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）

	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
臨床検査	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 15.3.1.2.2.1、Table 15.3.1.2.2.2、Table 15.6.3.1.2.2 から引用

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

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

2.7.4.3 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（器官別大分類の「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。

2.7.4.4 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

（1）バイタルサイン

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。

（2）12 誘導心電図

TAK-438ASA-1001 試験の 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。

2.7.4.5 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

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 853 ng/mL まで知られており、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} 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} は 1185～1500 ng/mL の範囲に分布していた（表 2.7.4.5-1）。制酸緩衝アスピリン錠剤の国内使用状況については、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において[5]、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 人であったことや、低用量アスピリン潰瘍の発症頻度について、日本で実施された大規模調査である MAGIC study においても、参加者の 89.4 %が腸溶性製剤、残りの 10.6%が制酸緩衝製剤であったと報告していることから[6]、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を、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。その結果、これらの添付文書の安全性情報の差異として、アスピリン腸溶錠（バイアスピリン®錠）に、0.1%未満の副作用として血小板機能低下（出血時間延長）及び低血糖、制酸緩衝アスピリン錠剤（バファリン配合錠 A81）に、5%以上又は頻度不明の副作用として鼻出血がみられたが、その他、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[7]、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た（図 2.7.4.5-1）。

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}

一般名等	根拠資料	薬剤名	N	C_{max} (ng/mL)	
				Mean	SD
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）	添付文書	バファリン配合錠 A81	10	1185	303
		バッサミン配合錠 A81 の標準製剤	14	1430	240
		ニトギス配合錠 A81 の標準製剤	14	1500	100

SD：標準偏差

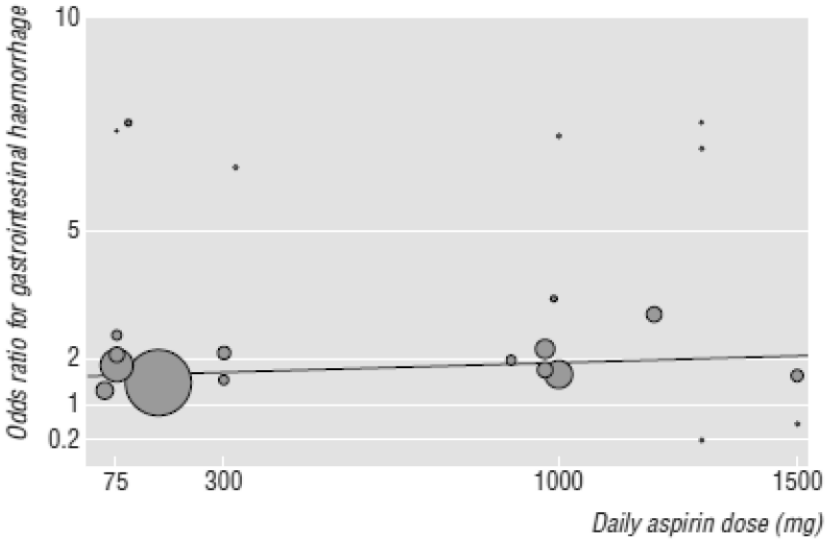


図 2.7.4.5-1　アスピリンの用量と消化管出血に対する Peto オッズ比のメタ回帰分析（円の大きさは試験サイズに基づく）

以上のことから、当該 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} 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、「2.7.1.3.1.2 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」で述べたように、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 として血栓・塞栓形成の抑制に対し承認されていること、及び本配合錠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} は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、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）には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た。

2.7.4.6 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.6.1 内因性要因

本配合錠の安全性評価について、内因性要因別の解析は実施していない。

本申請において参考とした TAK-438 単剤の製造販売承認時の臨床試験の安全性情報として、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[4]。

2.7.4.6.2 外因性要因

TAK-438ASA-1001 試験では、本配合錠を日本人健康成人男性に絶食下又は食後に投与したときの食事の影響について検討した。その結果、本配合錠の有効成分である TAK-438 及びアスピリンそれぞれの薬物動態及び本配合錠投与時の安全性に臨床的に問題となる食事の影響はみられなかった。

2.7.4.6.3 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〔本申請において参考とした試験の安全性情報として、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〕[4]。

国内外における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。

2.7.4.6.4 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。

2.7.4.6.5 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。

2.7.4.6.6 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。

2.7.4.6.7 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。

2.7.4.6.8 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

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。

2.7.4.7 市販後データ

(1) 調査

本配合錠を用いたデータはない。一方、TAK-438錠と低用量アスピリン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、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（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］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) 自発報告

「ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」以外を目的にタケキャブ®錠が使用された国内副作用報告（使用理由不明を含む）のうち、アスピリンが併用された症例について、当社の安全性データベースを用いた検討を実施した。症例検索条件を以下に示す。

- 検索対象:タケキャブ®錠を被疑薬とする国内副作用報告(試験、調査からの報告を除く)
- 報告時期：2015 年 2 月 1 日（タケキャブ®錠製造販売開始月）から 2018 年 12 月 25 日までに初回報告を入手した症例
- 併用薬にアスピリンを含む症例

上述の条件にて当社の安全性データベース検索を実施したところ 262 例 360 件が該当した。

これらの報告の内訳を器官別大分類及び基本語別に表 2.7.4.7-1 に示す。集計にあたり、器官別大分類及び基本語は MedDRA Ver.21.1 に従った。

30 例以上報告のあった器官別大分類は「胃腸障害」（97 例 110 件）、「皮膚および皮下組織障害」（44 例 46 件）及び「臨床検査」（32 例 39 件）であった。

15 例以上報告のあった基本語は「下痢」（37 例 37 件、重篤 1 例 1 件含む）、「発疹」（25 例 25 件、重篤 1 例 1 件含む）及び「肝機能異常」（18 例 18 件、重篤 4 例 4 件含む）であった。これらの事象はいずれもタケキャブ®錠又はアスピリン腸溶錠の使用上の注意にて注意喚起されている。

表 2.7.4.7-1　アスピリン併用　国内副作用報告数

事象名（器官別大分類/基本語）	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計
	例数	例数	例数	件数	件数	件数
感染症および寄生虫症	1	4	5	1	5	6
消化器カンジダ症	0	1	1	0	1	1
食道カンジダ症	0	1	1	0	1	1
気管支炎	0	1	1	0	1	1
結膜炎	0	1	1	0	1	1
肺炎	1	1	2	1	1	2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5	0	5	5	0	5
結腸癌	1	0	1	1	0	1
胃癌	2	0	2	2	0	2
膵癌	1	0	1	1	0	1
血管腫	1	0	1	1	0	1
血液およびリンパ系障害	7	7	14	7	7	14
貧血	2	1	3	2	1	3
汎血球減少症	1	0	1	1	0	1
骨髄機能不全	1	0	1	1	0	1
血小板減少症	0	2	2	0	2	2
赤血球増加症	0	1	1	0	1	1
好酸球増加症	0	1	1	0	1	1
顆粒球減少症	0	1	1	0	1	1
白血球減少症	1	1	2	1	1	2
好中球減少症	1	0	1	1	0	1
後天性血友病	1	0	1	1	0	1
免疫系障害	1	0	1	1	0	1
過敏症	1	0	1	1	0	1
代謝および栄養障害	3	11	14	3	11	14
代謝性アシドーシス	0	1	1	0	1	1
食欲減退	0	6	6	0	6	6
高カリウム血症	1	1	2	1	1	2
低カリウム血症	1	1	2	1	1	2
低ナトリウム血症	1	1	2	1	1	2
痛風	0	1	1	0	1	1
精神障害	0	2	2	0	4	4
譫妄	0	1	1	0	1	1
初期不眠症	0	1	1	0	1	1
中期不眠症	0	1	1	0	1	1
悪夢	0	1	1	0	1	1

表 2.7.4.7-1　アスピリン併用　国内副作用報告数（続き）

事象名（器官別大分類/基本語）	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計
	例数	例数	例数	件数	件数	件数
神経系障害	6	13	19	6	15	21
脳梗塞	1	0	1	1	0	1
一過性脳虚血発作	1	0	1	1	0	1
嗅覚錯誤	0	1	1	0	1	1
頭痛	1	2	3	1	2	3
小脳性運動失調	1	0	1	1	0	1
浮動性めまい	0	5	5	0	5	5
体位性めまい	0	1	1	0	1	1
味覚異常	2	5	7	2	5	7
ミオクローヌス	0	1	1	0	1	1
眼障害	0	2	2	0	2	2
眼脂	0	1	1	0	1	1
光視症	0	1	1	0	1	1
耳および迷路障害	0	1	1	0	1	1
耳鳴	0	1	1	0	1	1
心臓障害	6	0	6	6	0	6
不整脈	1	0	1	1	0	1
心障害	1	0	1	1	0	1
急性心筋梗塞	1	0	1	1	0	1
心筋梗塞	2	0	2	2	0	2
心筋断裂	1	0	1	1	0	1
血管障害	1	4	5	1	4	5
出血	1	1	2	1	1	2
内出血	0	2	2	0	2	2
高血圧	0	1	1	0	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	2	1	1	2
間質性肺疾患	1	0	1	1	0	1
咳嗽	0	1	1	0	1	1
胃腸障害	22	76	97	27	83	110
出血性腸憩室	2	0	2	2	0	2
胃出血	1	0	1	1	0	1
胃腸出血	3	0	3	3	0	3
血便排泄	1	1	2	1	1	2
メレナ	1	1	2	1	1	2
小腸出血	1	0	1	1	0	1
大腸炎	1	0	1	1	0	1
虚血性大腸炎	1	0	1	1	0	1
顕微鏡的大腸炎	2	1	3	2	1	3
便秘	0	6	6	0	6	6
下痢	1	36	37	1	36	37
胃食道逆流性疾患	0	1	1	0	1	1
腹部不快感	0	6	6	0	6	6
腹部膨満	0	2	2	0	2	2
腹痛	1	1	2	1	1	2

表 2.7.4.7-1　アスピリン併用　国内副作用報告数（続き）

事象名（器官別大分類/基本語）	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計
	例数	例数	例数	件数	件数	件数
上腹部痛	1	3	4	1	3	4
消化不良	0	1	1	0	1	1
おくび	0	1	1	0	1	1
変色便	1	0	1	1	0	1
鼓腸	0	1	1	0	1	1
悪心	0	4	4	0	4	4
嘔吐	0	5	5	0	5	5
軟便	0	1	1	0	1	1
出血性十二指腸潰瘍	1	0	1	1	0	1
胃潰瘍	1	3	4	1	3	4
出血性胃潰瘍	6	0	6	6	0	6
びらん性胃炎	0	1	1	0	1	1
食道潰瘍	1	0	1	1	0	1
消化管びらん	1	0	1	1	0	1
吸収不良	0	1	1	0	1	1
口唇炎	0	1	1	0	1	1
口唇腫脹	0	1	1	0	1	1
口内炎	0	2	2	0	2	2
口腔粘膜びらん	0	1	1	0	1	1
舌痛	0	1	1	0	1	1
歯肉障害	0	1	1	0	1	1
肝胆道系障害	7	19	26	8	19	27
肝機能異常	4	14	18	4	14	18
黄疸	1	0	1	1	0	1
肝障害	2	4	6	2	4	6
薬物性肝障害	1	1	2	1	1	2
皮膚および皮下組織障害	4	40	44	4	42	46
蕁麻疹	0	2	2	0	2	2
水疱	0	1	1	0	1	1
皮膚炎	0	1	1	0	1	1
薬疹	1	5	6	1	5	6
湿疹	0	1	1	0	1	1
多形紅斑	0	1	1	0	1	1
痒疹	0	1	1	0	1	1
そう痒症	0	4	4	0	4	4
発疹	1	24	25	1	24	25
全身性皮疹	0	1	1	0	1	1
そう痒性皮疹	0	1	1	0	1	1
中毒性表皮壊死融解症	1	0	1	1	0	1
皮膚びらん	1	0	1	1	0	1

表 2.7.4.7-1　アスピリン併用　国内副作用報告数（続き）

事象名（器官別大分類/基本語）	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計
	例数	例数	例数	件数	件数	件数
腎および尿路障害	1	6	7	1	7	8
腎障害	1	0	1	1	0	1
腎機能障害	0	1	1	0	1	1
着色尿	0	2	2	0	2	2
排尿困難	0	2	2	0	2	2
頻尿	0	1	1	0	1	1
尿閉	0	1	1	0	1	1
生殖系および乳房障害	0	7	7	0	7	7
女性化乳房	0	7	7	0	7	7
一般・全身障害および投与部位の状態	6	23	29	6	24	30
発熱	2	3	5	2	3	5
胸痛	0	1	1	0	1	1
異常感	0	1	1	0	1	1
熱感	0	1	1	0	1	1
歩行障害	1	0	1	1	0	1
倦怠感	0	4	4	0	4	4
末梢性浮腫	0	3	3	0	3	3
体調不良	0	1	1	0	1	1
ポリープ	0	1	1	0	1	1
薬効不十分	0	3	3	0	3	3
薬効欠如	0	3	3	0	3	3
薬物相互作用	2	1	3	2	1	3
治療効果減弱	0	1	1	0	1	1
有害事象	1	0	1	1	0	1
抑制的薬物相互作用	0	1	1	0	1	1
臨床検査	5	28	32	6	33	39
血圧上昇	0	1	1	0	1	1
血中ガストリン増加	0	3	3	0	3	3
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1	1	0	1	1
ペプシノーゲン１増加	0	1	1	0	1	1
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1	1	0	1	1
好酸球数増加	0	1	1	0	1	1
国際標準比増加	1	0	1	1	0	1
好中球数減少	1	1	2	1	1	2
血小板数減少	1	6	7	1	6	7
白血球数減少	0	3	3	0	3	3
白血球数増加	0	1	1	0	1	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	3	4	1	3	4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	3	4	1	3	4
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1	1	0	1	1
肝機能検査異常	0	2	2	0	2	2
血中尿酸増加	0	1	1	0	1	1
Ｃ－反応性蛋白増加	1	0	1	1	0	1

表 2.7.4.7-1　アスピリン併用　国内副作用報告数（続き）

事象名（器官別大分類/基本語）	重篤	非重篤	合計	重篤	非重篤	合計
	例数	例数	例数	件数	件数	件数
血中カルシウム増加	0	1	1	0	1	1
血中カリウム減少	0	1	1	0	1	1
製品の体内残留	0	2	2	0	2	2
傷害、中毒および処置合併症	1	7	8	1	11	12
転倒	0	1	1	0	1	1
処置後出血	1	1	2	1	1	2
製品使用過程における誤った技法	0	1	1	0	2	2
誤った製品適用期間	0	1	1	0	1	1
製品処方過誤	0	3	3	0	4	4
適応外使用	0	2	2	0	2	2
合計	60	220	262	84	276	360

2.7.4.8 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 M2.7.6.11

[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 M2.7.4

[5] 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.

[6] 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.

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

2.7.4.9 付録

該当せず

目次

2.7.5 参考文献 2
2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 2
2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献 2
2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献 2
2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献 2

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

2.7.1.4 参考文献に記載

2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献

2.7.2.1 参考文献に記載

2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献

2.7.3.6 参考文献に記載

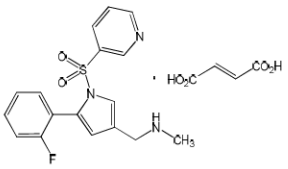
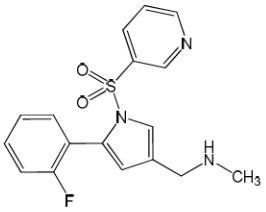
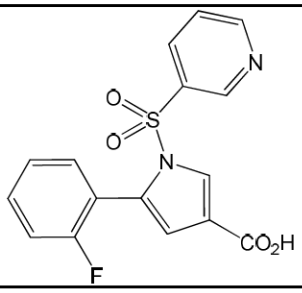
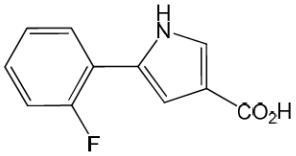
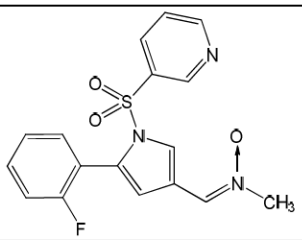
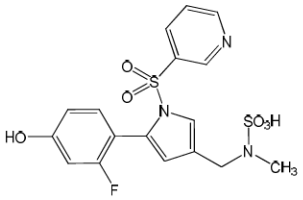
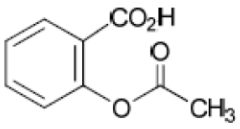
2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献

2.7.4.8 参考文献に記載

目次

略号一覧表 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1 国内第 I 相生物学的同等性試験及び食事の影響検討試験（TAK-438ASA-1001 試験）
..... 5

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

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
AE	adverse event（有害事象）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AST	asparate aminotransferase（体格指数）
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 時間から最後に定量下限を上回った濃度が測定された時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積）
BMI	body mass index（尿素窒素）
CI	confidence interval（信頼区間）
C_{max}	maximum observed concentration（最高血漿中濃度）
HBsAg	hepatitis B virus surface antigen（B 型肝炎ウイルス表面抗原）
HCV	hapatitis C virus（C 型肝炎ウイルス）
HIV	human immunodifficiency virus（ヒト免疫不全ウイルス）
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）
TAK-438F	TAK-438F（TAK-438 フリー体）
TEAE	treatment-emergent adverse event（治験薬投与開始後に発現した有害事象）

2.7.6 個々の試験のまとめ

番号	実施国	相	試験番号（評価･参考）	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
1	日本	1	TAK-438ASA-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	日本人健康成人男性	非盲検 クロスオーバー	試験 1： TAK-438ASA〔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〕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 1： 予試験 24 例、（各群 12 例） 本試験 240 例（各群 120 例）	単回	1 施設	2018 年 3 月～ 2018 年 10 月	5.3.1.2-1
				試験 2： TAK-438ASA の食事の影響			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 2： 12 例 （各群 6 例）				

2.7.6.1 国内第 I 相生物学的同等性試験及び食事の影響検討試験（TAK-438ASA-1001 試験）

：添付資料番号 5.3.1.2-1（評価）

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の目的	主目的： 日本人の健康成人男性を対象として、TAK-438ASA 錠単回投与時と TAK-438 錠 10 mg 及びアスピリン腸溶錠 100 mg 併用単回投与時の生物学的同等性を検討する（試験 1）。 副目的： 日本人の健康成人男性を対象として、TAK-438ASA 錠を用いて薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する（試験 2）。
治験デザイン	非盲検、2×2 クロスオーバー
治験の種類	第 1 相、生物学的同等性試験及び食事の影響検討試験
対象	1. 対象：20 歳以上 60 歳以下の日本人健康成人男性 2. 選択基準 以下の基準に基づいて被験者の適格性を判定した。 (1) 治験の内容を理解し、それを遵守する能力があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 (2) 治験手順が行われる前に同意・説明文書に、被験者による署名及び日付記入ができる者 (3) 日本人の健康成人男性であり、同意取得時に 20 歳以上 60 歳以下である者 (4) スクリーニング検査時に体重 50 kg 以上、かつ体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 以下である者 3. 除外基準 以下の基準のいずれかに該当する被験者は本治験の対象としなかった。 (1) 第 1 期治験薬投与開始前 16 週間（112 日）以内に治験薬の投与を受けた者 (2) 過去に治験で TAK-438 若しくはアスピリンの投与を受けたことがある者 (3) 治験実施医療機関の従業員、その家族、又は本治験の実施に関わる治験実施医療機関の従業員と依存した関係にある者（例：夫婦、親、子供、兄弟姉妹）、若しくは強制の下に同意するおそれがある者 (4) コントロール不良かつ臨床的に問題のある神経、循環器、肺、肝、腎、代謝、消化器、泌尿器又は内分泌疾患その他の異常（検討対象疾患以外）を有しており、治験参加や治験結果に影響を与える可能性がある者 (5) アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある者 (6) TAK-438 錠若しくはアスピリン腸溶錠の成分又はサリチル酸系製剤に対して過敏症を有する者 (7) スクリーニング時に薬物濫用（不法な薬物使用に定義される）の尿検査結果が陽性である者 (8) スクリーニング時の来院前 2 年以内に薬物濫用（不法な薬物使用に定義される）又はアルコール依存症の既往がある者、若しくは治験期間中、アルコール摂取及び薬物使用をやめる意思のない者

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>対象（続き）</td><td>(9) 以下の表に記載した期間に併用を禁止した薬剤、サプリメント又は食品を摂取した者
<table>
<tr><th>第 1 期治験薬投与開始（Day 1）28 日前から治験期間を通して禁止</th><th>各期治験薬投与開始（Day 1）7 日前から退院時まで禁止</th><th>各期治験薬投与開始（Day 1）24 時間前から退院時まで禁止</th></tr>
<tr><td>· 処方薬
· 市販薬
· サプリメント（セントジョーンズワート、朝鮮人参、カバカバ、イチョウ及びメラトニン）
· 漢方薬
· 予防接種／ワクチン
· ニコチン含有品</td><td>· ビタミン剤
· アルコール含有品
· グレープフルーツ／グレープフルーツジュース</td><td>· カフェイン含有品</td></tr>
</table>
(10) 薬物の吸収に影響を及ぼす可能性のある消化器系疾患（吸収不良、食道逆流、消化性潰瘍疾患、びらん性食道炎）、頻繁な（週に 1 回以上）胸やけ又は外科的介入を現在認める又は最近（6 ヵ月以内）認めた者
(11) 癌の既往がある者。ただし、基底細胞癌は、Day 1 から数えて 5 年以上寛解状態にある場合は除く
(12) スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原（HBsAg）、C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体／抗原、梅毒血清反応のいずれかが陽性である者
(13) 末梢静脈からの採血が困難な者
(14) 第 1 期治験薬投与開始前 4 週（28 日）以内に 200 mL 以上又は第 1 期治験薬投与開始前 12 週（84 日）以内に 400 mL 以上の全血を採取された者
(15) 第 1 期治験薬投与開始前 52 週（364 日）以内に合計 800 mL 以上の全血を採取された者
(16) 第 1 期治験薬投与開始前 2 週（14 日）以内に血液成分を採取された者
(17) スクリーニング時又は入院時（Day -1）に臨床的に問題のある心電図の異常が認められた者
(18) スクリーニング時に臨床的に問題のある原疾患を示唆する臨床検査値の異常を認めた者又は次の項目の異常値が認められた者：正常上限を超える ALT 又は AST
(19) 治験実施計画書に従う可能性の低い又はその他の理由で不適と治験責任医師又は治験分担医師が判断する者</td></tr>
<tr><td>計画被験者数</td><td>＜試験 1＞
生物学的同等性試験
予試験：1 群 12 例　計 24 例
本試験：1 群 120 例　計 240 例
本試験の例数を、予試験の成績に基づき設定した。
＜試験 2＞
食事の影響検討試験
1 群 6 例　計 12 例</td></tr>
<tr><td>投与方法・投与量及び投与期間</td><td>＜試験 1＞
TAK-438ASA 錠（TAK-438F 10 mg とアスピリン 100 mg の配合錠）1 錠、又は TAK-438 錠（10 mg）及びアスピリン腸溶錠（100 mg）各 1 錠を朝食絶食下（10 時間以上の絶食）に水 150 mL とともに経口投与した。
＜試験 2＞
TAK-438ASA 錠（TAK-438F 10 mg とアスピリン 100 mg の配合錠）1 錠を朝食絶食下又は朝食開始 30 分後に水 150 mL とともに経口投与した。

第 1 期の治験薬投与日から第 2 期の治験薬投与日までの間に 14 日間以上の休薬期間を設けた。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>投与方法・投与量及び投与期間（続き）</td><td>＜試験 1＞
（予試験）
<table>
<tr><th>群</th><th>例数</th><th>第 1 期</th><th>第 2 期</th></tr>
<tr><td>a</td><td>12</td><td>TAK-438ASA 錠（TAK-438F 10 mg とアスピリン 100 mg の配合錠）1 錠</td><td>TAK-438 錠（10 mg）1 錠 +アスピリン腸溶錠（100 mg）1 錠</td></tr>
<tr><td>b</td><td>12</td><td>TAK-438 錠（10 mg）1 錠 +アスピリン腸溶錠（100 mg）1 錠</td><td>TAK-438ASA 錠（TAK-438F 10 mg とアスピリン 100 mg の配合錠）1 錠</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与方法</td><td colspan="2">朝食絶食下投与</td></tr>
</table>
（本試験）
<table>
<tr><th>群</th><th>例数</th><th>第 1 期</th><th>第 2 期</th></tr>
<tr><td>a</td><td>120</td><td>TAK-438ASA 錠（TAK-438F 10 mg とアスピリン 100 mg の配合錠）1 錠</td><td>TAK-438 錠（10 mg）1 錠 +アスピリン腸溶錠（100 mg）1 錠</td></tr>
<tr><td>b</td><td>120</td><td>TAK-438 錠（10 mg）1 錠 +アスピリン腸溶錠（100 mg）1 錠</td><td>TAK-438ASA 錠（TAK-438F 10 mg とアスピリン 100 mg の配合錠）1 錠</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与方法</td><td colspan="2">朝食絶食下投与</td></tr>
</table>
＜試験 2＞
<table>
<tr><th>群</th><th>例数</th><th>第 1 期</th><th>第 2 期</th></tr>
<tr><td>c</td><td>6</td><td>TAK-438ASA 錠（TAK-438F 10 mg とアスピリン 100 mg の配合錠）1 錠 朝食絶食下投与</td><td>TAK-438ASA 錠（TAK-438F 10 mg とアスピリン 100 mg の配合錠）1 錠 朝食開始 30 分後投与</td></tr>
<tr><td>d</td><td>6</td><td>TAK-438ASA 錠（TAK-438F 10 mg とアスピリン 100 mg の配合錠）1 錠 朝食開始 30 分後投与</td><td>TAK-438ASA 錠（TAK-438F 10 mg とアスピリン 100 mg の配合錠）1 錠 朝食絶食下投与</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>観察・検査・評価項目及び時期</td><td>表 2.7.6.1-2 に示した。</td></tr>
<tr><td>評価項目及びその評価基準</td><td>主要評価項目：
＜試験 1＞
薬物動態（血漿中薬物濃度）
· TAK-438F の AUC_{last} 及び C_{max}（生物学的同等性予試験のみ）
· アスピリン未変化体の AUC_{last} 及び C_{max}
副次評価項目：
＜試験 1＞
薬物動態（血漿中薬物濃度）
· TAK-438F の AUC_{∞}、t_{max}、$MRT_{\infty,ev}$ 及び λ_z（生物学的同等性予試験のみ）
· アスピリン未変化体の AUC_{∞}、t_{max}、$MRT_{\infty,ev}$ 及び λ_z
＜試験 2＞
薬物動態（血漿中薬物濃度）
· TAK-438F 及び TAK-438 主要代謝物（M-I、M-II、M-III 及び M-IV-Sul）の AUC_{∞}、AUC_t、AUC_{last}、C_{max}、t_{max} 及び $t_{1/2z}$
· アスピリン未変化体及びアスピリン主要代謝物（サリチル酸）の AUC_{∞}、AUC_t、AUC_{last}、C_{max}、t_{max} 及び $t_{1/2z}$
薬物動態（尿中薬物濃度）
· TAK-438F 及び TAK-438 主要代謝物（M-I、M-II、M-III 及び M-IV-Sul）の Ae_t、$f_{e,t}$ 及び CL_R
· アスピリン未変化体及びアスピリン主要代謝物（サリチル酸及びサリチル尿酸）の Ae_t、$f_{e,t}$ 及び CL_R
安全性評価項目：
＜試験 1＞
· Treatment-emergent adverse event（TEAE）、臨床検査成績、バイタルサイン、体重及び安静時 12 誘導心電図所見
＜試験 2＞
· TEAE、臨床検査成績、バイタルサイン、体重及び安静時 12 誘導心電図所見</td></tr>
</table>

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	薬物動態： 薬物動態データの解析対象集団を対象として、以下の解析を行った。 (1) 血漿中薬物濃度 ＜試験 1＞ 治験実施計画書規定の採血時間ごとに TAK-438F（生物学的同等性予試験のみ）及びアスピリン未変化体の血漿中薬物濃度の要約統計量を投与製剤〔TAK-438ASA 錠、TAK-438 錠及びアスピリン腸溶錠の併用投与（以下同様）〕ごとに算出するとともに、推移図（個別及び平均・標準偏差）を投与製剤ごとに作成した。また、薬物動態学的パラメータの要約統計量を投与製剤ごとに算出した。さらに、AUC_{last} 及び C_{max} について、投与製剤間比〔TAK-438ASA 錠／（TAK-438 錠及びアスピリン腸溶錠の併用投与）〕の要約統計量を算出した。 ［生物学的同等性の検討］ 主要評価項目である TAK-438F（生物学的同等性予試験のみ）及びアスピリン未変化体の AUC_{last} 及び C_{max} について、自然対数変換した後、分散分析を適用し、投与製剤間の調整済み平均値の差〔TAK-438ASA 錠－（TAK-438 錠及びアスピリン腸溶錠の併用投与）〕の両側 CI（信頼係数：90%）を算出した。なお、参考までに、副次評価項目である AUC_{∞}、t_{max}、$MRT_{\infty,ev}$ 及び λ_z についても同様の検討を行った。 ＜試験 2＞ 治験実施計画書規定の採血時間ごとに TAK-438F 及び TAK-438 主要代謝物（M-I、M-II、M-III 及び M-IV-Sul）、並びにアスピリン未変化体及びアスピリン主要代謝物（サリチル酸）の血漿中薬物濃度の要約統計量を投与条件〔TAK-438ASA 錠朝食絶食下投与、TAK-438ASA 錠朝食開始 30 分後投与（以下同様）〕ごとに算出するとともに、推移図（個別及び平均・標準偏差）を投与条件ごとに作成した。また、薬物動態学的パラメータの要約統計量を投与条件ごとに算出した。 ［食事の影響検討］ TAK-438F 及びアスピリン未変化体の AUC_{∞}、AUC_t、AUC_{last} 並びに C_{max} について、自然対数変換した後、分散分析を適用し、投与条件間の調整済み平均値の差〔TAK-438ASA 錠朝食開始 30 分後投与－TAK-438ASA 錠朝食絶食下投与〕の両側 CI（信頼係数：90%及び 95%）を算出し、食事の影響を検討した。 (2) 尿中薬物濃度（試験 2 のみ） TAK-438F 及び TAK-438 主要代謝物（M-I、M-II、M-III 及び M-IV-Sul）、並びにアスピリン未変化体及びアスピリン主要代謝物（サリチル酸及びサリチル尿酸）の Ae_t、$f_{e,t}$ 及び CL_R について要約統計量を投与条件ごとに算出した。 安全性： 安全性データの解析対象集団を対象として、以下の解析を行った。 (1) 有害事象 TEAE とは、治験薬投与開始後に発現した有害事象とした。TEAE について、すべての TEAE、治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE、すべての TEAE の程度別、治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE の程度別及び重篤な TEAE の頻度集計を投与製剤（試験 1）又は投与条件（試験 2）別に行った。TEAE は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.21.0 を用いて読み替え、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で要約した。 (2) 臨床検査成績、バイタルサイン、体重及び安静時 12 誘導心電図所見 計量値について、各評価時点の観測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を投与製剤（試験 1）又は投与条件（試験 2）別に算出した。計数値について、投与前後のシフトテーブルを投与製剤（試験 1）又は投与条件（試験 2）別に作成した。
代表施設名及び施設数	[redacted] 1 施設
治験期間	2018 年 3 月 8 日～2018 年 10 月 12 日

表 2.7.6.1-2　試験スケジュール

試験日	スクリーニング Day -28～-2	第 1 期／第 2 期共通 (a)					中止時
		Day -1	Day 1 投与前	Day 1	Day 2	Day 3	
一般的項目							
同意取得	X						
選択基準／除外基準	X	X	X				
既往歴・現病歴、人口統計学的データ	X						
前治療薬及び併用薬	X	X	X	X	X	X	X
臨床手順／評価 (b)							
診察 (c)	X	X	X	X	X	X	X
身長、BMI	X						
体重	X	X				X	X
バイタルサイン (c)	X	X	X	X	X	X	X
安静時 12 誘導心電図 (d)	X	X		X		X	X
治験薬投与				X			
有害事象	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査 (b)							
血液学的検査 (e)	X		X			X	X
血液生化学検査 (e)	X		X			X	X
尿検査 (e)	X		X			X	X
尿中薬物検査	X						
HBsAg、HCV 検査、HIV 抗体／抗原及び梅毒検査	X						
薬物動態評価							
TAK-438 薬物動態評価用血漿検体 (f)			X	X	X	X	X (j)
アスピリン薬物動態評価用血漿検体 (g)			X	X	X		X (k)
薬物動態評価用尿検体 (h)			X	X	X	X	
薬物動態評価用尿検体 (i)			X	X	X		
その他							
入・退院（来院）	来院	入院				退院	入院／外来

BMI：体格指数、HBsAg：B 型肝炎表面抗原、HCV：C 型肝炎ウイルス、HIV：ヒト免疫不全ウイルス

(a) 第 1 期投与日と第 2 期投与日の間の休薬期間は 14 日間以上とする。選択基準／除外基準の確認は第 2 期では実施しないこととした。

(b) 特記しない限り任意の時刻に測定することとした。

(c) 診察及びバイタルサインは以下の時点で実施及び測定することとした：
Day -1：投与 18 時間前
Day 1～3：投与前、投与 2、24 及び 48 時間後

(d) 安静時 12 誘導心電図は以下の時点で測定することとした：
Day -1：投与 18 時間前
Day 1：投与 2 時間後
Day 3：投与 48 時間後

(e) 臨床検査は以下の時点で測定することとした：
Day 1～3：投与前、投与 48 時間後

(f) TAK-438 薬物動態評価用血漿検体は以下の時点で採取することとした：
Day 1～3：投与前、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16、24、36 及び 48 時間後（試験 1 及び試験 2 共通）
試験 1 の予試験にて TAK-438F のみ生物学的同等性が満たされた場合には、試験 1 の本試験では採取しないこととした。

(g) アスピリン薬物動態評価用血漿検体は以下の時点で採取することとした：
Day 1：投与前、投与 1、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、10、11 及び 12 時間後（試験 1 及び試験 2 共通）
Day 2：投与 16 及び 24 時間後（試験 2 のみ）
試験 1 の予試験にてアスピリン未変化体のみ生物学的同等性が満たされた場合には、試験 1 の本試験では採取しないこととした。

(h) TAK-438 薬物動態評価用尿検体は以下の時点で採取することとした（試験 2 のみ）：
Day 1～3：投与前（スポット尿）、投与 0～4、4～8、8～12、12～24、24～36 及び 36～48 時間後

(i)　アスピリン薬物動態評価用尿検体は以下の時点で採取することとした（試験 2 のみ）：
Day 1～3：投与前（スポット尿）、投与 0～4、4～8、8～12 及び 12～24 時間後
(j)　投与 48 時間後までに中止した場合のみ実施することとした。
(k)　試験 1 では投与 12 時間後まで、試験 2 では投与 24 時間後までに中止した場合のみ実施することとした。
TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Table 9.d から引用

（2）試験成績

1）被験者の構成及びデータの取扱い

① 被験者の内訳とその取扱い

生物学的同等性試験（以下、BE 試験）の予試験では、24 例（各群 12 例）が組み入れられた。そのうち 23 例が治験を完了し、a 群の 1 例が有害事象により治験を中止した。治験を中止した a 群の 1 例は、主要評価項目である薬物動態データが欠測となったため、「薬物動態データの解析対象集団」から除外した。そのため、「薬物動態データの解析対象集団」は 23 例を採用した。「安全性データの解析対象集団」は 24 例全例を採用した。

BE 試験の本試験では、240 例（各群 120 例）が無作為化された。そのうち 236 例が治験を完了し、a 群の 1 例及び b 群の 2 例が同意撤回、b 群の 1 例が有害事象により治験を中止した。併用薬使用のため a 群の 2 例及び b 群の 1 例を、また主要評価項目である薬物動態データが欠測となったため a 群の 1 例及び b 群の 3 例を「薬物動態データの解析対象集団」から除外した。そのため、「薬物動態データの解析対象集団」は 233 例を採用した。「安全性データの解析対象集団」は 240 例全例を採用した。

食事の影響検討試験では、12 例が組み入れられ、全例が治験を完了した。「安全性データの解析対象集団」及び「薬物動態データの解析対象集団」には 12 例全例を採用した。

② 人口統計学的及び他の基準値の特性

BE 試験の予試験での「安全性データの解析対象集団」における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1-3 に示した。

a 群及び b 群における年齢の平均値は 30.0 及び 27.6 歳、身長の平均値は 171.9 及び 173.3 cm、体重の平均値は 64.30 及び 66.15 kg、BMI の平均値は 21.76 及び 21.99 kg/m^2 であり、投与群間に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.1-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（生物学的同等性試験の予試験）（安全性データの解析対象集団）

項目	a 群 (n=12)	b 群 (n=12)	合計 (n=24)
年齢（歳）	30.0 (7.95)	27.6 (8.33)	28.8 (8.06)
身長（cm）	171.9 (4.83)	173.3 (6.45)	172.6 (5.62)
体重（kg）	64.30 (7.105)	66.15 (8.055)	65.23 (7.488)
BMI（kg/m^2）	21.76 (2.008)	21.99 (1.995)	21.88 (1.961)

BMI：体格指数
a 群：TAK-438ASA 投与→TAK-438 10 mg+アスピリン 100 mg 併用投与
b 群：TAK-438 10 mg+アスピリン 100 mg 併用投与→TAK-438ASA 投与
数値は平均値（標準偏差）
TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Table 15.1.2.1.1 から引用

BE 試験の本試験での「安全性データの解析対象集団」における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1-4 に示した。

a 群及び b 群における年齢の平均値は 22.9 及び 22.6 歳、身長の平均値は 171.0 及び 171.1 cm、体重の平均値は 62.10 及び 62.07 kg、BMI の平均値は 21.23 及び 21.19 kg/m^2 であり、投与群間に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.1-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（生物学的同等性試験の本試験）（安全性データの解析対象集団）

項目	a 群 (n=120)	b 群 (n=120)	合計 (n=240)
年齢（歳）	22.9 (4.87)	22.6 (4.48)	22.7 (4.67)
身長（cm）	171.0 (5.00)	171.1 (4.98)	171.0 (4.98)
体重（kg）	62.10 (5.713)	62.07 (6.473)	62.09 (6.092)
BMI（kg/m^2）	21.23 (1.676)	21.19 (1.784)	21.21 (1.727)

BMI：体格指数
a 群：TAK-438ASA 投与→TAK-438 10 mg+アスピリン 100 mg 併用投与
b 群：TAK-438 10 mg+アスピリン 100 mg 併用投与→TAK-438ASA 投与
数値は平均値（標準偏差）
TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Table 15.4.1.2.1 から引用

食事の影響検討試験での「安全性データの解析対象集団」における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1-5 に示した。

c 群及び d 群における年齢の平均値は 31.0 及び 23.7 歳、身長の平均値は 168.5 及び 166.7 cm、体重の平均値は 60.47 及び 60.83 kg、BMI の平均値は 21.33 及び 21.92 kg/m^2 であり、年齢が d 群と比較して c 群でわずかに高かったが、その他の項目について投与群間に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.1-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（食事の影響検討試験）（安全性データの解析対象集団）

項目	c 群 (n=6)	d 群 (n=6)	合計 (n=12)
年齢（歳）	31.0 (10.16)	23.7 (3.08)	27.3 (8.12)
身長（cm）	168.5 (6.41)	166.7 (8.07)	167.6 (7.01)
体重（kg）	60.47 (4.681)	60.83 (4.161)	60.65 (4.227)
BMI（kg/m^2）	21.33 (1.542)	21.92 (1.212)	21.63 (1.357)

BMI：体格指数
c 群：絶食下投与→食後投与、d 群：食後投与→絶食下投与
数値は平均値（標準偏差）
TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Table 15.1.2.2.1 から引用

2）薬物動態の解析

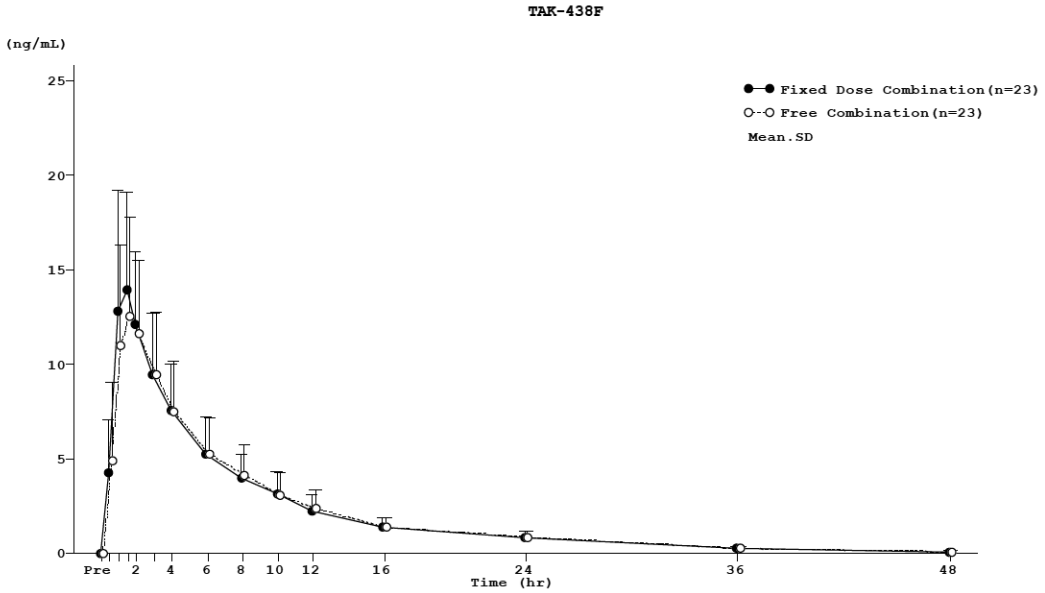
① 生物学的同等性試験の予試験

i） TAK-438F の薬物動態

「薬物動態データの解析対象集団」における TAK-438ASA 錠（TAK-438 10 mg（ボノプラザンとしての用量、以下同様）とアスピリン 100 mg の配合錠）を単回投与（以下、本配合錠投与）したとき、及び TAK-438 10 mg とアスピリン 100 mg を併用して単回投与（以下、単

剤併用投与）したときの TAK-438F の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.1-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-6 に、AUC_{last} 及び C_{max} の投与製剤間比（本配合錠投与／単剤併用投与）を表 2.7.6.1-7 に示した。

TAK-438F の AUC_{last} 及び C_{max} の投与製剤間比の平均値（標準偏差）は、それぞれ 1.013（0.11082）及び 1.066（0.19868）であった。



縦軸：標準スケール
Fixed dose combination：本配合錠投与、free combination：単剤併用投与
TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Figure 11.a から引用

図 2.7.6.1-1　TAK-438F の血漿中濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（生物学的同等性試験の予試験）（薬物動態データの解析対象集団）

表 2.7.6.1-6　血漿中 TAK-438F の薬物動態パラメータ（生物学的同等性試験の予試験）（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)
AUC_{48} (h*ng/mL)	97.98 (31.829)	96.80 (31.287)
t_{max} (h) (a)	1.500 (1.00, 3.00)	1.500 (1.00, 3.00)
CL/F (L/h)	111.2 (37.673)	111.7 (34.812)
V_z/F (L)	1306 (457.44)	1299 (460.20)
$t_{1/2z}$ (h)	8.172 (0.81625)	8.047 (1.1520)
λ_z (1/h)	0.08565 (0.0090230)	0.08788 (0.013025)
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	9.610 (1.2440)	9.751 (1.3853)
$MRT_{last,ev}$ (h)	8.607 (1.1487)	8.829 (1.1734)

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 2.7.6.1-7　血漿中 TAK-438F の AUC_{last} 及び C_{max} の投与製剤間比（生物学的同等性試験の予試験）（薬物動態データの解析対象集団）

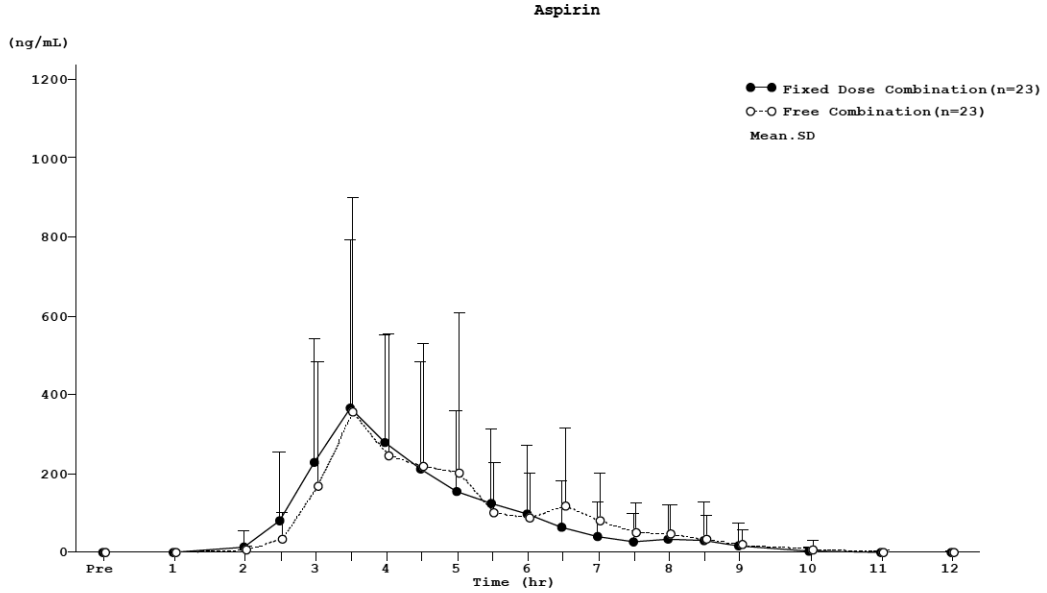
パラメータ	比（本配合錠投与／単剤併用投与）
AUC_{last}	1.013 (0.11082)
C_{max}	1.066 (0.19868)

数値は平均値（標準偏差）
TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Table 11.g から引用

ii）アスピリン未変化体の薬物動態

「薬物動態データの解析対象集団」における本配合錠投与時及び単剤併用投与時の血漿中アスピリン未変化体濃度の推移を図 2.7.6.1-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-8 に、AUC_{last} 及び C_{max} の投与製剤間比（本配合錠投与／単剤併用投与）を表 2.7.6.1-9 に示した。

アスピリン未変化体の AUC_{last} 及び C_{max} の投与製剤間比の平均値（標準偏差）は、それぞれ 1.142（0.45925）及び 1.313（0.78322）であった。



縦軸：標準スケール
Fixed dose combination：本配合錠投与、free combination：単剤併用投与
TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Figure 11.b から引用

図 2.7.6.1-2　アスピリン未変化体の血漿中濃度推移（生物学的同等性試験の予試験）（平均値 ± 標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）

表 2.7.6.1-8　血漿中アスピリン未変化体の薬物動態パラメータ（生物学的同等性試験の予試験）（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)
AUC_{12} (h*ng/mL)	900.9 (220.97)	899.6 (349.74)
t_{max} (h) (a)	4.000 (2.50, 8.50)	4.500 (3.00, 8.50)
CL/F (L/h)	117.5 (30.067)	130.0 (55.755)
V_z/F (L)	71.83 (29.025)	78.69 (34.258)
$t_{1/2z}$ (h)	0.4221 (0.14208)	0.4215 (0.085048)
λ_z (1/h)	1.734 (0.30398)	1.703 (0.30765)
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	4.629 (1.4634)	5.194 (1.5154)
$MRT_{last,ev}$ (h)	4.615 (1.4534)	5.179 (1.5074)

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 2.7.6.1-9　血漿中アスピリン未変化体の AUC_{last} 及び C_{max} の投与製剤間比（生物学的同等性試験の予試験）（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ	比（本配合錠投与／単剤併用投与）
AUC_{last}	1.142 (0.45925)
C_{max}	1.313 (0.78322)

数値は平均値（標準偏差）
TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Table 11.h から引用

iii)　本配合錠投与と各単剤併用投与の生物学的同等性

「薬物動態データの解析対象集団」における 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表 2.7.6.1-10 及び表 2.7.6.1-11 に示した。

自然対数変換した 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 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。

自然対数変換した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 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 の判定基準である ln(0.80)～ln(1.25)の範囲内であったが、C_{max} の両側 90%CI はその範囲外であった。自然対数変換した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）の点推定値は ln(0.90)～ln(1.11)の範囲内であったが、溶出試験で両製剤のアスピリンの溶出挙動が同等であることを満たせなかった。

以上より、BE 試験の予試験の結果、TAK-438F については本配合錠投与と単剤併用投与の BE の判定基準が満されたが、アスピリン未変化体については本配合錠投与と単剤併用投与の BE の判定基準は満たされなかった。

そのため、本試験では、アスピリン未変化体についてのみ BE を評価することとした。

表 2.7.6.1-10　血漿中 TAK-438F の AUC_{last} 及び C_{max} に対する分散分析（生物学的同等性試験の予試験）（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ	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 2.7.6.1-11　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（生物学的同等性試験の予試験）（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	
	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))

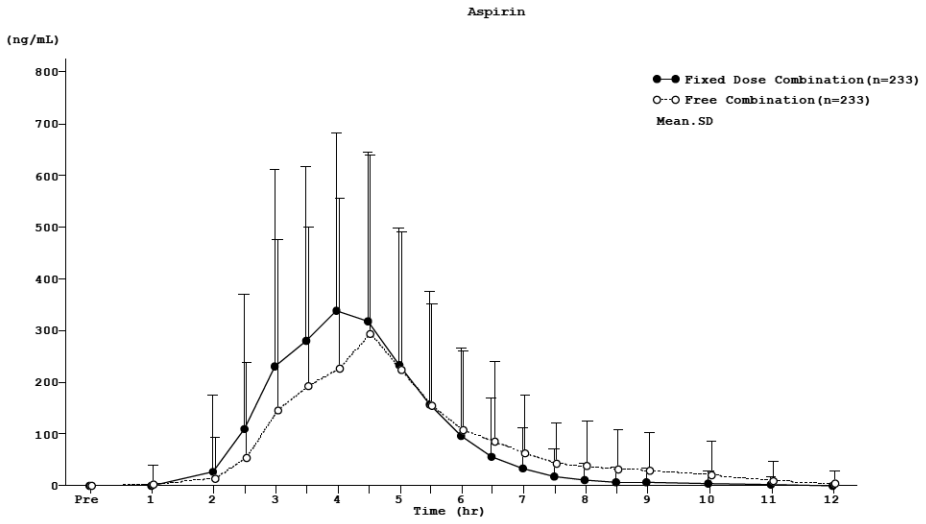
TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Table 11.k から引用

② 生物学的同等性試験の本試験

i） アスピリン未変化体の薬物動態

「薬物動態データの解析対象集団」における本配合錠投与時及び単剤併用投与時の血漿中アスピリン未変化体濃度の推移を図 2.7.6.1-3 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-12 に、AUC_{last} 及び C_{max} の投与製剤間比（本配合錠投与／単剤併用投与）を表 2.7.6.1-13 に示した。

アスピリン未変化体の AUC_{last} 及び C_{max} の投与製剤間比の平均値（標準偏差）は、それぞれ 1.233（0.75664）及び 1.623（1.3143）であった。



縦軸：標準スケール
Fixed dose combination：本配合錠投与、free combination：単剤併用投与
TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Figure 11.c から引用

図 2.7.6.1-3　アスピリン未変化体の血漿中濃度推移（生物学的同等性試験の本試験）（平均値 ± 標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）

表 2.7.6.1-12　血漿中アスピリン未変化体の薬物動態パラメータ（生物学的同等性試験の本試験）（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)
AUC_{12} (h*ng/mL)	976.9 (327.89)	900.9 (323.63)
t_{max} (h) (c)	4.000 (2.00, 11.0)	4.500 (1.00, 12.0)
CL/F (L/h)	121.8 (90.225) (a)	129.5 (80.100) (b)
V_z/F (L)	75.71 (92.165) (a)	88.84 (189.22) (b)
$t_{1/2z}$ (h)	0.4151 (0.12045) (a)	0.4894 (0.98199) (b)
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)
$MRT_{last,ev}$ (h)	4.428 (1.1309)	5.225 (1.6574)

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 2.7.6.1-13　血漿中アスピリン未変化体の AUC_{last} 及び C_{max} の投与製剤間比（生物学的同等性試験の本試験）（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ	比（本配合錠投与／単剤併用投与）
AUC_{last}	1.233 (0.75664)
C_{max}	1.623 (1.3143)

数値は平均値（標準偏差）
TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Table 11.p から引用

ii）本配合錠投与と各単剤併用投与の生物学的同等性

「薬物動態データの解析対象集団」における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 2.7.6.1-14 に示した。

自然対数変換した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 ln(1.095)（[ln(1.041), ln(1.153)]）及び ln(1.258)（[ln(1.164), ln(1.359)]）であった。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、C_{max} の両側 90%CI はその範囲外であり、C_{max} は単剤併用投与と比較して本配合錠投与で高くなる傾向がみられた。また、自然対数変換した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）の点推定値も ln(0.90)～ln(1.11)の範囲外であった。

以上より、BE 試験の本試験の結果、アスピリン未変化体については本配合錠投与と単剤併用投与の BE の判定基準は満たされなかった。

表 2.7.6.1-14　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（生物学的同等性試験の本試験）（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	
	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

③ 食事の影響検討試験

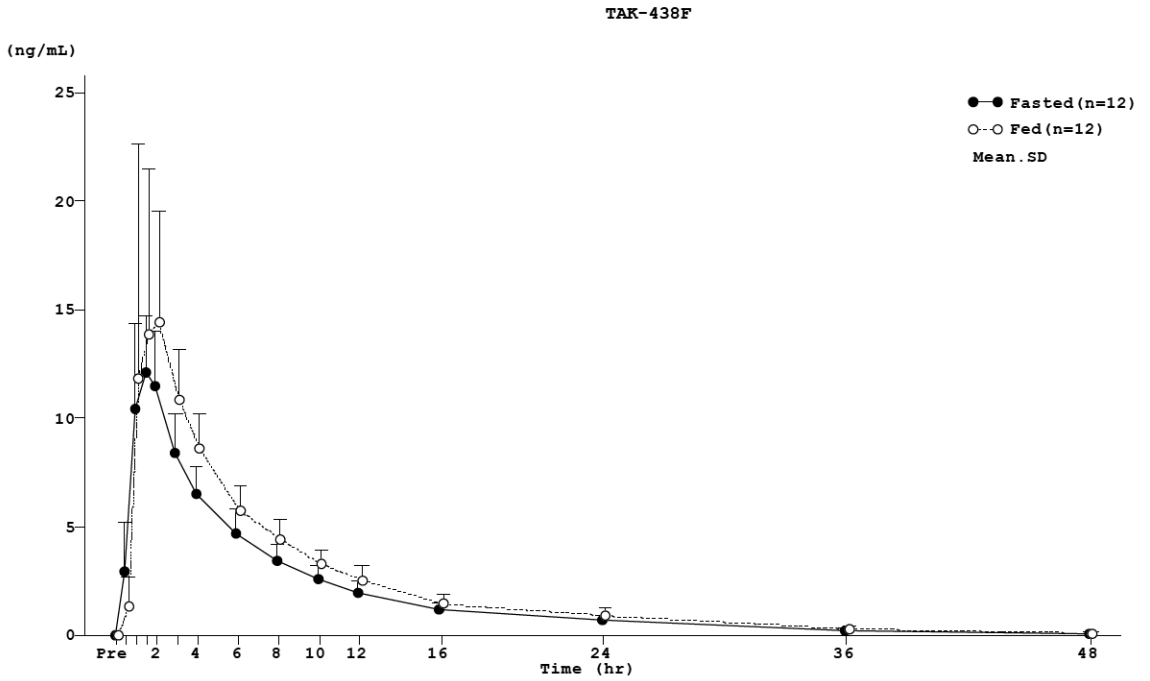
i） TAK-438F 及び TAK-438 主要代謝物

「薬物動態データの解析対象集団」における絶食下投与及び食後投与での TAK-438F 及び TAK-438 主要代謝物である M-I、M-II、M-III 及び M-IV-Sul の平均血漿中濃度推移を

図 2.7.6.1-4、図 2.7.6.1-5、図 2.7.6.1-6、図 2.7.6.1-7 及び図 2.7.6.1-8 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-15、表 2.7.6.1-16、表 2.7.6.1-17、表 2.7.6.1-18 及び表 2.7.6.1-19 に示した。また、絶食下投与及び食後投与における TAK-438F の AUC_{∞}、AUC_{48}、AUC_{last} 及び C_{max} について分散分析の結果を表 2.7.6.1-20 に示した。

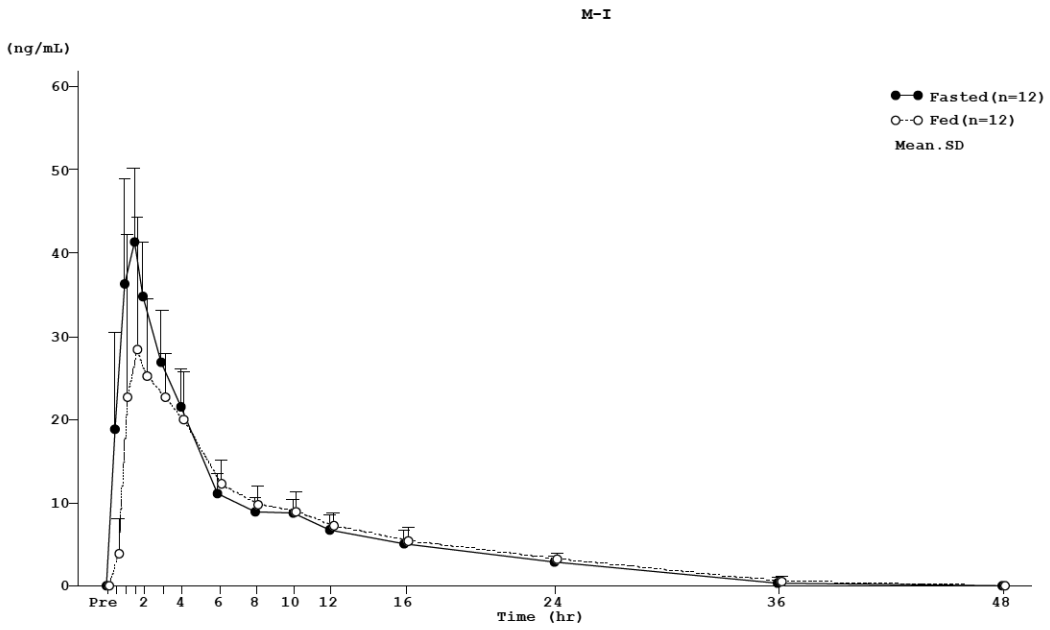
分散分析の結果、自然対数変換した TAK-438F の AUC_{∞}、AUC_{48}、AUC_{last} 及び C_{max} の投与条件間の差（食後投与－絶食下投与）の点推定値（両側 90%CI）は ln(1.238)（[ln(1.175), ln(1.306)]）、ln(1.241)（[ln(1.180), ln(1.306)]）、ln(1.245)（[ln(1.182), ln(1.311)]）及び ln(1.441)（[ln(1.244), ln(1.670)]）であった。

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みられたが、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。



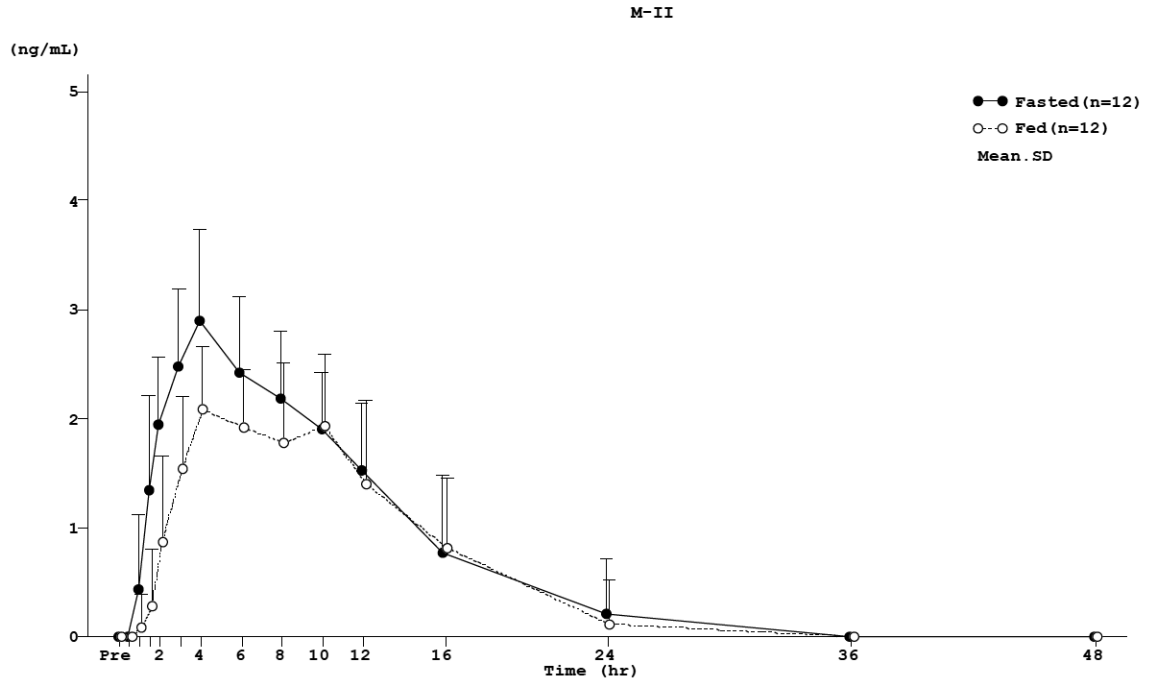
縦軸：標準スケール
Fasted：朝食絶食下投与、Fed：朝食開始 30 分後投与
TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Figure 11.d から引用

図 2.7.6.1-4　TAK-438F の血漿中濃度推移（食事の影響検討試験）（平均値 ± 標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）



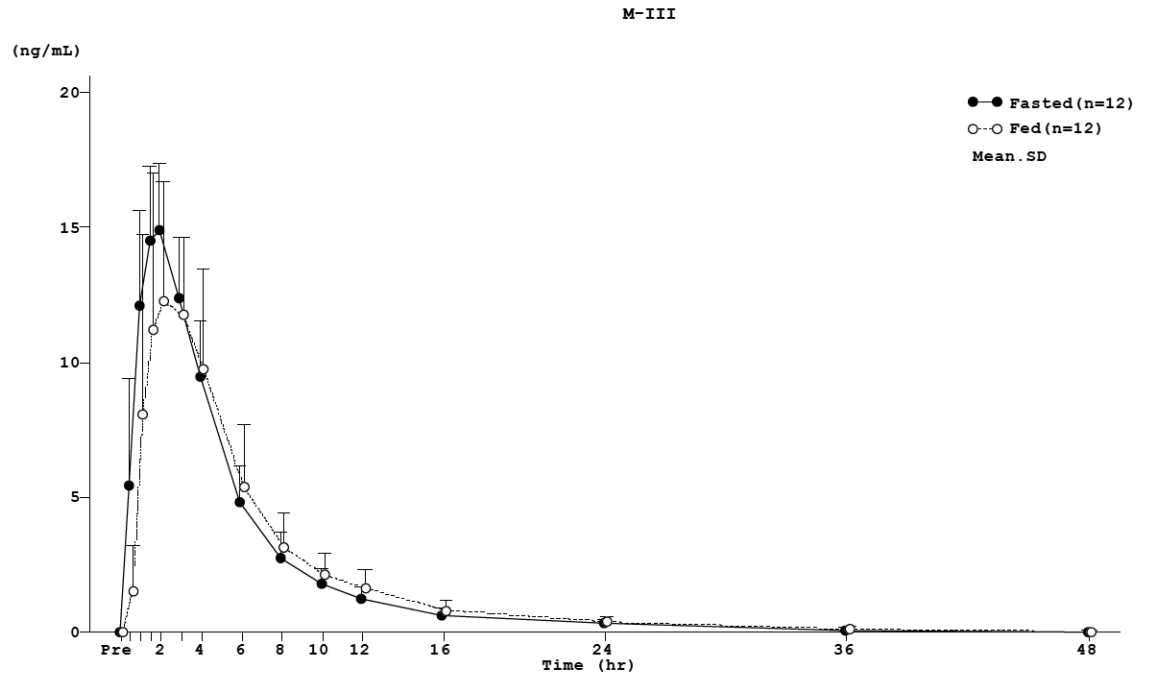
縦軸：標準スケール
Fasted：朝食絶食下投与、Fed：朝食開始 30 分後投与
TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Figure 11.e から引用

図 2.7.6.1-5　TAK-438 主要代謝物 M-I の血漿中濃度推移（食事の影響検討試験）（平均値 ± 標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）



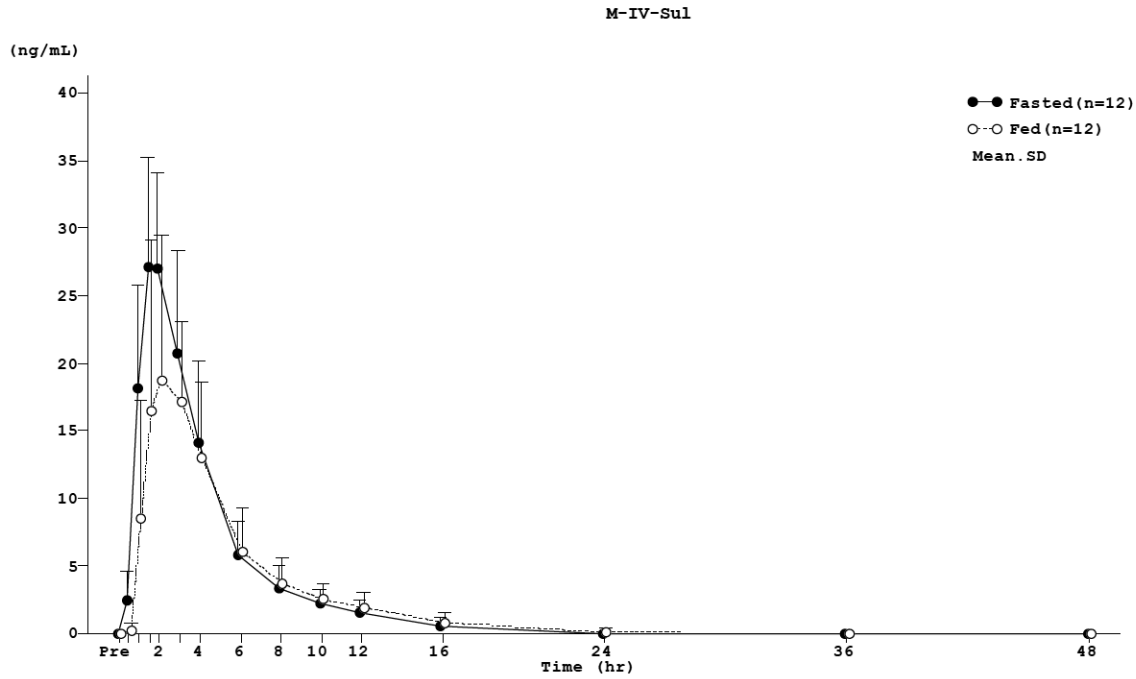
縦軸：標準スケール
Fasted：朝食絶食下投与、Fed：朝食開始 30 分後投与
TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Figure 11.f から引用

図 2.7.6.1-6　TAK-438 主要代謝物 M-II の血漿中濃度推移（食事の影響検討試験）（平均値 ± 標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）



縦軸：標準スケール
Fasted：朝食絶食下投与、Fed：朝食開始 30 分後投与
TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Figure 11.g から引用

図 2.7.6.1-7　TAK-438 主要代謝物 M-III の血漿中濃度推移（食事の影響検討試験）（平均値 ± 標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）



縦軸：標準スケール
Fasted：朝食絶食下投与、Fed：朝食開始 30 分後投与
TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Figure 11.h から引用

図 2.7.6.1-8　TAK-438 主要代謝物 M-IV-Sul の血漿中濃度推移（食事の影響検討試験）（平均値 ± 標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）

表 2.7.6.1-15　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_{48} (h*ng/mL)	84.33 (16.467)	104.5 (18.851)
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)
CL/F (L/h)	120.9 (23.383)	97.43 (17.909)
V_z/F (L)	1440 (304.68)	1110 (209.35)
$t_{1/2z}$ (h)	8.293 (1.1254)	7.951 (0.82489)
λ_z (1/h)	0.08499 (0.011690)	0.08811 (0.0091438)
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	9.457 (1.5188)	9.489 (1.6626)
$MRT_{last,ev}$ (h)	8.420 (1.3450)	8.654 (1.5953)
Ae_{48} (µg)	433.3 (63.305)	583.1 (110.83)
$f_{e,48}$ (%)	4.333 (0.63305)	5.831 (1.1083)
CL_R (L/h)	5.213 (0.65760)	5.604 (0.55389)

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 2.7.6.1-16　血漿中 TAK-438 主要代謝物 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_{48} (h*ng/mL)	275.8 (49.341)	255.1 (44.461)
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)
$t_{1/2z}$ (h)	9.653 (1.3591)	9.153 (1.0688)
λ_z (1/h)	0.07311 (0.010547)	0.07673 (0.0094623)
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	11.27 (1.8115)	12.37 (1.2737)
$MRT_{last,ev}$ (h)	7.641 (1.4574)	9.097 (1.5014)
Ae_{48} (μg)	150.1 (99.765)	153.4 (61.628)
$f_{e,48}$ (%)	1.499 (0.99551)	1.529 (0.61494)
CL_R (L/h)	0.5577 (0.38695)	0.6018 (0.21705)

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 2.7.6.1-17　血漿中 TAK-438 主要代謝物 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_{48} (h*ng/mL)	33.48 (14.808)	27.04 (12.927)
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)
$t_{1/2z}$ (h)	12.92 (10.029)	27.52 (38.721) (a)
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)
$MRT_{last,ev}$ (h)	7.527 (1.6178)	7.988 (1.6203)
Ae_{48} (μg)	0.000 (0.0000)	0.000 (0.0000)
$f_{e,48}$ (%)	0.000 (0.0000)	0.000 (0.0000)
CL_R (L/h)	0.000 (0.0000)	0.000 (0.0000)

数値は平均値（標準偏差）
(a)　n=9（3 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-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Table 11.w から引用

表 2.7.6.1-18　血漿中 TAK-438 主要代謝物 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_{48} (h*ng/mL)	84.18 (14.931)	82.33 (22.117)
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)
$t_{1/2z}$ (h)	6.797 (2.1059)	6.826 (1.5924)
λ_z (1/h)	0.1129 (0.040709)	0.1066 (0.025046)
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	6.107 (1.3484)	7.024 (1.4828)
$MRT_{last,ev}$ (h)	5.416 (1.1655)	6.328 (1.3852)
Ae_{48} (μg)	0.000 (0.0000)	0.000 (0.0000)
$f_{e,48}$ (%)	0.000 (0.0000)	0.000 (0.0000)
CL_R (L/h)	0.000 (0.0000)	0.000 (0.0000)

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 2.7.6.1-19　血漿中 TAK-438 主要代謝物 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_{48} (h*ng/mL)	116.7 (38.376)	99.83 (41.338)
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)
$t_{1/2z}$ (h)	4.067 (1.4194)	4.543 (1.6209)
λ_z (1/h)	0.1939 (0.077423)	0.1724 (0.065494)
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	4.801 (0.85243)	6.045 (1.2029)
$MRT_{last,ev}$ (h)	3.772 (0.60735)	4.632 (1.0070)
Ae_{48} (μg)	237.0 (56.783)	196.8 (59.876)
$f_{e,48}$ (%)	1.854 (0.44353)	1.539 (0.46709)
CL_R (L/h)	2.148 (0.59016)	2.126 (0.66434)

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 2.7.6.1-20　血漿中 TAK-438F の AUC_{∞}、AUC_{48}、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_{∞} (h*ng/mL)	4.6477 (=ln(104.345))	4.4339 (=ln(84.258))	0.2138 (ln(1.238))	0.1609 (=ln(1.175))	0.2667 (=ln(1.306))	0.1488 (=ln(1.160))	0.2789 (=ln(1.322))
AUC_{48} (h*ng/mL)	4.6336 (=ln(102.884))	4.4175 (=ln(82.887))	0.2161 (ln(1.241))	0.1652 (=ln(1.180))	0.2671 (=ln(1.306))	0.1535 (=ln(1.166))	0.2788 (=ln(1.321))
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

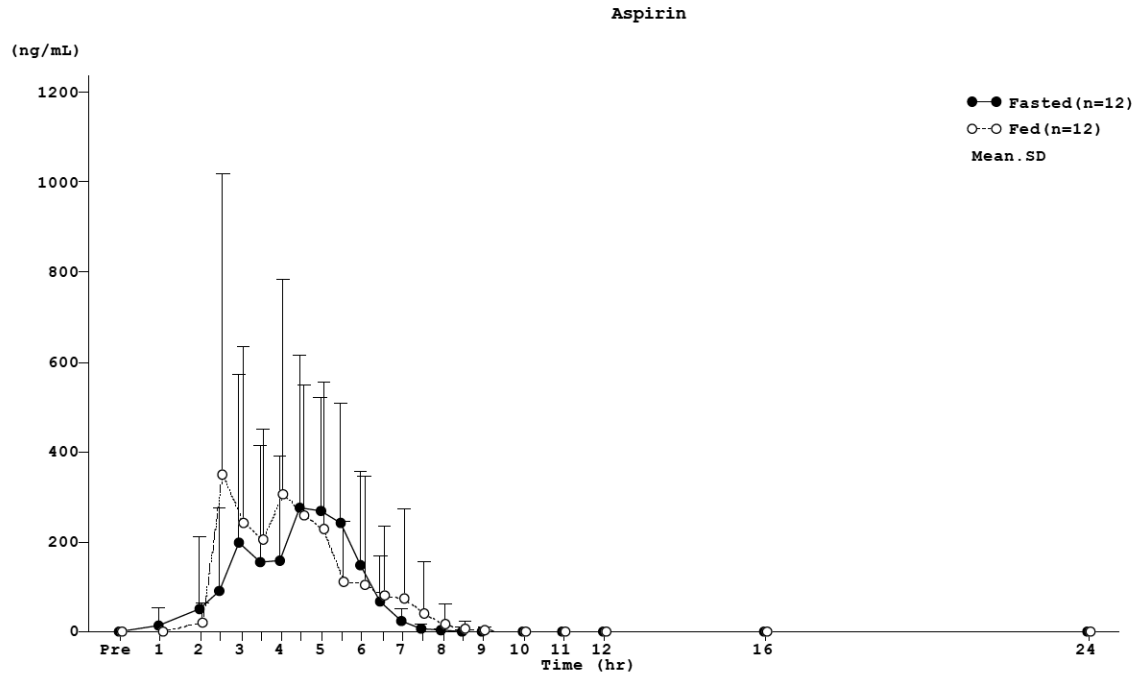
ii）アスピリン未変化体及びアスピリン主要代謝物

「薬物動態データの解析対象集団」における絶食下投与及び食後投与でのアスピリン未変化体及びアスピリン主要代謝物であるサリチル酸の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.1-9 及び図 2.7.6.1-10 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-21 及び表 2.7.6.1-22 に、サリチル尿酸の累積尿中排泄率を表 2.7.6.1-23 に示した。また、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_{∞}、AUC_{24}、AUC_{last} 及び C_{max} について分散分析の結果を表 2.7.6.1-24 に示した。

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。

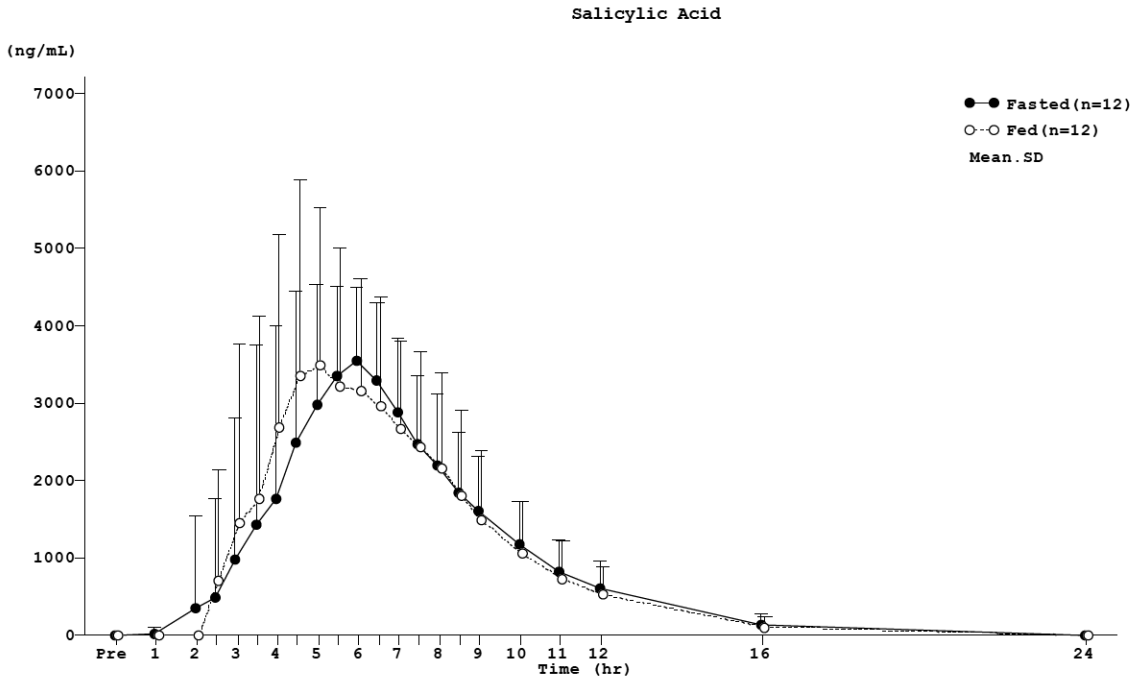
絶食下投与及び食後投与におけるサリチル酸の AUC_{∞}、AUC_{24}、AUC_{last} 及び C_{max} についての分散分析の結果、自然対数変換したサリチル酸の AUC_{∞}、AUC_{24}、AUC_{last} 及び C_{max} の投与条件間の差（食後投与－絶食下投与）の点推定値（両側 90%CI）は ln(1.014)（[ln(0.938), ln(1.096)]）、ln(1.014)（[ln(0.931), ln(1.104)]）、ln(1.020)（[ln(0.933), ln(1.115)]）及び ln(1.218)（[ln(1.112), ln(1.333)]）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みられたが、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く、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。



縦軸：標準スケール
Fasted：朝食絶食下投与、Fed：朝食開始 30 分後投与
TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Figure 11.i から引用

図 2.7.6.1-9　アスピリン未変化体の血漿中濃度推移（食事の影響検討試験）（平均値 ± 標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）



縦軸：標準スケール
Fasted：朝食絶食下投与、Fed：朝食開始 30 分後投与
TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Figure 11.j から引用

図 2.7.6.1-10　アスピリン主要代謝物サリチル酸の血漿中濃度推移（食事の影響検討試験）（平均値 ± 標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）

表 2.7.6.1-21　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_{24} (h*ng/mL)	869.8 (295.55)	1028 (222.08)
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)
CL/F (L/h)	131.7 (56.970)	101.1 (19.604)
V_z/F (L)	69.31 (24.191)	63.49 (19.061)
$t_{1/2z}$ (h)	0.3749 (0.042784)	0.4373 (0.10311)
λ_z (1/h)	1.869 (0.21275)	1.653 (0.32639)
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	4.588 (1.0958)	4.390 (1.3888)
$MRT_{last,ev}$ (h)	4.581 (1.0975)	4.383 (1.3896)
Ae_{24} (μg)	481.3 (173.04)	817.3 (403.78)
$f_{e,24}$ (%)	0.4813 (0.17304)	0.8173 (0.40378)
CL_R (L/h)	0.6181 (0.28917)	0.7818 (0.29682)

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 2.7.6.1-22　血漿中アスピリン主要代謝物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_{24} (h*ng/mL)	20740 (5318.8)	20800 (5119.5)
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)
$t_{1/2z}$ (h)	2.050 (0.32982)	1.901 (0.26555)
λ_z (1/h)	0.3463 (0.054505)	0.3710 (0.049743)
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	7.408 (1.2901)	6.958 (1.4303)
$MRT_{last,ev}$ (h)	7.078 (1.2365)	6.687 (1.4205)
Ae_{24} (μg)	2318 (1904.7)	2076 (1159.4)
$f_{e,24}$ (%)	3.025 (2.4834)	2.708 (1.5127)
CL_R (L/h)	0.1135 (0.083534)	0.1022 (0.055826)

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 2.7.6.1-23　血漿中サリチル尿酸の累積尿中排泄率（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)
Ae_{24} (μg)	80180 (9852.2)	83800 (4019.7)
$f_{e,24}$ (%)	74.02 (9.0984)	77.34 (3.7218)

数値は平均値（標準偏差）
TAK-438ASA-1001 試験（5.3.1.2-1）総括報告書　Table 11.dd から引用

表 2.7.6.1-24　血漿中アスピリン未変化体の AUC_{∞}、AUC_{24}、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_{∞} (h*ng/mL)	6.9156 (=ln(1007.848))	6.7067 (=ln(817.857))	0.2089 (ln(1.232))	-0.0061 (=ln(0.994))	0.4239 (=ln(1.528))	-0.0554 (=ln(0.946))	0.4732 (=ln(1.605))
AUC_{24} (h*ng/mL)	6.9152 (=ln(1007.440))	6.7052 (=ln(816.680))	0.2099 (ln(1.234))	-0.0048 (=ln(0.995))	0.4246 (=ln(1.529))	-0.0540 (=ln(0.947))	0.4739 (=ln(1.606))
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

3）安全性

① 有害事象

治験期間中にみられたすべての TEAE の発現例数及び発現頻度を SOC 及び PT 別に、表 2.7.6.1-25（生物学的同等性試験の予試験）、表 2.7.6.1-26（生物学的同等性試験の本試験）及び表 2.7.6.1-27（食事の影響検討試験）に示した。

治験期間中にみられた TEAE は、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。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

TEAE の程度は、BE 試験の本試験での本配合錠投与で 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。

死亡、その他の重篤な TEAE 及び治験薬投与中止に至った TEAE はみられなかった。特に注目すべき TEAE として、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（0.4%）にみられた。

表 2.7.6.1-25　TEAE 発現頻度（生物学的同等性試験の予試験）（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	本配合錠投与 (n=24)	単剤併用投与 (n=23)
TEAE 発現例数	1 (4.2)	0
感染症および寄生虫症	1 (4.2)	0
上気道感染	1 (4.2)	0

PT：基本語、SOC：器官別大分類、TEAE：Treatment-emergent adverse event
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 から引用

表 2.7.6.1-26　TEAE 発現頻度（生物学的同等性試験の本試験）（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	本配合錠投与 (n=237)	単剤併用投与 (n=239)
TEAE 発現例数	8 (3.4)	3 (1.3)
感染症および寄生虫症	8 (3.4)	2 (0.8)
咽頭炎	6 (2.5)	2 (0.8)
上咽頭炎	2 (0.8)	0
臨床検査	0	1 (0.4)
肝機能検査異常	0	1 (0.4)

PT：基本語、SOC：器官別大分類、TEAE：Treatment-emergent adverse event
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.f から引用

表 2.7.6.1-27　TEAE 発現頻度（食事の影響検討試験）（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	絶食下投与 (n=12)	食後投与 (n=12)
TEAE 発現例数	1 (8.3)	0
感染症および寄生虫症	1 (8.3)	0
上気道感染	1 (8.3)	0

PT：基本語、SOC：器官別大分類、TEAE：Treatment-emergent adverse event
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.g から引用

② 臨床検査値

いずれの被験者でも臨床的に問題となる臨床検査値のベースラインからの変化はみられなかった。臨床検査に関連した TEAE（SOC の「臨床検査」に分類される TEAE）として、BE 試験の本試験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。

③ バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

治験期間中に臨床的に問題となるバイタルサイン又は体重の変化はみられなかった。

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 TEAE 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 TEAE として報告されなかった。

(3) 結論

BE 試験の予試験の結果、アスピリン未変化体の C_{max} を除き本配合錠投与と単剤併用投与の BE の判定基準が満たされた。

BE 試験の本試験の結果、アスピリン未変化体の C_{max} に関して本配合錠投与と単剤併用投与の BE の判定基準は満たされなかった。

食事の影響検討試験の結果、本配合錠投与後の TAK-438 及びアスピリンの薬物動態に対して臨床的に問題となる食事の影響はないと考えた。

日本人健康成人男性に本配合錠を単回投与したときの忍容性は良好であり、臨床的に問題となる安全性上の懸念はみられなかった。