1.1.3.1.1 から引用

2.7.1.2.2.2 本試験

予試験において、自然対数変換した血漿中アスピリン未変化体の C_{max} の平均値の差の点推定値は ln(0.90)～ln(1.11)の範囲内にあったが、溶出試験で標準製剤及び試験製剤のアスピリンの溶出挙動の類似性が認められなかったことから、予試験の成績に基づき、アスピリンの BE を確認するために必要な被験者数を算出し、本試験を実施した。

日本人の健康成人男性 240 例を対象に、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アスピリン未変化体濃度を測定し、両製剤間での BE をクロスオーバー法により検討した。

「薬物動態データの解析対象集団」は、組み入れられた 240 例のうち、治験途中（第 2 期の治験薬投与前）の中止により主要評価項目である薬物動態データが欠測となった 4 例及び併用禁止薬を使用した 3 例を除外した 233 例であった。血漿中アスピリン未変化体の薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-9 に、血漿中アスピリン未変化体の AUC_{last} 及び C_{max} に対して分散分析を行った結果を表 2.7.1.2-10 に示した。

分散分析の結果、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）の点推定値（両側 90%CI）はそれぞれ ln(1.095)（[ln(1.041), ln(1.153)]）及び ln(1.258)（[ln(1.164), ln(1.359)]）であった。血漿中アスピリン未変化体の AUC_{last} の両側 90%CI は BE の判定基準である ln(0.80)～ln(1.25)の範囲内であったが、血漿中アスピリン未変化体の C_{max} の両側 90%CI は判定基準の範囲外であった。

以上より、本試験においても、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 は確認されなかった。

表 2.7.1.2-9　血漿中アスピリン未変化体の薬物動態パラメータ
（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ	本配合錠投与 (n=233)	単剤併用投与 (n=233)
AUC_{last} (h*ng/mL)	975.7 (327.58)	899.8 (323.46)
C_{max} (ng/mL)	786.1 (349.18)	677.8 (404.26)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	979.4 (328.82) (a)	919.5 (322.27) (b)
t_{max} (h) (c)	4.000 (2.00, 11.0)	4.500 (1.00, 12.0)
λ_z (1/h)	1.754 (0.32224) (a)	1.795 (0.35228) (b)
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	4.398 (1.0552) (a)	5.152 (2.0334) (b)

数値は平均値（標準偏差）
(a)　n=231（2 例は消失速度定数が適切に推定されなかった）
(b)　n=221（12 例は消失速度定数が適切に推定されなかった）
(c)　中央値（最小値、最大値）
TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Table 11.o から引用

表 2.7.1.2-10　血漿中アスピリン未変化体の AUC_{last} 及び C_{max} に対する分散分析
（薬物動態データの解析対象集団）

	調整済み平均値		点推定値	両側 90%CI	
	本配合錠投与	単剤併用投与	（本配合錠－単剤併用）	下限	上限
AUC_{last} (h*ng/mL)	6.8158 (=ln(912.189))	6.7247 (=ln(832.714))	0.0912 (ln(1.095))	0.0399 (=ln(1.041))	0.1424 (=ln(1.153))
C_{max} (ng/mL)	6.5536 (=ln(701.737))	6.3242 (=ln(557.937))	0.2293 (ln(1.258))	0.1519 (=ln(1.164))	0.3068 (=ln(1.359))

TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Table 11.r から引用

また、アスピリンの主要代謝物であるサリチル酸については、試験開始時に治験実施計画書にて測定を予定していなかったため、治験薬投与前から投与 12 時間後までのデータしか得られていないものの、試験終了後にアスピリン未変化体測定時に得られたサリチル酸の血漿中濃度を用いて、事後的な検討を行った。サリチル酸の薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-11 に、サリチル酸の AUC_{last} 及び C_{max} に対して分散分析を行った結果を表 2.7.1.2-12 に示した。

分散分析の結果、サリチル酸の 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）の点推定値（両側 90%CI）はそれぞれ ln(1.154)（[ln(1.104), ln(1.207)]）及び ln(1.139)（[ln(1.093), ln(1.187)]）であり、両側 90%CI はいずれも BE の判定基準である ln(0.80)～ln(1.25) の範囲内であった。

表 2.7.1.2-11　血漿中サリチル酸の薬物動態パラメータ（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ	本配合錠投与 (n=233)	単剤併用投与 (n=233)
AUC_{last} (h*ng/mL)	20900 (5624.9)	18910 (6520.2)
C_{max} (ng/mL)	4873 (1129.3)	4416 (1351.5)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	24390 (8437.0) (a)	24010 (8226.7) (b)
t_{max} (h) (c)	5.000 (3.00, 12.0)	5.500 (2.00, 12.0)
λ_z (1/h)	0.3174 (0.071849) (a)	0.3140 (0.071986) (b)
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	7.662 (1.5795) (a)	8.076 (1.6227) (b)

数値は平均値（標準偏差）
(a)　n=228（5 例は消失速度定数が適切に推定されなかった）
(b)　n=196（37 例は消失速度定数が適切に推定されなかった）
(c)　中央値（最小値、最大値）
TAK-438ASA CTD 用解析（5.3.5.3-1-01）Table 1.1.2.1.2.1, Table 1.1.2.1.2.2, Table 1.1.2.1.2.3 から引用

表 2.7.1.2-12　血漿中サリチル酸の AUC_{last} 及び C_{max} に対する分散分析
（薬物動態データの解析対象集団）

	調整済み平均値		点推定値	両側 90%CI	
	本配合錠投与	単剤併用投与	（本配合錠－単剤併用）	下限	上限
AUC_{last} (h*ng/mL)	9.9103 (=ln(20136.874))	9.7669 (=ln(17447.359))	0.1434 (ln(1.154))	0.0988 (=ln(1.104))	0.1880 (=ln(1.207))
C_{max} (ng/mL)	8.4608 (=ln(4725.775))	8.3309 (=ln(4150.194))	0.1299 (ln(1.139))	0.0885 (=ln(1.093))	0.1712 (=ln(1.187))

TAK-438ASA CTD 用解析（5.3.5.3-1-01）Table 1.1.3.1.2 から引用

2.7.1.2.3 食事の影響検討試験（TAK-438ASA-1001＜試験 2＞）

：添付資料番号 5.3.1.2-1（評価）

日本人の健康成人男性 12 例を対象に、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非盲検下のクロスオーバー法により検討した。「薬物動態データの解析対象集団」は組み入れられた 12 例全例であった。朝食絶食下又は朝食開始30分後に本配合錠を単回投与したときの血漿中TAK-438F及びその主要代謝物（M-I、M-II、M-III 及び M-IV-Sul）の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.1.2-13、表 2.7.1.2-14、表 2.7.1.2-15、表 2.7.1.2-16 及び表 2.7.1.2-17 に、血漿中アスピリン未変化体及びその主要代謝物（サリチル酸）の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.1.2-18 及び表 2.7.1.2-19 に示した。また、血漿中 TAK-438F、アスピリン未変化体及びサリチル酸の AUC_{last} 及び C_{max} に対して分散分析を行った結果をそれぞれ表 2.7.1.2-20、表 2.7.1.2-21 及び表 2.7.1.2-22 に示した。

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 ln(1.233)（[ln(0.995), ln(1.529)]）及び ln(1.500)（[ln(1.084), ln(2.078)]）であった。

表 2.7.1.2-13　血漿中 TAK-438F の薬物動態パラメータ（食事の影響検討試験）
（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ	絶食下投与 (n=12)	食後投与 (n=12)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	85.76 (16.890)	106.0 (19.470)
AUC_{last} (h*ng/mL)	83.74 (16.775)	104.0 (19.138)
C_{max} (ng/mL)	12.96 (2.5465)	19.09 (5.4137)
t_{max} (h) (a)	1.500 (1.00, 2.00)	1.500 (1.00, 3.00)
λ_z (1/h)	0.08499 (0.011690)	0.08811 (0.0091438)
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	9.457 (1.5188)	9.489 (1.6626)

数値は平均値（標準偏差）
(a)　中央値（最小値、最大値）
TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Table 11.u から引用

表 2.7.1.2-14　血漿中 M-I の薬物動態パラメータ（食事の影響検討試験）
（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ	絶食下投与 (n=12)	食後投与 (n=12)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	294.3 (50.706)	269.9 (44.125)
AUC_{last} (h*ng/mL)	262.4 (49.384)	242.8 (44.950)
C_{max} (ng/mL)	42.18 (9.0261)	36.41 (9.6886)
t_{max} (h) (a)	1.500 (1.00, 1.50)	1.500 (1.00, 4.00)
λ_z (1/h)	0.07311 (0.010547)	0.07673 (0.0094623)
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	11.27 (1.8115)	12.37 (1.2737)

数値は平均値（標準偏差）
(a)　中央値（最小値、最大値）
TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Table 11.v から引用

表 2.7.1.2-15　血漿中 M-II の薬物動態パラメータ（食事の影響検討試験）
（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ	絶食下投与 (n=12)	食後投与 (n=12)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	53.35 (19.175)	74.38 (63.088) (a)
AUC_{last} (h*ng/mL)	29.18 (12.921)	23.01 (10.882)
C_{max} (ng/mL)	2.913 (0.83815)	2.201 (0.57491)
t_{max} (h) (b)	4.000 (3.00, 4.00)	4.000 (4.00, 10.0)
λ_z (1/h)	0.07218 (0.037589)	0.06781 (0.038420) (a)
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	20.66 (14.002)	43.11 (55.452) (a)

数値は平均値（標準偏差）
(a) n=9
(b)　中央値（最小値、最大値）
TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Table 11.w から引用

表 2.7.1.2-16　血漿中 M-III の薬物動態パラメータ（食事の影響検討試験）
（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ	絶食下投与 (n=12)	食後投与 (n=12)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	84.85 (15.202)	82.93 (22.318)
AUC_{last} (h*ng/mL)	83.18 (15.032)	81.34 (21.959)
C_{max} (ng/mL)	15.58 (2.7078)	15.05 (2.2273)
t_{max} (h) (a)	1.750 (1.00, 2.00)	2.000 (1.00, 4.00)
λ_z (1/h)	0.1129 (0.040709)	0.1066 (0.025046)
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	6.107 (1.3484)	7.024 (1.4828)

数値は平均値（標準偏差）
(a)　中央値（最小値、最大値）
TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Table 11.x から引用

表 2.7.1.2-17　血漿中 M-IV-Sul の薬物動態パラメータ（食事の影響検討試験）
（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ	絶食下投与 (n=12)	食後投与 (n=12)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	120.8 (37.933)	103.8 (40.882)
AUC_{last} (h*ng/mL)	113.3 (36.884)	95.82 (39.843)
C_{max} (ng/mL)	29.32 (7.8634)	24.02 (7.4466)
t_{max} (h) (a)	1.500 (1.00, 3.00)	2.000 (1.50, 4.00)
λ_z (1/h)	0.1939 (0.077423)	0.1724 (0.065494)
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	4.801 (0.85243)	6.045 (1.2029)

数値は平均値（標準偏差）
(a)　中央値（最小値、最大値）
TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Table 11.y から引用

表 2.7.1.2-18　血漿中アスピリン未変化体の薬物動態パラメータ（食事の影響検討試験）
（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ	絶食下投与 (n=12)	食後投与 (n=12)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	871.0 (296.13)	1028 (221.75)
AUC_{last} (h*ng/mL)	869.6 (295.68)	1027 (222.45)
C_{max} (ng/mL)	697.7 (286.18)	1019 (415.75)
t_{max} (h) (a)	4.500 (2.00, 6.00)	4.000 (2.50, 7.00)
λ_z (1/h)	1.869 (0.21275)	1.653 (0.32639)
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	4.588 (1.0958)	4.390 (1.3888)

数値は平均値（標準偏差）
(a)　中央値（最小値、最大値）
TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Table 11.bb から引用

表 2.7.1.2-19　血漿中サリチル酸の薬物動態パラメータ（食事の影響検討試験）
（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ	絶食下投与 (n=12)	食後投与 (n=12)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	20670 (5299.3)	20730 (5048.4)
AUC_{last} (h*ng/mL)	20030 (5108.5)	20180 (4853.5)
C_{max} (ng/mL)	4516 (930.76)	5472 (1119.4)
t_{max} (h) (a)	5.500 (3.50, 6.50)	4.500 (3.00, 8.00)
λ_z (1/h)	0.3463 (0.054505)	0.3710 (0.049743)
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	7.408 (1.2901)	6.958 (1.4303)

数値は平均値（標準偏差）
(a)　中央値（最小値、最大値）
TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Table 11.cc から引用

表 2.7.1.2-20　血漿中 TAK-438F の AUC_{last} 及び C_{max} に対する分散分析（食事の影響検討試験）
（薬物動態データの解析対象集団）

	調整済み平均値		点推定値	両側 90%CI		両側 95%CI	
	食後投与	絶食下投与	（食後－絶食下）	下限	上限	下限	上限
AUC_{last} (h*ng/mL)	4.6285 (=ln(102.361))	4.4095 (=ln(82.227))	0.2190 (ln(1.245))	0.1675 (=ln(1.182))	0.2706 (=ln(1.311))	0.1556 (=ln(1.168))	0.2824 (=ln(1.326))
C_{max} (ng/mL)	2.9095 (=ln(18.348))	2.5443 (=ln(12.734))	0.3653 (ln(1.441))	0.2180 (=ln(1.244))	0.5126 (=ln(1.670))	0.1843 (=ln(1.202))	0.5463 (=ln(1.727))

TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Table 11.z から引用

表 2.7.1.2-21　血漿中アスピリン未変化体の AUC_{last} 及び C_{max} に対する分散分析
（食事の影響検討試験）
（薬物動態データの解析対象集団）

	調整済み平均値		点推定値	両側 90%CI		両側 95%CI	
	食後投与	絶食下投与	（食後－絶食下）	下限	上限	下限	上限
AUC_{last} (h*ng/mL)	6.9146 (=ln(1006.866))	6.7050 (=ln(816.474))	0.2096 (ln(1.233))	-0.0054 (=ln(0.995))	0.4246 (=ln(1.529))	-0.0547 (=ln(0.947))	0.4739 (=ln(1.606))
C_{max} (ng/mL)	6.8554 (=ln(948.960))	6.4496 (=ln(632.458))	0.4058 (ln(1.500))	0.0803 (=ln(1.084))	0.7312 (=ln(2.078))	0.0056 (=ln(1.006))	0.8059 (=ln(2.239))

TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Table 11.ee から引用

表 2.7.1.2-22　血漿中サリチル酸の AUC_{last} 及び C_{max} に対する分散分析（食事の影響検討試験）
（薬物動態データの解析対象集団）

	調整済み平均値		点推定値	両側 90%CI		両側 95%CI	
	食後投与	絶食下投与	（食後－絶食下）	下限	上限	下限	上限
AUC_{last} (h*ng/mL)	9.8914 (=ln(19759.394))	9.8713 (=ln(19365.966))	0.0201 (ln(1.020))	-0.0690 (=ln(0.933))	0.1092 (=ln(1.115))	-0.0894 (=ln(0.914))	0.1297 (=ln(1.138))
C_{max} (ng/mL)	8.5894 (=ln(5374.141))	8.3925 (=ln(4413.804))	0.1969 (ln(1.218))	0.1065 (=ln(1.112))	0.2873 (=ln(1.333))	0.0857 (=ln(1.090))	0.3080 (=ln(1.361))

TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Table 11.ff から引用

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 生物学的同等性試験における本配合錠とアスピリン腸溶錠の成績の考察

BE ガイドラインに基づき本配合錠投与時と各単剤併用投与時との間での BE を検討した結果、TAK-438F は BE の判定基準を満たしたものの、アスピリン未変化体は、全身に到達した薬物量の指標である AUC_{last} については BE の判定基準を満たした一方、到達速度の指標である C_{max} については、BE の判定基準を満たさず、本配合錠とアスピリン腸溶錠との間で BE は確認されなかった。

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詳細に考察した。

2.7.1.3.1.1 溶出試験の成績について

BE ガイドラインに基づき本配合錠と各単剤併用の溶出試験を実施した結果、TAK-438 の成分は BE ガイドラインの「コーティング製剤」の全条件で溶出挙動の類似性の判定基準を満たし、溶出挙動の類似性が示されたものの、アスピリンの成分は、「腸溶性製剤」の条件である pH 1.2、pH 6.8 及び pH 6.0（パドル法 100 回転）で判定基準を満たした一方、pH 6.0（パドル法 50 回転）においては判定基準をわずかに満たさず、溶出挙動の類似性を認めなかった。

[redacted]として、[redacted]が挙げられる。[redacted]では、わずかな[redacted]により[redacted]が変化するため、[redacted]受けやすく、[redacted]であっても[redacted]が難しい。また、[redacted]より[redacted]の条件では、[redacted]が考えられる。本要因については、国立医薬品食品衛生研究所・薬品部から公開されている「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]においても示唆されており、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いる。なお、本報告では、pH 6.8 における溶出挙動に差が認められないことから有効性に大きな差はないだろうと最終的に考察されており、その考察に基づくと pH 6.8 等、pH 6.0（パドル法 50 回転）以外の条件では判定基準を満たした本配合錠においても、同様の考察が可能と考えられた。

2.7.1.3.1.2 アスピリン腸溶錠及び本配合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

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を検討するために、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページで一般公開されている低用量アスピリン製剤の添付文書及びインタビューフォームを調査し、後発医薬品の BE を検討した複数の試験における標準製剤（アスピリン腸溶錠 100 mg）の C_{max} について検討したところ、アスピリン腸溶錠（標準製剤）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 含有）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）の薬物動態試験（生物学的同等性試験）において、アスピリン腸溶錠（標準製剤）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。これらは異なる臨床試験の成績ではあるものの、既に市販されているアスピリン腸溶錠先発品の血漿中アスピリン未変化体の C_{max} の平均値は 420.7～853 ng/mL の広い範囲に分布していることが確認された（表 2.7.1.3-1）。本配合錠の成績及び確認された他剤での成績より、本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、標準製剤とされたアスピリン腸溶錠には、C_{max} の違いが試験間で認められ、臨床で処方されているアスピリン腸溶錠先発品にばらつきがあることが示唆された。

本配合錠の開発にあたっては、可能な限り BE を示すべく検討を行い、BE ガイドラインに準拠した本試験を計画したものの、本ばらつきの程度を踏まえると、アスピリン腸溶錠先発品を標準製剤として BE ガイドラインに準拠して、90%CI を判定基準とした生物学的同等性試験を実施する場合には、血漿中アスピリン未変化体の C_{max} が BE の判定基準を満たす可能性は高くないと考えられた。

また、本生物学的同等性試験成績の考察として、本配合錠とアスピリン腸溶錠（標準製剤）との間の血漿中アスピリン未変化体濃度の関係についても検討を行った。その結果、予試験における血漿中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で 718.0(326.77) ng/mL、アスピリン腸溶錠（標準製剤）併用単回投与時で 758.3(507.90) ng/mL、本試験における本配合錠単回投与時で 786.1(349.18) ng/mL、アスピリン腸溶錠併用単回投与時で 677.8(404.26) ng/mL であり、アスピリン腸溶錠の後発医薬品、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）等の BE を検討した複数の試験におけるアスピリン腸溶錠（標準製剤）のアス

ピリン未変化体の C_{max} の平均値の範囲（420.7～853 ng/mL）と大きく異なる結果ではなかった。

表 2.7.1.3-1 で示した結果は、アスピリン単剤投与又はアスピリンと他剤とを併用した際の試験の結果であり、当該試験の結果との厳密な比較を行うことはできないものの、本配合錠投与時の血漿中アスピリン未変化体の C_{max} は、アスピリン腸溶錠（標準製剤）の C_{max} の分布範囲内にあると考えられた。

表 2.7.1.3-1　本配合錠の生物学的同等性試験及び既承認の低用量アスピリン製剤における血漿中アスピリン未変化体の C_{max}

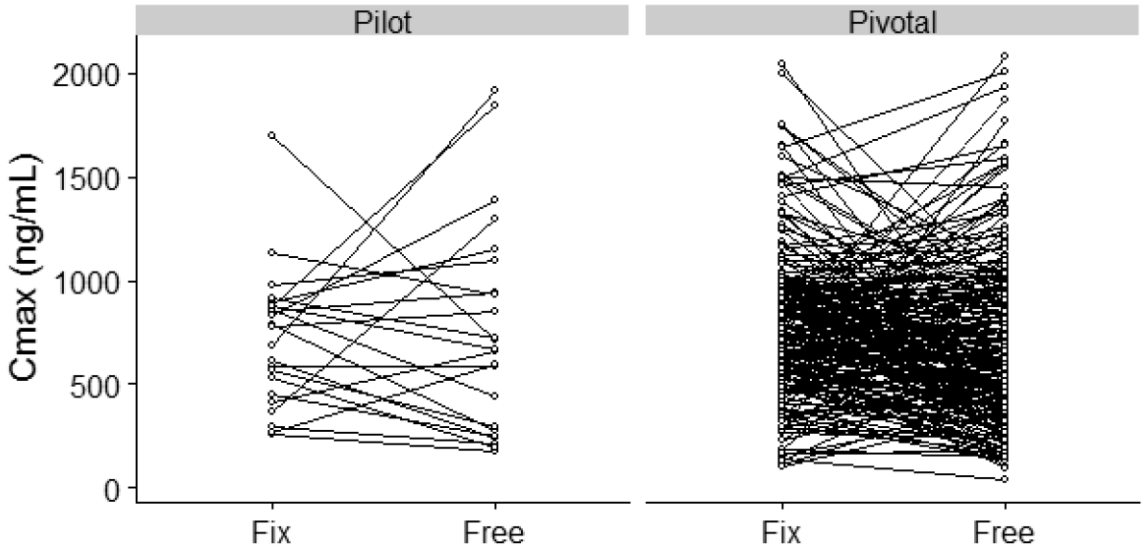
一般名等	根拠資料		薬剤名	N	C_{max} (ng/mL)	
					Mean	SD
本配合錠 （アスピリン成分として 100 mg 含有）	5.3.1.2-1	予試験	単剤併用（TAK-438、アスピリン腸溶錠）	23	758.3	507.90
			配合錠	23	718.0	326.77
		本試験	単剤併用（TAK-438、アスピリン腸溶錠）	233	677.8	404.26
			配合錠	233	786.1	349.18
コンプラビン®配合錠 （アスピリン成分として 100 mg 含有）	添付文書		単剤併用（クロピドグレル硫酸塩、アスピリン腸溶錠）	55	853	417
			配合錠	55	809	445
			単剤併用（クロピドグレル硫酸塩、アスピリン腸溶錠）	96	750	355
			配合錠	96	821	365
タケルダ®配合錠 （アスピリン成分として 100 mg 含有）	添付文書		単剤併用（タケプロン、アスピリン腸溶錠）	24	792.8	608.7
			配合錠	24	670.6	327.5
アスピリン腸溶錠 （アスピリン成分として 100 mg 含有）	添付文書		アスピリン錠 100「KN」の標準製剤	14	420.7	93.2
			アスピリン腸溶錠 100 mg「タイヨー」の標準製剤	28	767.5	392.6
			アスピリン腸溶錠 100 mg「JG」の標準製剤	24	784.1	446.46
			アスピリン腸溶錠 100 mg「トーワ」の標準製剤	22	643.06	451.11
	インタビューフォーム		ゼンアスピリン錠 100 の標準製剤	20	526.8	211.6

Mean：平均値
SD：標準偏差

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

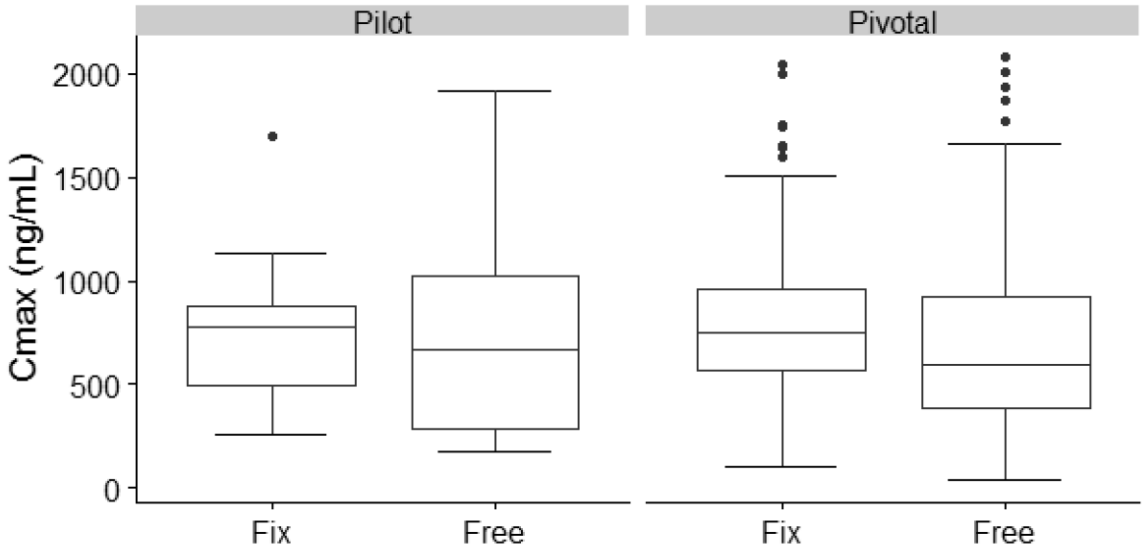
本配合錠投与時及び各単剤併用投与時の各被験者における血漿中アスピリン未変化体の C_{max} の比較を図 2.7.1.3-1 に、C_{max} の要約統計量の比較（箱ひげ図）を図 2.7.1.3-2 に、各被験者における血漿中アスピリン未変化体濃度の推移を図 2.7.1.3-3 に示した。

生物学的同等性試験の予試験及び本試験において、自然対数変換した血漿中アスピリン未変化体の 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、ln(0.875)～ln(1.372)及び ln(1.164)～ln(1.359)であり、予試験及び本試験のいずれも ln(0.80)～ln(1.25)の範囲外であった。また、本試験において、自然対数変換した血漿中アスピリン未変化体の 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。しかしながら、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、血漿中アスピリン未変化体の C_{max} の分布は両製剤間で概ね重なっていた（図 2.7.1.3-1）。



Pilot:予試験（n=23）, Pivotal:本試験（n=233）
Fix: TAK-438ASA combination tablet, Free: TAK-438 tablet + Aspirin enteric-coated tablet
TAK-438ASA CTD 用解析（5.3.5.3-2）Figure 2-1 から引用

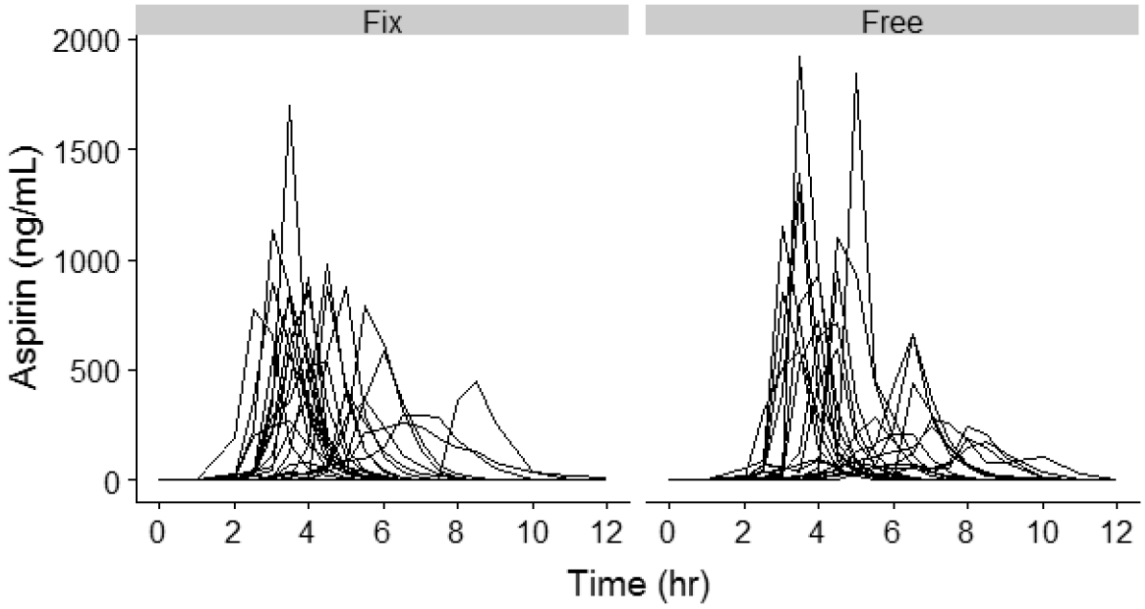
図 2.7.1.3-1　本配合錠投与時及び各単剤併用投与時の血漿中アスピリン未変化体の C_{max} の比較（薬物動態データの解析対象集団）



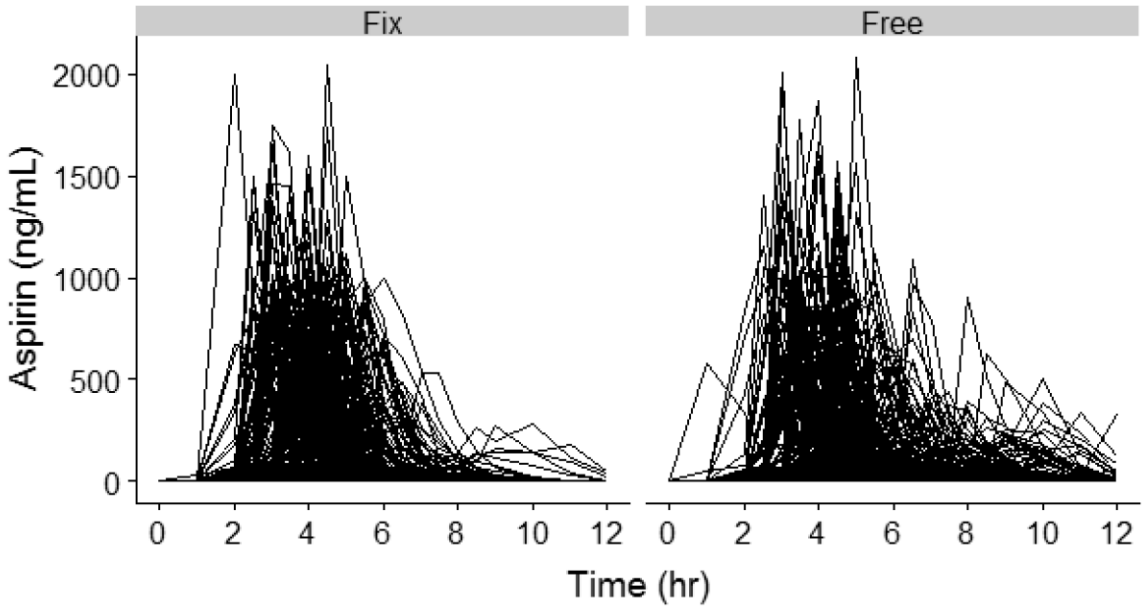
Pilot:予試験（n=23）, Pivotal: 本試験（n=233）
Fix: TAK-438ASA combination tablet, Free: TAK-438 tablet + Aspirin enteric-coated tablet
TAK-438ASA CTD 用解析（5.3.5.3-2）Figure 3-1 から引用

図 2.7.1.3-2 本配合錠投与時及び各単剤併用投与時の血漿中アスピリン未変化体の C_{max} の要約統計量の比較（薬物動態データの解析対象集団）

Pilot:予試験（n=23）



Pivotal:本試験（n=233）



Free: TAK-438 tablet + Aspirin enteric-coated tablet, Fix: TAK-438ASA combination tablet
TAK-438ASA CTD 用解析（5.3.5.3-2）Figure 1-1 から引用

図 2.7.1.3-3　アスピリン未変化体の血漿中濃度の個別推移（薬物動態データの解析対象集団）

また、本配合錠投与時及び各単剤併用投与時の血漿中アスピリン未変化体の 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配合錠投与時の方が小さく（表 2.7.1.3-1）、各単剤併用投与時よりも本配合錠投与時のばらつきが小さいことが確認された（図 2.7.1.3-2）。また、アスピリン未変化体の血漿中濃度の個別推移についても、各単剤併用投与時より本配合錠投与時の方がばらつきが小さい傾向がみられた（図 2.7.1.3-3）。

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り合っていたことから、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。

2.7.1.3.1.4 生物学的同等性のまとめ

BE ガイドラインに基づき本配合錠投与時と各単剤併用投与時の BE を検討した結果、TAK-438F の AUC_{last} 及び C_{max} は BE の判定基準を満たした。一方、アスピリン未変化体については、全身に到達した薬物量の指標である AUC_{last} は BE の判定基準を満たしたものの、到達速度の指標である C_{max} は BE の判定基準を満たさず、本配合錠投与時と単剤併用投与時の BE が示されなかった。

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を検討するために、厳密な比較は困難であると考えるものの、公開情報を基に国内で市販されているアスピリン腸溶錠の先発品の C_{max} の値を調査した。その結果、調査した試験間では、アスピリン腸溶錠（標準製剤）投与時に C_{max} は広い範囲に分布し、本生物学的同等性試験の予試験及び本試験で得られた本配合錠投与時の血漿中アスピリン未変化体の C_{max} も、その分布の範囲内にあった。また、本生物学的同等性試験で得られた本配合錠投与時の血漿中アスピリン未変化体の C_{max} はアスピリン腸溶錠（標準製剤）併用投与時の C_{max} と分布が重なっていたこと、さらにアスピリン腸溶錠（標準製剤）併用投与時よりも本配合錠投与時の血漿中アスピリン未変化体の C_{max} のばらつきは小さかったこと、並びに 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、アスピリン腸溶錠（標準製剤）併用時と比べ本配合錠投与時の薬物動態は大きく異なる製剤ではないと考えられた。

2.7.1.3.2 食事の影響

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非盲検下のクロスオーバー法により検討した。

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。

2.7.1.4 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 日付薬食審査発 0229 第 10 号. （添付なし）

[2] 国立医薬品食品衛生研究所・薬品部「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」. （添付なし）

2.7.1.5 付録

該当なし

目次

2.7.2 臨床薬理に関する概括評価 2
2.7.2.1 参考文献 2

2.7.2 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]。

2.7.2.1 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

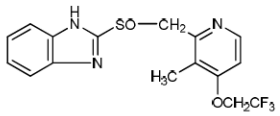
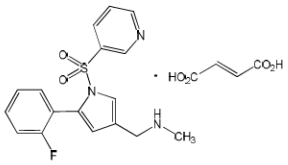
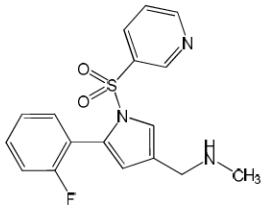
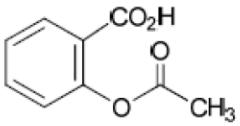
目次

略号一覧表 2
2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.3.2.1 TAK-438 と低用量アスピリンの併用療法 4
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 8
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 9
2.7.3.4.1 用法・用量 9
2.7.3.4.2 用法・用量の設定根拠 10
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 11
2.7.3.6 参考文献 12
2.7.3.7 付録 12

表

表 2.7.3.2-1　投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率（最大の解析対象集団）（CCT-302 試験） 5
表 2.7.3.2-2　投与 12 週後及び 24 週後の胃又は十二指腸の出血性病変の発症率（最大の解析対象集団）（CCT-302 試験） 6
表 2.7.3.2-3　投与 52 週後､76 週後及び 104 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率(最大の解析対象集団）（OCT-302 試験） 7
表 2.7.3.2-4　投与 52 週後、76 週後及び 104 週後の胃又は十二指腸の出血性病変の発症率（最大の解析対象集団）（OCT-302 試験） 8

略号一覧表

略号	一般名（略称）	化学構造式	由来
AG-1749	lansoprazole ランソプラゾール		原　薬
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
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_{∞}	area under the concentration-time curve from time 0 to infinity（0 時間から無限大時間までの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）
AUC_{t}	area under the concentration-time curve from time 0 to time t（0 から t 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）
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）〕
PTCA	percutaneous transluminal catheter angioplasty（経皮経管冠動脈形成術）
TIA	transient ischemic attack（一過性脳虚血発作）

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

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。2000 年に低用量アスピリンとして「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」の効能が承認された。

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。2014 年 12 月に「逆流性食道炎（維持療法を含む）、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、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、ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」を適応とした承認を取得した。

これらの背景から、TAK-438ASA 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）およびアスピリン 100 mg を含有〕（以下、本配合錠）の有効性評価のための新たな試験は実施しなかった。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

（1）低用量アスピリン

国内で抗血小板薬として承認されているアスピリン製剤は、「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、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 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。

（2）TAK-438

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て TAK-438 と低用量アスピリンを併用投与したときの、低用量アスピリン潰瘍の再発抑制に対する有効性を評価した臨床試験（CCT-302[1]及び OCT-302[2]）の有効性成績の概略は以下のとおりである。

なお、当該概要を含め、TAK-438 単剤の製造販売承認時における有効性の情報については、本申請資料第 1 部に TAK-438（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[3]。

2.7.3.2.1 TAK-438 と低用量アスピリンの併用療法

（1）CCT-302 試験

国内第 3 相　低用量アスピリン潰瘍再発抑制　二重盲検比較試験（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を対象としてTAK-438のAG-1749（以下、ランソプラゾール）に対する非劣性を検証し、TAK-438の有効性を確認するため、ランソプラゾール15 mgを対照とする、第3相、多施設共同、二重盲検、無作為割付、並行群間比較試験により検討した。

投与群は、TAK-438 10 mg群、20 mg群及びランソプラゾール15 mg群の計3群とし、1日1回24週間、朝食後に経口投与した。いずれの投与群でも低用量アスピリンを併用した。なお、内視鏡検査で潰瘍再発が確認された被験者は、その時点で治験薬の投与を終了した。潰瘍再発がなくCCT-302試験を終了した被験者は、長期継続投与試験であるOCT-302試験に移行できることとした。

主要評価項目は「投与24週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率」とし、副次評価項目を「胃又は十二指腸の出血性病変の発症率」とした。

投与24週後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0.5%、1.5%及び2.8%であり、許容限界値を8.7%としたFarrington and Manningによる非劣性検定を適用した結果、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た（いずれもp<0.0001）。また、TAK-438各投与群のランソプラゾール15 mg群に対する投与群間差（両側95%CI）は、TAK-438 10 mg群及び20 mg群でそれぞれ-2.3%（[-4.743, 0.124]%）及び-1.3%（[-4.095, 1.523]%）であり、再発率はTAK-438 10 mg群及び20 mg群でランソプラゾール15 mg群を下回った（表2.7.3.2-1）。

表2.7.3.2-1　投与24週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率（最大の解析対象集団）（CCT-302試験）

	TAK-438 10 mg	TAK-438 20 mg	ランソプラゾール 15 mg
再発率（%）			
点推定値（再発例数／評価対象例数）	0.5 (1/197)	1.5 (3/196)	2.8 (6/213)
（両側95%CI）	(0.013, 2.796)	(0.317, 4.408)	(1.041, 6.030)
再発率（%）の投与群間差（vs ランソプラゾール15 mg）			
点推定値（両側95%CI）	-2.3 (-4.743, 0.124)	-1.3 (-4.095, 1.523)	-
非劣性検定 (a)			
p値	<0.0001	<0.0001	-

-：該当せず
(a) ランソプラゾール15 mg群を対照群、許容限界値を8.7%とした、Farrington and Manning による非劣性検定
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 表2.5.4-40から引用

投与12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1.9%であった。TAK-438各投与群のランソプラゾール15 mg群に対する投与群間差（両側95%CI）は、TAK-438 10 mg群及び20 mg群のいずれの投与群でも-1.9%（[-3.771, -0.056]%）であり、両側95%CIの上側限界がいずれも0を下回ったことから、TAK-438各投与群とランソプラゾール15 mg群との間に有意な差がみられた。さらに、追加解析としてWald検定を適用した結果、TAK-438 10 mg群及び20 mg群とランソプラゾール15 mg群との間に有意な差がみられた（いずれもp=0.0434）。

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%であった。TAK-438 各投与群のランソプラゾール 15 mg 群に対する投与群間差(両側 95%CI)は、TAK-438 10 mg 群及び 20 mg 群のいずれの投与群でも-2.9%（[-5.135, -0.607]%）であり、両側 95%CI の上側限界がいずれも 0 を下回ったことから、TAK-438 各投与群とランソプラゾール 15 mg 群との間に有意な差がみられた。さらに、追加解析として Wald 検定を適用した結果、TAK-438 10 mg 群及び 20 mg 群とランソプラゾール 15 mg 群との間に有意な差がみられた（いずれも p=0.0129）（表 2.7.3.2-2）。

表 2.7.3.2-2　投与 12 週後及び 24 週後の胃又は十二指腸の出血性病変の発症率(最大の解析対象集団）（CCT-302 試験）

	TAK-438 10 mg	TAK-438 20 mg	ランソプラゾール 15 mg
投与 12 週後			
発症率（%）			
点推定値(発症例数／評価対象例数)	0.0 (0/195)	0.0 (0/194)	1.9 (4/209)
（両側 95%CI）	(0.000, 1.874)	(0.000, 1.884)	(0.524, 4.828)
発症率（%）の投与群間差（vs ランソプラゾール 15 mg）			
点推定値（両側 95%CI）	-1.9 (-3.771, -0.056)	-1.9 (-3.771, -0.056)	-
Wald 検定			
p 値	0.0434	0.0434	-
投与 24 週後			
発症率（%）			
点推定値(発症例数／評価対象例数)	0.0 (0/196)	0.0 (0/194)	2.9 (6/209)
（両側 95%CI）	(0.000, 1.864)	(0.000, 1.884)	(1.061, 6.144)
発症率（%）の投与群間差（vs ランソプラゾール 15 mg）			
点推定値（両側 95%CI）	-2.9 (-5.135, -0.607)	-2.9 (-5.135, -0.607)	-
Wald 検定			
p 値	0.0129	0.0129	-

- : 該当せず
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 表 2.5.4-43 から引用

(2) OCT-302 試験

国内第 3 相　低用量アスピリン潰瘍再発抑制　長期継続投与試験（OCT-302）[2]

CCT-302 試験を終了した被験者を対象として、低用量アスピリンとの長期併用投与時における TAK-438 の安全性について、ランソプラゾール 15 mg を対照とする、第 3 相、多施設共同、単盲検、並行群間試験により検討した。

投与群は、TAK-438 10 mg 群、20 mg 群及びランソプラゾール 15 mg 群の計 3 群とし、被験者を CCT-302 試験と同一の投与群に割り付けた。治験薬を 1 日 1 回、最短 28 週〔CCT-302 試験の治験薬投与開始日から起算して 52 週（1 年）〕、最長 80 週〔CCT-302 試験の治験薬投与開始日から起算して 104 週（2 年）〕、朝食後に経口投与した。いずれの投与群でも低用量アスピリンを併用した。内視鏡検査で潰瘍再発が確認された被験者は、その時点で治験薬の投与を終了した。また、最終被験者が OCT-302 試験に組み入れられてから 28 週後の時点で試験全体を終了した。

副次評価項目は「胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率」とした。

なお、OCT-302 試験は CCT-302 試験の開封まで二重盲検で実施し、CCT-302 試験の開封後は、OCT-302 試験終了後まで治験実施医療機関に対して治験薬の盲検を解除せず単盲検で実施した。

OCT-302 試験の治療期間である投与 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%であった。TAK-438 各投与群のランソプラゾール 15 mg 群に対する投与群間差（両側 95%CI）は、10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ、投与 52 週後では-2.3%（[-4.743, 0.124]%）及び-1.3%（[-4.095, 1.523]%）、投与 76 週後では-2.8%（[-5.371, -0.187]%）及び-1.8%（[-4.703, 1.192]%）、投与 104 週後では-2.8%（[-5.371, -0.187]%）及び-1.8%（[-4.703, 1.192]%）であり、追加解析として Wald 検定を適用した結果、本剤 10 mg 群の投与 76 週後及び 104 週後では、ランソプラゾール 15 mg 群との間に有意な差がみられた（いずれも p=0.0356）（表 2.7.3.2-3）。

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率は、投与 12、24、52、76 及び 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 各投与群で低かった。また、TAK-438 各投与群の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率は、投与 12 週後から投与 104 週後まで継続して低かった。

表 2.7.3.2-3　投与 52 週後、76 週後及び 104 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率（最大の解析対象集団）（OCT-302 試験）

	TAK-438 10 mg	TAK-438 20 mg	ランソプラゾール 15 mg
投与 52 週後			
再発率（%）			
点推定値（再発例数／評価対象例数）	0.5 (1/197)	1.5 (3/196)	2.8 (6/213)
（両側 95%CI）	(0.013, 2.796)	(0.317, 4.408)	(1.041, 6.030)
再発率（%）の投与群間差（vs ランソプラゾール 15 mg）			
点推定値（両側 95%CI）	-2.3 (-4.743, 0.124)	-1.3 (-4.095, 1.523)	-
Wald 検定			
p 値	0.0629	0.3695	-
投与 76 週後			
再発率（%）			
点推定値（再発例数／評価対象例数）	0.5 (1/197)	1.5 (3/196)	3.3 (7/213)
（両側 95%CI）	(0.013, 2.796)	(0.317, 4.408)	(1.331, 6.654)
再発率（%）の投与群間差（vs ランソプラゾール 15 mg）			
点推定値（両側 95%CI）	-2.8 (-5.371, -0.187)	-1.8 (-4.703, 1.192)	-
Wald 検定			
p 値	0.0356	0.2430	-
投与 104 週後			
再発率（%）			
点推定値（再発例数／評価対象例数）	0.5 (1/197)	1.5 (3/196)	3.3 (7/213)
（両側 95%CI）	(0.013, 2.796)	(0.317, 4.408)	(1.331, 6.654)
再発率（%）の投与群間差（vs ランソプラゾール 15 mg）			
点推定値（両側 95%CI）	-2.8 (-5.371, -0.187)	-1.8 (-4.703, 1.192)	-
Wald 検定			
p 値	0.0356	0.2430	-

-：該当せず

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 表 2.7.3-F-9 から引用

本治験の治療期間である投与 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%であった。TAK-438 各投与群のランソプラゾール 15 mg 群に対する投与群間差（両側 95%CI）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 群及び 20 mg 群でそれぞれ-3.3%（[-6.103, -0.532]%）及び-3.3%（[-6.102, -0.523]%）であり、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（表 2.7.3.2-4）。

胃又は十二指腸の出血性病変の発症率は、投与 12 週後、24 週後、52 週後、76 週後及び 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 各投与群で有意に低かった。また、TAK-438 各投与群の胃又は十二指腸の出血性病変の発症率は、投与 12 週後から投与 104 週後まで継続して低かった。

表 2.7.3.2-4　投与 52 週後、76 週後及び 104 週後の胃又は十二指腸の出血性病変の発症率（最大の解析対象集団）（OCT-302 試験）

	TAK-438 10 mg	TAK-438 20 mg	ランソプラゾール 15 mg
投与 52 週後			
発症率（%）			
点推定値（発症例数／評価対象例数）	0.5 (1/196)	0.5 (1/194)	3.8 (8/209)
（両側 95%CI）	(0.013, 2.810)	(0.013, 2.838)	(1.667, 7.403)
発症率（%）の投与群間差（vs ランソプラゾール 15 mg）			
点推定値（両側 95%CI）	-3.3 (-6.103, -0.532)	-3.3 (-6.102, -0.523)	-
Wald 検定			
p 値	0.0196	0.0200	-
投与 76 週後			
発症率（%）			
点推定値（発症例数／評価対象例数）	0.5 (1/196)	0.5 (1/194)	3.8 (8/209)
（両側 95%CI）	(0.013, 2.810)	(0.013, 2.838)	(1.667, 7.403)
発症率（%）の投与群間差（vs ランソプラゾール 15 mg）			
点推定値（両側 95%CI）	-3.3 (-6.103, -0.532)	-3.3 (-6.102, -0.523)	-
Wald 検定			
p 値	0.0196	0.0200	-
投与 104 週後			
発症率（%）			
点推定値（発症例数／評価対象例数）	0.5 (1/196)	0.5 (1/194)	3.8 (8/209)
（両側 95%CI）	(0.013, 2.810)	(0.013, 2.838)	(1.667, 7.403)
発症率（%）の投与群間差（vs ランソプラゾール 15 mg）			
点推定値（両側 95%CI）	-3.3 (-6.103, -0.532)	-3.3 (-6.102, -0.523)	-
Wald 検定			
p 値	0.0196	0.0200	-

-：該当せず
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 表 2.7.3-F-12 から引用

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

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} について生物学的同等性（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。2.7.1 で記載したように、アスピリン未変化体の C_{max} については、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における C_{max} 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）[4]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）[5]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、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。

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} は同等性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。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 用法・用量

TAK-438 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「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。」である。

[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

[3] RCTのシステマティックレビュー等

アスピリンを「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。」である。

以上より、本配合錠の用法・用量は、下記の内容が適切と考える。

用法・用量（案） 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。

2.7.3.4.2 用法・用量の設定根拠

2.7.3.4.2.1 用法

TAK-438 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、及びアスピリンを「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はいずれも「1 日 1 回経口投与する」である。

本配合錠への食事の影響については「TAK-438ASA の生物学的同等性試験及び食事の影響検討試験（TAK-438ASA-1001）」の結果をもとに考察した。

（1）TAK-438ASA 錠の TAK-438 への食事の影響

絶食下及び食後投与における TAK-438F の AUC 及び C_{max} についての分散分析の結果、自然対数変換した TAK-438F の AUC_{∞}、AUC_{48}、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 ln(1.238)（[ln(1.175), ln(1.306)]）、ln(1.241)（[ln(1.180), ln(1.306)]）、ln(1.245)（[ln(1.182), ln(1.311)]）及び ln(1.441)（[ln(1.244), ln(1.670)]）であった。

以上より、TAK-438F の C_{max} は絶食下投与と比較して食後投与で高くなる傾向が認められたが、AUC については絶食下投与と食後投与で大きな違いはみられなかったことから、TAK-438 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た。

（2）TAK-438ASA 錠のアスピリンへの食事の影響

絶食下投与及び食後投与におけるアスピリン未変化体の AUC 及び C_{max} についての分散分析の結果、自然対数変換したアスピリン未変化体の AUC_{∞}、AUC_{24}、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 ln(1.232)（[ln(0.994), ln(1.528)]）、ln(1.234)（[ln(0.995), ln(1.529)]）、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、アスピリン未変化体の C_{max} は絶食下投与と比較して食後投与で高くなる傾向が認められたが、AUC については絶食下投与と食後投与で大きな違いはみられず、また、サリチル酸の AUC 及び C_{max} についても絶食下投与と食後投与で大きな違いはみられなかったことから、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た。

上記から、本配合錠の用法は「1 日 1 回経口投与する」が妥当と考える。

2.7.3.4.2.2 用量

TAK-438 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」に対する有効性及び安全性が確認され、承認用法・用量は「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。」として、当該効能・効果を取得している。

また、アスピリンを「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。」である。「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）[4]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[4]）。また、「脳卒中治療ガイドライン 2015〔追補 2017〕」（日本脳卒中学会）[5]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[5]）、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 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[6]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[4]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）[1]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用量を 100 mg とすることは妥当であると考えた。

以上より、本配合錠の用量は「アスピリン/ボノプラザンとして 1 日投与量 100 mg/10 mg」とした。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

本配合錠を用いた長期投与試験は実施していない。

なお、TAK-438 と低用量アスピリンの併用療法については、OCT-302 試験において投与 104 週後までの有効性を確認している。上述の通り、胃又は十二指腸の出血性病変の発症率は投

[4] 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

[5] 行うよう強く勧められる

[6] RCTのシステマティックレビュー等

与 52 週後、76 週後及び 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 群で有意に低かった。OCT-302 試験の概要として、本申請資料第 1 部に TAK-438（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[2]。

2.7.3.6 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] 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 M2.7.3
[4] 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）
[5] 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）

2.7.3.7 付録

該当せず

目次

略号一覧表 3
2.7.4 臨床的安全性 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 10
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 10
2.7.4.2 有害事象（Treatment-emergent adverse event：TEAE） 11
2.7.4.2.1 有害事象の解析 11
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 14
2.7.4.3 臨床検査値の評価 14
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 14
2.7.4.5 生物学的同等性評価結果を踏まえた TAK-438ASA 錠の安全性の検討 14
2.7.4.6 特別な患者集団及び状況下における安全性 16
2.7.4.6.1 内因性要因 16
2.7.4.6.2 外因性要因 16
2.7.4.6.3 薬物相互作用 16
2.7.4.6.4 妊娠及び授乳時の使用 16
2.7.4.6.5 過量投与 17
2.7.4.6.6 薬物乱用 17
2.7.4.6.7 離脱症状及び反跳現象 17
2.7.4.6.8 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 17
2.7.4.7 市販後データ 17
2.7.4.8 参考文献 23
2.7.4.9 付録 23

表

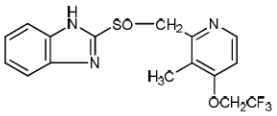
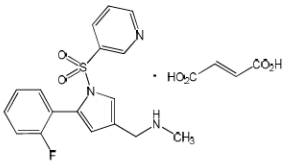
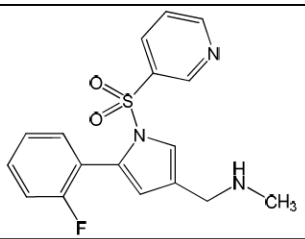
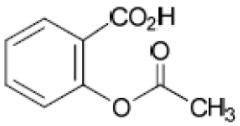
表 2.7.4.1-1　本配合錠の安全性を評価した臨床試験（TAK-438ASA-1001 試験）の概要 6
表 2.7.4.1-2　有害事象の概要（安全性データの解析対象集団）（CCT-302 試験） 8
表 2.7.4.1-3　有害事象の概要（安全性データの解析対象集団）（OCT-302 試験） 10
表 2.7.4.1-4　主要な人口統計学的データ（安全性データの解析対象集団）
（TAK-438ASA-1001 試験） 11
表 2.7.4.2-1　有害事象発現頻度（安全性データの解析対象集団）（TAK-438ASA-1001
試験） 12
表 2.7.4.2-2　2 例以上に発現した有害事象（安全性データの解析対象集団）
（TAK-438ASA-1001 試験） 13

表 2.7.4.2-3　器官別大分類別有害事象発現頻度（安全性データの解析対象集団）（TAK-438ASA-1001 試験） 14
表 2.7.4.5-1　既承認の低用量制酸緩衝アスピリン錠剤におけるアスピリン未変化体の C_{max} 15
表 2.7.4.7-1　アスピリン併用　国内副作用報告数 19

図

図 2.7.4.5-1　アスピリンの用量と消化管出血に対する Peto オッズ比のメタ回帰分析（円の大きさは試験サイズに基づく） 15

略号一覧表

略号	一般名（略称）	化学構造式	由来
AG-1749	lansoprazole ランソプラゾール		原　薬
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
BE	bioequivalence（生物学的同等性）
BMI	body mass index（体格指数）
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）
PT	preferred term（基本語）
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）

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

TAK-438ASA 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〕（以下、本配合錠）の安全性は、TAK-438 の単剤承認時に、有効性及び安全性を検証する臨床試験（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]並びに TAK-438 と低用量アスピリン又は非ステロイド性抗炎症薬との薬物相互作用試験（TAK-438/CPH-003）[3]が実施されており、既に TAK-438 10 mg 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」に対する有効性及び安全性が確認されていることから、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検討試験（TAK-438ASA-1001）の成績に基づく安全性評価に加え、BE 評価結果を踏まえた、各単剤併用時の安全性情報である TAK-438/CCT-302[1]及び TAK-438/OCT-302[2]試験の安全性成績並びに 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及び自発報告に基づく考察を行う計画とした。

TAK-438ASA-1001 試験において、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、TAK-438ASA-1001 試験における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。

本配合錠の安全性を評価した臨床試験（TAK-438ASA-1001 試験）の概要を表 2.7.4.1-1 に示した。

表 2.7.4.1-1　本配合錠の安全性を評価した臨床試験（TAK-438ASA-1001 試験）の概要

実施国	相	試験番号	試験の内容	対象	試験デザイン	用法・用量	安全性データの解析対象集団	投与期間	施設数	試験期間	報告書の添付場所
日本	1	TAK-438ASA-1001（評価資料）	生物学的同等性の検討	日本人健康成人男性	非盲検クロスオーバー	TAK-438ASA（TAK-438 10 mg 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	予試験：24 例 本試験：240 例	単回	1 施設	2018 年 3 月～2018 年 10 月	5.3.1.2-1
			食事の影響の検討			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	12 例				

なお、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て TAK-438 と低用量アスピリンを併用投与したときの、低用量アスピリン潰瘍の再発抑制に対する有効性及び安全性を評価した臨床試験（TAK-438/CCT-302[1]及び TAK-438/OCT-302[2]）の安全性成績の概略は以下のとおりである。

＜TAK-438 と低用量アスピリンの併用療法＞

（1）CCT-302 試験

1）試験の名称

国内第 3 相　低用量アスピリン潰瘍再発抑制　二重盲検比較試験（CCT-302）[1]

2）試験の概要

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て TAK-438 の AG-1749（以下、ランソプラゾール）に対する非劣性を検証し、TAK-438 の有効性を確認するため、ランソプラゾール 15 mg を対照とする、第 3 相、多施設共同、二重盲検、無作為割付、並行群間比較試験により検討した。

投与群は、TAK-438 10 mg 群、20 mg 群及びランソプラゾール 15 mg 群の計 3 群とし、1 日 1 回 24 週間、朝食後に経口投与した。いずれの投与群でも低用量アスピリンを併用した。なお、内視鏡検査で潰瘍再発が確認された被験者は、その時点で治験薬の投与を終了した。潰瘍再発がなく CCT-302 試験を終了した被験者は、長期継続投与試験である OCT-302 試験に移行できることとした。

主要評価項目は「投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率」とした。

3）試験結果

有害事象の概要を表 2.7.4.1-2 に示した。

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った。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。程度が高度である有害事象は、ランソプラゾール 15 mg 群で 4 例に 5 件（冠動脈狭窄、急性膵炎、胆管炎、急性腎不全及び呼吸障害）、TAK-438 10 mg 群で 5 例に 7 件（狭心症、帯状疱疹、交通事故、下肢骨折、血圧上昇、胃腺癌及び末梢動脈閉塞性疾患）みられ、TAK-438 20 mg 群ではみられなかった。治験薬との因果関係が否定できないと判断され、かつ程度が高度である有害事象は、ランソプラゾール 15 mg 群で 0.9%（2/217 例）2 件（急性膵炎及び急性腎不全）みられた。

治験薬に関する処置が投与中止である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 6.0%（13/217 例）14 件、4.0%（8/202 例）8 件及び 4.5%（9/202 例）9 件であった。

重篤な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 6.5%（14/217 例）18 件、9.9%（20/202 例）24 件及び 9.9%（20/202 例）22 件であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現頻度及び件数は、ランソプラゾール 15 mg 群及び TAK-438 20 mg 群でそれぞれ 0.9%（2/217 例）2 件及び 1.5%（3/202 例）3 件であり、TAK-438 10 mg 群ではみられなかった。

本治験では、死亡例はみられなかった。

表 2.7.4.1-2　有害事象の概要（安全性データの解析対象集団）（CCT-302 試験）

	ランソプラゾール 15 mg (n=217)		TAK-438 10 mg (n=202)		TAK-438 20 mg (n=202)	
	発現件数	発現例数（%）	発現件数	発現例数（%）	発現件数	発現例数（%）
すべての有害事象	357	147 (67.7)	322	144 (71.3)	350	153 (75.7)
治験薬との因果関係						
関連あり	54	38 (17.5)	24	21 (10.4)	41	33 (16.3)
関連なし	303	109 (50.2)	298	123 (60.9)	309	120 (59.4)
有害事象の程度						
軽度	322	121 (55.8)	287	115 (56.9)	325	132 (65.3)
中等度	30	22 (10.1)	28	24 (11.9)	25	21 (10.4)
高度	5	4 (1.8)	7	5 (2.5)	0	0 (0.0)
治験薬に対する処置が投与中止である有害事象	14	13 (6.0)	8	8 (4.0)	9	9 (4.5)
重篤な有害事象	18	14 (6.5)	24	20 (9.9)	22	20 (9.9)
治験薬との因果関係						
関連あり	2	2 (0.9)	0	0 (0.0)	3	3 (1.5)
関連なし	16	12 (5.5)	24	20 (9.9)	19	17 (8.4)
治験薬に対する処置が投与中止である有害事象	6	6 (2.8)	5	5 (2.5)	3	3 (1.5)
死亡	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)

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 表 2.7.6.20-37 から引用

（2）TAK-438/OCT-302 試験

1）試験の名称

国内第 3 相　低用量アスピリン潰瘍再発抑制　長期継続投与試験（OCT-302）[2]

2）試験の概要

CCT-302 試験を終了した被験者を対象として低用量アスピリンとの長期併用投与時における TAK-438 の安全性について、ランソプラゾール 15 mg を対照とする、第 3 相、多施設共同、単盲検、並行群間試験により検討した。

投与群は、TAK-438 10 mg 群、20 mg 群及びランソプラゾール 15 mg 群の計 3 群とし、被験者を CCT-302 試験と同一の投与群に割り付けた。治験薬を 1 日 1 回、最短 28 週〔CCT-302 試験の治験薬投与開始日から起算して 52 週（1 年）〕、最長 80 週〔CCT-302 試験の治験薬投与開始日から起算して 104 週（2 年）〕、朝食後に経口投与した。いずれの投与群でも低用量アスピリンを併用した。内視鏡検査で潰瘍再発が確認された被験者は、その時点で治験薬の投与を終了した。また、最終被験者が OCT-302 試験に組み入れられてから 28 週後の時点で試験全体を終了した。

副次評価項目は「胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率」とした。

なお、OCT-302 試験は CCT-302 試験の開封まで二重盲検で実施し、CCT-302 試験の開封後は、OCT-302 試験終了後まで治験実施医療機関に対して治験薬の盲検を解除せず単盲検で実施した。

3）試験結果

有害事象の概要を表 2.7.4.1-3 に示した。

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。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。

有害事象の程度はほとんどが軽度であった。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。程度が高度である有害事象は、ランソプラゾール 15 mg 群で 5 例に 6 件（冠動脈狭窄、急性膵炎、胆管炎、急性腎不全、呼吸障害及び大動脈解離）、TAK-438 10 mg 群で 5 例に 9 件（狭心症、急性膵炎、帯状疱疹、交通事故、下肢骨折、血圧上昇、胃腺癌、糖尿病性腎症及び末梢動脈閉塞性疾患）、TAK-438 20 mg 群で 3 例に 3 件（心不全、急性心不全及び喘息）みられた。治験薬との因果関係が否定できないと判断され、かつ程度が高度である有害事象は、ランソプラゾール 15 mg 群で 0.9%（2/217 例）2 件（急性膵炎及び急性腎不全）、TAK-438 10 mg 群で 0.5%（1/202 例）2 件（急性膵炎及び糖尿病性腎症）みられ、TAK-438 20 mg 群ではみられなかった。治験薬に関する処置が投与中止である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 9.2%（20/217 例）21 件、7.9%（16/202 例）19 件及び 7.4%（15/202 例）15 件であった。

重篤な有害事象（死亡を含む）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 14.7%（32/217 例）39 件、16.3%（33/202 例）43 件及び 15.8%（32/202 例）38 件であった。

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 1.4%（3/217 例）3 件、2.0%（4/202 例）5 件及び 2.0%（4/202 例）4 件であった。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。

本治験では、死亡例が TAK-438 10 mg 群で 1 例みられた。当該被験者は[redacted]歳の男性で、治験薬投与終了後 55 日目に心不全により死亡した。本事象は、治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された。

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。

表 2.7.4.1-3　有害事象の概要（安全性データの解析対象集団）（OCT-302 試験）

	ランソプラゾール 15 mg (n=217)		TAK-438 10 mg (n=202)		TAK-438 20 mg (n=202)	
	発現件数	発現例数（%）	発現件数	発現例数（%）	発現件数	発現例数（%）
すべての有害事象	716	184 (84.8)	650	177 (87.6)	637	176 (87.1)
治験薬との因果関係						
関連あり	73	53 (24.4)	45	33 (16.3)	55	39 (19.3)
関連なし	643	131 (60.4)	605	144 (71.3)	582	137 (67.8)
有害事象の程度						
軽度	648	134 (61.8)	586	127 (62.9)	582	139 (68.8)
中等度	62	45 (20.7)	55	45 (22.3)	52	34 (16.8)
高度	6	5 (2.3)	9	5 (2.5)	3	3 (1.5)
治験薬に対する処置が投与中止である有害事象	21	20 (9.2)	19	16 (7.9)	15	15 (7.4)
重篤な有害事象	39	32 (14.7)	43	33 (16.3)	38	32 (15.8)
治験薬との因果関係						
関連あり	3	3 (1.4)	5	4 (2.0)	4	4 (2.0)
関連なし	36	29 (13.4)	38	29 (14.4)	34	28 (13.9)
治験薬に対する処置が投与中止である有害事象	12	12 (5.5)	13	11 (5.4)	5	5 (2.5)
死亡	0	0 (0.0)	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)

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 表 2.7.6.23-42 から引用

なお、当該概要を含め、TAK-438 単剤の製造販売承認時における安全性情報については、本申請資料第 1 部に TAK-438（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[4]。

以下、TAK-438ASA-1001 試験の安全性成績を示す。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

TAK-438ASA-1001 試験での「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。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

TAK-438ASA-1001 試験での「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 2.7.4.1-4 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 2.7.4.1-4　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

2.7.4.2 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。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

（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 2.7.4.2-1 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 2.7.4.2-1　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 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 12.f、Table 12.g から引用

（3）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。

（4）有害事象の程度別発現頻度

TAK-438ASA-1001 試験の治験期間中にみられた有害事象の程度は、BE 試験の本試験の本配合錠投与で 5 例、単剤併用投与で 1 例にみられた咽頭炎が中等度であり、その他はいずれも軽度であった。

（5）有害事象の発現時期別発現頻度

TAK-438ASA-1001 試験は単回投与試験として実施したことから、有害事象の発現頻度について、発現時期別の集計は行わなかった。

発現時期別の有害事象発現例数は、BE 試験の予試験では本配合錠投与の投与 15 日目に 1 例、本試験では本配合錠投与の投与 2 日目に 1 例、投与 3 日目に 7 例、単剤併用投与の投与 2 日目に 1 例、投与 3 日目に 1 例、投与 19 日目に 1 例であった。食事の影響検討試験では、絶食下投与の投与 3 日目に 1 例であった。

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

（1）比較的よく見られる有害事象

TAK-438ASA-1001 試験で、2 例以上に発現した有害事象を表 2.7.4.2-2 に示した。

2 例以上に発現した有害事象は、BE 試験の本試験の本配合錠投与でみられた咽頭炎（6 例）及び上咽頭炎（2 例）、単剤併用投与でみられた咽頭炎（2 例）であった。

BE 試験の予試験及び食事の影響検討試験では、2 例以上にみられた有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-2　2 例以上に発現した有害事象（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	0	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

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 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 12.f、Table 12.g から引用

（6）比較的よく見られる治験薬との因果関係が否定できない有害事象

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。

2.7.4.2.1.2 死亡

TAK-438ASA-1001 試験では、死亡例はみられなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

TAK-438ASA-1001 試験では、重篤な有害事象はみられなかった。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

（1）治験薬投与中止に至った有害事象

TAK-438ASA-1001 試験では、治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

（2）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。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。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

TAK-438ASA-1001 試験での器官別大分類別有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-3 に示した。

最もよくみられた器官別大分類別有害事象は、「感染症および寄生虫症」であった。その発現頻度は、BE 試験の予試験では本配合錠投与で 4.2%（1/24 例）、本試験では本配合錠投与で 3.4%（8/237 例）、単剤併用投与で 0.8%（2/239 例）、食事の影響検討試験では絶食下投与で 8.3%（1/12 例）であり、本配合錠投与と単剤併用投与、絶食下投与と食後投与による違いはみられなかった。