

審議結果報告書

平成 26 年 11 月 26 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] タケキャブ錠10mg、同錠20mg
[一 般 名] ボノプラザンフマル酸塩
[申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 2 月 28 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 11 月 21 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

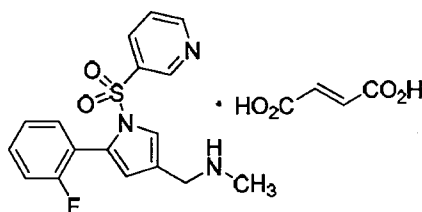
平成 26 年 11 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	タケキャブ錠 10mg、同錠 20mg
[一 般 名]	ボノプラザンフマル酸塩
[申 請 者 名]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 2 月 28 日
[剤形・含量]	1 錠中にボノプラザンフマル酸塩をボノプラザンとして 10mg 又は 20mg 含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



分子式：C₁₇H₁₆FN₃O₂S · C₄H₄O₄

分子量：461.46

化学名：

(日本名) 1-[5-(2-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1*H*-ピロール-3-イル]-*N*-メチルメタンアミン 一フマル酸塩

(英 名) 1-[5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-*N*-methylmethanamine monofumarate

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 26 年 11 月 11 日

[販 売 名] タケキャブ錠 10mg、同錠 20mg
[一 般 名] ボノプラザンフマル酸塩
[申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 2 月 28 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、並びに胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃及びヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に対する本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

- [効能・効果] ○ 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制
- 下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎
- [用法・用量] ○ 胃潰瘍、十二指腸潰瘍の場合
通常、成人にはボノプラザンとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。
- 逆流性食道炎の場合
通常、成人にはボノプラザンとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常 4 週間までの投与とし、効果不十分の場合は 8 週間まで投与することができる。
- さらに、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与するが、効果不十分の場合は、1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与することができる。
- 低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合

通常、成人にはボノプラザンとして1回 10mg を1日1回経口投与する。

- 非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合

通常、成人にはボノプラザンとして1回 10mg を1日1回経口投与する。

- ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

通常、成人にはボノプラザンとして1回 20mg、アモキシシリン水和物として1回 750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回 200mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回 400mg（力価）1日2回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはボノプラザンとして1回 20mg、アモキシシリン水和物として1回 750mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回 250mg の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 26 年 10 月 27 日

I. 申請品目

- [販 売 名] タケキャブ錠 10mg、同錠 20mg
- [一 般 名] ボノプラザンフマル酸塩
- [申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 26 年 2 月 28 日
- [剤形・含量] 1 錠中にボノプラザンフマル酸塩をボノプラザンとして 10mg 又は 20mg 含有する錠剤
- [申請時効能・効果] ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制
- 下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
- 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎
- [申請時用法・用量] ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍の場合
- 通常、成人にはボノプラザンとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。
- 逆流性食道炎の場合
- 通常、成人にはボノプラザンとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常 4 週間までの投与とし、効果不十分の場合は 8 週間まで投与することができる。再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 10mg 又は 20mg を 1 日 1 回経口投与する。
- 低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合
- 通常、成人にはボノプラザンとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。
- 非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合
- 通常、成人にはボノプラザンとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。
- ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合
- 通常、成人にはボノプラザンとして 1 回 20mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750mg (力価) 及びクラリスロマイシンとして 1 回 200mg (力価) の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、

クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。
ただし、1回 400mg（力価）1日2回を上限とする。
ボノプラザン又はプロトンポンプインヒビターと、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはボノプラザンとして1回 20mg、アモキシシリン水和物として1回 750mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回 250mg の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

逆流性食道炎は、食道内への酸逆流により下部食道の粘膜傷害が認められる疾患であり、胸やけ・呑酸等の症状を呈する。逆流性食道炎における酸逆流症状は、慢性的に繰り返すことが多いことから、治療においては酸分泌抑制により酸逆流症状を改善することが重要とされている。

消化性潰瘍（胃潰瘍及び十二指腸潰瘍）は胃酸やペプシンによる自己消化作用により発生する粘膜欠損である。胃酸の存在又は過酸状態は消化性潰瘍の根本原因ではないが、消化性潰瘍の治癒は酸存在下で妨げられるため、酸分泌を抑制することで治癒が促進される。

逆流性食道炎及び消化性潰瘍の薬物治療では、プロトンポンプ阻害薬（以下、「PPI」）が第一選択薬として推奨されている^{1, 2}。

ヘリコバクター・ピロリ（以下、「*H. pylori*」）感染は胃粘膜の慢性炎症を背景として、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫等の様々な上部消化管疾患の病因・病態に重要な役割を担っていることが明らかにされている。*H. pylori* 除菌療法は PPI と抗菌薬 2 剤を含む 3 剤併用療法が主流であり³、PPI は胃内 pH を上昇させて抗菌薬の抗菌活性が有効となる pH に近づけるといふ除菌の補助の目的で使用される⁴。

抗血小板療法に使用されている低用量アスピリン（以下、「LDA」）や、関節リウマチ、変形性関節症等に対して消炎及び鎮痛を目的として用いられている非ステロイド性抗炎症薬（以下、「NSAID」）は、胃粘膜保護作用や胃粘膜血流量の維持作用を有する内因性プロスタグランジンの生合成を抑制し、胃酸に対する粘膜抵抗性を破綻させ、消化性潰瘍を引き起こす。LDA 及び NSAID 投与中に発生した消化性潰瘍に対しては、可能であれば LDA 及び NSAID の投与を中止し、通常の潰瘍治療を行うことが治療の第一選択とされている。しかし、LDA は脳血管系、循環器系の血栓・塞栓形成の抑制を目的として使用されており、投与を中止することにより生命

¹ 消化性潰瘍診療ガイドライン（日本消化器病学会編、南江堂、2009 年）

² 胃食道逆流症（GERD）診療ガイドライン（日本消化器病学会編、南江堂、2009 年）

³ 日本ヘリコバクター学会誌 10: 1-25, 2009

⁴ Best Pract Res Clin Gastroenterol 15: 413-431, 2001

に関わる重大な心血管イベントを誘発する危険があること、NSAID は投与を中止することで疼痛による Quality of Life の著しい低下を招くおそれがあること、また、LDA 投与中に消化管出血を発症した場合はアスピリンの抗血小板作用のために止血に難渋し生命に危険が及ぶこともあること等から、投与中の潰瘍発症をいかに予防するかが臨床上重要とされている。LDA 及び NSAID 投与時における消化性潰瘍の発症抑制には酸分泌抑制薬を併用することが有効とされ、消化性潰瘍の既往を有する潰瘍再発リスクの高い患者では PPI の使用が推奨されている¹。

ボノプラザンフマル酸塩（以下、「本薬」）は、申請者により合成、開発された PPI であり、既存の PPI と異なり、胃粘膜壁細胞の H^+ , K^+ -ATPase を可逆的かつカリウムイオン競合的に阻害することで酸分泌抑制作用を発揮すると考えられている。本薬は、非臨床試験において持続的な酸分泌抑制作用が認められたことから、臨床開発に至った。

なお、本薬は、2014 年 9 月現在、海外において承認を取得している国はない。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬のボノプラザンフマル酸塩は白色の結晶又は結晶性の粉末であり、溶解性、吸湿性、融点、熱分析、解離定数及び分配係数について検討されている。

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、紫外可視吸収スペクトル（以下、「UV/VIS」）、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、核磁気共鳴スペクトル（ 1H -及び ^{13}C -NMR）及び X 線結晶構造解析により確認されている。

2) 製造方法

原薬は [REDACTED] 及び [REDACTED] を出発物質として合成される。重要中間体である [REDACTED] [REDACTED] 及び原薬の [REDACTED]、並びに原薬の [REDACTED] が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、原薬の品質を恒常的に確保するため、重要中間体として [REDACTED] [REDACTED] が管理されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（UV/VIS、IR、液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、純度試験（重金属、類縁物質（HPLC））、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー [GC]））、水分、強熱残分、[REDACTED] 及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定

であった。

<表 1 原薬の安定性試験>

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	25±2℃	60±5%RH	ポリエチレン袋	24 ヶ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40±2℃	75±5%RH		6 ヶ月

以上より、原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号、以下、「ICH Q1E ガイドライン」）に基づき、二重のポリエチレン袋に入れ、これをファイバードラムに詰めて室温保存するとき、3 年間で設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中にボノプラザンフマル酸塩を 13.36mg（ボノプラザンとして 10mg）又は 26.72mg（同 20mg）を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、D-マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン（以上、10mg 錠及び 20mg 錠）、黄色三二酸化鉄（10mg 錠のみ）、三二酸化鉄（20mg 錠のみ）が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は []、 []、 []、 []、 []、 [] 及び [] からなる工程により製造される。 [] 及び [] が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

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

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

<表 2 製剤の安定性試験>

試験名	基準ロット ^{a)}	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3ロット	25±2℃	60±5%RH	PTP 包装	24 ヶ月
	パイロット 3ロット			ポリエチレン瓶包装	
加速試験	パイロット 3ロット	40±2℃	75±5%RH	PTP 包装	6 ヶ月
	パイロット 3ロット			ポリエチレン瓶包装	

a) 10mg 錠及び20mg 錠各3ロット

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP 包装又はポリエチレン瓶包装で室温保存するとき、3 年間で設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続予定である。

<審査の概略>

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

3. 非臨床に関する資料

以下に示す非臨床試験において、ボノプラザンフマル酸塩（以下、「本薬」）の投与量及び血漿中濃度はボノプラザン量として記載した。

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、*in vivo* における上部消化管損傷形成及び胃酸分泌に対する作用、並びに *in vitro* における H^+ , K^+ -ATPase に対する阻害作用及び抗ヘリコバクター・ピロリ（以下、「*H. pylori*」）活性が検討された。副次的薬理試験として、 H^+ , K^+ -ATPase 以外の酵素等に対する阻害作用が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響が検討された。薬力学的薬物相互作用試験として、各種抗菌薬及びアスピリンとの薬力学的な相互作用が検討された。

なお、特に言及しない限り、*in vivo* 試験においては雄性動物が用いられ、本薬の溶媒は 0.5% メチルセルロース液、ランソプラゾール（以下、「LPZ」）の溶媒は 0.5% メチルセルロース/1% 炭酸水素ナトリウム液が用いられた。また、本文中の試験結果の値は平均値±標準誤差で表記した。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 上部消化管損傷形成に及ぼす影響

① ラットにおける逆流性食道炎抑制作用（4.2.1.1-1：報告書番号 TAK-438-10004）

絶食下のラットに本薬（0.5、1、2 及び 4mg/kg）、LPZ（1、2、4 及び 8mg/kg）又は溶媒を単回経口投与した 1 時間後に幽門輪及び前胃と胃体部の境界線を結紮し、その 5 時間後に食道部の損傷指数⁵が評価された（表 3）。本薬群では 2mg/kg 以上で、LPZ 群では 4mg/kg 以上で溶媒群と比較して統計学的に有意な消化管損傷形成の抑制効果が認められ、ID₅₀ 値 [95%

⁵ 食道部の損傷を肉眼的に観察し、損傷面積（%）に応じて 5 段階に分類
0：0%、1：1～25%、2：26～50%、3：51～75%、4：75%超あるいは穿孔

信頼区間（以下、「CI」）はそれぞれ 1.27 [0.90, 1.85] 及び 3.20 [1.87, 5.43] mg/kg であった。

<表3 ラットにおける消化管損傷形成に対する抑制作用>

本薬群	食道部損傷指数	LPZ 群	食道部損傷指数
溶媒群	3.6±0.2	溶媒群	3.5±0.3
本薬 0.5mg/kg 群	3.0±0.4	LPZ 1mg/kg 群	3.5±0.3
本薬 1mg/kg 群	2.6±0.6	LPZ 2mg/kg 群	1.9±0.7
本薬 2mg/kg 群	0.6±0.4*	LPZ 4mg/kg 群	1.9±0.4*
本薬 4mg/kg 群	0.0*	LPZ 8mg/kg 群	0.3±0.3*

n=7~8、平均値±標準誤差

* : p<0.025 (v.s.溶媒群 : 片側 Shirley-Williams 検定)

② ラットにおけるアスピリン誘発胃粘膜損傷抑制作用（4.2.1.1-2：報告書番号 TAK-438-10002）

絶食下のラットに溶媒、本薬（0.5、1、2 及び 4mg/kg）、LPZ（0.5、1、2 及び 4mg/kg）又は溶媒を単回経口投与した 1 時間後にアスピリン 200mg/kg が経口投与された。アスピリン投与 3.5 時間後に 0.5%エバンスブルー液を静脈内投与し、その 30 分後に胃粘膜損傷指数⁶が評価された（表 4）。本薬群では 0.5mg/kg 以上で、LPZ 群では 2mg/kg 以上で溶媒群と比較して統計学的に有意な胃粘膜損傷の抑制効果が認められ、ID₅₀ 値[95%CI]はそれぞれ 0.73[0.43, 1.01] 及び 0.77 [0.08, 1.45] mg/kg であった。

<表4 ラットにおけるアスピリン誘発胃粘膜損傷に対する抑制作用>

本薬群	胃粘膜損傷指数 (mm)	LPZ 群	胃粘膜損傷指数 (mm)
溶媒群	32.8±5.2	溶媒群	35.9±11.6
本薬 0.5mg/kg 群	19.1±3.5*	LPZ 0.5mg/kg 群	19.0±5.0
本薬 1mg/kg 群	14.9±3.2*	LPZ 1mg/kg 群	21.6±7.0
本薬 2mg/kg 群	6.6±2.2*	LPZ 2mg/kg 群	4.8±1.3*
本薬 4mg/kg 群	2.1±0.9*	LPZ 4mg/kg 群	5.0±1.5*

n=8、平均値±標準誤差

* : p<0.025 (v.s.溶媒群 : 片側 Shirley-Williams 検定)

③ ラットにおけるインドメタシン誘発胃粘膜損傷抑制作用（4.2.1.1-3：報告書番号 TAK-438-10003）

絶食下のラットに本薬（0.5、1、2 及び 4mg/kg）、LPZ（2、4、8 及び 16mg/kg）又は溶媒を単回経口投与した 1 時間後にインドメタシン 30mg/kg が経口投与された。インドメタシン投与 3.5 時間後に 0.5%エバンスブルー液を静脈内投与し、その 30 分後に胃粘膜損傷指数⁶が評価された（表 5）。本薬群では 2mg/kg 以上で、LPZ 群では 8mg/kg 以上で溶媒群と比較して統計学的に有意な胃粘膜損傷の抑制効果が認められ、ID₅₀ 値 [95%CI] はそれぞれ 1.65 [0.00, 2.04] 及び 4.38 [3.03, 6.32] mg/kg であった。

⁶ 顕微鏡下で計測した胃の各粘膜損傷の長さの総和 (mm)

＜表5 ラットにおけるインドメタシン誘発胃粘膜損傷に対する抑制作用＞

本薬群	胃粘膜損傷指数 (mm)	LPZ 群	胃粘膜損傷指数 (mm)
溶媒群	29.4±4.0	溶媒群	37.3±6.9
本薬 0.5mg/kg 群	34.8±4.8	LPZ 2mg/kg 群	30.3±4.8
本薬 1mg/kg 群	27.0±2.9	LPZ 4mg/kg 群	23.4±5.5
本薬 2mg/kg 群	7.9±2.3*	LPZ 8mg/kg 群	3.3±0.8*
本薬 4mg/kg 群	0.6±0.3*	LPZ 16mg/kg 群	4.3±3.0*

n=7~8、平均値±標準誤差

*: p<0.025 (v.s.溶媒群: 片側 Shirley-Williams 検定)

2) 酸分泌抑制作用

① ラットにおける基礎酸分泌 (4.2.1.1-4: 報告書番号 TAK-438/00071)

絶食下のラットに本薬 (0.5、1、2 及び 4mg/kg)、LPZ (1、2、4 及び 8mg/kg) 又は溶媒を単回経口投与した 1 時間後に幽門輪を結紮し、その 3 時間後に採取した胃内貯留液から総酸分泌量⁷が算出された (表 6)。本薬群及び LPZ 群のいずれにおいても 2mg/kg 以上で溶媒群と比較して統計学的に有意な基礎酸分泌の抑制効果が認められ、ID₅₀ 値 [95%CI] はそれぞれ 1.26 [0.98, 1.87] 及び 1.47 [0.92, 2.11] mg/kg であった。

＜表6 ラットにおける基礎酸分泌に対する抑制作用＞

本薬群	総酸分泌量 (μEq/3h)	LPZ 群	総酸分泌量 (μEq/3h)
溶媒群	258.3±34.1	溶媒群	320.8±91.0
本薬 0.5mg/kg 群	287.1±28.9	LPZ 1mg/kg 群	225.8±56.6
本薬 1mg/kg 群	176.1±35.6	LPZ 2mg/kg 群	99.1±21.4*
本薬 2mg/kg 群	44.6±24.8*	LPZ 4mg/kg 群	52.8±21.8*
本薬 4mg/kg 群	0.0*	LPZ 8mg/kg 群	8.9±3.8*

n=6~8、平均値±標準誤差

*: p<0.025 (v.s.溶媒群: 片側 Shirley-Williams 検定)

② ラットにおけるヒスタミン刺激酸分泌 (4.2.1.1-5: 報告書番号 TAK-438/00072)

絶食下のラットに本薬 (0.5、1、2 及び 4mg/kg)、LPZ (0.5、1、2 及び 4mg/kg) 又は溶媒を単回経口投与した 1 時間後に幽門輪を結紮し、ヒスタミン二塩酸塩 (以下、「ヒスタミン」) 30mg/kg が皮下投与された。ヒスタミン投与 3 時間後に採取した胃内貯留液から総酸分泌量⁷が算出された (表 7)。本薬群では 1mg/kg 以上で、LPZ 群では 2mg/kg 以上で溶媒群と比較して統計学的に有意な酸分泌抑制効果が認められ、ID₅₀ 値 [95%CI] はそれぞれ 0.86 [0.69, 1.05] 及び 1.14 [0.79, 1.78] mg/kg であった。

＜表7 ラットにおけるヒスタミン刺激酸分泌に対する抑制作用＞

本薬群	総酸分泌量 (μEq/3h)	LPZ 群	総酸分泌量 (μEq/3h)
溶媒群	325.6±45.9	溶媒群	280.0±45.6
本薬 0.5mg/kg 群	271.5±42.2	LPZ 0.5mg/kg 群	283.5±37.5
本薬 1mg/kg 群	129.2±25.7*	LPZ 1mg/kg 群	158.5±47.7
本薬 2mg/kg 群	8.6±8.3*	LPZ 2mg/kg 群	47.7±20.8*
本薬 4mg/kg 群	0.0*	LPZ 4mg/kg 群	16.5±3.9*

n=7~8、平均値±標準誤差

*: p<0.025 (v.s.溶媒群: 片側 Shirley-Williams 検定)

③ ラットにおける 2-デオキシ-D-グルコース刺激酸分泌 (4.2.1.1-6: 報告書番号 TAK-438/00073)

絶食下のラットに本薬 (0.5、1、2 及び 4mg/kg)、LPZ (0.5、1、2 及び 4mg/kg) 又は溶

⁷ 胃液量と酸度の積。なお、酸度は 0.1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液により中和 (pH7.0) されるまでの滴定量から算出された

媒を単回経口投与した 1 時間後に幽門輪を結紮し、2-デオキシ-D-グルコース (以下、「2-DG」) 200mg/kg が皮下投与された。2-DG 投与 3 時間後に採取した胃内貯留液から総酸分泌量⁷が算出された (表 8)。本薬群では 1mg/kg 以上で、LPZ 群では 2mg/kg 以上で溶媒群と比較して統計学的に有意な酸分泌抑制効果が認められ、ID₅₀ 値 [95%CI] はそれぞれ 0.83 [0.70, 0.98] 及び 1.57 [1.17, 2.12] mg/kg であった。

＜表 8 ラットにおける 2-DG 刺激酸分泌に対する抑制作用＞

本薬群	総酸分泌量 (μEq/3h)	LPZ 群	総酸分泌量 (μEq/3h)
溶媒群	256.8±26.3	溶媒群	235.9±37.9
本薬 0.5mg/kg 群	191.1±17.7	LPZ 0.5mg/kg 群	191.2±20.3
本薬 1mg/kg 群	107.9±21.2*	LPZ 1mg/kg 群	178.9±25.0
本薬 2mg/kg 群	27.2±8.5*	LPZ 2mg/kg 群	83.2±18.4*
本薬 4mg/kg 群	0.0*	LPZ 4mg/kg 群	43.5±10.4*

n=7-8、平均値±標準誤差

*: p≤0.025 (v.s. 溶媒群: 片側 Shirley-Williams 検定)

④ ラットにおけるヒスタミン刺激下胃灌流液 pH (4.2.1.1-7: 報告書番号 TAK-438-10863 ver1.0)

絶食下のラットに、ヒスタミンを 8mg/kg/h で静脈内持続投与し胃灌流液⁸の pH が 2 付近で安定した後に、本薬 (2mg/kg)、LPZ (2 及び 20mg/kg) 又は溶媒⁹を単回静脈内投与し、投与 5 時間後までの胃灌流液 pH が経時的に測定された (表 9)。本薬群では投与 1 時間後に pH が 5.8 まで上昇し、投与 5 時間後まで pH が維持された。一方、LPZ 2 及び 20mg/kg 群では投与 1 時間後に pH がそれぞれ 3.8 及び 5.2 まで上昇したが、その後徐々に低下し、投与 5 時間後の pH はそれぞれ 2.9 及び 3.2 であった。本薬は酸に安定であり LPZ よりも塩基性 (pKa) が高いことから、本薬は胃壁細胞の酸生成部位に高濃度かつ長時間存在すること¹⁰で、持続的な酸分泌抑制作用を示すと申請者は説明している。

＜表 9 ラットにおけるヒスタミン刺激下の胃灌流液 pH に対する上昇作用＞

	投与後における胃灌流液 pH				
	0h	0.5h	1h	3h	5h
溶媒群	2.1±0.0	2.1±0.1	2.1±0.1	2.3±0.0	2.5±0.0
本薬 2mg/kg 群	2.2±0.0	4.8±0.2	5.8±0.1	6.0±0.1	5.9±0.1
LPZ 2mg/kg 群	2.1±0.0	3.8±0.1	3.8±0.1	3.2±0.0	2.9±0.1
LPZ 20mg/kg 群	2.1±0.0	5.1±0.2	5.2±0.2	3.7±0.1	3.2±0.1

n=5、平均値±標準誤差

⑤ イヌにおけるヒスタミン刺激酸分泌 (4.2.1.1-8: 報告書番号 TAK-438/00074)

絶食下のハイデンハイン・ポーチを留置した胃瘻イヌに、本薬 (0.1、0.3 及び 1mg/kg)、LPZ (0.3、1 及び 3mg/kg) 又は溶媒を単回経口投与¹¹した 1、3、6、24 及び 48 時間後にヒスタミン 30μg/kg がそれぞれ皮下投与された。ヒスタミン投与後 90 分間胃液を採取し、総酸分泌量⁷が測定され、ベースライン¹²に対する酸分泌量の割合が評価された (表 10)。本薬群では 0.1mg/kg 以上で、LPZ 群では 0.3mg/kg 以上で溶媒群と比較して統計学的に有意な

⁸ 十二指腸と前胃から胃内にカニューレを挿入し食道を結紮後、胃内を生理食塩液 0.5mL/min で灌流

⁹ N,N-ジメチルアセトアミドとポリエチレングリコール 400 を容量比 1:1 で混合した液

¹⁰ J Pharmacol Exp Ther 337: 797- 804, 2011、Biochem Pharmacol 81: 1145-1151, 2011

¹¹ 4 群 4 期クロスオーバー法により投与された。休薬期間には本薬群及び LPZ 群でそれぞれ 2 及び 1 週間とされた

¹² 被験薬投与前日のヒスタミン刺激による酸分泌量

酸分泌抑制効果が認められ、本薬及びLPZの投与後0時間から25.5時間までの酸分泌量（ベースラインに対する割合）のAUCにおけるID₅₀値[95%CI]はそれぞれ0.21[0.17, 0.24] mg/kg及び3mg/kg超であった。

＜表 10 胃瘻イヌにおけるヒスタミン刺激酸分泌に対する抑制作用＞

		ベースラインに対する酸分泌量の割合 (%)					
		1~2.5h	3~4.5h	6~7.5h	24~25.5h	48~49.5h	AUC _{0-25.5h}
本薬群	溶媒群	101.6±2.3	99.8±3.9	97.6±1.5	96.4±1.9	101.3±3.4	2,295±28
	本薬 0.1mg/kg 群	80.4±2.6	60.5±2.2	58.7±3.8	73.5±2.7	77.3±3.6	1,579±54*
	本薬 0.3mg/kg 群	61.5±4.8	22.0±4.0	31.9±4.4	45.0±5.4	56.8±5.3	936±93*
	本薬 1mg/kg 群	0.0	0.0	0.0	26.2±4.2	47.5±1.2	293±39*
LPZ 群	溶媒群	96.2±5.7	92.9±3.9	95.6±4.8	92.9±3.8	100.3±4.3	2,219±86
	LPZ 0.3mg/kg 群	59.7±3.7	70.5±3.2	77.3±2.8	81.0±1.9	97.3±3.5	1,818±43*
	LPZ 1mg/kg 群	35.2±9.1	44.6±6.0	57.8±7.1	68.7±7.9	93.1±4.3	1,415±164*
	LPZ 3mg/kg 群	3.8±3.0	37.9±3.7	44.9±5.6	66.3±7.7	94.0±4.9	1,195±125*

n=5、平均値±標準誤差

*: p<0.05 (v.s.溶媒群：分散分析における対比テストを用いた閉手順による高用量からの逐次比較)

3) *in vitro* における作用機序の検討

① ウサギ単離胃底腺における酸生成抑制作用（4.2.1.1-9 及び 10：報告書番号 TAK-438/00067.001R 及び TAK-438-10130 ver1.0）

ウサギ単離胃底腺におけるフォルスコリン誘発酸生成¹³に対して、本薬及びLPZは抑制作用を示し、そのIC₅₀値[95%CI]はそれぞれ0.30[算出不能]又は0.76[0.27, 1.54] μmol/Lであった。

② ブタ胃粘膜 H⁺, K⁺-ATPase 活性阻害作用（4.2.1.1-11：報告書番号 TAK-438-11415 ver3.0）

ブタ胃粘膜ミクロソーム画分を用いて pH6.5 及び 7.5 における H⁺, K⁺-ATPase 活性に対する本薬及びLPZの阻害作用を検討した結果、いずれの pH においても本薬及びLPZは阻害作用を示した。また、本薬のIC₅₀値[95%CI]は pH6.5 及び 7.5 でそれぞれ19.3[16.5, 22.6] 及び28.0[23.4, 33.4] nmol/Lである一方、LPZのIC₅₀値[95%CI]は pH6.5 及び 7.5 でそれぞれ6.82[4.64, 10.1] 及び65.8[47.4, 85.5] μmol/Lであったことから、本薬のH⁺, K⁺-ATPase 活性阻害作用はLPZと比較してpHの影響を受けにくいことが示された。

③ ブタ胃粘膜 H⁺, K⁺-ATPase 活性阻害様式の検討（4.2.1.1-13 及び 14：報告書番号 TAK-438/00139 及び TAK-438/00140.001R）

本薬のH⁺, K⁺-ATPase 活性阻害作用の可逆性について検討するために、ブタ胃粘膜ミクロソーム画分と本薬（100nmol/L）又はLPZ（20μmol/L）の反応液を約45倍に希釈することによるH⁺, K⁺-ATPase 活性阻害作用への影響が評価された。本薬の活性阻害率について、希釈前は70.2±1.1%である一方、希釈後は12.3±1.0%であり希釈により減弱したことから、本薬はH⁺, K⁺-ATPase に対し可逆的に結合することが示唆された。他方、LPZの活性阻害率は、希釈前85.6±0.9%、希釈後94.8±3.0%であり希釈による減弱は認められなかった。

また、本薬のH⁺, K⁺-ATPase 活性阻害様式を検討するために、KCl（1.56～100mmol/L）存

¹³ [14C] 標識アミノピリンの取込みを指標に測定

在下で H^+ , K^+ -ATPase に対する本薬の活性阻害率を測定し、Lineweaver-Burk プロットによる解析を実施した結果、本薬の活性阻害率はカリウムイオン濃度依存的に抑制されたことから、本薬はカリウムイオンと競合的に阻害することが示唆された。

④ 代謝物の薬理作用 (4.2.1.1-10～12 : 報告書番号 TAK-438/10130 ver.1.0、TAK-438-11415 ver.3.0 及び TAK-438/00187)

ヒトの血中代謝物¹⁴である M-Ⅲ及び M-Ⅳ-Sul は、3 μ mol/L までウサギ単離胃底腺におけるフォルスコリン誘発酸生成に対して抑制作用を示さなかった。

ブタ胃粘膜ミクロソーム画分を用いて pH6.5 及び 7.5 における H^+ , K^+ -ATPase 活性に対する M-I、M-II、M-Ⅲ及び M-Ⅳ-Sul の阻害作用が検討された。M-I、M-II 及び M-Ⅲは、いずれの pH においても IC_{50} 値は 10 μ mol/L 超であった。一方、M-Ⅳ-Sul は濃度依存的な阻害作用を示し、 IC_{50} 値 [95%CI] は pH6.5 及び pH7.5 でそれぞれ 4.12 [3.49, 4.91] 及び 4.61 [3.77, 5.58] μ mol/L であった。M-I、M-II、M-Ⅲ及び M-Ⅳ-Sul の阻害活性はいずれも本薬未変化体の 1/150 以下であったことから、代謝物が臨床使用時の有効性に寄与する可能性は低いと申請者は説明している。

⑤ 抗 *H. pylori* 活性の検討 (4.2.1.1-15 : 報告書番号 TAK-438-11308)

本薬、LPZ、アモキシシリン (以下、「AMPC」)、クラリスロマイシン (以下、「CAM」) 及びメトロニダゾール (以下、「MNZ」) の抗 *H. pylori* 活性が寒天平板希釈法により測定された。本薬、LPZ、AMPC、CAM 及び MNZ の *H. pylori* (6 株) に対する最小発育阻止濃度 (MIC) はそれぞれ 128 μ g/mL 超、8～32、0.03～0.12、0.03～0.12 及び 1～128 μ g/mL であり、本薬は抗 *H. pylori* 活性を示さなかった。

⑥ 抗菌薬の抗 *H. pylori* 活性に及ぼす影響 (4.2.1.1-16 : 報告書番号 TAK-438-11307)

本薬 (0～100 μ mol/L) 併用時の AMPC、CAM 及び MNZ の抗 *H. pylori* 活性が寒天平板希釈法により測定されたが、本薬は AMPC、CAM 及び MNZ の抗 *H. pylori* 活性に影響を及ぼさなかった。

⑦ *H. pylori* のウレアーゼ活性に対する作用の検討 (4.2.1.1-17 : 報告書番号 TAK-438-11306)

H. pylori 由来ウレアーゼ酵素液を用いて本薬 (3～100 μ mol/L) 及び LPZ (1～30 μ mol/L) のウレアーゼ活性に対する抑制作用が検討された。本薬及び LPZ の IC_{50} 値 [95%CI] は、それぞれ 30 μ mol/L 超及び 13.6 [8.93, 20.7] μ mol/L であり、本薬はウレアーゼ活性に対する抑制作用を示さなかった。

(2) 副次的薬理試験

選択性の検討 (4.2.1.2-1 及び 4.2.1.1-11 : 報告書番号 TAK-438/00005 〈参考資料〉 及び

¹⁴ ヒトに本薬を経口投与したときの血中代謝物として、M-I、M-II、M-Ⅲ、M-Ⅳ-Sul 等が同定されている (「4. (ii) <提出された資料の概略> (1) 4) ①推定代謝経路」の項参照)

TAK-438-11415 Ver.3.0)

133 種類の機能タンパク (受容体、イオンチャネル、酵素、輸送体等) に対する本薬 10 μ mol/L による阻害作用が検討された。本薬は、ヒト由来ムスカリン M₁、M₂ 及び M₃ 受容体、ラット由来 L 型カルシウムチャネル、ラット由来ナトリウムチャネル、ラット由来セロトニン 5-HT₂ 受容体並びにモルモット由来シグマ受容体に対して 50%以上の阻害作用を示した。このうち 80%以上の阻害作用を示したヒト由来ムスカリン M₁ 及び M₃ 受容体、ラット由来 L 型カルシウムチャネル並びにセロトニン 5-HT₂ 受容体について IC₅₀ 値を検討した結果、それぞれ 1.49、0.80、2.27 及び 1.43 μ mol/L であった。

また、ブタ大脳皮質ミクロソーム画分における Na⁺, K⁺-ATPase 活性に対して、本薬 10 μ mol/L 及び LPZ 100 μ mol/L はそれぞれ 3.03 \pm 0.58 及び 25.4 \pm 1.21%の抑制作用を示した。

ヒトに最大臨床推奨用量である 40mg/日を投与したときの本薬未変化体の C_{max} は 75.2ng/mL (0.22 μ mol/L) であることから、これらの受容体について本薬が影響する可能性は低いと申請者は説明している。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (4.2.1.3-1 : 報告書番号 TAK-438/00080)

ラットに本薬 30、100 及び 600mg/kg 又は溶媒を単回経口投与し、一般症状及び行動への影響について機能観察総合評価法 (FOB 法) を用いて検討された。100mg/kg 以上の群では散瞳が認められた。また、600mg/kg 群では、投与 2 から 4 時間後に 6 例中 1 例が死亡し、生存例 (5 例) では、筋緊張消失、自発運動量低下、閉眼 (部分的)、跳び直り反応低下、糞量減少及び体温低下が認められた。

なお、ラットに本薬の無影響量である 30mg/kg を経口投与したときの本薬未変化体の C_{max} は 796.5ng/mL であり、これはヒトに最大臨床推奨用量である 40mg/日を投与したときの C_{max} (75.2ng/mL) の 10.6 倍である。

2) 心血管系に及ぼす影響

① hERG 電流に対する阻害作用 (4.2.1.3-2 : 報告書番号 TAK-438/00063)

hERG チャネルを安定発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬 0.5、5 及び 50 μ g/mL 又は溶媒¹⁵を添加したときの hERG 電流に及ぼす影響がホールセルパッチクランプ法により検討された。本薬は濃度依存的に hERG 電流を阻害し、IC₅₀ 値は 4.8 μ g/mL であった。

なお、ヒトに最大臨床推奨用量である 40mg/日を投与したときの血漿中非結合型濃度は 9.0 ~ 11.1ng/mL 程度¹⁶と推定される。

② 無麻酔イヌに対する作用 (4.2.1.3-3 : 報告書番号 TAK-438/00081)

¹⁵ 0.1%ジメチルスルホキシド液

¹⁶ 国内第 I 相試験 (CPH-002 試験) において、本薬 40mg を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与したときの投与 7 日目における血漿中本薬濃度の C_{max} は 75.2ng/mL、本薬のヒト血漿タンパク結合率は 85.2~88.0%であること (「4. (ii) <提出された資料の概略> (1) 2) *in vitro* における血漿タンパク結合率」の項参照) から、血漿中非結合型濃度は 9.0~11.1ng/mL 程度と推定される

無麻酔下のイヌに本薬 2、6 及び 20mg/kg 又は溶媒を単回経口投与し、心血管系パラメータ（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、心拍数及び心電図）に及ぼす影響が検討された。6mg/kg 群では投与 8 時間後に拡張期血圧の有意な上昇が、20mg/kg 群では投与 1 時間後に収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧の有意な上昇、投与 8 時間後に拡張期血圧及び平均血圧の有意な上昇がそれぞれ認められた。また、すべての群で投与 24 時間後に心拍数の増加傾向が認められ、QT 間隔の有意な短縮が認められたが、QTcF 間隔¹⁷⁾に有意な影響は認められなかった。

6mg/kg 群で認められた投与 8 時間後における拡張期血圧の上昇、並びにすべての群で認められた投与 24 時間後における心拍数の増加傾向及び QT 間隔短縮については、投与 8 時間及び 24 時間後における本薬及び M-I の血漿中濃度はそれぞれの C_{max} よりも低いこと、血漿中 M-II 濃度は投与 6 時間後と 24 時間後で同程度であったものの、投与 8 時間後及び 24 時間後の血圧や心電図パラメータに特異な傾向は認められなかったことから本薬や代謝物の薬物動態に関連しない偶発的な変化と考えられると申請者は説明している。また、20mg/kg 群で認められた収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧の上昇については、血漿中濃度が高い時点で認められていることから本薬に起因する可能性は否定できないものの、投与前値からの変化は明らかでない¹⁸⁾ため、本薬による作用ではないと考えられると申請者は説明している。

なお、イヌに本薬の無影響量である 20mg/kg を経口投与したときの本薬未変化体の C_{max} は 3,426ng/mL であり、これはヒトに最大臨床推奨用量である 40mg/日を投与したときの C_{max} (75.2ng/mL) の 45.6 倍である。

3) 呼吸系に及ぼす影響 (4.2.1.3-4 : 報告書番号 TAK-438/00082)

無麻酔下のラットに本薬 30、100 及び 600mg/kg 又は溶媒を単回経口投与し、呼吸系パラメータ（呼吸数、一回換気量、分時換気量及び enhanced pause (以下、「Penh」)）に及ぼす影響がホールボディプレチスモグラフィ法を用いて検討された。30mg/kg 群で投与 1 及び 8 時間後に呼吸数の有意な低下が認められた。600mg/kg 群で投与 4 及び 8 時間後に一回換気量及び分時換気量の低値が認められ、投与 2 時間後以降に 8 例中 4 例が死亡した。死亡例のうち 1 例で Penh の高値が認められたが、死因との関係は明らかでなかった。また、30mg/kg 群で認められた呼吸数の低下について、投与前値においても認められていたことから本薬に起因するものではないと申請者は説明している。

なお、ラットに本薬の無影響量である 100mg/kg を経口投与したときの本薬未変化体の C_{max} は 2,312ng/mL であり、これはヒトに最大臨床推奨用量である 40mg/日を投与したときの C_{max} (75.2ng/mL) の 30.7 倍である。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

¹⁷⁾ Fridericia の補正式により算出

¹⁸⁾ 収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧は、群平均値では投与前より 1~3mmHg 高値、個体別では 4 例中 2~3 例で投与前値より低値、4 例中 1~2 例で投与前値より高値であり、一貫性が認められていない

ラットの血小板凝集に対するアスピリンとの併用効果（4.2.1.4-1：報告書番号 TAK-438-10886 ver.1（参考資料））

ラットに本薬 4mg/kg 単独、アスピリン 100mg/kg 単独、本薬 4mg/kg 及びアスピリン 100mg/kg 併用又は溶媒を経口投与した後¹⁹に採血し、採取した血液から調製した多血小板血漿にコラーゲンを曝露した際の血小板凝集率及びトロンボキサン B₂（以下、「TXB₂」）産生が測定された。アスピリン単独投与群では血小板凝集及び TXB₂ 産生の抑制が認められた一方、本薬単独投与群では血小板凝集及び TXB₂ 産生への影響は認められなかった。また、本薬をアスピリンと併用してもアスピリンによる血小板凝集及び TXB₂ 産生抑制作用への影響は認められなかった。

<審査の概略>

（1）薬理作用について

機構は、提出された試験成績から、本薬は胃粘膜壁細胞の H⁺, K⁺-ATPase を可逆的かつカリウムイオン競合的に阻害し、酸分泌抑制作用を発揮すると考える。したがって、逆流性食道炎及び消化性潰瘍に対し薬理効果が期待できると考える。また、*in vivo* において、本薬はアスピリン及びインドメタシン誘発胃粘膜損傷を抑制したことから、低用量アスピリン及び非ステロイド性抗炎症薬投与による胃粘膜傷害に対する本薬の効果は期待できると考える。

H. pylori 除菌療法について、提出された試験において本薬自身は *H. pylori* に対する抗菌作用及び *H. pylori* のウレアーゼ活性に対する抑制作用を示さなかったことから、臨床試験で認められた *H. pylori* 除菌効果（「4.（iii）<提出された資料の概略>（7）ヘリコバクター・ピロリ除菌療法における第Ⅲ相試験」の項参照）は、本薬の直接的な薬理作用ではなく、本薬が胃内 pH を上昇させ、抗菌薬の活性を高めたためと考える。

（2）安全性薬理について

今般提出された安全性薬理試験成績において、本薬群では溶媒群と比較して、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する統計学的に有意な変化が認められた。しかしながら、当該変化は臨床使用時よりも高用量投与時に認められており十分な安全域が担保されていること、また、臨床試験成績において明らかな影響は認められていないこと（「4.（iii）<審査の概略>（2）安全性について」の項参照）から、機構は、本薬が臨床使用時に中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対して重大な薬理作用を示す可能性は低いと考える。

（ii）薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ラット及びイヌに本薬及び本薬の [¹⁴C] 標識体を投与したときの薬物動態（以下、「PK」）の検討、並びに動物由来の生体試料を用いた各 *in vitro* 試験による検討が行われた。本薬未変化体及び代謝物である M-I 及び M-II の血漿中濃度は高速液体クロマトグラフィータンデム質量分

¹⁹ 本薬とアスピリンはそれぞれ採血する 60 分前及び 30 分前に投与した

析法（以下、「LC/MS/MS 法」）を用いて測定され、定量下限は未変化体、M-I 及び M-II のいずれも 0.1ng/mL であった。また、本薬の [¹⁴C] 標識体使用時における放射能の測定には液体シンチレーションカウンタ及び液体クロマトグラフィーオンラインフローシンチレーションアナライザーが用いられた。

なお、特に言及しない限り、*in vivo* 試験においては雄性動物が用いられた。

(1) 吸収

1) 単回投与試験（4.2.2.2-1～6 及び 10：報告書番号 TAK-438/00105、TAK-438/00108、TAK-438/00086、TAK-438/00103、TAK-438/00106、TAK-438/00112 及び TAK-438-11277）

ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 2mg/kg を単回経口投与及び 0.75mg/kg を単回静脈内投与したとき、未変化体の絶対的バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）²⁰（3 例の平均値）は 10.3%であり、放射能の吸収率²¹（3 例の平均値）は 92.2%であった。また、イヌに本薬の [¹⁴C] 標識体 0.3mg/kg を単回経口投与及び 0.1mg/kg を単回静脈内投与したとき、未変化体の絶対的 BA²⁰（4 例の平均値）は 52.4%であり、放射能の吸収率²¹（3 例の平均値）は 86.3%であった。いずれの動物においても放射能の吸収率に比べて未変化体の絶対的 BA が低かったことから、本薬は初回通過効果を受けることが示唆されたと申請者は説明している。

ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 2、6 及び 18mg/kg を単回経口投与、並びに 0.75 及び 2.25mg/kg を単回静脈内投与したときの未変化体の PK パラメータは表 11 のとおりであった。また、イヌに本薬 0.1、0.3 及び 1mg/kg を単回経口投与したときの未変化体、M-I 及び M-II の PK パラメータは表 12 のとおりであった。いずれの動物においても経口投与時における未変化体の AUC_{0-24h} は投与量比を超えて上昇した。

＜表 11 ラット単回経口及び静脈内投与時における未変化体の PK パラメータ＞

投与経路	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
経口	2	17.4±4.3	27.2±5.0	0.3±0.0	1.3±0.1
	6	195.4±78.2	417.2±110.3	0.4±0.1	1.3±0.1
	18	952.7±183.7	2,628.7±499.8	0.5±0.0	1.8±0.2
静脈内	0.75	—	99.2±7.1	—	1.2±0.1
	2.25	—	384.2±44.9	—	1.3±0.0

n=3、平均値±標準偏差、—：算出せず

＜表 12 イヌ単回経口投与時における未変化体、M-I 及び M-II の PK パラメータ＞

投与量 (mg/kg)	化合物	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
0.1	未変化体	5.3±2.3	13.9±11.1	0.8±0.8	1.1±0.2
	M-I	40.5±13.7	137.9±40.7	1.0±0.7	2.5±0.7
	M-II	4.0±1.4	60.4±26.6	6.0±2.3	10.4±1.4
0.3	未変化体	29.9±19.3	80.4±65.7	0.6±0.3	1.3±0.3
	M-I	88.4±30.5	408.8±149.3	1.3±0.5	3.0±0.1
	M-II	10.3±5.1	167.4±84.6	7.0±2.0	11.3±1.5
1	未変化体	149.2±75.6	600.8±469.0	0.6±0.3	1.9±0.6
	M-I	169.4±63.6	1,352.2±598.4	1.5±0.6	3.5±0.6
	M-II	29.2±9.6	517.8±227.6	8.0±0.0	31.5±29.8

n=4、平均値±標準偏差

²⁰ (投与量で標準化した経口投与時の未変化体の AUC_{0-24h} / 投与量で標準化した静脈内投与時の未変化体の AUC_{0-24h}) × 100

²¹ (投与量で標準化した経口投与時の放射能の AUC / 投与量で標準化した静脈内投与時の放射能の AUC) × 100。なお、AUC は、ラットでは AUC_{0-96h}、イヌでは AUC_{0-168h}

2) 反復投与試験 (4.2.3.2-2、4、5 及び 7~9 : 報告書番号 : TAK-438/00085、TAK-438/00143、TAK-438/00212、TAK-438/00084、TAK-438-10742 及び TAK-438/00217)

毒性試験において、雌雄ラットに本薬を 4、13 及び 26 週間、並びに雌雄イヌに本薬を 4、13 及び 39 週間反復投与したときのトキシコキネティクスが検討された。ラット 26 週間及びイヌ 39 週間反復投与試験の成績を以下に記載する。

雌雄ラットに本薬 1、5、10 及び 30mg/kg を 26 週間連日反復経口投与したときの未変化体、M-I 及び M-II の PK パラメータは表 13 のとおりであった。未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は反復投与により上昇し、第 13 週にはほぼ定常状態に達した。また、未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は 1~10mg/kg 群では雄に比べて雌で高値を示したが、30mg 群では雌雄で同程度であった。

<表 13 ラット反復経口投与時における未変化体、M-I 及び M-II の PK パラメータ>

雌雄			雄				雌			
投与量 (mg/kg)			1	5	10	30	1	5	10	30
未変化体	C_{max} (ng/mL)	投与初日	0.7	16.0	89.3	769.5	1.6	93.2	265.1	1,017.8
		第 26 週	2.0	72.7	281.4	1,027.7	8.8	181.5	584.8	1,593.2
	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	投与初日	3	38	239	4,031	4	149	532	2,633
		第 26 週	5	210	1,054	8,536	20	424	1,615	6,364
M-I	C_{max} (ng/mL)	投与初日	61.4	511.9	1,391.1	2,531.4	44.5	210.2	354.3	605.3
		第 26 週	130.8	909.4	2,035.3	4,011.7	69.4	296.7	427.6	1,455.7
	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	投与初日	285	2,919	7,469	29,878	130	887	1,882	5,091
		第 26 週	415	4,921	12,425	46,144	214	1,379	2,671	9,161
M-II	C_{max} (ng/mL)	投与初日	3.0	14.2	42.7	100.0	5.0	15.8	25.8	54.2
		第 26 週	6.1	47.8	129.1	387.5	9.4	41.3	61.8	190
	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	投与初日	35	206	619	1,348	43	218	281	726
		第 26 週	93	667	1,794	5,135	135	594	884	2,484

平均値、n=3/測定時点

雌雄イヌに本薬 0.3、0.6 及び 2mg/kg を 39 週間連日反復経口投与したときの未変化体、M-I 及び M-II の PK パラメータは表 14 のとおりであった。未変化体の AUC_{0-24h} は反復投与により上昇し、第 26 週にはほぼ定常状態に達した。また、未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} に明らかな雌雄差は認められなかった。

<表 14 イヌ反復経口投与時における未変化体、M-I 及び M-II の PK パラメータ>

雌雄			雄			雌		
投与量 (mg/kg)			0.3	0.6	2	0.3	0.6	2
未変化体	C_{max} (ng/mL)	投与初日	40.3±11.7	92.3±34.6	496.6±80.2	29.9±10.9	83.4±16.7	492.9±282.8
		第 39 週	45.8±15.9	88.9±35.1	823.1±191.4	39.4±14.0	80.5±2.3	480.5±244.9
	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	投与初日	97±16	263±62	2,762±1,873	80±28	275±44	2,865±1,365
		第 39 週	191±37	415±117	4,481±1,754	134±46	346±63	4,026±2,310
M-I	C_{max} (ng/mL)	投与初日	46.3±0.9	72.7±1.3	163.3±25.9	73.0±4.1	103.0±29.7	146.4±15.7
		第 39 週	38.5±4.8	65.9±11.1	115.0±15.1	64.6±9.3	90.2±16.4	107.8±15.3
	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	投与初日	214±31	397±64	1,596±627	300±23	622±54	1,508±97
		第 39 週	256±46	517±86	1,230±295	328±76	769±155	1,161±147
M-II	C_{max} (ng/mL)	投与初日	17.6±9.3	39.7±22.0	70.2±38.5	11.0±5.2	27.6±13.6	59.0±17.0
		第 39 週	24.8±9.7	65.9±36.9	92.8±28.7	12.3±6.1	65.2±27.8	119.7±14.1
	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	投与初日	292±177	669±372	1,138±555	187±100	430±236	995±344
		第 39 週	402±151	1,096±629	1,630±521	205±113	1,036±491	2,021±273

平均値±標準偏差、n=3

3) 門脈吸収 (4.2.2.2-7 及び 8 : 報告書番号 TAK-438-11280 及び TAK-438-11281)

空腸ループ形成ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 2 及び 18mg/kg を単回経口投与したとき、投与 2 時間後までに門脈血に回収された放射能 (投与量に対する割合) は、それぞれ 41.4 及び 39.8%であった。門脈血中放射能の主成分はいずれの投与群においても未変化体 (89.1%以上) であったことから、本薬は小腸での吸収時に顕著な代謝を受けないと申請者は説明している。

4) リンパ吸収 (4.2.2.2-9 : 報告書番号 TAK-438-11257)

胸管ろう形成ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 2mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までにリンパ液に回収された放射能 (投与量に対する割合) は 0.6%であったことから、本薬の吸収におけるリンパ経由の寄与は低いと申請者は説明している。

(2) 分布

1) 臓器・組織分布 (4.2.2.3-1 : 報告書番号 TAK-438/00092)

ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 2mg/kg を単回経口投与し、投与 0.25、1、2、24、48 及び 168 時間後における各組織中の放射能濃度が検討された。放射能濃度はほとんどの組織において投与後 1 時間に最高値を示し、この時点における放射能濃度は肝臓で最も高く、次いで腎臓、腸壁、肺、胃壁及び血漿で高かった。各組織中の放射能濃度は投与 168 時間後までに経時的に低下し、放射能の残留は認められなかった。

2) 全身オートラジオグラフィー (4.2.2.3-2 : 報告書番号 TAK-438-11258)

ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 2mg/kg を単回経口投与し、投与後 0.25、1、2、24 及び 168 時間における各組織中の放射能がオートラジオグラムにより測定された。投与後、放射能は全身に分布し、肝臓、胃等で高い放射能が認められた。各組織における放射能は経時的に低下し、投与後 168 時間ではほぼすべての組織で消失した。

3) メラニン親和性 (4.2.2.3-1 : 報告書番号 TAK-438/00092)

有色及び白色ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 2mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの眼球中放射能濃度は白色ラットに比べて有色ラットで高かったことから、未変化体又は代謝物はメラニン親和性を有すると申請者は説明している。

4) 胃壁への分布 (4.2.2.3-3 及び 4 : 報告書番号 TAK-438/00110 及び TAK-438/00111)

ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 0.75mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 5 時間後における放射能の血漿中及び胃壁中濃度 (未変化体換算値、3 例の平均値) はそれぞれ 1ng eq/mL 及び 1,352ng eq/g であったことから、本薬は胃壁に移行すると申請者は説明している。

5) 組織中放射能の組成 (4.2.2.3-5 : 報告書番号 TAK-438/00109)

ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 2mg/kg を単回経口投与したとき、組織中放射能濃度の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ に対する未変化体濃度の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ の割合は、血漿、胃壁、肝臓、腎臓及び腸壁中でそれぞれ

0.9、64.4、4.3、5.8 及び 13.1%であったことから、未変化体は標的組織である胃壁に分布すると申請者は説明している。

6) 血漿タンパク結合

① *in vitro* における検討 (4.2.2.3-6 : 報告書番号 TAK-438/00087)

ラット及びイヌの血漿に本薬の [^{14}C] 標識体 100、1,000 及び 10,000ng/mL を添加したときの血漿タンパク結合率(各濃度の平均値)はそれぞれ 67.3～69.5%及び 71.7～83.3%であり、検討した濃度範囲で濃度依存性はほとんど認められなかった。

② *in vivo* における検討 (4.2.2.3-7 : 報告書番号 : TAK-438-11249)

ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 2mg/kg を単回経口投与したとき、投与 0.25～24 時間後における放射能の血漿タンパク結合率(各時点の平均値)は 82.8～95.1%であった。また、イヌに本薬の [^{14}C] 標識体 0.3mg/kg を単回経口投与したとき、投与 0.5～24 時間後における放射能の血漿タンパク結合率(各時点の平均値)は 88.5～94.0%であった。

7) 血球移行性 (4.2.2.3-10 : 報告書番号 TAK-438/00090)

ラット及びイヌの血漿に本薬の [^{14}C] 標識体 10、100 及び 1,000ng/mL を添加したとき、血球移行率(各濃度の平均値)はそれぞれ 60.3～62.9%及び 30.0～40.6%であり、検討した濃度範囲で濃度依存性はほとんど認められなかった。

8) 胎盤通過性 (4.2.2.3-8 及び 9 : 報告書番号 TAK-438-11240 及び TAK-438-11247)

妊娠 18 日目のラットに本薬の [^{14}C] 標識体 2mg/kg を単回経口投与し、投与 0.25、1、2、4、24 及び 48 時間後の胎盤通過性が検討された。放射能濃度は、母体血漿、胎盤、羊水及び胎児ホモジネートでは投与 1 時間後に、胎児血漿では投与 2 時間後に最高値を示し、その後、経時的に低下した。放射能濃度の最高値(未変化体換算値、3 例の平均値)は母体血漿、胎盤、羊水、胎児血漿及び胎児ホモジネートでそれぞれ 327、445、17、121 及び 145ng eq/mL であった。また、投与 0.25～48 時間後における母体血漿及び胎児血漿中放射能に占める未変化体の割合はそれぞれ 0.0～6.8%及び 0.0～4.5%であった。以上より、未変化体及び代謝物は胎盤を通過し胎児に移行すると申請者は説明している。

(3) 代謝

1) 血漿中代謝物 (4.2.2.3-5 及び 4.2.2.4-3～5 : 報告書番号 TAK-438/00109、TAK-438/00093、TAK-438-11243 及び TAK-438-11245)

ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 2mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ に対する各成分の血漿中濃度の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ の割合は、未変化体 0.9%、M-I 51.9%、M-I-G 11.8%、M-II 7.4%、M-II-G 4.5%及びその他 23.5%であり、主成分は M-I であった。

イヌに本薬の [^{14}C] 標識体 0.3mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ に対する各成分の血漿中濃度の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ の割合は、未変化体 1.9%、M-I 8.8%、M-I-G 14.0%、

M-II 5.2%、M-II-G 39.4%及びその他 30.7%であり、主成分は M-II-G であった。

2) 尿中、糞中及び胆汁中代謝物 (4.2.2.4-2 及び 4.2.2.4-6～9: 報告書番号 TAK-438-11259、TAK-438/00091、TAK-438/00113、TAK-438-11244 及び TAK-438-11246)

ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 2mg/kg を単回経口投与、胆管ろう形成ラットに同標識体 2mg/kg を十二指腸内投与、及びイヌに同標識体 0.3mg/kg を単回経口投与したとき、尿中、糞中及び胆汁中の放射能に占める各成分の割合は表 15 のとおりであった。ラット胆汁中では M-I-G が主成分であり、イヌ尿中では M-II-G が主成分であった。

<表 15 ラット及びイヌ単回経口及び十二指腸内投与時における尿中、糞中及び胆汁中放射能の組成>

化合物	放射能に占める各成分の割合 (%)				
	ラット ^{a)}			イヌ	
	尿	糞	胆汁 ^{c)}	尿 ^{a)}	糞 ^{b)}
未変化体	13.3	1.0	0.1	0.9	1.6
M-I	0.6	2.1	1.8	1.0	2.2
M-I-G	8.2	11.1 ^{d)}	34.2	1.4	1.9
M-II	4.4	0.5	0.3	1.7	1.6
M-II-G	8.9	0.8	2.5	72.4	0.3
その他	64.6	84.5	61.1	22.6	92.4

平均値、n=3

a) 投与 0～24 時間後に採取した試料を測定

b) 投与 0～48 時間後に採取した試料を測定

c) 十二指腸内投与 (胆管ろう形成ラット)、n=4

d) 未同定の放射能成分を含む

(4) 排泄

1) 尿中、糞中、呼気中及び胆汁中排泄 (4.2.2.5-1～3 及び 4.2.2.2-6: 報告書番号 TAK-438/00075、TAK-438/00076、TAK-438/00088 及び TAK-438/00112)

ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 2mg/kg を単回経口投与したとき、投与 96 時間後までに放射能 (投与量に対する割合、平均値±標準偏差、以下同様) は尿中及び糞中にそれぞれ 16.8±2.1% 及び 80.0±2.7%排泄された。また、投与 48 時間後までに呼気中に 0.6±0.0%排泄された。

胆管ろう形成ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 2mg/kg を単回十二指腸内投与したとき、投与 24 時間後までに放射能は胆汁中、尿中及び糞中 (消化管内容物を含む) にそれぞれ 88.0±2.3%、8.7±0.9%及び 2.1±0.4%排泄された。また、この放射性胆汁を別の胆管ろう形成ラットに十二指腸内投与 (10mL/kg) したとき、投与 24 時間後までに放射能は胆汁及び尿中にそれぞれ 50.2 及び 7.2%排泄された。

以上より、ラットでは未変化体及び代謝物は主に胆汁を介して糞中へ排泄され、また、胆汁中に排泄された未変化体及び代謝物の一部は再吸収を受けることが示唆されたと申請者は説明している。

イヌに本薬の [¹⁴C] 標識体 0.3mg/kg を単回経口投与したとき、投与 144 時間後までに放射能は尿中及び糞中にそれぞれ 64.3±3.4%及び 34.2±2.8%排泄されたことから、イヌでは未変化体及び代謝物は主に尿中に排泄されると申請者は説明している。

2) 乳汁中排泄 (4.2.2.5-4 及 5 : 報告書番号 TAK-438-11241 及び TAK-438-11248)

出産 14 日後で授乳中のラットに本薬の [^{14}C] 標識体 2mg/kg を単回経口投与し、投与後 0.25、1、4、8 及び 24 時間の乳汁中排泄が検討された。血漿中及び乳汁中の放射能濃度はそれぞれ投与 1 及び 4 時間後に最高値を示し、その後、経時的に低下した。放射能濃度の最高値（未変化体換算値）は血漿中及び乳汁中でそれぞれ 208 及び 131ng eq./mL であった。投与後 0.25～24 時間における血漿中及び乳汁中放射能に占める未変化体の割合はそれぞれ 0.0～7.7% 及び 0.0～22.7% であった。以上より、未変化体及び代謝物は乳汁中に排泄されると申請者は説明している。

(5) その他の薬物動態試験

1) 本薬、AMPC 及び CAM の薬物相互作用 (4.2.2.7-1、2 及び 4.2.2.7-4～6 : 報告書番号 TAK-438-11288、TAK-438-11297、TAK-438-11287、TAK-438-11298 及び TAK-438-11299)

ラットに本薬 3mg/kg を単回経口投与、並びに本薬 3mg/kg と AMPC 10mg/kg 及び CAM 5mg/kg を 3 剤併用で単回経口投与²²したとき、本薬単独投与時と 3 剤併用投与時で本薬の PK パラメータに顕著な差は認められなかった。

また、AMPC 10mg/kg 及び CAM 5mg/kg を 2 剤併用で単回経口投与、並びに本薬 3mg/kg と 3 剤併用で単回経口投与²²したとき、本薬非併用時と併用時で AMPC 及び CAM の PK パラメータに顕著な差は認められなかった。

2) AMPC 及び CAM の組織分布に及ぼす影響 (4.2.2.7-3 : 報告書番号 TAK-438-11300)

ラットに AMPC の [^{14}C] 標識体 10mg/kg 及び CAM 5mg/kg を 2 剤併用で単回経口投与、並びに本薬 3mg/kg と 3 剤併用で単回経口投与²³したとき、投与 0.5 時間後における組織中放射能濃度（AMPC 換算値、平均値±標準偏差）は、腺胃では 2 剤併用時及び 3 剤併用時でそれぞれ 6,280±636 及び 5,670±1715ng eq./g、前胃ではそれぞれ 7,362±780 及び 3,114±1,440ng eq./g であった。また、ラットに AMPC 10mg/kg 及び CAM の [^{14}C] 標識体 5mg/kg を 2 剤併用で単回経口投与、並びに本薬 3mg/kg と 3 剤併用で単回経口投与²³したとき、投与 0.5 時間後における組織中放射能濃度（CAM 換算値、平均値±標準偏差）は、腺胃では 2 剤併用時及び 3 剤併用時でそれぞれ 8,239±2,747 及び 14,768±2,469ng eq./g、前胃ではそれぞれ 11,238±750 及び 17,531±5,073ng eq./g であった。以上より、AMPC の標的部位への移行性に及ぼす本薬の影響は明確ではなかったが、CAM の標的部位への移行性については本薬により増加することが示唆されたと申請者は説明している。

<審査の概略>

組織分布について

有色及び白色ラットを用いた検討から、本薬未変化体又は代謝物はメラニン親和性を有することが示されている（「<提出された資料の概略> (2) (3) メラニン親和性」の項参照）。機

²² AMPC 及び CAM は本薬投与 1 時間後に投与された

²³ AMPC 又はその [^{14}C] 標識体、及び CAM 又はその [^{14}C] 標識体は本薬投与 1 時間後に投与された

構は、臨床使用時において、未変化体又は代謝物がメラニン含有組織に蓄積することによる安全性の懸念はないか申請者に説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

未変化体又は代謝物はメラニン親和性を有することから、臨床使用時にメラニン含有組織中の未変化体又は代謝物濃度が上昇する可能性は否定できない。しかしながら、イヌ反復投与毒性試験では、眼球、皮膚等のメラニン含有組織において異常所見は認められなかった。なお、イヌでは M-IV-Sul が血漿中に検出されず、反復投与毒性試験では M-IV-Sul の安全性は評価できなかったが、*in vivo* 光毒性試験の結果から、臨床使用時に M-IV-Sul の光毒性が発現する可能性は低いと判断されている（「(iii) <提出された資料の概略> (7) 2) ④へアレスマウスを用いる *in vivo* 光毒性試験」の項参照）。また、臨床試験（CCT-002 試験、CCT-003 試験、OCT-001 試験、CCT-101 試験、CCT-102 試験、CCT-401 試験、CCT-301 試験、CCT-302 試験、OCT-301 試験、OCT-302 試験等）においても、眼障害、並びに皮膚及び皮下組織障害について臨床問題となるような有害事象の発現は認められなかった。以上より、臨床使用時に、未変化体又は代謝物のメラニン含有組織への分布に起因する安全性の懸念が生じる可能性は低いと考える。

機構は、現時点では、未変化体又は代謝物のメラニン含有組織への蓄積に起因する安全性の懸念は認められていないと考え、申請者の回答を了承した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（代謝物の毒性試験等）が提出された。一部の試験については GLP 非適合であり、参考資料として提出されている。

なお、特に言及しない限り、本薬の溶媒として 0.5%メチルセルローズ液が用いられた。

(1) 単回投与毒性試験

1) ラット経口投与毒性試験 (4.2.3.1-2 : 報告書番号 TAK-438/00053)

雌雄ラットに本薬 200、600 及び 2,000mg/kg 又は溶媒を単回経口投与する試験が実施された。投与 4 時間後までに 600mg/kg 群（雌 1/5 例）及び 2,000mg/kg 群（雌雄各 5/5 例）で死亡が認められた。死亡例では、自発運動の低下、腹臥位、呼吸緩徐、体温低下、振戦、強直性痙攣、散瞳、流涎等が認められた。生存例では、200mg/kg 以上の群で散瞳及び流涎、600mg/kg 群で自発運動の低下、腹臥位、呼吸緩徐、体温低下、振戦、流涎、被毛汚染、糞量の減少及び体重増加抑制が認められ、いずれの所見も投与 6 日後までに回復が認められた。以上より、ラットにおける概略の致死量は雄で 600～2,000mg/kg、雌で 200～600mg/kg と判断された。

2) イヌ漸増経口投与毒性試験 (4.2.3.1-6 : 報告書番号 TAK-438/00066)

雌雄イヌに本薬 2、10 及び 60mg/kg 又は溶媒を、7 日間隔で漸増経口投与する試験が実施された。投与約 2 時間後に 60mg/kg 群（雌雄各 1/2 例）で死亡が認められた。死亡例では、投与 1 時間以内に嘔吐及び異常発声、投与 1 時間後から死亡するまでに間代性痙攣、頻呼吸、

チアノーゼ及び散瞳が認められた。生存例では、投与日に 10mg/kg 以上の群で嘔吐、60mg/kg 群で流涎及び一過性の体温低下、投与翌日以降に、60mg/kg 群で血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）及び乳酸脱水素酵素（以下、「LDH」）の高値が認められた。なお、これらの所見はいずれも投与 14 日後には回復が確認された。以上より、イヌにおける概略の致死量は雌雄共に 10～60mg/kg と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

マウス（13 週）、ラット（4 週間、13 週間、26 週間）及びイヌ（4 週間、13 週間、39 週間）の経口投与毒性試験が実施された。毒性学的標的はマウスでは胃及び肝臓、ラットでは胃、肝臓、甲状腺及び副腎、イヌでは胃であった。胃における主な所見は、薬理作用に起因する変化（重量増加、腺胃粘膜の肥厚、壁細胞の萎縮、壁細胞の空胞化、主細胞の好酸性化及び過形成、頸部粘液細胞過形成）又は本薬の刺激性に起因する変化（前胃境界縁の扁平上皮過形成、globule leukocyte²⁴浸潤、好酸球浸潤）と考えられ、所見の程度が軽度であること、細胞傷害性を示す変化は認められないこと及び回復性が認められていることから、これらは毒性学的意義の低い変化であると申請者は説明している。また、マウス及びラットで認められた肝臓重量の増加及び小葉中心性肝細胞肥大については、肝薬物代謝酵素誘導²⁵に起因する適応性変化と考えられることから、毒性学的意義の低い変化であると申請者は説明している。反復投与毒性試験（マウス：13 週間、ラット：26 週間、イヌ：39 週間）における無毒性量（マウス：20mg/kg/日、ラット：5mg/kg/日（雄）及び 10mg/kg/日（雌）、イヌ：0.6mg/kg/日）での本薬未変化体の血漿中曝露量（AUC_{0-24h}）は、最大臨床推奨用量での未変化体の血漿中曝露量（AUC_{0-tau}）²⁶の約 27.8 倍（マウス）、約 1.4 倍（雄性ラット）及び約 11 倍（雌性ラット）、並びに約 2.5 倍（イヌ）であった。

1) マウス 13 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.4.1-2：報告書番号 TAK-438/00144）

雌雄マウスに本薬 6、20、60 及び 200mg/kg/日又は溶媒を 13 週間経口投与する試験が実施された。20mg/kg 以上の群で胃における壁細胞の空胞化及び主細胞の好酸性化、60mg/kg 以上の群で血清中総タンパク、アルブミン、アルブミン/グロブリン比（以下、「A/G 比」）及び総コレステロールの低値、肝臓重量の高値、腺胃壁の肥厚、胃底腺の拡張、胃底腺細胞の過形成、並びに小葉中心性肝細胞肥大、200mg/kg 群では赤血球系パラメータへの影響（赤血球数の高値、平均赤血球容積の低値等）、血小板数、白血球数及び好中球比率の高値、リンパ球比率の低値、血清中 ALT 及び血清中アルカリフォスファターゼ（以下、「ALP」）の高値、血清中コレステロールの低値、血漿中ガストリン濃度の高値、胃における炎症性細胞浸潤、肝細胞の核内封入体、限局性肝細胞壊死及び出血、並びに脾臓重量及び腎臓重量の低値

²⁴ 粘膜型肥満細胞のマーカーである rat mast cell protease 2 抗体を用いた免疫染色に陽性を示す

²⁵ ラット 13 週間反復投与毒性試験（4.2.3.2-4）では 10mg/kg 以上の群で *p*-ニトロフェノールグルクロン酸抱合酵素、100mg/kg 以上の群でアミノビリジン *N*-脱メチル化酵素の誘導が、マウス 13 週間反復投与毒性試験（4.2.3.4.1-2）では 6mg/kg 群でアミノビリジン *N*-脱メチル化酵素、アニリン水酸化酵素及びエトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化酵素の誘導がそれぞれ認められている

²⁶ 国内第 I 相試験（CPH-002 試験）において、本薬 20mg を 1 日 1 回（逆流性食道炎の維持療法における用法・用量）、7 日間反復経口投与したときの投与 7 日目における本薬未変化体の AUC_{0-tau}（151.6ng・h/mL）

が認められた。以上より、無毒性量は雌雄共に 20mg/kg/日と判断された。

2) ラット 4 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 (4.2.3.2-2 及び 3 : 報告書番号 TAK-438/00085 及び TAK-438/00136)

雌雄ラットに本薬10、30及び100mg/kg/日又は溶媒を4週間経口投与する試験が実施された。また、100mg/kg群及び溶媒群では回復性試験群が設定され、4週間の休薬期間による回復性が検討された。10mg/kg以上の群で胃重量の高値、胃における壁細胞の空胞化、前胃境界縁の扁平上皮過形成、胃頸部粘液細胞過形成、胃におけるglobule leukocyte浸潤及び好酸球浸潤、30mg/kg以上の群で血清中ALT及びASTの高値、小葉中心性肝細胞肥大、胃における壁細胞の萎縮及び主細胞の好酸性化、幽門部における増殖帯の拡大、血漿中ガストリン濃度の高値、100mg/kg群では赤血球系パラメータへの影響（ヘモグロビン濃度、平均赤血球血色素等の低値）、フィブリノーゲンの低値、クレアチンキナーゼ（以下、「CK」）、ALP及びカルシウムの高値、血清中クレアチニンの低値、肝臓重量の高値、副腎重量の低値、小葉中間帯肝細胞空胞化、並びに甲状腺における濾胞上皮細胞肥大が認められた。回復群では100mg/kg群で赤血球系パラメータへの影響（平均赤血球血色素等の低値）及び胃重量の高値が継続して認められた。胃における病理組織学的所見には回復性が認められたこと、また、小葉中間帯肝細胞空胞化及び甲状腺における濾胞上皮細胞肥大は100mg/kg群の雄のみに認められたことから、無毒性量は雄で30mg/kg/日、雌で100mg/kg/日と判断された。

雌雄ラットに本薬1及び3mg/kg/日又は溶媒を4週間経口投与する試験が実施された。3mg/kg群では胃重量の高値、胃における壁細胞の空胞化及び胃頸部粘液細胞の過形成、前胃境界縁における扁平上皮の過形成、並びに胃におけるglobule leukocyte浸潤及び好酸球浸潤が認められた。以上より、無影響量は雌雄共に1mg/kg/日と判断された。

3) ラット 13 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-4 : 報告書番号 TAK-438/00143)

雌雄ラットに本薬1、10、100 及び 300mg/kg/日又は溶媒を 13 週間経口投与する試験が実施された。10mg/kg 以上の群で胃重量の高値、胃における壁細胞の萎縮及び空胞化、胃における主細胞の好酸性化、前胃境界縁の扁平上皮過形成、globule leukocyte 浸潤、並びに血漿中ガストリン濃度の高値、100mg/kg 以上の群で尿量の増加、血清中グルコースの低値、血清中トリグリセリド、血清中 ALP 及び総コレステロールの高値、肝臓重量の高値、胃における主細胞の過形成、幽門部における増殖帯の拡大及び炎症性細胞浸潤、小葉中心性肝細胞肥大、小葉中間帯性肝細胞空胞化、並びに副腎球状帯細胞の肥大、300mg/kg 群では摂餌量の低値（投与初期のみ）、体重増加抑制、摂水量の増加、尿浸透圧の低値、フィブリノーゲンの低値、血清中 ALT、尿素窒素、クレアチニン及びリン脂質の高値、血清中クロライドの低値、腺胃粘膜壁の肥厚、肝臓の腫大及び褐色化、胃における粘液腺化生、並びに甲状腺における濾胞上皮細胞肥大が認められた。以上より、無毒性量は雌雄共に 10mg/kg/日と判断された。

4) ラット 26 週間反復経口投与毒性試験及び 13 週間回復性試験 (4.2.3.2-5 : 報告書番号 TAK-438/00212)

雌雄ラットに本薬 1、5、10 及び 30mg/kg/日又は溶媒を 26 週間経口投与する試験が実施された。また、溶媒群及び 30mg/kg 群では回復性試験群が設定され、13 週間の休薬期間による回復性が検討された。5mg/kg 以上の群で胃重量の高値、胃における主細胞の好酸性化及び globule leukocyte 浸潤、並びに前胃境界縁の扁平上皮過形成、10mg/kg 以上の群では胃における壁細胞の萎縮及び空胞化、腺胃粘膜の壁肥厚及び線維化（雄のみ）、小葉中心性肝細胞肥大、並びに血漿中ガストリン濃度の高値、30mg/kg 群で摂水量の増加、尿量増加、尿浸透圧の低値、血清中 CK の高値、肝臓重量、前立腺重量及び精嚢重量の高値、腺胃の赤色斑、胃における炎症性細胞浸潤及び血管拡張、肝細胞の空胞化、並びに副腎球状帯細胞の肥大が認められた。回復群では胃重量の高値、胃における主細胞の好酸性化、前胃境界縁の扁平上皮過形成、腺胃粘膜の線維化が継続して認められた。以上より、無毒性量は雄で 5mg/kg/日、雌で 10mg/kg/日と判断された。

5) イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-7 : 報告書番号 TAK-438/00084)

雌雄イヌに本薬 0.6、2、6 及び 20mg/kg/日又は溶媒を 4 週間経口投与する試験が実施された。2mg/kg 以上の群で胃における壁細胞の萎縮、空胞化及び単細胞壊死、並びに胃底腺粘膜における炎症性細胞浸潤、6mg/kg 以上の群で流涎²⁷、嘔吐、血清中クロライドの低値、血清中 ALP の高値及び肝臓重量の高値、20mg/kg 群で軟便が認められた。以上より、無毒性量は雌雄共に 0.6mg/kg と判断された。

6) イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 (4.2.3.2-8 : 報告書番号 TAK-438-10742)

雌雄イヌに本薬 1、1.3、1.6 及び 2mg/kg/日又は溶媒を 13 週間経口投与する試験²⁸が実施された。また、溶媒群及び 2mg/kg 群では回復性試験群が設定され、4 週間の休薬期間による回復性が検討された。1mg/kg 以上の群で血清中 ATL の高値、胃における胃底腺細胞の単細胞壊死、胃底腺粘膜における炎症性細胞浸潤及び過形成、並びに胃筋層の変性、1.6mg/kg 以上の群で嘔吐が認められた。回復群では胃筋層の変性が継続して認められた。以上より、無毒性量は雌雄共に 1mg/kg/日未満と判断された。なお、胃筋層の変性については、本薬の胃酸分泌抑制作用に伴う血中ガストリン濃度の上昇を介し、胃粘膜腸クロム親和性細胞におけるヒスタミン合成及び分泌が促進されること²⁹に起因する可能性があるとして申請者は説明している。

7) イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-9 : 報告書番号 TAK-438/00217)

雌雄イヌに本薬 0.3、0.6 及び 2mg/kg/日又は溶媒を 39 週間経口投与する試験が実施された。0.3mg/kg 以上の群で胃における壁細胞の空胞化、2mg/kg 群で血清中 ALT の高値、血漿中ガストリン濃度の高値、胃壁肥厚、胃底腺細胞の単細胞壊死、胃底腺粘膜における炎症細胞浸

²⁷ 流涎の多くは投与直前又は直後に認められ、流涎の発現時期と本薬未変化体の t_{max} との明らかな関連性は認められなかったことから、口腔粘膜に対する局所的な作用に起因する変化であると申請者は説明している。なお、本試験では投与 1 時間後に観察された流涎のみが毒性と判断された

²⁸ 剖検及び病理組織学的検査は胃のみを対象に実施された

²⁹ Endocrinology 137: 4435-4442, 1996

潤及び過形成、並びに胃筋層変性が認められた。以上より、無毒性量は雌雄共に 0.6mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1-1～2 及び 4.2.3.3.2-1 : 報告書番号 TAK-438/00052、TAK-438/00051 及び TAK-438/00083)

細菌を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺 (CHL) 細胞を用いる染色体異常試験及びラット小核試験が実施され、いずれも陰性であった。以上より、本薬は遺伝毒性を有しないと判断された。

(4) がん原性試験

マウス及びラット 2 年間経口投与がん原性試験が実施され、マウス及びラットで胃における神経内分泌細胞腫瘍 (雄性マウス : 6mg/kg 以上の群、雌性マウス : 60mg/kg 以上の群、雌雄ラット : 5mg/kg 以上の群) 及び肝細胞腫瘍 (雄性マウス : 20mg/kg 以上の群、雌性マウス : 60mg/kg 以上の群、雌雄ラット : 50mg/kg 以上の群) が認められた。当該試験成績について、申請者は以下のように説明している。本薬は遺伝毒性を示さないことから、いずれの腫瘍も非遺伝学的機序に基づく腫瘍である。胃における神経内分泌腫瘍については、既存のプロトンポンプ阻害薬 (以下、「PPI」) のがん原性試験でも認められており、本薬の薬理作用に伴う高ガストリン血症に起因する変化であると考えられるため、ヒトへの外挿性は低いと考えられる。また、肝臓腫瘍については、本薬投与時にラット及びマウスでは肝薬物代謝酵素が誘導され²⁵、フェノバルビタール投与時に誘導される肝薬物代謝酵素³⁰との類似性が認められることから、ヒトへの外挿性は低い³¹と考えられる。

神経内分泌腫瘍及び肝臓腫瘍を除き、がん原性試験の最高用量 (マウス : 200mg/kg/日、ラット : 150mg/kg/日) まで腫瘍性病変は認められず、当該用量における本薬未変化体の血漿中曝露量 (AUC_{0-24h}) は、最大臨床推奨用量における未変化体の血漿中曝露量 (AUC_{0-tau})²⁶ の約 300 倍 (マウス) 及び約 209 倍 (ラット) であった。

1) マウス 2 年間経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.1-3 : 報告書番号 TAK-438-10883)

雌雄 B6C3F1 マウスに本薬 6、20、60 及び 200mg/kg/日又は溶媒を 2 年間経口投与する試験³²が実施された。200mg/kg 群で生存率の低下、摂餌量の増加、体重増加抑制 (雄のみ) 及び皮膚蒼白が認められた。腫瘍性病変として、6mg/kg 以上の群で胃の悪性神経内分泌腫瘍³³、20mg/kg 以上の群で胃の良性神経内分泌腫瘍³⁴及び肝細胞腺腫³⁵、60mg/kg 以上の群で肝細胞腺癌³⁶、200mg/kg 群で胃における腺腫³⁷が認められた。非腫瘍性病変³⁸として、6mg/kg 以上の

³⁰ フェノバルビタールをマウス及びラットに投与した場合、CYP2B、2C 及び 3A、並びに UDP-グルクロン酸転移酵素等の肝薬物代謝酵素が誘導されることが報告されている (Toxicol Sci 116: 452-466, 2010, Drug Metab Dispos 38: 1177-1182, 2010, Biochem.J 281: 577-592, 1992)

³¹ Pharmacol Ther 71: 153-191, 1996

³² 200mg/kg 群の雄では尿路及び胃病変に起因する死亡の増加により、投与第 88 週目に投与を中止し、投与第 90 週に剖検が実施された

³³ 溶媒群、本薬 6、20、60 及び 200mg/kg 群の順 (以下同様)、雄 : 0/55、2/55、7/55、4/55 及び 1/55 例、雌 : 0/55、0/55、0/55、1/55 及び 7/55 例

³⁴ 雄 : 0/55、0/55、3/55、27/55 及び 35/55 例、雌 : 0/55、0/55、0/55、4/55 及び 33/55 例

³⁵ 雄 : 20/55、29/55、31/55、36/55 及び 33/55 例、雌 : 16/55、15/55、18/55、40/55 及び 38/55 例

³⁶ 雄 : 6/55、8/55、15/55、20/55 及び 13/55 例、雌 : 4/55、3/55、4/55、7/55 及び 42/55 例

群で過形成性胃症、限局性胃神経内分泌細胞過形成、前胃の角化亢進、限局性粘液腺過形成³⁹、小葉中心性肝細胞肥大、好酸性変異肝細胞巣、小葉中間帯性肝細胞空胞化及び肝細胞壊死／変性、20mg/kg 以上の群で胃における扁平上皮化性、限局性胃小窩上皮過形成、びまん性胃神経内分泌細胞過形成及び限局性肝細胞壊死、60mg/kg 以上の群で限局性胃底腺粘膜過形成、びまん性肝細胞空胞化、膀胱の拡張及びびまん性移行上皮過形成、並びに甲状腺濾胞上皮細胞の肥大、200mg/kg 群で腺胃粘膜のびらん／潰瘍及び線維化、副腎びまん性皮質細胞肥大、骨萎縮、造血・リンパ系組織への影響（胸骨及び大腿骨における骨髓の萎縮及び顆粒球系造血亢進、脾臓における髓外造血及び萎縮等）、小葉中心性肝細胞空胞化／壊死、多核肝細胞、肝臓における髓外造血、腎臓における乳頭集合管上皮細胞核大型化、雌性生殖器（卵巣、子宮及び膣）の萎縮、並びに乳腺における導管拡張が認められた。腫瘍性病変について、200mg/kg 群で認められた胃における腺腫は本薬投与との関連性が否定できないものの、当該腺腫に対する無影響量（60mg/kg/日）での本薬未変化体の血漿中曝露量（AUC_{0-24h}）は最大臨床推奨用量での未変化体の血漿中曝露量（AUC_{0-1au}）²⁶ の約 58 倍（雄）及び約 63 倍（雌）であることから、ヒトにおける安全性上の懸念はないと申請者は説明している。

2) ラット 2 年間経口投与がん原性試験（4.2.3.4.1-4：報告書番号 TAK-438-10882）

雌雄ラットに本薬 5、15、50 及び 150mg/kg/日又は溶媒を 2 年間経口投与する試験が実施された。150mg/kg 群では体重増加抑制及び生存率の低値傾向（雌のみ）が認められた。腫瘍性病変として、5mg/kg 以上の群で胃の良性神経内分泌細胞腫瘍⁴⁰及び悪性神経内分泌腫瘍⁴¹、50mg/kg 以上の群で肝細胞腺腫⁴²及び肝細胞癌⁴³が認められた。非腫瘍性病変³⁸として、5mg/kg 以上の群で腺胃粘膜の萎縮、腺胃粘膜の線維化、び慢性／限局性胃神経内分泌細胞過形成、過形成胃症、小葉中心性肝細胞肥大、並びに好酸性変異肝細胞巣、15mg/kg 以上の群で限局性胃小窩上皮過形成、小葉中心性中間帯肝細胞空胞化及び甲状腺におけるび慢性 C 細胞過形成、50mg/kg 以上の群で前胃境界縁の扁平上皮過形成、胃における幽門腺の腸上皮化生、肝海綿状変性及び尿細管上皮細胞の色素沈着、150mg/kg 群で多核肝細胞、腎臓における髓質外帯層の尿細管拡張、肺における泡沫細胞浸潤、肺胞脂質蛋白症及び甲状腺におけるび慢性濾胞細胞上皮細胞肥大が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。ラ

³⁷ 雄：0/55、0/55、0/55、0/55 及び 2/55 例、雌：0/55、0/55、0/55、0/55 及び 1/55 例

³⁸ 溶媒群と比較して発現頻度が上昇、又は程度が増強した所見を含む

³⁹ 200mg/kg 群を除く

⁴⁰ 溶媒群、本薬 5、15、50 及び 150mg/kg 群の順（以下同様）、雄：1/60、7/60、7/60、8/60 及び 21/60 例、雌：0/60、18/60、31/60、33/60 及び 37/60 例

⁴¹ 雄：0/60、1/60、0/60、0/60 及び 3/60 例、雌：0/60、7/60、22/60、18/60 及び 11/60 例

⁴² 雄：3/60、3/60、7/60、15/60 及び 31/60 例、雌 2/60、2/60、5/60、14/60 及び 20/60 例

⁴³ 雄：0/60、0/60、0/60、1/60 及び 7/60 例、雌 0/60、0/60、0/60、0/60 及び 1/60 例。なお、溶媒群との統計学的有意差は認められないが、肝細胞・胆管細胞腺腫（50mg/kg 群：雄 1/60 例）及び肝細胞・胆管細胞腺癌（150mg/kg 群：雄 3/60 例）が認められた。これらは肝細胞腫瘍に関連して発生した可能性があると申請者は説明している

ットについて、雌雄親動物及び母動物では 100mg/kg 以上の群で体重増加抑制を伴う一般状態への影響（自発運動の低下等）、胚・胎児では 300mg/kg 群で外表異常（肛門狭窄及び尾の異常）及び内臓異常（膜性部心室中隔欠損及び鎖骨下動脈起始異常）、出生児（F₁）では 100mg/kg 群で体重の低値（離乳前及び離乳後）、生後 4 日児又は離乳児（生後 22 から 23 日）における肝臓への影響（白色巣又は黒色化、小型化等）が認められた。ウサギについて、母動物では 10mg/kg 以上の群で摂餌量の減少に伴う体重増加抑制が認められ、胚胎児では異常は認められなかった。胚・胎児発生に対する無毒性量（ラット：100mg/kg/日、ウサギ：30mg/kg/日）での本薬未変化体の血漿中曝露量（AUC_{0-24h}）は、最大臨床推奨用量での未変化体の血漿中曝露量（AUC_{0-1au}）⁴⁴の約 28 倍（ラット）及び約 6.7 倍（ウサギ）であった。

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1-2：報告書番号 TAK-438/00172）

雌雄ラットに本薬 30、100 及び 300mg/kg/日又は溶媒を雄には交配 2 週間前から交配期間後剖検まで（約 8 週間）、雌には交配 2 週間前から妊娠 6 日まで経口投与する試験が実施された。300mg/kg 群で死亡（雄 4/20 例）が認められた。100mg/kg 以上の群で散瞳、300mg/kg 群で体重増加抑制、摂餌量の減少、振戦、会陰部の被毛の汚れ、自発運動の減少、赤色鼻漏、腹臥位、紅涙及び胃の赤色巣が認められた。生殖機能及び初期胚発生への影響は認められなかった。以上より、無毒性量は雌雄親動物の一般状態に対して 30mg/kg/日、生殖能及び初期胚発生に対して 300mg/kg/日以上と判断された。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-2：報告書番号 TAK-438/00135）

妊娠ラットに本薬 30、100 及び 300mg/kg/日又は溶媒を妊娠 6 日から 17 日に経口投与する試験が実施された。母動物について、300mg/kg 群で死亡（1/20 例）が認められた。100mg/kg 以上の群で体重増加抑制／体重減少及び摂餌量の減少、300mg/kg 群で散瞳、振戦、腹臥位、糞量の減少及び胎盤重量の低値が認められた。胚・胎児について、300mg/kg 群で体重の低値、外表異常（肛門狭窄及び尾の異常）及び内臓異常（膜性部心室中隔欠損及び鎖骨下動脈起始異常）が認められた。以上より、無毒性量は母動物に対して 30mg/kg/日、胚・胎児に対して 100mg/kg/日と判断された。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-4：報告書番号 TAK-438/00137）

妊娠ウサギに本薬 3、10 及び 30mg/kg/日又は溶媒を妊娠 6 日から 18 日まで経口投与する試験が実施された。母動物について、30mg/kg 群で流産（2/20 例）が認められた。10mg/kg 以上の群で摂餌量の減少、体重増加抑制及び糞量の減少、30mg/kg 群で膣からの出血⁴⁵及び子宮内出血⁴⁶が認められた。胚・胎児への影響は認められなかった。以上より、無毒性量は母動物に対して 3mg/kg/日、胚・胎児に対して 30mg/kg/日以上と判断された。

⁴⁴ 国内第 I 相試験（CPH-002 試験）において、本薬 40mg を 1 日 1 回（*H. pylori* 除菌の補助における用法・用量は本薬 1 回 20mg を 1 日 2 回）、7 日間反復経口投与したときの投与 7 日目における本薬未変化体の AUC_{0-1au}（458.5ng・h/mL）

⁴⁵ 膣からの出血が認められた動物のうち、1 例で流産が認められた

⁴⁶ 子宮内出血が認められた動物では全児死亡が認められた

4) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3-3 : 報告書番号 TAK-438-11215)

妊娠ラットに本薬 1、3、10 及び 100mg/kg/日又は溶媒を妊娠 6 日から哺育 21 日まで経口投与する試験が実施された。母動物について、100mg/kg 群で哺育期間中における摂餌量の減少及び体重増加抑制が認められた。出生児 (F₁) について、100mg/kg 群で体重の低値 (離乳前及び離乳後)、生後 4 日児又は離乳児 (生後 22 から 23 日) における肝臓への影響 (白色巣又は黒色化、小型化等) が認められた。なお、哺育児における肝臓への影響は当該試験に先立って実施された用量設定試験 (4.2.3.5.3-1) 及び補遺試験 (4.2.3.5.3-2) においても認められた。以上より、無毒性量は母動物に対して 10mg/kg/日、出生児に対して 10mg/kg/日と判断された。

(6) 局所刺激性試験

ウサギ静脈刺激性試験及び静脈周囲刺激性試験 (4.2.3.6-2 及び 3 : 報告書番号 TAK-438-11232 及び TAK-438-11233)

雄性ウサギを用いて、本薬 1mg/mL 溶液⁴⁷を耳介静脈内に 7 日間反復投与又は耳介静脈周囲に単回皮下投与する試験が実施された。静脈内投与では、耳介及び耳介静脈の外観観察、剖検、並びに病理組織学的検査で異常は認められなかった。皮下投与では、投与 2 日後まで皮下出血の程度増強が認められたが、回復性が認められた。以上より、本薬 1mg/mL 溶液は静脈周囲組織に対して軽度な局所刺激性を有すると判断された。

(7) その他の毒性試験

1) ラット出生児肝臓変化の感受性検討 (4.2.3.7.3-1 : 報告書番号 TAK-438-10873 (参考資料))

出生児に認められた肝臓の変色巣について本薬の感受期を確認する目的で、妊娠 SD ラットに本薬 100mg/kg/日又は溶媒⁴⁸を妊娠 6 日から哺育 13 日まで、妊娠 6 日から妊娠 21 日まで、又は哺育 0 日から 13 日まで経口投与する試験が実施された。妊娠 6 日～哺育 13 日群、妊娠 6～21 日群及び哺育 0～13 日群のいずれにおいても生後 4 日児及び 14 日児における胃重量の高値又は高値傾向⁴⁹、生後 4 日児におけるびまん性肝細胞空胞化の発現頻度増加が認められ、妊娠 6 日～哺育 13 日群及び哺育 0～13 日群では出生児体重の低値、哺育児における肝臓の白色巣、黒色及び尾状葉矮小化、びまん性肝細胞空胞化及び肝梗塞⁵⁰が認められた。びまん性肝細胞空胞化及び肝梗塞は、尾状葉に限局して認められたことから、胃内乳汁量の増加に伴う胃の膨満により、肝尾状葉乳頭起始部の血管を圧迫したことによる虚血性変化であると申請者は説明している。

2) 代謝物 (M-IV-Sul) に関する毒性試験

⁴⁷ 本薬は、クエン酸水和物 (1.31mg/mL)、クエン酸ナトリウム水和物 (1.10mg/mL) 及び塩化ナトリウム (9.00mg/mL) を含む水溶液に溶解された

⁴⁸ 溶媒群では妊娠 6 日から哺育 13 日まで 0.5w/v%メチルセルロース溶液が投与された

⁴⁹ 妊娠 6 日から妊娠 21 日まで投与した群の生後 14 日児を除く

⁵⁰ 妊娠 6 日から哺育 13 日まで投与した群では、生後 4 日児 (1/31 例) にも肝梗塞が認められた

ヒト主要代謝物 (M-I、M-II、M-III及び M-IV-sul) のうち、M-IV-sul については本薬の毒性試験において十分な曝露量が得られていないと判断されたことから、M-IV-sul の反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、胚・胎児毒性試験及び光毒性試験が実施された。なお、M-I、M-II 及び M-III の遺伝毒性試験は実施されていないが、本薬の *in vitro* 遺伝毒性試験における反応液中の代謝物濃度、本薬の小核試験で陰性が確認されている最高用量 (250mg/kg/日) における推定代謝物濃度及び本薬のがん原性試験における各代謝物の血漿中曝露量 (AUC_{0-24h}) は最大臨床推奨用量における各代謝物の血漿中曝露量 (AUC_{0-12h}) ⁵¹ と同等以上であることから、本薬の臨床使用時に代謝物の遺伝毒性が懸念となる可能性は低いと申請者は説明している。

① ラット反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.7.5-3 及び 4 : 報告書番号 TAK-438-00213 及び TAK-438-10049)

雌雄ラットに M-IV-Sul 6 及び 20mg/kg/日又は溶媒⁵²を 2 週間及び 13 週間皮下投与する試験が実施された。M-IV-Sul 投与による影響は認められず、無毒性量は雌雄共に 20mg/kg/日と判断された。

② 遺伝毒性試験 (4.2.3.7.5-9～11 : 報告書番号 TAK-438/00203、TAK-438/00211 及び TAK-438/00202)

M-IV-Sul の細菌を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺 (CHL) 細胞を用いる染色体異常試験及びラット小核試験が実施され、いずれも陰性であった。以上より、M-IV-Sul は遺伝毒性を有しないと判断された。

③ ラット皮下投与による胚・胎児毒性試験 (4.2.3.7.5-15 : 報告書番号 TAK-438-10069)

ラットに M-IV-Sul 6、20 及び 60mg/kg/日又は溶媒を妊娠 6 日から 17 日まで皮下投与する試験が実施された。母動物及び胚・胎児への影響は認められず、無毒性量は母動物及び胚・胎児発生に対していずれも 60mg/kg/日と判断された。

④ ヘアレスマウスを用いる *in vivo* 光毒性試験 (4.2.3.7.5-18 : 報告書番号 TAK-438-10089)

SKH-1 ヘアレスマウスに M-IV-Sul 40、200 及び 1,000mg/kg 又は溶媒を単回皮下投与し、18 分後から最小紅斑誘発量の 1/2 の疑似太陽光を照射 (4 時間) ⁵³する試験が実施された。1,000mg/kg 群では光照射／疑似照射いずれの群でも死亡又は切迫屠殺例 (各 2/10 例)、投与部位における変色、痂皮形成／潰瘍、及び体温低下が認められた。光照射した 1,000mg/kg 群では皮膚反応 (紅斑及び浮腫) が認められたことから光毒性が示唆されたものの、致死量相当の投与量で認められており、臨床使用時に M-IV-Sul の光毒性が発現する可能性は低いと申請者は説明している。

⁵¹ 国内第 I 相試験 (CPH-002 試験) において、本薬 20mg を 1 日 1 回 (逆流性食道炎の維持療法における用法・用量)、7 日間反復経口投与したときの投与 7 日目における各代謝物の AUC_{0-12h} (M-I : 478.5ng・h/mL、M-II : 88.4ng・h/mL、M-III : 161.9ng・h/mL)

⁵² 水酸化ナトリウム含有生理食塩液

⁵³ 1,000mg/kg 群では疑似照射群も設定された

3) 不純物の毒性試験

不純物の毒性試験は実施されていない。しかしながら、「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改訂について」(平成 14 年 12 月 16 日付 医薬審発第 1216001 号、ICH Q3A ガイドライン) 及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改訂について」(平成 15 年 6 月 24 日付 医薬審発第 0624001 号、ICHQ3B ガイドライン) で規定されている、安全性確認が必要とされる閾値を超えて規格が設定されている 5 つの類縁物質については、毒性試験で使用された被験物質のロットにおける類縁物質含量及び各毒性試験における無毒性量を基に安全性評価が行われ、本薬の臨床使用に際して安全性上の懸念はないと判断された。

4) ヘアレスマウスを用いる *in vivo* 光毒性試験 (4.2.3.7.7-1 : 報告書番号 TAK-438/00197)

SKH-1 ヘアレスマウスに本薬 20、60 及び 200mg/kg 又は溶媒を単回経口投与し、30 分後から最小紅斑誘発量の 1/2 の疑似太陽光を照射 (4 時間) する試験が実施された。本薬群で光毒性を示唆する所見は認められず、本薬は光毒性皮膚反応を惹起しないと判断された。

<審査の概略>

(1) 胃における神経内分泌腫瘍について

機構は、本薬のマウス及びラットがん原性試験で認められた胃における神経内分泌腫瘍について、発生機序及び既存の PPI における発生状況等を踏まえ、ヒトにおける安全性上の懸念がないか申請者に説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬のマウスがん原性試験では神経内分泌細胞過形成及び腫瘍が 6mg/kg 以上の雄及び 60mg/kg 以上の雌で認められ、血漿中ガストリン濃度の高値は 6mg/kg 以上の群で認められた。また、本薬のラットがん原性試験では胃における神経内分泌細胞過形成及び腫瘍が雌雄ともに 5mg/kg 以上の群で認められ、血漿中ガストリン濃度の高値は 5mg/kg 以上の群で認められた。

神経内分泌腫瘍の発生は既存の PPI (オメプラゾール、LPZ、ラベプラゾールナトリウム) のマウス及びラットがん原性試験においても認められているが、ラットにおける神経内分泌腫瘍の誘発例数に対する悪性腫瘍比率は、LPZ 群と比較して本薬群で同等又は低い傾向であった⁵⁴。

既存の PPI における神経内分泌腫瘍の発生機序については、胃酸分泌抑制作用に伴うガストリン産生の亢進及び神経内分泌細胞へのガストリンによる長期的な刺激に起因すると考えられている⁵⁵。分子生物学的観点では、オメプラゾールをラットに投与したときに高ガストリン血症に伴う抗アポトーシス経路関連遺伝子の発現が増加すること等が報告されていることから、ガストリンの神経内分泌細胞に対するアポトーシス抑制及び増殖活性亢進作用が悪性神経

⁵⁴ LPZ のラットがん原性試験における悪性腫瘍比率が雄で 33~50%、雌で 47~52% (申請者 社内資料) であるのに対し、本薬のラットがん原性試験における悪性腫瘍比率は雄で 13~14%、雌で 33~70%であった

⁵⁵ 「タケブロンカプセル 15、同カプセル 30」初回承認申請時 申請資料概要、Digestion 45: 189-195, 1990、Toxicol Pathol 16: 267-272, 1988

内分泌腫瘍の発生に寄与する可能性があると考え⁵⁶。本薬で認められた神経内分泌腫瘍についても、既存のPPIと同様に上記の機序で発生したと考える。

神経内分泌腫瘍のヒトへの外挿性について、げっ歯類では高ガストリン血症の病態を示すノルウェイジャン・ルンデフンドで神経内分泌腫瘍の発生が報告されており⁵⁷、イヌにおいても当該腫瘍が発生する可能性はあると考えるが、本薬のイヌ 39 週間反復投与毒性試験では神経内分泌細胞の変化（過形成等）は認められなかった。神経内分泌細胞の細胞密度とガストリン感受性は相関することが報告されていることから⁵⁸、げっ歯類に比べて当該細胞密度の低いイヌ⁵⁹では神経内分泌腫瘍が認められなかったと考える。ヒトもイヌと同様にげっ歯類に比べて神経内分泌細胞の細胞密度が低いことから⁵⁹、本薬のマウス及びラットがん原性試験で認められた神経内分泌腫瘍発生ヒトへの外挿性は低いと考える。

以上より、臨床使用時において、本薬のラット及びマウスがん原性試験で認められた神経内分泌細胞腫瘍がヒトにおける安全性で大きな問題となる可能性は低いと考える。

機構は、本薬のマウス及びラットがん原性試験で認められた神経内分泌腫瘍の発生機序及びヒトへの外挿性に関する申請者の回答については、毒性学的観点から受入れ可能と考える。ただし、本薬投与に伴う神経内分泌腫瘍発現の懸念については、臨床の項で引き続き検討したい（「4. (iii) <審査の概略> (2) 2) 血清ガストリン値について」の項参照）。

(2) 出生児に認められた肝臓及び胃への影響について

機構は、本薬のラット生殖発生毒性試験及び出生児肝臓変化の感受性検討に関する試験で認められた胃及び肝臓への影響について、ヒトにおける安全性上の懸念がないか申請者に説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

胃への影響について、ラット出生児肝臓変化の感受性検討に関する試験では妊娠 6 日～哺育 13 日群、妊娠 6～21 日群及び哺育 0～13 日群のいずれにおいても胃重量の高値又は高値傾向が生後 4 日児に認められた。これは、乳汁を介した本薬曝露に伴う薬理作用又は胃の排出能低下に伴う胃内乳汁量の増加⁶⁰に起因する変化である可能性がある。また、ラットにおいて本薬は胎盤を通過し胎児に移行することから（「(ii) <提出された資料の概略> (2) 8) 胎盤通過性」の項参照）、妊娠期間中における胎児への曝露に伴って胃重量の高値が生じた可能性も否定できない。しかしながら、妊娠 6～21 日群では哺育 14 日に胃重量の高値に回復性が認められており、胃への影響がヒトにおける安全性上の懸念となる可能性は低いと考える。ただし、添付文書では授乳中の婦人に対する本薬の投与は避けること及びやむを得ず投与する場合は授乳を避けることを注意喚起する予定である。また、ラット胚・胎児発生に関する試験において胚・胎児に体重の低値、外表異常及び内臓異常が認められたことから、妊婦又は妊娠してい

⁵⁶ Regul. Pept 140: 153-161, 2007, J clin Gastroenterol 27: S116-124, 1998, Physiol Genomics 20: 131-142, 2004

⁵⁷ J Comp Pathol 139: 194-201, 2008

⁵⁸ Physiol Genomics 20: 131-142, 2004

⁵⁹ Histochemistry 86: 5-17, 1986

⁶⁰ PPI であるパントプラゾールを生後 1～3 週齢のラットに投与したときに、胃排出能が低下することで胃内容物（乳汁）の重量が増加することが報告されている（Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 307: G390-396, 2014）

る可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨も注意喚起する予定である。

肝臓への影響について、ラット出生児肝臓変化の感受性検討に関する試験では、生後4日児においてびまん性肝細胞空胞化の発現頻度増加（溶媒群：9/31例、妊娠6日～哺育13日群：22/31例、妊娠6～21日群：25/32例、哺育0～13日群：21/30例）が認められた。当該所見は尾状葉に局限した変化であり、ラットにおける肝臓及び胃の解剖学的構造⁶¹を踏まえると、胃の膨満時に肝尾状葉に向かう血管が胃から圧迫され、乏血状態が惹起されたことに起因する可能性があると考ええる。びまん性肝細胞空胞化は溶媒群でも認められるように、生理的な胃の膨満によっても発現する所見であるが、本薬群では胃の膨満を伴う胃重量高値が認められていることから、その二次的な影響としてびまん性肝細胞空胞化の発現頻度増加が認められたと考える。ヒトにおける肝臓及び胃の解剖学的構造を踏まえると、当該機序による肝臓への影響がヒトで懸念となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

胃への影響について、ラット出生児肝臓変化の感受性検討に関する試験の妊娠6日～哺育13日群及び妊娠6～21日群の出生児で認められた胃重量の高値が妊娠期間中における胎児への曝露によって発現した可能性は否定できない。しかしながら、胃重量の高値には回復性が認められたこと、本薬100mg/kgを妊娠ラットに投与したときの母動物における本薬未変化体の血漿中曝露量（ C_{max} ：1.4 $\mu\text{g/mL}$ 及び AUC_{0-24h} ：12.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）は最大臨床推奨用量における曝露量の約18倍（ C_{max} ）及び約28倍（ AUC_{0-24h} ）⁶²に相当すること、並びにラット胚・胎児毒性試験では胃を含む消化管における異常は認められていないことから、ラット出生児で認められた胃への影響がヒトにおける安全性上の懸念となる可能性は低いとする申請者の回答は受入れ可能である。なお、添付文書において、授乳婦及び妊産婦への投与に関する注意喚起を行うとの申請者の対応は妥当である。

また、肝臓への影響について、申請者の回答は受入れ可能である。

4. 臨床に関する資料

以下に示す臨床試験において、ボノプラザンフマル酸塩（以下、「本薬」）の投与量及び血漿中濃度はボノプラザンの量として記載した。

（i）生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し評価資料として提出された臨床試験では、表16に示す製剤が用いられた。

⁶¹ 尾状葉が胃の小彎側で胃の腹側及び背側を覆うように位置し、尾状葉頭部及び尾状葉尾部に向かう血管が肝門通過後に門脈から分岐している（肝臓 27: 113-118, 1986、J Hepatobiliary Pancreat Surg 6: 171-175, 1999）

⁶² 国内第Ⅰ相試験（CPH-002試験）において、本薬40mgを1日1回（*H. pylori*除菌の補助における用法・用量は本薬1回20mgを1日2回）、7日間反復経口投与したときの投与7日目における本薬未変化体の血漿中曝露量（ C_{max} ：75.2ng/mL及び AUC_{0-24h} ：458.5ng·h/mL）

＜表 16 各臨床試験（評価資料）で使用された製剤＞

製剤	剤形	含量	臨床試験
製剤 a	フィルム コーティング錠	1mg 10mg 40mg	国内第 I 相試験（CPH-001）
製剤 b	フィルム コーティング錠	5mg 10mg 20mg	国内第 I 相試験（CPH-002） 国内第 II 相試験（CCT-001 及び CPH-003）
製剤 c	フィルム コーティング錠	10mg 20mg 40mg	国内第 III 相試験（OCT-301、CCT-301、CCT-302、OCT-001、CCT-003、OCT-302、 CCT-101、CCT-102、CCT-002、OCT-303、OCT-304、CPH-401、CCT-401） 海外第 I 相試験（111、112 及び 113）
申請製剤	フィルム コーティング錠	10mg 20mg	国内第 III 相試験（CPH-007）

溶出試験では、本薬の濃度は液体クロマトグラフィーで測定された。

また、臨床試験で使用された生体試料に関する分析法は以下のとおりであった。

本薬未変化体及びその代謝物（M-I、M-II、M-III、M-IV-Sul）の血漿中及び尿中濃度は高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（以下、「LC/MS/MS 法」）を用いて測定され、血漿中濃度の定量下限値は未変化体、M-I、M-II、M-III 及び M-IV-Sul でそれぞれ 0.1、1、1、0.1 及び 1ng/mL であり、尿中濃度の定量下限はそれぞれ 1、10、10、10 及び 10ng/mL であった。

アスピリン及びその代謝物（サリチル酸）、ロキソプロフェンナトリウム水和物（以下、「ロキソプロフェン」）及びその活性代謝物（*trans*-OH 体）、ジクロフェナクナトリウム並びにメロキシカムの血漿中濃度は LC-MS/MS 法を用いて測定され、定量下限値はアスピリン、サリチル酸、ロキソプロフェン、ロキソプロフェン *trans*-OH 体、ジクロフェナク及びメロキシカムでそれぞれ 2、100、10、2、1 及び 3ng/mL であった⁶³。

アモキシシリン水和物（以下、「AMPC」）、クラリスロマイシン（以下、「CAM」）及びその代謝物（14-ヒドロキシクラリスロマイシン）、並びにメトロニダゾール（以下、「MNZ」）及びその代謝物（ヒドロキシメトロニダゾール）の血漿中濃度は LC-MS/MS 法を用いて測定され、定量下限値は AMPC、CAM、14-ヒドロキシクラリスロマイシン、MNZ 及びヒドロキシメトロニダゾールでそれぞれ 50、10、10、50 及び 50ng/mL であった。

(1) 溶出試験 (5.3.1.2-1)

製剤 b（10mg 錠、20mg 錠）から製剤 c（10mg 錠、20mg 錠）への変更については、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付 医薬審第 67 号〈平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正〉）を準用した場合に●水準に該当することから、当該水準で求められる溶出試験が実施され、いずれの含量においても製剤 b と製剤 c で溶出挙動は同等であった。

製剤 c（10mg 錠、20mg 錠）から申請製剤（10mg 錠、20mg 錠）への変更については、上記ガイドラインを準用した場合に、10mg 錠では●水準、20mg 錠では●水準に該当することから、当該水準で求められる溶出試験が実施され、いずれの含量においても製剤 c と申請製剤で溶出挙動は同等であった。

申請製剤 20mg 錠を標準製剤としたとき、申請製剤 10mg 錠への処方変更水準は、「含量が

⁶³ ロキソプロフェンナトリウム水和物は無水物としての濃度

異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成12年2月14日 医薬審第64号〈平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号により一部改正〉)を準用した場合に、**●**水準に該当することから、当該水準で求められる溶出試験が実施され、両製剤間で溶出挙動は同等であった。

(2) 国内第Ⅲ相試験(食事の影響) (5.3.1.1-1: 試験番号 TAK-438/CPH-007 <20**●**年**●**月>)

20～35歳の健康成人男性(目標症例数12例:各群6例)を対象に、本薬単回経口投与時の薬物動態(以下、「PK」)に及ぼす食事の影響を検討する目的で、無作為化非盲検2群2期クロスオーバー試験が国内1施設で実施された。

用法・用量は、朝食絶食下又は朝食後⁶⁴に申請製剤20mg錠を1錠、単回経口投与することとされ、各期の間のウォッシュアウト期間は7日間以上と設定された。

総投与症例12例全例が安全性及びPK解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は認められなかった。

PKについて、食後投与の絶食下投与に対する調整済み幾何平均値の比(食後投与/絶食下投与比)[両側90%信頼区間(以下、「CI」)]は、 C_{max} 及び AUC_{0-48h} でそれぞれ1.09[0.94, 1.26]及び1.08[1.01, 1.14]であった。 C_{max} では両側90%CIの上限値が生物学的同等性の判定基準である0.80～1.25の範囲を超えたものの、その程度は小さく、食事は本薬のPKに大きな影響を及ぼさないと申請者は説明している。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

1) Caco-2細胞での膜透過性(4.2.2.2-11: 試験番号 TAK-438-10811)

本薬の $[^{14}C]$ 標識体(3 μ mol/L)をトランスウェル上で培養したCaco-2細胞とインキュベートし、膜透過性が検討された。頂端膜から基底膜側及び基底膜側から頂端膜へのみかけの透過係数($P_{appA \rightarrow B}$ 及び $P_{appB \rightarrow A}$)(平均値)はそれぞれ 17.8×10^{-6} 及び 21.3×10^{-6} cm/secであった。みかけの排出比($P_{appB \rightarrow A}/P_{appA \rightarrow B}$)は1.2であり、1に近いことから、本薬はP糖タンパク質(以下、「P-gp」)及び乳癌耐性タンパク質(以下、「BCRP」)の基質ではないことが示唆されたと申請者は説明している。また、 $P_{appA \rightarrow B}$ は高透過性化合物とされるメトプロロール、プロプラノロール、テオフィリン及びベラパミル($P_{appA \rightarrow B}$: 16.1～ 19.2×10^{-6} cm/sec)と同程度であったことから、本薬の膜透過性は高いと申請者は説明している。

2) *in vitro*における血漿タンパク結合率(4.2.2.3-6: 試験番号 TAK-438/00087)

ヒト血漿に本薬の $[^{14}C]$ 標識体100、1,000及び10,000ng/mLを添加したときの血漿タンパク結合率(各濃度の平均値)は85.2～88.0%であり、検討した濃度範囲で濃度依存性はほ

⁶⁴ 朝絶食下投与の場合は本薬投与10時間以上前から絶食とし、朝食後投与の場合は服薬30分前に朝食を摂取することとされた。いずれの投与条件の場合も本薬投与4時間後までは絶食とされた

とんど認められなかった。

また、4%ヒト血清アルブミン（以下、「HSA」）溶液、0.05% α_1 -酸性糖タンパク（以下、「AGP」）溶液及び 4%HSA/0.05%AGP 混合溶液に本薬の [14 C] 標識体 100、1,000 及び 10,000ng/mL を添加したときの血漿タンパク結合率（平均値）はそれぞれ 43.0～44.6%、21.4～45.7%及び 51.1～60.1%であり、本薬は HSA 及び AGP のいずれにも結合した。一方、ヒト血漿での結合率は 4%HSA/0.05%AGP 混合溶液に比べて高かったことから、本薬は HSA 及び AGP 以外の血漿タンパクにも結合することが示唆されたと申請者は説明している。

3) 血球移行性 (4.2.2.3-10 : 試験番号 TAK-438/00090)

ヒト血漿に本薬の [14 C] 標識体 10、100 及び 1,000ng/mL を添加したとき、血球移行率（各濃度の平均値）は 43.7～46.0%であり、検討した濃度範囲で濃度依存性はほとんど認められなかった。

4) 代謝

① 推定代謝経路(4.2.2.4-1、2、10～12、15 及び 17: 試験番号 TAK-438/00102、TAK-438-11259、TAK-438/00131、TAK-438-10735、TAK-438/00095、TAK-438-11250 及び TAK-438-11251)

ヒトにおいて、本薬の代謝物として M-I (5-(2-Fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carboxylic acid)、M-II (5-(2-Fluorophenyl)-1H-pyrrole-3-carboxylic acid)、M-III (N-{{(Z)-[5-(2-Fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]methylidene}-N-methylamine oxide)、M-I-G (M-I のグルクロン酸抱合体)、M-II-G (M-II のグルクロン酸抱合体)、M-IV-Sul (M-IV の硫酸抱合体) 等が認められた。未変化体は酸化的脱アミノ化により M-I に代謝され、M-I はスルホンアミドの開裂により M-II に代謝されると推定された。さらに、M-I 及び M-II はグルクロン酸抱合によりそれぞれ M-I-G 及び M-II-G に代謝されると推定された。また、未変化体の側鎖アミンがニトロに酸化されることにより M-III に代謝され、未変化体の側鎖アミンの硫酸抱合とそれに続くフェニル基の水酸化により M-IV-Sul に代謝されると推定された。

② 代謝に関与する CYP 分子種の検討 (4.2.2.4-13 及び 14 : 試験番号 TAK-438/00096 及び TAK-438/00097)

本薬の [14 C] 標識体 (10 μ mol/L) をヒト肝ミクロソームとインキュベートし、本薬の [14 C] 標識体の代謝速度と各 CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4/5 及び 4A11) の活性⁶⁵との相関を検討した結果、未変化体の消失速度及び M-I、M-III、未変化体の N-脱メチル体の生成速度はいずれも CYP3A4/5 活性と最も強い相関を示した。

本薬の [14 C] 標識体 (10 μ mol/L) をヒト CYP 分子種発現ミクロソーム (CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) とインキュベートしたとき、未変化体

⁶⁵ 以下の活性が指標とされた。CYP1A2 : フェナセチン O-脱エチル化、2A6 : クマリン 7-水酸化、2B6 : プロピオン水酸化、2C8 : パクリタキセル 6 α -水酸化、2C9 : ジクロフェナク 4'-水酸化、2C19 : S-メフェニトイン 4'-水酸化、2D6 : デキストロメトर्फアン O-脱メチル化、2E1 : クロルゾキサゾン 6-水酸化、3A4/5 : ミダゾラム 1'-水酸化、4A11 : ラウリン酸 12-水酸化

は主に CYP2D6、2C19 及び 3A4 発現マイクロソームで代謝され、CYP2D6 及び 2C19 発現マイクロソームでは主に未変化体の *N*-脱メチル体が、CYP3A4 発現マイクロソームでは主に M-I、M-III 及び未変化体の *N*-脱メチル体が生成した。また、未変化体は CYP2B6 発現マイクロソームでも代謝され、M-I、M-III 及び未変化体の *N*-脱メチル体が生成した。

以上より、未変化体は主に CYP3A4 で代謝され、一部 CYP2B6、2C19 及び 2D6 でも代謝されると申請者は説明している。

③ 硫酸抱合に關与する硫酸転移酵素の検討 (4.2.2.4-16 : 試験番号 TAK-438-11263)

本薬の [¹⁴C] 標識体 (10μmol/L) を PAPS 共存下でヒト硫酸転移酵素 (SULT) 発現サイトゾル (SULT1A1、1A3、1B1、1E1 及び 2A1) とインキュベートしたとき、SULT2A1 発現サイトゾルで未変化体の *N*-硫酸抱合体の生成が認められた。

④ 未変化体の *N*-硫酸抱合体から M-IV-Sul への代謝に關与する CYP 分子種の検討 (4.2.2.4-17 : 試験番号 TAK-438-11251)

未変化体の *N*-硫酸抱合体の [¹⁴C] 標識体 (10μmol/L) をヒト CYP 分子種発現マイクロソーム (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) とインキュベートしたとき、未変化体の *N*-硫酸抱合体は主に CYP2C9 及び 3A4 発現マイクロソームで代謝され、CYP2C9 発現マイクロソームでは主に M-IV-Sul が、CYP3A4 発現マイクロソームでは構造未同定の代謝物が生成した。以上より、未変化体の *N*-硫酸抱合体は CYP2C9 により代謝され、M-IV-Sul が生成すると申請者は説明している。

⑤ CYP 阻害の検討 (4.2.2.4-18 及び 19 : 試験番号 TAK-438-11256 及び TAK-438-11315)

本薬 (1~30μmol/L) をヒト肝マイクロソームとインキュベートし、各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5) の活性⁶⁶に対する本薬の直接阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2B6 及び 3A4/5 (ミダゾラム 1'-水酸化) に対して阻害作用を示し、本薬 30μmol/L での残存活性はそれぞれ 37.9% 及び 49.9% であり、IC₅₀ 値はそれぞれ 16 及び 29μmol/L であった。他の CYP 分子種については、IC₅₀ 値は 30μmol/L 超であった。

本薬 (1~30μmol/L) をヒト肝マイクロソームと 30 分間プレインキュベートし、上記の CYP 分子種の活性に対する本薬の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2B6、2C19 及び 3A4/5 (ミダゾラム 1'-水酸化及びテストステロン 6β-水酸化) に対して阻害作用を示し、本薬 30μmol/L での残存活性はそれぞれ 16.8%、34.0%、32.6% 及び 32.4% であり、IC₅₀ 値はそれぞれ 2.6、13、10 及び 9.8μmol/L であった。直接阻害作用と比較するといずれの IC₅₀ 値も低下していることから、本薬は CYP2B6、2C19 及び 3A4/5 に対して時間依存的阻害作用を示すと申請者は説明している。

本薬 (2~50μmol/L) をヒト肝マイクロソームとインキュベートしたとき、CYP2B6 (ブブ

⁶⁶ 以下の活性が指標とされた。CYP1A2 : フェナセチン *O*-脱エチル化、2B6 : プロピオン水酸化、2C8 : パクリタキセル 6α-水酸化、2C9 : ジクロフェナク 4'-水酸化、2C19 : *S*-メフェニトイン 4'-水酸化、2D6 : プラローール 1'-水酸化、3A4/5 : ミダゾラム 1'-水酸化及びテストステロン 6β-水酸化

ロピオン水酸化) 及び 3A4/5 (ミダゾラム 1'-水酸化) に対する本薬の時間依存的阻害作用の k_{inact} はそれぞれ 0.0115 及び 0.0161min⁻¹ であり、 K_i 値はそれぞれ 3.50 及び 1.22μmol/L であった。

⑥ CYP 誘導の検討 (4.2.2.4-20～22 : 試験番号 TAK-438-10443、TAK-438-11235 及び TAK-438/00216)

本薬(1～30μmol/L)をヒト肝細胞と1～4日間⁶⁷インキュベートし、各CYP分子種(CYP1A2、2B6、及び3A4/5)の活性⁶⁸を指標に、CYP分子種に対する本薬の誘導作用が検討された。その結果、CYP1A2については、誘導率⁶⁹が濃度依存的に上昇したが、本薬30μmol/Lにおいても7.3～9.3%とその程度は小さかった。CYP2B6及び3A4/5については、誘導率にほとんど変動は認められなかったと申請者は説明している。

5) 薬物動態学的薬物相互作用

① 血漿タンパク結合を介した相互作用 (4.2.2.6-1～7 : 試験番号 TAK-438-11302、TAK-438-11301、TAK-438-11317、TAK-438-11285、TAK-438-11284、TAK-438-11283 及び TAK-438-11286)

臨床使用時に本薬と併用される可能性のある薬物(ワルファリン、イブプロフェン、ジアゼパム、フェニトイン、プロプラノロール塩酸塩、ジクロフェナクナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、メロキシカム、セレコキシブ及びSR26334塩酸塩<クロピドグレルの代謝物>) ⁷⁰が本薬の [¹⁴C] 標識体 (100ng/mL) のヒト血漿タンパク結合に及ぼす影響が *in vitro* で検討された。その結果、併用薬物存在下における本薬 [¹⁴C] 標識体の非結合型濃度は、併用薬物非存在下の92.5～111.1%であったことから、これらの薬物は本薬のヒト血漿タンパク結合に対してほとんど影響を与えないと申請者は説明している。

また、本薬(100ng/mL)が上記薬物及びジゴキシン⁷¹のヒト血漿タンパク結合に及ぼす影響が *in vitro* で検討された。その結果、本薬存在下における各併用薬物の非結合型濃度は、本薬存在下の92.6～104.5%であったことから、本薬はこれらの薬物のヒト血漿タンパク結合に対してほとんど影響を与えないと申請者は説明している。

② OATP1B1 及び 1B3 に関する検討 (4.2.2.6-8 : 試験番号 TAK-438-11344)

⁶⁷ CYP1A2 : 1 及び 2 日間、2B6 : 2 及び 3 日間、3A4/5 : 3 及び 4 日間

⁶⁸ 以下の活性が指標とされた。CYP1A2 : フェナセチン *O*-脱エチル化、2B6 : プロピオン水酸化、3A4/5 : テストステロン 6β-水酸化

⁶⁹ 各 CYP 分子種の陽性対照 (CYP1A2 : オメプラゾール 50μmol/L、2B6 : フェノバルビタール 1mmol/L、3A4/5 : リファンピシン 10μmol/L) 添加時における活性を 100%としたときの相対活性

⁷⁰ ワルファリン : 1μg/mL、イブプロフェン : 20μg/mL、ジアゼパム : 0.3μg/mL、フェニトイン : 2μg/mL、プロプラノロール塩酸塩 : 0.1μg/mL (プロプラノロールとして)、ジクロフェナクナトリウム : 1μg/mL (ジクロフェナクとして)、ロキソプロフェンナトリウム : 5.5μg/mL (ロキソプロフェンとして)、メロキシカム : 1μg/mL、セレコキシブ : 1.5μg/mL、SR26334 塩酸塩 : 2.5μg/mL

⁷¹ ワルファリン [³H] 標識体 : 1μg/mL、イブプロフェン [³H] 標識体 : 20μg/mL、ジアゼパム [³H] 標識体 : 0.3μg/mL、フェニトイン [¹⁴C] 標識体 : 2μg/mL、プロプラノロール塩酸塩 [³H] 標識体 : 0.1μg/mL (プロプラノロールとして)、ジクロフェナクナトリウム [¹⁴C] 標識体 : 1μg/mL (ジクロフェナクとして)、ロキソプロフェンナトリウム : 5.5μg/mL (ロキソプロフェンとして)、メロキシカム : 1μg/mL、セレコキシブ : 1.5μg/mL、SR26334 塩酸塩 : 2.5μg/mL、ジゴキシン [³H] 標識体 : 0.01μg/mL

本薬の [^{14}C] 標識体 (0.3 $\mu\text{mol/L}$) をヒト有機アニオン輸送ポリペプチド (以下、「OATP」) 1B1 及び 1B3 発現細胞とインキュベートしたとき、放射能の取込み量は OATP1B1 及び 1B3 非発現細胞とそれぞれ同程度であったことから、本薬は OATP1B1 及び 1B3 の基質でないことが示唆されたと申請者は説明している。

③ P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 阻害の検討 (4.2.2.6-9 ~11 : 試験番号 TAK-438-10807、TAK-438-11346 及び TAK-438-11345)

本薬 (1~100 $\mu\text{mol/L}$) と P-gp 基質であるジゴキシンの [^3H] 標識体 (3 $\mu\text{mol/L}$) をトランスウェル上で培養した Caco-2 細胞とインキュベートし、P-gp に対する本薬の阻害作用が検討された。また、本薬 (1~100 $\mu\text{mol/L}$) と BCRP 基質であるプラゾシンの [^3H] 標識体 (0.01 $\mu\text{mol/L}$) をトランスウェル上で培養したヒト BCRP 発現細胞とインキュベートし、BCRP に対する本薬の阻害作用が検討された。さらに、本薬 (0.3~30 $\mu\text{mol/L}$) と、OATP1B1 及び 1B3 基質であるエストラジオール-17 β -D-グルクロニドの [^3H] 標識体 (0.05 $\mu\text{mol/L}$)、有機アニオントランスポーター (以下、「OAT」) 1 基質である *p*-アミノ馬尿酸の [^3H] 標識体 (1 $\mu\text{mol/L}$)、OAT3 基質であるエストロン-3-硫酸の [^3H] 標識体 (0.05 $\mu\text{mol/L}$)、並びに有機カチオントランスポーター (以下、「OCT」) 2 基質であるメトホルミン塩酸塩の [^{14}C] 標識体 (10 $\mu\text{mol/L}$) をそれぞれヒト OATP1B1 及び 1B3、OAT1、OAT3、並びに OCT2 発現細胞とインキュベートし、各トランスポーターに対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は P-gp に対して阻害作用を示し、本薬 100 $\mu\text{mol/L}$ での残存活性は 39.7% であり、 IC_{50} 値は 50.3 $\mu\text{mol/L}$ であった。他のトランスポーターについては、 IC_{50} 値は 30 又は 100 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。

(2) 国内第 I 相単回投与試験 (5.3.3.1-1 : 試験番号 TAK-438/CPH-001 <20●●年●●月~20●●年●●月>)

20~45 歳の健康成人男性 (目標症例数 84 例 : 各ステップあたり本薬群 9 例及びプラセボ群 3 例) を対象に、本薬単回経口投与時の安全性及び PK を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 1 施設で実施された。なお、本試験では本薬の PK に及ぼす食事の影響も検討されたが、本試験では申請製剤ではなく治験用製剤 a が使用されたため、当該試験成績に関する記載は省略する。

用法・用量は、プラセボ、本薬 1mg、5mg、10mg、20mg、40mg、80mg 及び 120mg を朝絶食下で単回経口投与することとされた。

総投与症例 84 例 (本薬群 63 例及びプラセボ群 21 例) 全例が安全性及び PK⁷²解析対象集団とされ、82 例が薬力学 (以下、「PD」) 解析対象集団⁷³とされた。

安全性について、有害事象は認められなかった。

PK について、未変化体及び代謝物の血漿中 PK パラメータ及び尿中排泄率はそれぞれ表 17 及び表 18 のとおりであった。

⁷² 血漿中濃度の評価には検体に溶血が認められた 14 例を除く 70 例が採用され、尿中濃度の評価には 84 例全例が採用された

⁷³ 24 時間胃内 pH モニタリングの測定が不適切であった 2 例が除外された

本薬の投与量と未変化体の C_{\max} 及び $AUC_{0-\infty}$ との関係をべき回帰モデル ($y=A \cdot \text{Dose}^B$) により検討した結果、回帰係数 (B) の点推定値 [95%CI] は C_{\max} で 1.29 [1.22, 1.35]、 $AUC_{0-\infty}$ で 1.29 [1.23, 1.34] であり、投与量の増加に伴い、 C_{\max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量比をわずかに上回って上昇した。また、CYP2C19 遺伝子型⁷⁴と投与量で標準化した未変化体の C_{\max} 及び $AUC_{0-\infty}$ との関係を検討した結果、遺伝子型と C_{\max} 及び $AUC_{0-\infty}$ との間に明確な関係は認められなかった。

未変化体の尿中排泄率は、概ね投与量の増加に伴い上昇した。

<表 17 本薬単回経口投与時における未変化体及び代謝物の血漿中 PK パラメータ>

投与量		1mg	5mg	10mg	20mg	40mg	80mg	120mg
n		5	9	8	7	9	7	8
未変化体	C_{\max} (ng/mL)	0.7±0.3	4.2±1.4	9.7±2.1	25.0±5.6	71.9±23.3	129.8±40.6	303.8±64.3
	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	3.7±1.6	28.5±9.4	56.5±8.4	148.9±35.1	433.3±125.8	797.3±213.3	1,828±344.5
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	4.3±1.6	31.6±10.4	60.8±8.9	161.6±39.3	474.6±141.0	911.3±243.1	1,985±403.2
	$t_{\max}^a)$ (h)	1.50 [1.50, 2.00]	1.50 [1.00, 3.00]	1.75 [1.00, 2.00]	1.50 [0.75, 2.00]	1.50 [1.00, 3.00]	1.50 [1.00, 3.00]	1.00 [0.75, 2.00]
	$t_{1/2}$ (h)	5.11±1.08	7.62±1.14	6.95±1.03	6.85±0.80	7.09±0.55	8.66±1.01	6.58±0.75
M- I	C_{\max} (ng/mL)	3.7±1.1	14.8±2.0	36.2±6.0	70.8±12.6	101.1±20.6	175.4±56.2	314.1±49.7
	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	11.6±3.4	91.8±15.4	219.3±23.7	415.6±77.7	612.1±98.8	1,107±245.6	1,953±379.6
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	15.6±4.1	102.9±20.3	244.1±20.3	481.4±95.0	730.3±120.7	1,374±308.3	2,394±463.6
	$t_{\max}^a)$ (h)	0.75 [0.50, 1.50]	1.50 [0.75, 3.00]	1.50 [0.75, 3.00]	1.00 [0.75, 1.50]	1.00 [0.75, 2.00]	1.00 [0.75, 3.00]	1.00 [0.75, 1.50]
	$t_{1/2}$ (h)	2.51±0.59	7.05±3.72	8.22±1.83	10.58±3.03	11.46±1.81	11.12±1.00	11.63±2.62
M- II	C_{\max} (ng/mL)	0.0±0.0	0.6±0.8	2.4±0.4	4.8±1.3	6.3±1.9	11.2±3.1	17.5±4.5
	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	0.0±0.0	3.8±5.3	22.1±8.8	65.8±23.1	94.5±39.5	187.0±44.3	288.4±86.0
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	nc	nc	37.3±12.9	85.4±36.9	130.8±56.1	276.0±56.7	408.3±125.9
	$t_{\max}^a)$ (h)	nc	3.00 [3.00, 4.00] ^{b)}	4.00 [3.00, 6.00]	4.00 [4.00, 10.00]	4.00 [4.00, 8.00]	4.00 [4.00, 10.00]	4.00 [2.00, 10.00]
	$t_{1/2}$ (h)	nc	nc	9.02±4.25	9.19±3.47	10.90±4.08	11.48±1.51	9.99±2.72

平均値±標準偏差、nc：算出せず

a) 中央値 [最小値, 最大値]、b) n=4

<表 18 本薬単回経口投与時における未変化体及び代謝物の尿中排泄率>

投与量		1mg	5mg	10mg	20mg	40mg	80mg	120mg
n		9	9	9	9	9	9	9
Feo-48h ^{a)} (%)	未変化体	1.9±0.8	3.5±10.0	2.4±0.7	4.1±1.4	7.1±2.5	7.6±1.5	8.4±1.8
	M- I	1.7±1.1	2.4±0.7	2.4±0.5	2.3±0.6	1.5±0.3	1.6±0.4	1.7±0.5
	M- II	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0

平均値±標準偏差

a) 投与 48 時間後までの尿中排泄率 (投与量に対する割合)

PD について、胃内 pH の 24 時間の pH Holding Time Ratio (以下、「HTR」)⁷⁵は表 19 のとおりであった。24 時間の pH3 HTR、pH4 HTR 及び pH5 HTR は投与量の増加に伴い上昇し、本

⁷⁴ */1、*/2、*/3、*/2、*/3 及び*/3/*3

⁷⁵ pH4 HTR の場合、胃内 pH が pH4 以上に維持される時間の割合

薬 40mg 以上では 90%を超えてプラトーとなった。また、未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} と投与 1 日目の 24 時間の pH4 HTR との関係を検討した結果、Spearman の順位相関係数は C_{max} 及び AUC_{0-24h} でそれぞれ 0.9339 及び 0.9324 であり、良好な相関が認められた。

＜表 19 本薬単回経口投与時における胃内 pH の 24 時間の pH HTR＞

投与量		プラセボ	1mg	5mg	10mg	20mg	40mg	80mg	120mg
n		21	9	9	9	9	8	8	9
24 時間の pH3HTR (%)	ベースライン	17.0±8.8	15.9±7.1	9.1±7.1	18.0±9.8	15.9±8.4	14.0±5.2	10.2±6.9	20.2±13.7
	投与 1 日目	14.3±8.6	17.3±7.3	28.1±12.6	45.2±13.6	85.9±9.9	92.9±3.5	94.9±1.4	95.1±1.6
24 時間の pH4HTR (%)	ベースライン	10.1±6.5	7.5±3.2	5.8±5.4	12.7±7.2	9.7±6.5	8.7±4.3	6.1±4.5	13.1±12.3
	投与 1 日目	7.9±5.9	8.8±5.2	16.9±7.9	31.1±12.8	81.6±11.1	92.1±2.8	94.4±1.4	94.6±1.8
24 時間の pH5HTR (%)	ベースライン	5.9±4.2	4.0±2.1	3.3±3.1	7.8±4.9	5.1±4.4	5.6±3.3	3.4±2.6	6.7±5.5
	投与 1 日目	4.2±3.5	4.7±3.5	9.6±4.8	17.6±8.4	74.1±14.1	90.6±2.9	93.7±1.9	93.0±2.8

平均値±標準偏差

(3) 国内第 I 相反復投与試験 (5.3.3.1-3 : 試験番号 TAK-438/CPH-002 <2016 年 12 月～2017 年 1 月>)

20～45 歳の健康成人男性（目標症例数 60 例：各ステップあたり本薬群 9 例及びプラセボ群 3 例）を対象に、本薬反復経口投与時の安全性及び PK を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 10mg、15mg、20mg、30mg 及び 40mg を朝絶食下で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与することとされた。

総投与症例 60 例（本薬群 45 例及びプラセボ群 15 例）全例が安全性、PK 及び PD 解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象はプラセボ群 13.3% (2/15 例)、本薬 10mg 群 0.0% (0/9 例)、15mg 群 33.3% (3/9 例)、20mg 群 11.1% (1/9 例)、30mg 群 22.2% (2/9 例) 及び 40mg 群 11.1% (1/9 例) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）はプラセボ群 6.7% (1/15 例) 及び本薬 30mg 群 11.1% (1/9 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象及び副作用はなかった。死亡例、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

PK について、未変化体及び代謝物の血漿中 PK パラメータ及び尿中排泄率はそれぞれ表 20 及び表 21 のとおりであった。なお、未変化体の血漿中濃度のトラフ値は投与 3 日目から 7 日目まで一定であったことから、未変化体の PK は投与 3 日目までに定常状態に達したと申請者は説明している。

本薬の投与量と未変化体の C_{max} 及び AUC との関係をべき回帰モデル ($y=A \cdot \text{Dose}^B$) により検討した結果、回帰係数 (B) の点推定値 [95%CI] は、投与 1 日目では C_{max} で 1.26 [1.05, 1.47]、 AUC_{0-inf} で 1.28 [1.07, 1.49]、投与 7 日目では C_{max} で 1.31 [1.12, 1.51]、 AUC_{0-tau} で 1.26 [1.08, 1.45] であり、投与 1 日目及び 7 日目における C_{max} 及び AUC はいずれも投与量比をわずかに上回って上昇した。未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-tau} の累積係数⁷⁶ (平均値) は各投与量で 1.142～1.318 の範囲にあり、反復投与により未変化体の血漿中濃度は上昇した。未変化体の AUC 及

⁷⁶ C_{max} : 投与 7 日目の C_{max} / 投与 1 日目の C_{max} 、 AUC_{0-tau} : 投与 7 日目の AUC_{0-tau} / 投与 1 日目の AUC_{0-tau}

び $t_{1/2}$ の蓄積性評価⁷⁷（平均値）は各投与量で 0.935～1.193 と 1 に近く、反復投与時の未変化体の PK に時間依存性は認められなかった。また、CYP2C19 遺伝子型⁷⁸と投与量で標準化した未変化体の C_{max} （投与 1 日目及び 7 日目）、 AUC_{0-inf} （投与 1 日目）及び AUC_{0-tau} （投与 7 日目）との関係を検討した結果、遺伝子型と C_{max} 、 AUC_{0-inf} 及び AUC_{0-tau} との間に明確な関係は認められなかった。

未変化体の尿中排泄率は、投与 1 日目及び 7 日目のいずれにおいても投与量の増加に伴い上昇した。

⁷⁷ AUC : 投与 7 日目の AUC_{0-tau} / 投与 1 日目の AUC_{0-inf} 、 $t_{1/2}$: 投与 7 日目の $t_{1/2}$ / 投与 1 日目の $t_{1/2}$

⁷⁸ *1/*1、*1/*2、*1/*3 及び*2/*2

<表 20 本薬反復経口投与時における未変化体及び代謝物の血漿中 PK パラメータ>

投与量			10mg	15mg	20mg	30mg	40mg
n			9	9	9	9	9
未変化体	C _{max} (ng/mL)	投与 1 日目	10.1±2.0	16.0±4.8	19.5±6.1	38.8±16.7	62.0±24.9
		投与 7 日目	12.0±1.8	18.1±5.8	23.3±6.6	48.6±17.4	75.2±25.3
	AUC _{0-tau} (ng·h/mL)	投与 1 日目	61.6±13.6	97.5±33.5	121.6±32.8	231.3±72.6	391.6±176.1
		投与 7 日目	79.5±16.1	112.4±35.6	151.6±40.3	291.2±101.2	458.5±151.7
	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	投与 1 日目	67.4±14.7	103.3±36.3	129.3±34.9	247.4±79.1	429.8±205.3
		投与 7 日目	—	—	—	—	—
	t _{max} ^{a)} (h)	投与 1 日目	1.50 [0.75, 3.00]	2.00 [1.00, 3.00]	1.50 [1.50, 3.00]	1.50 [1.00, 3.00]	1.50 [0.75, 2.00]
		投与 7 日目	1.50 [0.75, 3.00]	1.50 [0.75, 2.00]	1.50 [0.75, 3.00]	1.50 [1.00, 2.00]	1.50 [0.75, 3.00]
	t _{1/2} (h)	投与 1 日目	7.00±1.89	5.76±0.71	5.79±0.98	5.71±0.74	6.73±1.84
		投与 7 日目	6.97±1.56	6.03±0.90	6.14±1.19	5.85±0.65	6.15±1.13
M-Ⅰ	C _{max} (ng/mL)	投与 1 日目	34.8±7.4	50.6±11.4	74.8±19.5	94.2±13.2	126.0±41.8
		投与 7 日目	39.7±10.0	54.7±12.7	73.9±16.3	88.2±15.5	132.1±30.6
	AUC _{0-tau} (ng·h/mL)	投与 1 日目	202.6±37.3	320.1±59.0	448.7±110.0	542.1±91.0	742.4±190.3
		投与 7 日目	241.6±59.7	334.4±54.8	478.5±93.9	641.7±95.0	837.5±194.9
	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	投与 1 日目	256.8±94.6	368.2±69.8	520.8±144.4	637.2±157.2	923.2±185.2
		投与 7 日目	—	—	—	—	—
	t _{max} ^{a)} (h)	投与 1 日目	1.00 [0.50, 2.00]	1.50 [0.75, 2.00]	1.00 [0.75, 2.00]	1.00 [0.75, 3.00]	1.00 [0.75, 2.00]
		投与 7 日目	1.50 [0.50, 3.00]	1.00 [0.75, 3.00]	1.50 [0.75, 1.50]	1.50 [0.75, 2.00]	1.50 [0.75, 3.00]
	t _{1/2} (h)	投与 1 日目	12.40±8.49	8.57±2.07	9.57±1.78	9.12±3.62	12.11±5.17
		投与 7 日目	10.86±2.70	10.23±3.74	9.48±2.17	10.00±2.30	12.55±2.34
M-Ⅱ	C _{max} (ng/mL)	投与 1 日目	2.7±0.8	3.8±0.9	5.9±1.5	7.2±2.5	8.0±1.8
		投与 7 日目	3.6±1.5	4.9±1.3	6.7±1.0	10.4±3.7	10.8±2.6
	AUC _{0-tau} (ng·h/mL)	投与 1 日目	21.1±11.0	41.6±14.1	69.0±17.1	98.7±44.0	108.1±34.5
		投与 7 日目	40.2±24.2	60.2±20.6	88.4±17.3	144.2±64.8	157.3±40.0
	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	投与 1 日目	34.7±10.4	60.9±14.9	83.4±20.8	132.3±51.9	161.0±81.4
		投与 7 日目	—	—	—	—	—
	t _{max} ^{a)} (h)	投与 1 日目	3.00 [2.00, 10.00]	4.00 [3.00, 6.00]	4.00 [3.00, 4.00]	4.00 [3.00, 10.00]	4.00 [2.00, 10.00]
		投与 7 日目	4.00 [3.00, 12.00]	4.00 [2.00, 10.00]	4.00 [4.00, 6.00]	4.00 [3.00, 8.00]	4.00 [4.00, 4.00]
	t _{1/2} (h)	投与 1 日目	9.22±5.33	10.80±4.34	8.24±2.24	11.85±2.39	12.61±4.84
		投与 7 日目	10.89±5.95	7.88±2.07	8.65±2.59	10.43±2.19	12.83±3.79
M-Ⅲ	C _{max} (ng/mL)	投与 1 日目	14.4±4.7	19.9±3.3	24.7±3.3	40.8±5.5	48.9±9.9
		投与 7 日目	15.8±4.0	20.4±3.4	28.5±3.3	44.7±8.7	56.6±10.0
	AUC _{0-tau} (ng·h/mL)	投与 1 日目	70.6±23.4	100.8±15.2	130.1±28.1	244.7±53.8	316.6±143.9
		投与 7 日目	85.8±25.9	111.0±19.9	161.9±31.0	284.0±59.7	390.2±129.2
	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	投与 1 日目	73.0±24.6	103.7±16.5	133.6±30.0	253.3±57.1	335.9±165.5
		投与 7 日目	—	—	—	—	—
	t _{max} ^{a)} (h)	投与 1 日目	1.50 [0.75, 3.00]	2.00 [1.50, 3.00]	1.50 [1.00, 3.00]	2.00 [1.50, 4.00]	2.00 [1.50, 2.00]
		投与 7 日目	2.00 [0.75, 3.00]	2.00 [0.75, 3.00]	2.00 [1.50, 3.00]	2.00 [1.50, 3.00]	1.50 [1.50, 3.00]
	t _{1/2} (h)	投与 1 日目	5.62±1.30	5.16±0.54	5.23±0.72	5.17±0.73	5.66±1.42
		投与 7 日目	4.90±0.93	5.24±0.79	5.05±0.38	4.97±0.79	5.05±0.87
M-Ⅳ-Sul	C _{max} (ng/mL)	投与 1 日目	24.2±6.0	40.1±10.1	47.8±8.5	79.8±13.2	103.5±28.5
		投与 7 日目	23.3±6.2	36.9±9.8	46.1±4.8	66.4±14.9	87.7±25.1
	AUC _{0-tau} (ng·h/mL)	投与 1 日目	92.7±27.5	150.2±42.1	184.4±32.1	329.7±61.4	453.1±167.1
		投与 7 日目	96.8±31.6	152.5±54.5	192.1±31.9	305.8±63.6	434.1±154.4
	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	投与 1 日目	95.8±27.5	154.0±42.4	187.4±29.7	339.7±64.5	472.0±184.3
		投与 7 日目	—	—	—	—	—
	t _{max} ^{a)} (h)	投与 1 日目	1.50 [1.00, 3.00]	2.00 [1.50, 2.00]	1.50 [1.50, 2.00]	1.50 [1.50, 3.00]	1.50 [1.50, 3.00]
		投与 7 日目	1.50 [1.00, 3.00]	1.50 [1.00, 3.00]	2.00 [1.50, 2.00]	2.00 [1.50, 3.00]	2.00 [1.50, 3.00]
	t _{1/2} (h)	投与 1 日目	3.07±1.11	3.75±1.55	3.77±1.23	5.57±1.22	5.38±1.69
		投与 7 日目	4.10±1.84	4.68±1.88	4.89±1.08	6.63±2.04	6.77±1.45

平均値±標準偏差、—：該当せず

a) 中央値 [最小値, 最大値]

＜表 21 本薬反復経口投与時における未変化体及び代謝物の尿中排泄率＞

投与量			10mg	15mg	20mg	30mg	40mg
n			9	9	9	9	9
Feo-24h ^{a)} (%)	未変化体	投与 1 日目	3.9±1.1	3.8±1.1	3.5±1.0	4.9±1.1	5.8±2.6
		投与 7 日目	4.5±1.0	4.3±1.2	4.0±0.9	5.2±1.2	6.3±2.3
	M-I	投与 1 日目	1.6±0.6	1.5±0.7	2.1±0.6	1.6±0.4	1.3±0.5
		投与 7 日目	2.7±0.9	2.9±0.9	2.8±0.4	2.6±0.5	2.6±0.7
	M-II	投与 1 日目	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
		投与 7 日目	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
	M-III	投与 1 日目	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
		投与 7 日目	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
	M-IV-Sul	投与 1 日目	1.9±0.4	1.7±0.6	2.2±0.5	2.0±0.6	2.2±0.6
		投与 7 日目	1.8±0.4	1.6±0.7	1.9±0.5	1.8±0.5	2.1±0.6

平均値±標準偏差

a) 投与 24 時間後までの尿中排泄率（投与量に対する割合）

PD について、胃内 pH の 24 時間の pH HTR は表 22 のとおりであった。24 時間の pH3 HTR、pH4 HTR 及び pH5 HTR は、投与 1 日目及び 7 日目のいずれにおいても投与量の増加に伴い上昇した。また、未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-12h} と投与 1 日目及び 7 日目における 24 時間の pH4 HTR との関係を検討した結果、Spearman の順位相関係数は、投与 1 日目では C_{max} 及び AUC_{0-12h} でそれぞれ 0.8709 及び 0.8996、投与 7 日目ではそれぞれ 0.8970 及び 0.9225 であり、良好な相関が認められた。

＜表 22 本薬反復経口投与時における胃内 pH の 24 時間の pH HTR＞

投与量		プラセボ	10mg	15mg	20mg	30mg	40mg
n		15	9	9	9	9	9
24 時間の pH3HTR (%)	ベースライン	13.9±9.0	12.4±9.6	16.4±7.3	13.9±9.4	20.3±12.0	17.2±9.6
	投与 1 日目	12.9±6.4	50.1±24.1	65.6±12.7	69.9±16.6	85.6±12.3	89.3±4.8
	投与 7 日目	10.7±6.0	73.0±7.9	76.0±13.8	87.2±13.0	96.3±8.8	100.0±0.0
24 時間の pH4HTR (%)	ベースライン	7.9±5.7	7.5±6.4	9.2±5.2	8.1±6.3	12.0±8.5	10.0±7.0
	投与 1 日目	8.3±4.0	38.4±22.3	55.4±13.2	63.3±17.9	80.8±14.0	85.3±8.3
	投与 7 日目	5.6±3.5	63.3±8.7	68.5±16.1	83.4±16.7	95.2±10.1	100.0±0.0
24 時間の pH5HTR (%)	ベースライン	2.5±2.2	4.3±4.6	4.4±2.7	3.9±3.7	5.4±6.1	3.2±2.7
	投与 1 日目	3.7±2.5	25.1±19.0	40.3±16.8	53.5±21.5	73.1±16.1	78.3±10.6
	投与 7 日目	1.4±1.5	52.6±10.7	60.2±16.8	73.2±18.9	92.0±12.5	98.6±2.0

平均値±標準偏差

(4) 海外第 I 相試験（マスバランス試験）（5.3.3.1-5〈参考〉：試験番号 TAK-438_103 < 2017 年 1 月～2017 年 12 月〉）

30～55 歳の健康成人男性（目標症例数 6 例）を対象に、本薬の [^{14}C] 標識体を単回経口投与したときのマスバランスを検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬の [^{14}C] 標識体 15mg を絶食下で単回経口投与することとされた。

総投与症例 6 例全例が安全性、PK 及び放射能データの解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は 50.0%（3/6 例）に認められ、副作用は 16.7%（1/6 例）に認められた。2 例以上に認められた有害事象及び副作用はなかった。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

マスバランスについて、投与 168 時間後までに投与放射能の 67.4%が尿中へ、31.1%が糞中へ排泄され、経口投与後の放射能の主要な排泄経路は尿であった。

血漿中の代謝プロファイルについて、投与 0～24 時間の血漿中放射能に占める未変化体、

M-I、M-II、M-III、M-IV-Sul 及び M-I-G の割合はそれぞれ 13.9%、8.2%、6.8%、4.3%、16.9% 及び 19.2%であった。

尿中及び糞中の代謝プロファイルについて、投与 0～168 時間の尿中放射能に占める未変化体、M-I、M-II、M-III、M-IV-Sul 及び M-I-G の割合はそれぞれ 12.0%、2.8%、0.1%、1.1%、11.4%及び 20.6%であり、投与 0～168 時間の糞中放射能に占める割合はそれぞれ 4.4%、1.0%、0.2%、2.4%、15.9%及び未検出であった。尿中及び糞中放射能に占める上記以外の成分（未特定の成分）の割合はそれぞれ 52.0%及び 76.1%であった。

(5) 海外第 I 相試験 (QT/QTc 評価試験) (5.3.3.1-6: 試験番号 TAK-438_111 <2019 年 10 月～2020 年 10 月>)

18～55 歳の健康成人 (目標症例数 64 例:各群 8 例)を対象に、本薬単回経口投与時の QT/QTc 間隔に対する影響を検討する目的で、プラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検⁷⁹4 群 4 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 40mg 若しくは 120mg、又は陽性対照であるモキシフロキサシン 400mg を絶食下で単回経口投与することとされ、各期の間のウォッシュアウト期間は 4 日間以上と設定された。

総投与症例 64 例全例が安全性、PK 及び PD 解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象はプラセボ群 6.3% (4/63 例)、40mg 群 17.5% (11/63 例)、120mg 群 18.8% (12/64 例) 及びモキシフロキサシン群 18.8% (12/64 例) に認められ、副作用はプラセボ群 3.2% (2/63 例)、40mg 群 14.3% (9/63 例)、120mg 群 15.6% (10/64 例) 及びモキシフロキサシン群 17.2% (11/64 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 23 及び表 24 のとおりであった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 120mg 群 1.6% (1/64 例) に認められた。

<表 23 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象>

	プラセボ群 (63 例)		40mg 群 (63 例)		120mg 群 (64 例)		モキシフロキサシン群	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	6.3%	4	17.5%	11	18.8%	12	18.8%	12
悪心	0.0%	0	1.6%	1	7.8%	5	3.1%	2
腹痛	1.6%	1	1.6%	1	1.6%	1	3.1%	2
下痢	3.2%	2	1.6%	1	1.6%	1	0.0%	0
頭痛	1.6%	1	9.5%	6	7.8%	5	4.7%	3
ほてり	0.0%	0	0.0%	0	1.6%	1	3.1%	2

MedDRA/J ver.15.0

<表 24 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用>

	プラセボ群 (63 例)		40mg 群 (63 例)		120mg 群 (64 例)		モキシフロキサシン群	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	3.2%	2	14.3%	9	15.6%	10	17.2%	11
悪心	0.0%	0	1.6%	1	7.8%	5	3.1%	2
腹痛	1.6%	1	1.6%	1	1.6%	1	3.1%	2
下痢	3.2%	2	1.6%	1	1.6%	1	0.0%	0
頭痛	0.0%	0	7.9%	5	7.8%	5	4.7%	3
ほてり	0.0%	0	0.0%	0	1.6%	1	3.1%	2

MedDRA/J ver.15.0

⁷⁹ 実薬 (モキシフロキサシン) は非盲検

QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の調整済み平均値のプラセボとの差（以下、「ddQTcF」）について、本薬 40mg 群及び 120mg 群における ddQTcF の片側 95%（両側 90%）CI の上限値はいずれも最大 4.9msec であり、10msec を下回ったことから陰性と判断された。なお、モキシフロキサシン群における ddQTcF の片側 95%（両側 90%）CI の下限値は 9.9msec であり、5msec を上回ったことから、分析感度を有すると判断された。

PK について、未変化体及び代謝物の血漿中 PK パラメータは表 25 のとおりであった。

<表 25 本薬単回経口投与時における未変化体及び代謝物の血漿中 PK パラメータ>

投与量		40mg	120mg
n		63	64
未変化体	C _{max} (ng/mL)	47.1±15.8	225.7±76.5
	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	498.3±187.4	2,466±745.2
M-I	C _{max} (ng/mL)	94.6±28.5	241.0±73.7
	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	935.8±213.9 ^{a)}	2,652±632.4
M-II	C _{max} (ng/mL)	7.3±3.0	18.9±8.1
	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	147.7±58.3 ^{b)}	532.6±196.8 ^{c)}
M-III	C _{max} (ng/mL)	39.7±9.1	113.8±27.3
	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	306.6±108.8	1,241±323.0
M-IV-Sul	C _{max} (ng/mL)	82.5±23.3	261.2±65.1
	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	454.9±180.3 ^{a)}	1,840±645.8

平均値±標準偏差

a) n=62、b) n=26、c) n=52

(6) 海外第 I 相試験（性別及び食事の影響）（5.3.3.3-1〈参考〉：試験番号 TAK-438_109 <2017年12月～2018年12月>）

18～45 歳の健康成人（目標症例数 24 例：男性及び女性各 12 例）を対象に、本薬単回経口投与時の PK に及ぼす性別及び食事の影響を検討する目的で、性別による層別無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。なお、本試験では本邦での申請製剤は使用されていないため、本薬の PK に及ぼす食事の影響に関する試験成績の記載は省略する。

用法・用量は、絶食下又は食後に本薬 20mg を単回経口投与することとされ、各期の間のウォッシュアウト期間は 5 日間と設定された。

総投与症例 24 例全例が安全性及び PK 解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は男性及び女性で各 16.7%（2/12 例）に認められ、副作用は男性及び女性のいずれにおいても認められなかった。2 例以上に認められた有害事象はなかった。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。なお、女性 1 例で治験終了後（本薬投与の約 1 ヶ月後）に自然流産（妊娠初期の流産）が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

未変化体及び代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-inf} について、女性の男性に対する調整済み幾何平均値の比（女性／男性比）は表 26 のとおりであった。未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は男性に比べて女性で低値を示したが、当該理由は不明である。なお、第Ⅲ相試験（CCT-002 試験、CCT-003 試験、CCT-101 試験、CCT-102 試験、CCT-401 試験、CCT-301 試験及び CCT-302 試験）において、本薬の有効性及び安全性に性別による明らかな差異は認められなかったと申請者は説明している。

<表 26 未変化体及び代謝物の PK に及ぼす性別の影響>

		調整済み幾何平均値の比 (女性/男性比) [95%CI] ^{a)}
未変化体	C _{max}	0.78 [0.52, 1.17]
	AUC _{0-inf}	0.84 [0.54, 1.31]
M-I	C _{max}	— ^{b)}
	AUC _{0-inf}	1.11 [0.88, 1.40]
M-II	C _{max}	— ^{b)}
	AUC _{0-inf}	推定不能
M-III	C _{max}	0.58 [0.41, 0.83]
	AUC _{0-inf}	0.54 [0.31, 0.94]
M-IV-Sul	C _{max}	0.98 [0.66, 1.47]
	AUC _{0-inf}	1.11 [0.65, 1.89]

男性及び女性ともに n=12

a) 絶食下及び食後投与時の結果を併合

b) 性別と摂食の有無に統計学的に有意な交互作用 (有意水準 10%) が認められたため、絶食下及び食後投与時の併合結果は示されていない

(7) 海外第 I 相試験 (肝機能障害の影響) (5.3.3.3-2 : 試験番号 TAK-438_112 <2017 年 12 月 ~2018 年 12 月>)

18~75 歳の肝機能正常者、並びに軽度 (Child-Pugh スコア A)、中等度 (同 B) 及び高度 (同 C) の肝機能障害を有する被験者 (目標症例数 32 例: 各群 8 例^{80, 81}) を対象に、本薬単回経口投与時の PK に及ぼす肝機能障害の影響を検討する目的で、非盲検並行群間比較試験が海外 2 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 20mg を絶食下で単回経口投与することとされた。

総投与症例 34 例全例が安全性及び PK 解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は肝機能正常群 33.3% (4/12 例)、軽度障害群 12.5% (1/8 例)、中等度障害群 25.0% (2/8 例) 及び高度障害群 33.3% (2/6 例) に認められ、副作用は肝機能正常群 8.3% (1/12 例)、軽度障害群 12.5% (1/8 例)、中等度障害群 12.5% (1/8 例) 及び高度障害群 16.7% (1/6 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象及び副作用はなかった。重篤な有害事象は中等度障害群 1 例に「足関節部骨折」が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

未変化体及び代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-inf} (M-II は AUC_{0-tlqc}⁸²) について、肝機能障害者の肝機能正常者に対する調整済み幾何平均値の比 (肝機能障害者/肝機能正常者比) は表 27 のとおりであり、未変化体の曝露量は肝機能低下に伴い上昇した。未変化体の血漿タンパク非結合型分率 (平均値) は、肝機能正常群、軽度障害群、中等度障害群及び高度障害群でそれぞれ 21.4%、18.6%、23.5% 及び 23.3% であり、各群で同様であった。

⁸⁰ PK のドラフトデータの事前レビューに基づき、高度障害群では 6 例も可とされた

⁸¹ 肝機能正常者については、肝機能障害を有する被験者と年齢 (±10 歳)、性別、人種、体重 (±20%) 及び喫煙状態 (喫煙者/非喫煙者) を対応させた

⁸² AUC_{0-tlqc}: 投与後 0 時間から最後に定量下限以上の濃度が測定された時間までの AUC

<表 27 未変化体及び代謝物の PK に及ぼす肝機能障害の影響>

		調整済み幾何平均値の比（肝機能障害者／肝機能正常者比） [90%CI]		
		軽度障害群	中等度障害群	重度障害群
未変化体	C _{max}	1.24 [0.91, 1.68]	1.75 [1.29, 2.37]	1.76 [1.26, 2.46]
	AUC _{0-inf}	1.20 [0.87, 1.67]	2.38 [1.72, 3.31]	2.61 [1.82, 3.73]
M-I	C _{max}	0.92 [0.73, 1.16]	0.72 [0.58, 0.91]	0.58 [0.45, 0.75]
	AUC _{0-inf}	0.78 [0.62, 0.98]	0.94 [0.74, 1.18]	0.63 [0.46, 0.88]
M-II	C _{max}	0.91 [0.65, 1.27]	0.73 [0.52, 1.02]	0.47 [0.32, 0.67]
	AUC _{0-48h}	0.79 [0.40, 1.59]	1.10 [0.55, 2.21]	0.25 [0.12, 0.54]
M-III	C _{max}	0.99 [0.79, 1.24]	0.60 [0.48, 0.75]	0.53 [0.41, 0.68]
	AUC _{0-inf}	1.20 [0.93, 1.54]	1.22 [0.94, 1.58]	1.20 [0.92, 1.58]
M-IV-Sul	C _{max}	1.65 [1.14, 2.38]	0.99 [0.69, 1.44]	0.89 [0.60, 1.34]
	AUC _{0-inf}	1.85 [1.19, 2.88]	2.01 [1.29, 3.14]	2.24 [1.38, 3.64]

肝機能正常群：n=12、軽度障害群：n=8、中等度障害群：n=8、高度障害群：n=6

(8) 海外第 I 相試験（腎機能障害の影響）（5.3.3.3-3：試験番号 TAK-438_113 <2017年10月～2018年12月>）

18～75 歳の腎機能正常者（eGFR: 90mL/min/1.73m² 以上）、軽度（同: 60～89mL/min/1.73m²）、中等度（同: 30～59mL/min/1.73m²）及び高度（同: 15～29mL/min/1.73m²）の腎機能障害を有する被験者、並びに末期腎不全患者（同: 15mL/min/1.73m² 未満）（目標症例数 32 例：各群 8 例⁸³）を対象に、本薬単回経口投与時の PK に及ぼす腎機能障害の影響を検討する目的で、非盲検並行群間比較試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、腎機能正常群、軽度障害群、中等度障害群及び高度障害群では本薬 20mg を絶食下で単回経口投与することとされ、末期腎不全群では 1 及び 6 日目⁸⁴に本薬 20mg を絶食下で経口投与することとされた。なお、末期腎不全群での血液透析は、1 日目では投与後 24 時間は実施せず、6 日目では投与後 2 時間を実施することとされた。

総投与症例 45 例全例が安全性及び PK 解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は腎機能正常群 15.4%（2/13 例）、軽度障害群 50.0%（4/8 例）、中等度障害群 25.0%（2/8 例）、高度障害群 12.5%（1/8 例）及び末期腎不全群 50.0%（4/8 例）に認められ、副作用は腎機能正常群 15.4%（2/13 例）、軽度障害群 50.0%（4/8 例）、中等度障害群 12.5%（1/8 例）、高度障害群 0.0%（0/8 例）及び末期腎不全群 37.5%（3/8 例）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は「疲労」（腎機能正常群 0.0%〈0/13 例〉、軽度障害群 12.5%〈1/8 例〉、中等度障害群 25.0%〈2/8 例〉、高度障害群 0.0%〈0/8 例〉及び末期腎不全群 0.0%〈0/8 例〉）及び「頭痛」（同 0.0%〈0/13 例〉、0.0%〈0/8 例〉、0.0%〈0/8 例〉、0.0%〈0/8 例〉及び 25.0%〈2/8 例〉）であった。2 例以上に認められた副作用はなかった。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

未変化体及び代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-inf}（M-II は AUC_{0-48h}⁸²）について、腎機能障害者の腎機能正常者に対する調整済み幾何平均値の比（腎機能障害者／腎機能正常者比）は表 28 のとおりであり、未変化体の曝露量は腎機能低下に伴い上昇した。未変化体の血漿タンパク非結合型分率（平均値）は、腎機能正常群、軽度障害群、中等度障害群、高度障害群及び末期腎不全

⁸³ 腎機能正常者については、腎機能障害を有する被験者と年齢（±10 歳）、性別、人種、体重（±20%）及び喫煙状態（喫煙者／非喫煙者）を対応させた

⁸⁴ 通常は 6 日目とされたが、被験者の透析スケジュールに合わせて、7 及び 8 日目に投与することも可とされた

群でそれぞれ 20.9%、21.1%、20.9%、22.7%及び 19.6%であり、各群で同様であった。

未変化体の腎クリアランス（平均値）は、腎機能低下に伴い、腎機能正常群の 6.4L/h から高度障害群の 1.8L/h 及び末期腎不全群の 0.5L/h に低下した。また、未変化体の透析液中排泄率（投与量に対する割合）は 0.94%であった。

<表 28 未変化体及び代謝物の PK に及ぼす腎機能障害の影響>

		調整済み幾何平均値の比（腎機能障害者／腎機能正常者比） [90%CI]			
		軽度障害群	中等度障害群	重度障害群	末期腎不全群 ^{a)}
未変化体	C _{max}	1.33 [0.96, 1.84]	1.22 [0.88, 1.69]	1.80 [1.30, 2.50]	1.21 [0.87, 1.68]
	AUC _{0-∞}	1.67 [1.15, 2.45]	1.30 [0.89, 1.89]	2.39 [1.63, 3.49]	1.26 [0.86, 1.84]
M-I	C _{max}	1.06 [0.82, 1.37]	1.14 [0.88, 1.47]	0.80 [0.62, 1.03]	0.98 [0.76, 1.27]
	AUC _{0-∞}	1.20 [1.00, 1.46]	1.30 [1.07, 1.58]	1.57 [1.30, 1.90]	1.60 [1.32, 1.93]
M-II	C _{max}	1.05 [0.74, 1.49]	0.93 [0.65, 1.32]	0.60 [0.43, 0.86]	0.63 [0.44, 0.89]
	AUC _{0-∞}	1.55 [0.90, 2.67]	1.10 [0.64, 1.90]	0.87 [0.50, 1.49]	1.17 [0.67, 2.07]
M-III	C _{max}	1.24 [1.02, 1.50]	0.88 [0.72, 1.06]	0.73 [0.60, 0.88]	0.70 [0.58, 0.85]
	AUC _{0-∞}	1.58 [1.14, 2.19]	0.96 [0.69, 1.33]	1.24 [0.89, 1.71]	0.76 [0.55, 1.05]
M-IV-Sul	C _{max}	1.42 [1.05, 1.91]	1.29 [0.96, 1.74]	1.17 [0.87, 1.57]	1.13 [0.84, 1.52]
	AUC _{0-∞}	1.67 [1.08, 2.58]	1.53 [0.99, 2.37]	2.00 [1.30, 3.09]	1.43 [0.92, 2.21]

腎機能正常群：n=13、軽度障害群：n=8、中等度障害群：n=8、高度障害群：n=8、末期腎不全群：n=8

a) 投与 1 日目の PK パラメータより算出

(9) 国内第Ⅱ相試験（低用量アスピリン及び非ステロイド性抗炎症薬との薬物相互作用試験）

(5.3.3.4-1：試験番号 TAK-438/CPH-003 試験 <2017年10月～2018年12月>)

20～45 歳の健康成人男子（目標症例数 64 例：各コホート 8 例）を対象に、本薬とアスピリン、ロキソプロフェン、ジクロフェナク及びメロキシカムとの薬物相互作用を検討する目的で、非盲検試験が国内 1 施設で実施された。

各コホートにおける各薬剤の用法・用量は表 29 のとおりであり、薬剤 A を単回経口投与後、ウォッシュアウト期間を置き、薬剤 B を 6 日間反復経口投与し、反復投与 5 日目に薬剤 A を単回併用投与することとされた。

<表 29 各薬剤の用法・用量>

コホート	薬剤 A	薬剤 B	ウォッシュアウト期間
1	本薬 40mg 1 日 1 回朝食後投与	アスピリン 100mg 1 日 1 回朝食後投与	2 日間
2	本薬 40mg 1 日 1 回朝食後投与	ロキソプロフェン 60mg ^{a)} 1 日 3 回食後投与	2 日間
3	本薬 40mg 1 日 1 回朝食後投与	ジクロフェナク 25mg ^{b)} 1 日 3 回食後投与	2 日間
4	本薬 40mg 1 日 1 回朝食後投与	メロキシカム 10mg 1 日 1 回朝食後投与	2 日間
5	アスピリン 100mg 1 日 1 回朝食後投与	本薬 40mg 1 日 1 回朝食後投与	13 日間
6	ロキソプロフェン 60mg ^{a)} 1 日 1 回朝食後投与	本薬 40mg 1 日 1 回朝食後投与	2 日間
7	ジクロフェナク 25mg 1 日 1 回朝食後投与	本薬 40mg 1 日 1 回朝食後投与	2 日間
8	メロキシカム 10mg 1 日 1 回朝食後投与	本薬 40mg 1 日 1 回朝食後投与	4 日間

a) ロキソプロフェンナトリウム水和物を無水物として 60mg

b) ジクロフェナクナトリウムとして 25mg

総投与症例 64 例全例が安全性解析対象集団とされ、61 例が PK 解析対象集団⁸⁵とされた。

安全性について、有害事象はコホート 1 0.0% (0/8 例)、コホート 2 12.5% (1/8 例)、コホート 3 0.0% (0/8 例)、コホート 4 0.0% (0/8 例)、コホート 5 12.5% (1/8 例)、コホート 6 25.0% (2/8 例)、コホート 7 25.0% (2/8 例)、コホート 8 0.0% (0/8 例) に認められた。いずれかの

⁸⁵ PK に関する検査・観察に不備が認められた 3 例が除外された

コホートで2例以上に認められた有害事象は「血中クレアチンホスホキナーゼ増加（コホート6 25.0%〈2/8例〉、その他のコホート 0.0%〈0/8例〉）であった。副作用は認められなかった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象はコホート5 12.5%（1/8例）のみに認められた。

本薬未変化体及び代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-inf} について、アスピリン、ロキソプロフェン、ジクロフェナク及びメロキシカム併用投与時の本薬単独投与時に対する調整済み幾何平均値の比（併用投与／単独投与比）は表 30 のとおりであった。アスピリン、ロキソプロフェン、ジクロフェナク及びメロキシカム併用投与による未変化体の PK への顕著な影響は認められなかったと申請者は説明している。

＜表 30 本薬未変化体及び代謝物の PK に及ぼすアスピリン、ロキソプロフェン、ジクロフェナク及びメロキシカム併用投与の影響＞

		調整済み幾何平均値の比（併用投与／単独投与比） [90%CI]			
		アスピリン 併用投与	ロキソプロフェン 併用投与	ジクロフェナク 併用投与	メロキシカム 併用投与
n		7	8	8	7
未変化体	C_{max}	1.06 [0.90, 1.26]	0.83 [0.70, 1.00]	1.00 [0.95, 1.07]	0.97 [0.82, 1.16]
	AUC_{0-inf}	1.01 [0.94, 1.09]	0.98 [0.89, 1.07]	0.98 [0.93, 1.02]	0.99 [0.95, 1.03]
M- I	C_{max}	0.99 [0.86, 1.14]	0.90 [0.79, 1.03]	0.87 [0.76, 0.99]	1.00 [0.86, 1.16]
	AUC_{0-inf}	1.11 [1.04, 1.19]	1.03 [0.96, 1.11]	0.90 [0.84, 0.96]	1.17 [1.11, 1.23]
M- II	C_{max}	1.22 [1.05, 1.42]	1.05 [0.93, 1.18]	0.90 [0.80, 1.00]	1.09 [1.00, 1.18]
	AUC_{0-inf}	1.13 [0.97, 1.32]	1.12 [1.00, 1.26]	0.88 [0.68, 1.14]	1.12 [0.99, 1.26]
M- III	C_{max}	1.04 [0.96, 1.14]	0.96 [0.90, 1.02]	0.92 [0.88, 0.96]	0.95 [0.87, 1.04]
	AUC_{0-inf}	1.03 [0.99, 1.07]	0.99 [0.96, 1.03]	0.94 [0.89, 1.00]	0.98 [0.95, 1.01]
M-IV-Sul	C_{max}	0.96 [0.85, 1.08]	0.85 [0.77, 0.94]	0.86 [0.80, 0.92]	0.92 [0.83, 1.02]
	AUC_{0-inf}	0.97 [0.90, 1.04]	0.92 [0.87, 0.97]	0.91 [0.85, 0.98]	1.00 [0.95, 1.05]

アスピリン、ロキソプロフェン、ジクロフェナク、メロキシカム及びそれらの代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-inf} （アスピリン未変化体は AUC_{0-tlqc} ）について、本薬併用投与時のアスピリン、ロキソプロフェン、ジクロフェナク、メロキシカム単独投与時に対する調整済み幾何平均値の比（併用投与／単独投与比）は表 31 のとおりであった。アスピリン単独投与時に比べて本薬併用投与時にアスピリン未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-tlqc} の調整済み幾何平均値は高値を示したが、個体間変動が大きく、本薬がアスピリン未変化体の PK に及ぼす影響は明確ではなかった。一方、本薬併用投与によるサリチル酸（アスピリン代謝物）、ロキソプロフェン未変化体、ロキソプロフェン *trans*-OH 体、ジクロフェナク及びメロキシカムの PK への顕著な影響は認められなかったと申請者は説明している。

＜表 31 アスピリン、ロキソプロフェン、ジクロフェナク及びメロキシカム及びそれらの代謝物の PK に及ぼす本薬併用投与の影響＞

			調整済み幾何平均値の比（併用投与／単独投与比） [90%CI]
アスピリン (n=8)	未変化体	C _{max}	1.83 [0.80, 4.21]
		AUC _{0-48h}	1.39 [0.74, 2.61]
	サリチル酸	C _{max}	1.07 [0.80, 1.43]
		AUC _{0-48h}	0.85 [0.78, 0.92] ^{a)}
ロキソプロフェン (n=8)	未変化体	C _{max}	0.98 [0.89, 1.06]
		AUC _{0-48h}	1.07 [0.99, 1.15]
	ロキソプロフェン trans-OH 体	C _{max}	1.00 [0.98, 1.03]
		AUC _{0-48h}	1.07 [0.99, 1.16]
ジクロフェナク (n=7)	未変化体	C _{max}	1.27 [0.92, 1.76]
		AUC _{0-48h}	1.04 [0.92, 1.17]
メロキシカム (n=8)	未変化体	C _{max}	1.05 [0.97, 1.12]
		AUC _{0-48h}	1.18 [1.11, 1.26]

a) n=7

また、コホート 5 において、アスピリンの血小板凝集抑制作用に及ぼす本薬の影響が検討された。コラーゲン惹起による血小板凝集能は、アスピリン単独投与時と比較して本薬併用投与時にやや上昇したものの、アラキドン酸惹起による血小板凝集能には本薬併用投与の影響は認められなかった。

(10) 国内第Ⅲ相試験（抗菌薬との薬物相互作用試験）（5.3.3.4-2：試験番号 TAK-438/CPH-401 試験 <2017 年 1 月～2017 年 12 月>）

ヘリコバクター・ピロリ（以下、「*H. pylori*」）陰性の 20～35 歳の健康成人男性（目標症例数 24 例：コホート 1 及び 2 とともに各群 3 例）を対象に、本薬と AMPC 及び CAM、並びに本薬と AMPC 及び MNZ との薬物相互作用を検討する目的で、無作為化非盲検 4 群 4 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された。

コホート 1 では本薬、AMPC 及び CAM のいずれかを単独投与、又は 3 剤併用投与とされ、各期の間のウォッシュアウト期間は 7 日間以上と設定された。用法・用量は、本薬 20mg、AMPC 750mg 又は CAM 400mg を朝夕食後に 1 日 2 回⁸⁶⁾ 7 日間反復経口投与とされた。また、コホート 2 では本薬、AMPC 及び MNZ のいずれかを単独投与、又は 3 剤併用投与とされ、各期の間のウォッシュアウト期間は 14 日間以上と設定された。用法・用量は、本薬及び AMPC はコホート 1 と同一とされ、MNZ は 250mg を朝夕食後に 1 日 2 回⁸⁶⁾ 7 日間反復経口投与とされた。

総投与症例 24 例全例が安全性解析対象集団とされ、22 例が PK 解析対象集団⁸⁷⁾とされた。

安全性について、有害事象はコホート 1 では本薬単独群 0.0% (0/11 例)、AMPC 単独群 0.0% (0/11 例)、CAM 単独群 0.0% (0/11 例) 及び 3 剤併用群 8.3% (1/12 例) に、コホート 2 では本薬単独群 8.3% (1/12 例)、AMPC 単独群 8.3% (1/12 例)、MNZ 単独群 18.2% (2/11 例) 及び 3 剤併用群 8.3% (1/12 例) に認められ、副作用はコホート 1 では本薬単独群 0.0% (0/11 例)、AMPC 単独群 0.0% (0/11 例)、CAM 単独群 0.0% (0/11 例) 及び 3 剤併用群 8.3% (1/12 例) に、コホート 2 では本薬単独群 8.3% (1/12 例)、AMPC 単独群 0.0% (0/12 例)、MNZ 単独群 18.2% (2/11 例) 及び 3 剤併用群 8.3% (1/12 例) に認められた。2 例以上に認められた

⁸⁶⁾ 各期の 7 日目は朝食後のみの 1 日 1 回投与とされた

⁸⁷⁾ PK に関する検査・評価に未実施・欠測が認められた 2 例が除外された

有害事象及び副作用はなかった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象はコホート 1 及び 2 の 3 剤併用群各 8.3% (1/12 例) のみに認められた。

本薬未変化体及び各抗菌薬の C_{max} 及び AUC_{0-12h} について、コホート 1 及び 2 における 3 剤併用投与時の各薬剤単独投与時に対する調整済み幾何平均値の比 (3 剤併用投与/単独投与比) は表 32 のとおりであった。本試験成績について、申請者は以下のように説明している。

コホート 1 では、本薬、AMPC 及び CAM の 3 剤併用により、本薬未変化体及び CAM の曝露量が上昇した。本薬未変化体の曝露量の上昇については、CAM が本薬未変化体の主要な代謝酵素である CYP3A4 を阻害することに起因すると考える。また、CAM の曝露量の上昇については、オメプラゾールの併用投与により CAM の曝露量が上昇することが報告⁸⁸されており、その機序として胃内 pH の上昇による CAM のバイオアベイラビリティの増加が考えられていることから、本薬も同様の機序で CAM の PK に影響を及ぼしたと考える。

一方、コホート 2 では、本薬、AMPC 及び MNZ の 3 剤併用時に各薬剤の PK に顕著な影響は認められなかった。

<表 32 本薬未変化体及び各抗菌薬の PK に及ぼす 3 剤併用投与の影響>

			調整済み幾何平均値の比 (3 剤併用投与/単独投与比) [90%CI]
コホート 1	本薬未変化体	C_{max}	1.87 [1.69, 2.07]
		AUC_{0-12h}	1.85 [1.63, 2.09]
	AMPC	C_{max}	0.99 [0.91, 1.08]
		AUC_{0-12h}	0.97 [0.93, 1.01]
	CAM	C_{max}	1.63 [1.35, 1.97]
		AUC_{0-12h}	1.45 [1.28, 1.64]
コホート 2	本薬未変化体	C_{max}	0.91 [0.78, 1.05]
		AUC_{0-12h}	0.97 [0.89, 1.05]
	AMPC	C_{max}	0.83 [0.70, 0.98]
		AUC_{0-12h}	1.01 [0.91, 1.12]
	MNZ	C_{max}	0.99 [0.95, 1.03]
		AUC_{0-12h}	1.00 [0.97, 1.02]

いずれも n=11

(11) 海外第 I 相試験 (CAM との薬物相互作用試験) (5.3.3.4-3 <参考> : 試験番号 TAK-438_110 <2019 年 12 月 ~ 2020 年 12 月>)

18~45 歳の健康成人男性 (目標症例数 16 例) を対象に、本薬と CAM との薬物相互作用を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、1 日目に本薬 40mg を単回経口投与後、3~9 日目に CAM 500mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与し、8 日目に本薬 40mg を併用投与することとされた。

総投与症例 16 例全例が安全性及び PK 解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は本薬単独投与期 12.5% (2/16 例)、CAM 反復投与期 18.8% (3/16 例)、併用投与期 18.8% (3/16 例) に認められ、副作用は本薬単独投与期 6.3% (1/16 例)、CAM 反復投与期 12.5% (2/16 例)、併用投与期 6.3% (1/16 例) に認められた。いずれかの投与期で 2 例以上に認められた有害事象は「高血圧」 (本薬単独投与期 0.0% (0/16 例)、CAM 反復投与期 0.0% (0/16 例)、併用投与期 12.5% (2/16 例)) であった。死亡例、重篤な有害

⁸⁸ Antimicrob Agents Chemother 39: 2078-2083, 1995

事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

本薬未変化体の PK について、CAM 併用投与時の本薬単独投与時に対する調整済み幾何平均値の比（併用投与／単独投与比）〔両側 90%CI〕は、 C_{max} 及び AUC_{0-inf} でそれぞれ 1.35 [1.20, 1.52] 及び 1.58 [1.47, 1.69] であり、CAM の併用により本薬未変化体の曝露量は上昇した。

(12) 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1: 試験番号 TAK-438/CCT-001 <2017年12月～2018年12月>)

試験の概略は「(iii) <提出された資料の概略> (1) 逆流性食道炎の治療における第Ⅱ相用量設定試験」の項参照。

本試験における未変化体の血漿中トラフ濃度 (592 例、1,751 測定点) を基に、非線形混合効果モデルを用いた母集団薬物動態解析が実施され、未変化体のクリアランスに及ぼす患者背景因子（投与量、性別、年齢、体重、Body Mass Index、CYP2C19 遺伝子型、総タンパク、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、クレアチニンクリアランス⁸⁹、尿酸、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）、アルカリフォスファターゼ（ALP）、乳酸脱水素酵素（LDH）、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ（ γ -GTP）及びクレアチニンキナーゼ（CK））の影響が検討された。その結果、クリアランスに影響を及ぼす共変量として、投与量、性別、年齢及び CYP2C19 遺伝子型が選択された。投与量（本薬 5mg、10mg、20mg 及び 40mg）及び上記共変量の各因子で層別したとき、クリアランス（各被験者におけるベイズ推定値）の中央値は各投与量において、①女性では男性と比較して約 5～24%高く、②65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上で 65 歳未満と比較してそれぞれ約 18～25%及び約 19～35%低く、③CYP2C19 遺伝子型が Poor Metabolizer（以下、「PM」）の層では Extensive Metabolizer（以下、「EM」）の層と比較して約 15～29%低かった。しかしながら、各共変量の影響の程度は大きくなく、また、クリアランスの個別値の分布は各層の間で重複していたことから、性別、年齢及び CYP2C19 遺伝子型に応じた投与量の調整は不要であると申請者は説明している。

<審査の概略>

(1) 薬物動態学的薬物相互作用について

1) 本薬の薬物代謝酵素阻害作用により他の薬剤へ及ぼす影響について

本薬は、CYP2B6、2C19 及び 3A4/5 に対する直接又は時間依存的阻害作用を有し、また、P-gp を阻害することが示されている（「<提出された資料の概略> (1) 4) ⑤CYP 阻害の検討、5) ③P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 阻害の検討」の項参照）。機構は、臨床使用時において、本薬が上記 CYP 分子種又は P-gp の阻害を介した薬物相互作用を起こす可能性はないか申請者に説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

CYP 分子種に対する阻害について、CYP2B6 及び 3A4/5（ミダゾラム 1'-水酸化）に対する直接阻害作用の IC_{50} 値はそれぞれ 16 及び 29 $\mu\text{mol/L}$ であり、CYP2B6、2C19 及び 3A4/5（ミ

⁸⁹ Cockcroft-Gault の式により算出

ダゾラム 1'-水酸化及びテストステロン 6β-水酸化) に対する時間依存的阻害作用の IC₅₀ 値はそれぞれ 2.6、13、10 及び 9.8μmol/L であった。一方、臨床使用時における本薬未変化体の最大の血漿中 C_{max} は 203nmol/L⁹⁰であり、各 CYP 分子種に対する IC₅₀ 値と比較すると 12.8 倍以上の乖離があった。また、本薬は CYP3A4 の基質であり、臨床試験において CYP3A4 阻害剤である CAM 併用投与時に本薬未変化体の曝露量の上昇が認められている（「＜提出された資料の概略＞（11）海外第 I 相試験」の項参照）。さらに、*in vitro* 試験成績から、本薬は CYP3A4 に加え、CYP2B6、2C19 及び 2D6 によっても代謝されることが示されている。しかしながら、本薬を単独反復投与したときに本薬未変化体の曝露量はほとんど上昇せず（「＜提出された資料の概略＞（3）国内第 I 相反復投与試験」の項参照）、自己阻害（CYP2B6、2C19 及び 3A4/5 阻害を介した本薬未変化体の代謝阻害）による影響はほとんど認められなかった。以上より、臨床使用時に、本薬の CYP2B6、2C19 及び CYP3A4/5 阻害作用に起因する薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える。

次に、P-gp に対する阻害について、IC₅₀ 値は 50.3μmol/L であった。一方、臨床使用時における本薬未変化体の最大の血漿中 C_{max} は 203nmol/L⁹⁰であり、IC₅₀ 値と比較すると約 250 倍の乖離があった。また、米国食品医薬品局（FDA）のドラフトガイダンス⁹¹及び欧州医薬品庁（EMA）のガイドライン⁹²では、消化管管腔内濃度が IC₅₀ 値の 10 倍以上である場合に P-gp を介した薬物相互作用を検討するための臨床試験の実施が必要とされている。本薬臨床使用時における未変化体の消化管管腔内での予測最高濃度は 232μmol/L⁹³であり、これは IC₅₀ 値の 4.6 倍であり、10 倍を下回った。以上より、臨床使用時に、本薬の P-gp 阻害作用に起因する薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の回答を概ね了承した。ただし、CYP2B6、2C19 及び 3A4/5 に対する本薬の時間依存的阻害作用について、CPH-002 試験は薬物相互作用の検討を目的とした試験デザインではないこと、また、本薬は CYP2B6、2C19 及び CYP3A4 のほか、CYP2D6 を含む複数の酵素によって代謝されるため、代謝酵素阻害の影響が鋭敏に現れ難いと考えることから、当該試験成績に基づく評価には限界があると考えた。したがって、本薬の CYP2B6、2C19 及び 3A4/5 に対する時間依存的阻害作用が他の薬剤に及ぼす影響については、公表文献等を含めて今後も情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

2) 他の薬剤の薬物代謝酵素阻害作用が本薬へ及ぼす影響について

国内第Ⅲ相試験（CPH-401 試験）において CYP3A4 阻害剤である CAM を含む 3 剤併用投与時に本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-12h} はそれぞれ 1.87 倍及び 1.85 倍上昇し、また、海外

⁹⁰ 国内第Ⅲ相試験（CPH-401 試験）において、本薬 20mg、AMPC 750mg 及び CAM 400mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与（投与 7 日目は 1 日 1 回朝食後投与）したときの投与 7 日目における本薬未変化体の C_{max}

⁹¹ Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry. Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations. Draft guidance. 2012.

⁹² European Medicines Agency, Committee for Human Medicinal Products. Guideline on the Investigation of Drug Interactions. Publication No. CPMP/EWP/560/95/Rev.1. 2012.

⁹³ 臨床最大用量/250mL により算出。本薬の臨床最大用量（1 回投与量）は 20mg（57.9μmol）

第Ⅰ相試験（110 試験）において CAM との併用投与時に本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ 1.35 倍及び 1.58 倍上昇した。機構は、CYP3A4 阻害剤との併用について注意喚起する必要性について申請者に説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

H. pylori の除菌の補助以外の適応における本薬の臨床推奨用量は最大で 1 日 20mg であるが、逆流性食道炎（以下、「RE」）患者を対象とした国内第Ⅱ相用量設定試験（CCT-001 試験）において、その倍量に相当する 1 日 40mg を投与した本薬 40mg 群の有害事象の発現割合はランソプラゾール（以下、「LPZ」）30mg 群と同程度であった。また、*H. pylori* 陽性の胃潰瘍瘢痕又は十二指腸潰瘍瘢痕を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CCT-401 試験）の一次除菌期において、本薬 20mg、AMPC 750mg 及び CAM 200mg 又は 400mg を 1 日 2 回投与した本薬群の有害事象の発現割合は LPZ 群と同程度であった。以上より、本薬と CYP3A4 阻害剤を併用した場合に本薬未変化体の曝露量は上昇する可能性はあるが、臨床使用時の安全性に懸念はないと考えられることから、CYP3A4 阻害剤を併用注意薬として注意喚起する必要性は低いと考える。

機構は、CCT-401 試験において臨床上問題となるような安全性の懸念は認められていないことから、現時点では *H. pylori* の除菌の補助における本薬、CAM 及び AMPC の併用療法については特段の問題はないと考える。一方、CYP3A4 阻害剤の中には、CAM よりも CYP3A4 阻害作用が強いとされる薬剤（ボリコナゾール、イトラコナゾール等）も存在し、そのような薬剤と併用した際の本薬未変化体の曝露量の上昇の程度及び安全性は現時点では明確ではない。また、医療現場においては本薬と併用される薬剤は 1 剤とは限らず、複数の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と併用される場合も想定される。したがって、添付文書では CYP3A4 阻害剤を併用注意薬として注意喚起する必要があると考える。また、本薬に及ぼす併用薬の影響については、製造販売後調査及び公表文献等を含めて今後も情報収集を行い、有益な知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(2) 肝機能障害患者及び腎機能障害患者に対する本薬投与について

申請者は、肝機能障害患者及び腎機能障害患者に対する本薬投与について以下のように説明している。

肝機能障害による影響について、海外第Ⅰ相試験（112 試験）において本薬 20mg を単回投与したとき、肝機能正常者と比較して軽度～高度の肝機能障害者では未変化体の曝露量が増加した。しかしながら、肝機能障害の程度ごとの例数は限られているものの、軽度～高度肝機能障害者のいずれにおいても本薬の忍容性に問題は認められなかった。また、第Ⅲ相試験（CCT-002 試験、CCT-003 試験、CCT-101 試験、CCT-102 試験、CCT-401 試験、CCT-301 試験及び CCT-302 試験）成績について、ALT のベースライン値（45IU/L 以下：正常、45IU/L 超：異常）及び AST のベースライン値（40IU/L 以下：正常、40IU/L 超：異常）により層別し、肝機能障害の程度別の安全性を検討した。当該臨床試験では肝機能検査値異常を除外基準に設定していたため ALT 又は AST が異常であった症例数は限られているものの、肝機能の低下に伴い、有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

腎機能障害による影響について、海外第Ⅰ相試験（113 試験）において本薬 20mg を単回投与したとき、腎機能正常者と比較して軽度～高度の腎機能障害者及び末期腎不全患者では未変化体の曝露量が上昇した。しかしながら、腎機能障害の程度ごとの例数は限られているものの、軽度～高度腎機能障害者及び末期腎不全患者のいずれにおいても本薬の忍容性に問題は認められなかった。また、第Ⅲ相臨床試験（CCT-002 試験、CCT-003 試験、CCT-101 試験、CCT-102 試験、CCT-401 試験、CCT-301 試験及び CCT-302 試験）成績について、eGFR のベースライン値（30mL/min/1.73m² 未満：高度障害、30～60mL/min/1.73m²：中等度障害、60～90mL/min/1.73m²：軽度障害、90mL/min/1.73m² 以上：正常）により層別し、腎機能障害の程度別の安全性を検討した。当該臨床試験では腎機能検査値異常を除外基準に設定していたため高度及び中等度腎機能障害者の症例数は限られているものの、腎機能の低下に伴い、有害事象の発現割合が上昇する傾向は認められなかった。

以上より、肝機能障害及び腎機能障害による本薬の安全性への明らかな影響は認められていないことから、肝機能障害及び腎機能障害の程度に応じた投与量の調整は不要であると考え。ただし、肝機能障害者及び腎機能障害者では未変化体の曝露量が上昇したこと、並びに上述のとおり肝機能障害者及び腎機能障害者における本薬の安全性評価には限界があることから、添付文書では肝機能障害者及び腎機能障害者に対しては本薬を慎重に投与するよう注意喚起する予定である。

機構は、現時点では、肝機能障害者及び腎機能障害者において安全性上の重大な懸念は認められていないことから、申請者の説明は特に問題はないと考える。ただし、申請者が説明しているように、現時点で得られている試験成績に基づく肝機能障害及び腎機能障害患者における安全性評価には限界があることから、肝機能障害者及び腎機能障害者における本薬の安全性等については製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要があると考える。

(3) 海外臨床薬理試験の利用について

申請者は、本承認申請における海外臨床薬理試験の利用について以下のように説明している。

日本人の健康成人男性を対象に本薬を単回投与（CPH-001 試験）及び反復投与（CPH-002 試験）、並びに外国人の健康成人男性を対象に本薬を単回投与（101 試験）及び反復投与（107 試験）したときの未変化体の PK パラメータは表 33 及び表 34 のとおりであった。外国人と比較して日本人では単回投与時及び反復投与時の $t_{1/2}$ がやや短く、単回投与時の C_{max} がやや高値を示し、また、反復投与時の $AUC_{0-\tau}$ がやや低値を示す傾向が認められた。しかしながら、各パラメータの個別値の分布も考慮すると、それらの差異の多くは個体間変動に起因するものと考えられた。以上より、日本人と外国人における本薬の PK に明らかな差異は認められていないと考える。したがって、外国人を対象に実施された本薬の臨床薬理試験（111 試験、112 試験及び 113 試験）を本申請において利用することは妥当と考える。

＜表 33 本薬を単回経口投与したときの日本人及び外国人における未変化体の血漿中 PK パラメータ (CPH-001 試験及び 101 試験)＞

投与量		1mg	5mg	10mg	20mg	40mg
n	日本人	5	9	8	7	9
	外国人	6	6	6	6	6
C _{max} (ng/mL)	日本人	0.7±0.3	4.2±1.4	9.7±2.1	25.0±5.6	71.9±23.3
	外国人	0.4±0.1	3.9±1.9	7.9±3.89	23.0±6.4	51.8±17.0
AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	日本人	3.7±1.6	28.5±9.4	56.5±8.4	148.9±35.1	433.3±125.8
	外国人	3.3±1.5	29.0±13.5	52.8±19.2	152.9±39.2	418.7±157.9
AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	日本人	4.3±1.6	31.6±10.4	60.8±8.9	161.6±39.3	474.6±141.0
	外国人	4.6±2.1	33.4±15.9	59.2±21.8	169.9±49.5	475.2±190.7
t _{max} ^{a)} (h)	日本人	1.50 [1.50, 2.00]	1.50 [1.00, 3.00]	1.75 [1.00, 2.00]	1.50 [0.75, 2.00]	1.50 [1.00, 3.00]
	外国人	1.50 [1.50, 3.03]	2.00 [1.50, 2.00]	1.50 [0.75, 4.00]	1.50 [1.00, 3.00]	1.75 [0.75, 3.00]
t _{1/2} (h)	日本人	5.1±1.1	7.6±1.1	6.9±1.0	6.9±0.8	7.1±0.5
	外国人	7.8±3.0	9.0±5.9	8.1±1.5	7.8±1.1	8.4±0.9

平均値±標準偏差

a) 中央値 [最小値, 最大値]

＜表 34 本薬を 7 日間反復経口投与したときの日本人及び外国人における未変化体の血漿中 PK パラメータ (CPH-002 試験及び 107 試験)＞

投与量		10mg	20mg	30mg	40mg
n	日本人	9	9	9	9
	外国人	9	9	9	9
C _{max} (ng/mL)	日本人	12.0±1.8	23.3±6.6	48.6±17.4	75.2±25.3
	外国人	12.3±4.0	26.2±10.7	41.6±11.0	59.9±15.4
AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	日本人	79.5±16.1	151.6±40.3	291.2±101.2	458.5±151.7
	外国人	104.9±41.5	195.7±66.0	338.5±83.8	488.4±130.9
t _{max} ^{a)} (h)	日本人	1.50 [0.75, 3.00]	1.50 [0.75, 3.00]	1.50 [1.00, 2.00]	1.50 [0.750, 3.00]
	外国人	1.50 [1.00, 2.00]	1.07 [0.75, 2.00]	1.50 [1.10, 4.00]	1.50 [0.750, 4.00]
t _{1/2} (h)	日本人	7.0±1.6	6.1±1.2	5.8±0.6	6.1±1.1
	外国人	8.8±3.0	8.6±1.9	8.8±1.2	8.2±0.8

平均値±標準偏差

a) 中央値 [最小値, 最大値]

機構は、本申請において海外臨床薬理試験を利用することは特に問題はないと考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

有効性及び安全性の評価資料として、国内及び海外臨床試験 21 試験の成績が提出された。このうち、臨床薬理試験 8 試験を除く国内臨床試験 13 試験は表 35 のとおりである。なお、臨床薬理試験の試験の概略及び安全性については、「(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照。

＜表 35 有効性及び安全性に関する国内臨床試験の概略＞

試験番号	試験デザイン	対象	群：例数	投与期間	主な結果
CCT-001	第Ⅱ相 用量設定試験 実薬対照 二重盲検 並行群間比較	RE	LPZ 30mg/日：140 例 本薬 5mg/日：148 例 本薬 10mg/日：145 例 本薬 20mg/日：154 例 本薬 40mg/日：146 例	8 週間	投与 4 週後の治療率 (%) LPZ 30mg 群：93.2 本薬 5mg 群：92.3 本薬 10mg 群：92.5 本薬 20mg 群：94.4 本薬 40mg 群：97.0
CCT-002	第Ⅲ相 比較試験 実薬対照 二重盲検 並行群間比較	RE	LPZ 30mg/日：202 例 本薬 20mg/日：207 例	最大 8 週間	投与 8 週間までの治療率 (%) LPZ 30mg 群：95.5 本薬 20mg 群：99.0

CCT-003	第Ⅲ相 比較試験 実薬対照 二重盲検 並行群間比較	RE	<治療期> 本薬 20mg/日 : 627 例 <維持期> LPZ 15mg/日 : 201 例 本薬 10mg/日 : 202 例 本薬 20mg/日 : 204 例	治療期 最大 8 週間 維持期 24 週間	維持期投与 24 週後の再発率 (%) LPZ 15mg 群 : 16.8 本薬 10mg 群 : 5.1 本薬 20mg 群 : 2.0
OCT-001	第Ⅲ相 比較試験 単盲検 無作為化 並行群間比較	RE	本薬 10mg/日 : 154 例 本薬 20mg/日 : 151 例	52 週間	安全性評価
CCT-101	第Ⅲ相 比較試験 実薬対照 二重盲検 並行群間比較	胃潰瘍	LPZ 30mg/日 : 238 例 本薬 20mg/日 : 244 例	最大 8 週間	投与 8 週後までの治癒率 (%) LPZ 30mg 群 : 93.8 本薬 20mg 群 : 93.5
CCT-102	第Ⅲ相 比較試験 実薬対照 二重盲検 並行群間比較	十二指腸潰瘍	LPZ 30mg/日 : 188 例 本薬 20mg/日 : 184 例	最大 6 週間	投与 6 週後までの治癒率 (%) LPZ 30mg 群 : 98.3 本薬 20mg 群 : 95.5
CCT-401	第Ⅲ相 比較試験 実薬対照 二重盲検 並行群間比較	<i>H. pylori</i> 陽性の胃潰瘍 癒痕又は十二 指腸潰瘍癒痕	<一次除菌> AMPC 750mg CAM 200mg 又は 400mg LPZ 30mg/回、1 日 2 回 : 321 例 AMPC 750mg CAM 200mg 又は 400mg 本薬 20mg/回、1 日 2 回 : 329 例 <二次除菌> AMPC 750mg MNZ 250mg 本薬 20mg/回、1 日 2 回 : 50 例	一次除菌 7 日間 二次除菌 7 日間	一次除菌投与終了 4 週後の <i>H. pylori</i> 除菌率 (%) LPZ 30mg 群 : 75.9 本薬 20mg 群 : 92.6 二次除菌投与終了 4 週後の <i>H. pylori</i> 除菌率 (%) 本薬 20mg 群 : 98.0
CCT-302	第Ⅲ相 比較試験 実薬対照 二重盲検 並行群間比較	LDA 潰瘍	LPZ 15mg/日 : 217 例 本薬 10mg/日 : 202 例 本薬 20mg/日 : 202 例	24 週間	投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰 瘍の再発率 (%) LPZ 15mg 群 : 2.8 本薬 10mg 群 : 0.5 本薬 20mg 群 : 1.5
OCT-302	第Ⅲ相 長期継続投与 比較試験 実薬対照 単盲検 並行群間比較	LDA 潰瘍	LPZ 15mg/日 : 152 例 本薬 10mg/日 : 152 例 本薬 20mg/日 : 135 例	28 週間 ～ 80 週間	安全性評価
OCT-304	第Ⅲ相 長期投与試験 非盲検非対照	LDA 潰瘍	本薬 20mg/日 : 27 例	24 週間	安全性評価
CCT-301	第Ⅲ相 比較試験 実薬対照 二重盲検 並行群間比較	NSAID 潰瘍	LPZ 15mg/日 : 210 例 本薬 10mg/日 : 218 例 本薬 20mg/日 : 212 例	24 週間	投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰 瘍の再発率 (%) LPZ 15mg 群 : 5.5 本薬 10mg 群 : 3.3 本薬 20mg 群 : 3.4
OCT-301	第Ⅲ相 長期継続投与 比較試験 実薬対照 単盲検 並行群間比較	NSAID 潰瘍	LPZ 15mg/日 : 121 例 本薬 10mg/日 : 148 例 本薬 20mg/日 : 137 例	28 週間 ～ 80 週間	安全性評価
OCT-303	第Ⅲ相 長期投与試験 非盲検非対照	NSAID 潰瘍	本薬 20mg/日 : 30 例	24 週間	安全性評価

RE : 逆流性食道炎、*H. pylori* : ヘリコバクター・ピロリ、LDA : 低用量アスピリン、NSAID : 非ステロイド系抗炎症薬

(1) RE の治療における第Ⅱ相用量設定試験 (5.3.5.1-1 : 試験番号 TAK-438/CCT-001 <20●●年●●月～20●●年●●月>)

20 歳以上の RE 患者⁹⁴ (目標症例数 725 例 : 各群 145 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性に関する用量反応関係を検討する目的で、多施設共同無作為化実薬対照二重盲検並行群間比較試験が国内 66 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 5mg、10mg、20mg 若しくは 40mg、又は LPZ 30mg を 1 日 1 回朝食後に 8 週間経口投与することとされた。

総投与症例 732 例のうち、本薬 40mg 群における治験実施計画書からの重大な逸脱 1 例を除く 731 例 (本薬 5mg 群 148 例、本薬 10mg 群 145 例、本薬 20mg 群 154 例、本薬 40mg 群 145 例及び LPZ 群 139 例) が Full analysis set (以下、「FAS」) 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である投与 4 週後の RE 治癒率⁹⁵は表 36 のとおりであり、いずれの本薬群においても LPZ 30mg 群に対する非劣性が検証された (いずれも $p < 0.025$ 、非劣性 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準片側 2.5%、閉検定手順により検定の多重性を調整)。

<表 36 投与 4 週後の RE 治癒率 (FAS) ^{a)}>

投与群	治癒例数	治癒率 (%) [95%CI]	LPZ 30mg 群との群間差 (%) [95%CI]	p 値 ^{b)}
LPZ 30mg 群 (132 例)	123 例	93.2 [87.5, 96.8]	—	—
本薬 5mg 群 (143 例)	132 例	92.3 [86.7, 96.1]	-0.9 [-7.0, 5.3]	$p=0.0026$
本薬 10mg 群 (133 例)	123 例	92.5 [86.6, 96.3]	-0.7 [-6.9, 5.5]	$p=0.0038$
本薬 20mg 群 (144 例)	136 例	94.4 [89.3, 97.6]	1.3 [-4.4, 7.0]	$p=0.0006$
本薬 40mg 群 (134 例)	130 例	97.0 [92.5, 99.2]	3.8 [-1.3, 9.0]	$p<0.0001$

a) FAS のうち、投与開始前の内視鏡検査の判定結果が LA 分類でグレード O 又は判定不能であった患者は、解析対象から除外された (LPZ 30mg 群 : 7 例、本薬 5mg 群 : 5 例、本薬 10mg 群 : 12 例、本薬 20mg 群 : 10 例、本薬 40mg 群 : 11 例)

b) 非劣性 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、非劣性限界値 10%、有意水準片側 2.5%、閉検定手順により検定の多重性を調整

安全性について、有害事象は本薬 5mg 群 39.9% (59/148 例)、本薬 10mg 群 42.8% (62/145 例)、本薬 20mg 群 47.4% (73/154 例)、本薬 40mg 群 37.9% (55/145 例) 及び LPZ 30mg 群 43.9% (61/139 例) に認められ、副作用は本薬 5mg 群 6.1% (9/148 例)、本薬 10mg 群 9.0% (13/145 例)、本薬 20mg 群 10.4% (16/154 例)、本薬 40mg 群 4.8% (7/145 例) 及び LPZ 30mg 群 5.8% (8/139 例) に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 37 及び表 38 のとおりであった。

⁹⁴ 治験薬投与開始時の内視鏡検査 (中央判定委員会) でロサンゼルス (LA) 分類のグレード A～D と診断された患者。ただし、グレード C 又は D と明確に判定された被験者が全体の 30%以上になるように組み入れられた

⁹⁵ 投与 4 週後の内視鏡検査 (中央判定委員会判定) において、LA 分類で明確にグレード O と判定された被験者が「治癒」と定義された

<表 37 いずれかの群で2%以上に認められた有害事象>

	LPZ 30mg 群 (139 例)		本薬 5mg 群 (148 例)		本薬 10mg 群 (145 例)		本薬 20mg 群 (154 例)		本薬 40mg 群 (145 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	43.9%	61	39.9%	59	42.8%	62	47.4%	73	37.9%	55
鼻咽頭炎	10.1%	14	8.1%	12	10.3%	15	9.7%	15	8.3%	12
咽頭炎	1.4%	2	0.7%	1	1.4%	2	1.9%	3	2.1%	3
胃腸炎	2.9%	4	0%	0	2.1%	3	0.6%	1	0.7%	1
下痢	0.7%	1	1.4%	2	2.8%	4	2.6%	4	3.4%	5
便秘	1.4%	2	0%	0	1.4%	2	3.2%	5	0.7%	1
上腹部痛	2.2%	3	1.4%	2	1.4%	2	0.6%	1	0%	0
上気道の炎症	2.2%	3	0.7%	1	2.1%	3	0.6%	1	0.7%	1
季節性アレルギー	2.2%	3	1.4%	2	0%	0	1.3%	2	1.4%	2
血中 TG 増加	2.2%	3	2.7%	4	2.1%	3	2.6%	4	2.1%	3
血中 CK 増加	1.4%	2	2.0%	3	0%	0	1.9%	3	2.8%	4
好酸球増加	0.7%	1	0.7%	1	2.8%	4	0.6%	1	2.1%	3
血中ブドウ糖増加	2.9%	4	0.7%	1	1.4%	2	0.6%	1	0.7%	1
血中尿酸増加	2.2%	3	0.7%	1	2.1%	3	0%	0	0.7%	1
尿中蛋白陽性	0%	0	0%	0	2.1%	3	0%	0	0%	0

MedDRA/J ver16.0

<表 38 いずれかの群で2%以上に認められた副作用>

	LPZ 30mg 群 (139 例)		本薬 5mg 群 (148 例)		本薬 10mg 群 (145 例)		本薬 20mg 群 (154 例)		本薬 40mg 群 (145 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	5.8%	8	6.1%	9	9.0%	13	10.4%	16	4.8%	7
便秘	0%	0	0%	0	0%	0	2.6%	4	0.7%	1
好酸球数増加	0.7%	1	0.7%	1	2.1%	3	0%	0	0.7%	1

MedDRA/J ver16.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本薬 5mg 群 0.7% (1/148 例:「大腸ポリープ」)、本薬 20mg 群 1.9% (3/154 例:「尿路感染」、「被殻出血」及び「末梢動脈閉塞性疾患」各 1 例)、本薬 40mg 群 1.4% (2/145 例:「冠動脈狭窄」及び「細菌性腸炎」各 1 例) 及び LPZ 30mg 群 0.7% (1/139 例:「脳挫傷・硬膜下血腫」) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬 5mg 群 0.7% (1/148 例)、本薬 10mg 群 3.4% (5/145 例)、本薬 20mg 群 7.1% (11/154 例)、本薬 40mg 群 1.4% (2/145 例) 及び LPZ 30mg 群 2.9% (4/139 例) に認められた。

(2) RE の治療における第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2: 試験番号 TAK-438/CCT-002 <20 年 月～20 年 月>)

20 歳以上の RE 患者⁹⁶ (目標症例数 400 例: 各群 200 例) を対象に、本薬の有効性と安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化実薬対照二重盲検並行群間比較試験が国内 39 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 20mg 又は LPZ 30mg を 1 日 1 回朝食後に最大 8 週間経口投与することとされた⁹⁷。投与 8 週後に治癒が認められない場合は、さらに本薬 40mg を 1 日 1 回朝食後に最大 8 週間⁹⁸経口投与することとされた。

⁹⁶ 治験薬投与開始時の内視鏡検査 (治験責任医師又は治験分担医師判定) でロサンゼルス (LA) 分類のグレード A～D と診断された患者。ただし、グレード C 又は D と明確に判定された被験者が全体の 30%以上になるように組み入れられた

⁹⁷ 投与 2 週後又は 4 週後の内視鏡検査で治癒が認められた場合は、その時点で投与を終了することとされた

⁹⁸ 追加投与 4 週後に治癒が認められた場合は、その時点で投与を終了することとされた

総投与症例 409 例（本薬 20mg 群 207 例及び LPZ 30mg 群 202 例）全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である投与 8 週後までの RE 治癒率⁹⁹は表 39 のとおりであり、LPZ 30mg 群に対する本薬群の非劣性が検証された（ $p<0.0001$ 、Farrington and Manning による非劣性検定¹⁰⁰、有意水準片側 2.5%）。

<表 39 投与 8 週後までの RE 治癒率（FAS）^{a)}>

投与群	治癒例数	治癒率 (%) [95%CI]	LPZ 30mg 群との群間差 (%) [95%CI]	p 値 ^{b)}
LPZ 30mg 群 (199 例)	190 例	95.5 [91.6, 97.9]	—	—
本薬 20mg 群 (205 例)	203 例	99.0 [96.5, 99.9]	3.5 [0.4, 6.7]	$p<0.0001$

a) FAS のうち、投与後に内視鏡検査を 1 度も実施していない患者（LPZ 30mg 群：2 例、本薬 30mg 群：2 例）、及び内視鏡検査を投与終了後 15 日以上経過して実施した患者（LPZ 30mg 群：1 例）は、解析対象から除外された

b) Farrington and Manning による非劣性検定、非劣性限界値 10%、有意水準片側 2.5%

安全性について、有害事象は本薬 20mg 群 22.2%（46/207 例）及び LPZ 30mg 群 22.3%（45/202 例）に認められ、副作用は本薬 20mg 群 6.8%（14/207 例）及び LPZ 30mg 群 5.9%（12/202 例）に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象は表 40 のとおりであった。いずれかの群で 2%以上に認められた副作用はなかった。

<表 40 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象>

	LPZ 30mg 群 (202 例)		本薬 20mg 群 (207 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	22.3%	45	22.2%	46
鼻咽頭炎	4.0%	8	3.4%	7
上気道の炎症	2.0%	4	0.5%	1

MedDRA/J ver16.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本薬 20mg 群では認められず、LPZ 30mg 群で 1.5%（3/202 例：「大腸ポリープ」、「骨盤骨折・橈骨骨折」及び「肝性脳症」各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬 20mg 群 1.0%（2/207 例）及び LPZ 30mg 群 1.5%（3/202 例）に認められた。

(3) RE の維持療法における第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3：試験番号 TAK-438/CCT-003 <2019 年 1 月～2020 年 12 月>）

20 歳以上の本薬投与により治癒が確認された RE 患者¹⁰¹（目標症例数 600 例：各群 200 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化実薬対照二重盲検並行群間比較試験が国内 55 施設で実施された。

用法・用量は、治療期では本薬 20mg を 1 日 1 回朝食後に最大 8 週間経口投与、維持期では本薬 10mg 若しくは 20mg、又は LPZ 15mg を 1 日 1 回朝食後に最大 24 週間経口投与すること

⁹⁹ 投与 8 週後までの内視鏡検査（治験責任医師又は治験分担医師判定）において、LA 分類のグレード O と判定された被験者が「治癒」と定義された

¹⁰⁰ Statistics in Medicine 9: 1447-1454, 1990

¹⁰¹ 治験薬投与開始時の内視鏡検査で LA 分類のグレード A～D と診断され、本薬 20mg を非盲検下で 1 日 1 回 2、4 又は 8 週間経口投与することにより（治療期）、内視鏡検査で治癒が確認された患者。ただし、治験薬投与開始時にグレード C 又は D と明確に判定された患者が全体の 15%以上になるように組み入れられた

とされた¹⁰²⁾。

治療期を完了した 611 例のうち、607 例（10mg 群 202 例、20mg 群 204 例及び LPZ 群 201 例）が維持期へ移行し、607 例全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である維持期の投与 24 週後における RE 再発率¹⁰³⁾は表 41 のとおりであり、LPZ 15mg 群に対する本薬 10mg 群及び 20mg 群の非劣性が検証された（いずれも $p<0.0001$ 、Farrington and Manning による非劣性検定、有意水準片側 2.5%、閉検定手順により検定の多重性を調整）。

＜表 41 維持期投与 24 週後における RE 再発率（FAS）^{a)}＞

投与群	再発例数	再発率 (%) [95%CI]	LPZ 15mg 群との群間差 (%) [95%CI]	p 値 ^{b)}
LPZ 15mg 群 (196 例)	33 例	16.8 [11.9, 22.8]	—	—
本薬 10mg 群 (197 例)	10 例	5.1 [2.5, 9.1]	-11.8 [-17.8, -5.7]	$p<0.0001$
本薬 20mg 群 (201 例)	4 例	2.0 [0.5, 5.0]	-14.8 [-20.4, -9.3]	$p<0.0001$

a) FAS のうち、投与後に内視鏡検査を 1 度も実施していない患者（LPZ 30mg 群：4 例、本薬 10mg 群：4 例、本薬 20mg 群：2 例）、及び内視鏡検査を投与終了後 15 日以上経過して実施した患者（LPZ 30mg 群：1 例、本薬 10mg 群：1 例、本薬 20mg 群：1 例）は、解析対象から除外された

b) Farrington and Manning による非劣性検定、非劣性限界値 10%、有意水準片側 2.5%、閉検定手順により検定の多重性を調整

安全性について、維持期における有害事象は本薬 10mg 群 54.0%（109/202 例）、本薬 20mg 群 58.8%（120/204 例）及び LPZ 15mg 群 51.2%（103/201 例）に認められ、副作用は本薬 10mg 群 10.4%（21/202 例）、本薬 20mg 群 10.3%（21/204 例）及び LPZ 15mg 群 11.4%（23/201 例）に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象は表 42 のとおりであった。いずれかの群で 2%以上に認められた副作用は「下痢」（本薬 10mg 群 0.0%〈0/202 例〉、本薬 20mg 群 0.5%〈1/204 例〉、LPZ 15mg 群 2.5%〈5/201 例〉）のみであった。

＜表 42 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象（維持期）＞

	LPZ 15mg 群 (201 例)		本薬 10mg 群 (202 例)		本薬 20mg 群 (204 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	51.2%	103	54.0%	109	58.8%	120
鼻咽頭炎	13.9%	28	16.8%	34	13.2%	27
胃腸炎	0.5%	1	2.5%	5	2.5%	5
気管支炎	1.0%	2	2.5%	5	0.0%	0
歯周炎	0.0%	0	2.0%	4	0.5%	1
下痢	5.5%	11	3.0%	6	2.5%	5
便秘	2.0%	4	1.0%	2	1.5%	3
背部痛	0.5%	1	1.5%	3	2.5%	5
上気道の炎症	1.5%	3	4.0%	8	2.0%	4
季節性アレルギー	1.0%	2	2.0%	4	1.0%	2
血中 TG 増加	3.0%	6	0.5%	1	2.5%	5
血中 CK 増加	1.0%	2	2.0%	4	2.9%	6
ALT 増加	0.5%	1	1.5%	3	2.0%	4
肝機能検査異常	0.5%	1	1.0%	2	2.0%	4
転倒	0.5%	1	4.0%	8	1.0%	2
挫傷	0.5%	1	2.5%	5	1.0%	2
浮動性めまい	0.5%	1	2.0%	4	1.0%	2

MedDRA/J ver16.0

¹⁰²⁾ 内視鏡所見で逆流性食道炎の再発が確認された患者は、再発が確認された時点で本治験を完了とした

¹⁰³⁾ 内視鏡検査（治験責任医師又は治験分担医師判定）で LA 分類のグレード A～D と判定された患者が「再発」と定義された

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本薬 10mg 群 2.5% (5/202 例:「メレナ」、「脊椎圧迫骨折」、「脱水」、「故意の自傷行為」及び「腎動脈狭窄症」各 1 例)、本薬 20mg 群 2.0% (4/204 例:「心房細動」、「虫垂炎」、「カンピロバクター胃腸炎」及び「肝機能検査異常」各 1 例) 及び LPZ 15mg 群 2.0% (4/201 例:「大動脈弁狭窄」、「洞不全症候群」、「糖尿病網膜症」及び「子宮頸部癌」各 1 例) に認められ、本薬 20mg 群の「肝機能検査異常」及び「心房細動」各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった¹⁰⁴。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬 10mg 群 2.5% (5/202 例)、本薬 20mg 群 3.9% (8/204 例) 及び LPZ 15mg 群 4.0% (8/201 例) に認められた。

(4) RE の維持療法における第Ⅲ相長期投与試験 (5.3.5.2-1: 試験番号 TAK-438/OCT-001 <2017 年 10 月～2018 年 12 月>)

20 歳以上の、本薬又は LPZ 投与により治癒が確認された RE 患者¹⁰⁵ (目標症例数 300 例: 各群 150 例) を対象に、本薬の長期投与時の安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化単盲検¹⁰⁶並行群間比較試験が国内 39 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 10mg 又は 20mg を 1 日 1 回朝食後に最大 52 週間¹⁰⁷経口投与することとされた。

総投与症例 305 例 (本薬 10mg 群 154 例及び本薬 20mg 群 151 例) 全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は本薬 10mg 群 76.6% (118/154 例) 及び本薬 20mg 群 78.8% (119/151 例) に認められ、副作用は本薬 10mg 群 9.7% (15/154 例) 及び本薬 20mg 群 16.6% (25/151 例) に認められた。いずれかの群で 2% 以上に認められた有害事象及び副作用は表 43 及び表 44 とおりであった。

<表 43 いずれかの群で 2% 以上に認められた有害事象>

	本薬 10mg 群 (154 例)		本薬 20mg 群 (151 例)			本薬 10mg 群 (154 例)		本薬 20mg 群 (151 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数		発現割合	例数	発現割合	例数
全体	76.6%	118	78.8%	119	悪心	0.6%	1	2.0%	3
鼻咽頭炎	21.4%	33	28.5%	43	背部痛	3.9%	6	2.6%	4
胃腸炎	7.1%	11	6.0%	9	変形性関節症	3.9%	6	0%	0
咽頭炎	5.8%	9	2.6%	4	関節周囲炎	1.9%	3	2.0%	3
気管支炎	1.9%	3	4.0%	6	上気道の炎症	4.5%	7	7.3%	11
足部白癬	0%	0	2.0%	3	季節性アレルギー	1.3%	2	2.0%	3
扁桃炎	0%	0	2.0%	3	不眠症	3.2%	5	4.6%	7
胃ポリープ	4.5%	7	4.6%	7	血中 CK 増加	1.3%	2	4.6%	7
腸炎	1.3%	2	3.3%	5	肝機能検査異常	0.6%	1	2.0%	3
胃炎	2.6%	4	0.7%	1	肝機能異常	0.6%	1	2.0%	3
びらん性胃炎	0.6%	1	4.0%	6	転倒	4.5%	7	2.6%	4
便秘	2.6%	4	1.3%	2	湿疹	0.6%	1	4.6%	7
下痢	1.9%	3	2.0%	3	接触性皮膚炎	0%	0	2.0%	3
齦歯	0.6%	1	2.0%	3	高血圧	1.9%	3	3.3%	5

MedDRA/J ver16.0

¹⁰⁴ 「肝機能検査異常」及び「心房細動」の転帰はいずれも回復であり、持続期間はそれぞれ 19 及び 56 日間であった

¹⁰⁵ CCT-002 試験の投与 2 週後、4 週後又は 8 週後の内視鏡検査で逆流性食道炎の治癒が確認され、CCT-002 試験を完了した患者

¹⁰⁶ 試験開始時は二重盲検下で試験を実施するものの、全ての患者の 24 週間時の成績を固定した後、治験依頼者のみ非盲検とする計画であった

¹⁰⁷ 逆流性食道炎の内視鏡所見での再発が確認された患者は、再発が確認された時点で本治験を完了した

<表 44 いずれかの群で2%以上に認められた副作用>

	本薬 10mg 群 (154 例)		本薬 20mg 群 (151 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	9.7%	15	16.6%	25
胃ポリープ	0.6%	1	2.0%	3
肝機能検査異常	0%	0	2.0%	3

MedDRA/J ver16.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本薬 10mg 群 5.2% (8/154 例:「加齢黄斑変性」、「大腸ポリープ」、「肺炎・扁桃周囲膿瘍」、「胃腸炎」、「骨髄炎」、「糖尿病・脳梗塞」、「乳癌」及び「悪性線維性組織球腫・シュワン細胞腫」各 1 例) 及び本薬 20mg 群 7.3% (11/151 例:「肺炎」、「肺炎・発熱」、「亜急性甲状腺炎」、「空気嚥下」、「原発性胆汁性肝硬変」、「細菌性腸炎」、「腱断裂」、「脊椎靱帯骨化症」、「骨髄異形成症候群」、「脳梗塞」及び「肘部管症候群」各 1 例) に認められ、本薬 10mg 群の「悪性線維性組織球腫」、並びに本薬 20mg 群の「肺炎・発熱」及び「亜急性甲状腺炎」各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった¹⁰⁸。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬 10mg 群 5.2% (8/154 例) 及び本薬 20mg 群 7.9% (12/151 例) に認められた。

有効性について、投与 24 週及び 52 週後における RE 再発率¹⁰³は表 45 のとおりであった。

<表 45 投与 24 週及び 52 週後における RE 再発率 (FAS) >

治験投与開始後	投与群	再発例数	再発率 (%) [95%CI]	本薬 10mg 群との群間差 (%) [95%CI]
投与 24 週後	本薬 10mg 群 (149 例)	9 例	6.0 [2.8, 11.2]	—
	本薬 20mg 群 (145 例)	6 例	4.1 [1.5, 8.8]	-1.9 [-6.9, 3.1]
投与 52 週後	本薬 10mg 群 (149 例)	14 例	9.4 [5.2, 15.3]	—
	本薬 20mg 群 (145 例)	13 例	9.0 [4.9, 14.8]	-0.4 [-7.0, 6.2]

(5) 胃潰瘍における第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-4: 試験番号 TAK-438/CCT-101 <20●●年●●月～20●●年●●月>)

20 歳以上の胃潰瘍患者¹⁰⁹ (目標症例数 480 例: 各群 240 例) を対象に、本薬の有効性と安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化実薬対照二重盲検並行群間比較試験が国内 83 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 20mg 又は LPZ 30mg を 1 日 1 回朝食後に最大 8 週間¹¹⁰経口投与することとされた。

総投与症例 482 例 (本薬 20mg 群 244 例及び LPZ 30mg 群 238 例) が安全性解析対象集団とされ、組入れ基準違反 (対象疾患違反) 18 例を除く 464 例 (本薬 20mg 群 236 例及び LPZ 30mg 群 228 例) が FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である投与 8 週後までの胃潰瘍治癒率¹¹¹は表 46 のとおりで

¹⁰⁸ 「悪性線維性組織球腫」、「肺炎」、「発熱」及び「亜急性甲状腺炎」の転帰はいずれも回復であり、持続期間はそれぞれ 148、12、31 及び 49 日間であった

¹⁰⁹ 治験薬投与開始時の内視鏡検査で長径 5mm 以上の白苔を伴う胃潰瘍を少なくとも 1 つ以上有する患者

¹¹⁰ 投与 2 週後又は 4 週後の内視鏡検査で胃潰瘍の治癒が確認された場合は、その時点で治験薬の投与を終了することとされた

¹¹¹ 内視鏡検査 (治験責任医師又は治験分担医師判定) において、すべての胃潰瘍の白苔が消失したと判定された場合が「治癒」と定義された

あり、LPZ 30mg 群に対する本薬 20mg 群の非劣性が検証された (p=0.0011、Farrington and Manning による非劣性検定、有意水準片側 2.5%)。

<表 46 投与 8 週後までの胃潰瘍治癒率 (FAS) ^{a)}>

投与群	治癒例数	治癒率 (%) [95%CI]	LPZ 30mg 群との群間差 (%) [95%CI]	p 値 ^{b)}
LPZ 30mg 群 (225 例)	211 例	93.8 [89.8, 96.6]	—	—
本薬 20mg 群 (231 例)	216 例	93.5 [89.5, 96.3]	-0.3 [-4.8, 4.2]	p=0.0011

a) FAS のうち、投与後に内視鏡検査を 1 度も実施していない患者 (LPZ 30mg 群 : 3 例、本薬 20mg 群 : 5 例) は、解析対象から除外された

b) Farrington and Manning による非劣性検定、非劣性限界値 8%、有意水準片側 2.5%

安全性について、有害事象は本薬 20mg 群 26.6% (65/244 例) 及び LPZ 30mg 群 33.2% (79/238 例) に認められ、副作用は本薬 20mg 群 6.6% (16/244 例) 及び LPZ 30mg 群 5.9% (14/238 例) に認められた。いずれかの群で 2% 以上に認められた有害事象は表 47 のとおりであった。いずれかの群で 2% 以上に認められた副作用は「便秘」(本薬 20mg 群 2.0% (5/244 例)、LPZ 30mg 群 1.3% (3/238 例)) のみであった。

<表 47 いずれかの群で 2% 以上に認められた有害事象>

	LPZ 30mg 群 (238 例)		本薬 20mg 群 (244 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	33.2%	79	26.6%	65
鼻咽頭炎	3.8%	9	2.9%	7
上腹部痛	2.9%	7	3.3%	8
便秘	1.7%	4	3.3%	8
胃潰瘍	1.7%	4	2.9%	7
腹部不快感	2.5%	6	1.6%	4
下痢	2.9%	7	0.8%	2
嘔吐	0%	0	2.0%	5

MedDRA/J ver16.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本薬 20mg 群 2.5% (6/244 例 : 「慢性心不全」、 「胃潰瘍・ネフローゼ症候群」、「急性腹症」、「出血性胃潰瘍」、「挫傷」及び「脳梗塞」各 1 例) 及び LPZ 30mg 群 1.7% (4/238 例 : 「胃潰瘍」、「大腸ポリープ」、「ウイルス性髄膜炎」及び「間質性肺炎患・肺高血圧症」各 1 例) に認められ、LPZ 30mg 群の「胃潰瘍」及び「間質性肺炎患・肺高血圧症」各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった¹¹²。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬 20mg 群 2.0% (5/244 例) 及び LPZ 30mg 群 0.8% (2/238 例) に認められた。

(6) 十二指腸潰瘍における第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-5 : 試験番号 TAK-438/CCT-102 <2017 年 12 月 ~2018 年 12 月>)

20 歳以上の十二指腸潰瘍患者¹¹³ (目標症例数 390 例 : 各群 195 例) を対象に、本薬の有効性と安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化実薬対照二重盲検並行群間比較試験が国内 76 施設で実施された。

¹¹² 「胃潰瘍」の転帰は回復であり、持続期間は 110 日間であった。また、「間質性肺炎患」及び「肺高血圧症」の転帰はいずれも軽快であった

¹¹³ 治験薬投与開始時の内視鏡検査で長径 5mm 以上の白苔を伴う十二指腸潰瘍を少なくとも 1 つ以上有する患者

用法・用量は、本薬 20mg 又は LPZ 30mg を 1 日 1 回朝食後に最大 6 週間¹¹⁴経口投与することとされた。

総投与症例 369 例（本薬 20mg 群 183 例及び LPZ 30mg 群 186 例）のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱 1 例を除く 368 例（本薬 20mg 群 183 例及び LPZ 30mg 群 185 例）が安全性解析対象集団とされた。また、総投与症例のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱 1 例と、組入れ基準違反（対象疾患違反）2 例を除く 366 例（本薬 20mg 群 182 例及び LPZ 30mg 群 184 例）が FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である投与 6 週間までの十二指腸潰瘍治癒率¹¹⁵は表 48 のとおりであり、LPZ 30mg 群に対する本薬 20mg 群の非劣性は統計学的には検証されなかった（ $p=0.0654$ 、Farrington and Manning による非劣性検定、有意水準片側 2.5%）。

＜表 48 投与 6 週間までの十二指腸潰瘍治癒率（FAS）^{a)}＞

投与群	治癒例数	治癒率 (%) [95%CI]	LPZ 30mg 群との群間差 (%) [95%CI]	p 値 ^{b)}
LPZ 30mg 群 (180 例)	177 例	98.3 [95.2, 99.7]	—	—
本薬 20mg 群 (178 例)	170 例	95.5 [91.3, 98.0]	-2.8 [-6.4, 0.7]	$p=0.0654$

a) FAS のうち、投与後に内視鏡検査を 1 度も実施していない患者（LPZ 30mg 群：4 例、本薬 20mg 群：4 例）は、解析対象から除外された

b) Farrington and Manning による非劣性検定、非劣性限界値 6%、有意水準片側 2.5%

安全性について、有害事象は本薬 20mg 群 34.4% (63/183 例) 及び LPZ 30mg 群 28.6% (53/185 例) に認められ、副作用は本薬 20mg 群 9.3% (17/183 例) 及び LPZ 30mg 群 4.9% (9/185 例) に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象は表 49 のとおりであった。いずれかの群で 2%以上に認められた副作用はなかった。

＜表 49 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象＞

	LPZ 30mg 群 (185 例)		本薬 20mg 群 (183 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	28.6%	53	34.4%	63
鼻咽頭炎	6.5%	12	6.0%	11
上腹部痛	3.8%	7	5.5%	10
下痢	2.7%	5	2.2%	4
十二指腸潰瘍	1.1%	2	3.3%	6

MedDRA/J ver16.0

死亡例は本薬 20mg 群 1 例（「くも膜下出血」）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった¹¹⁶。死亡例以外の重篤な有害事象は本薬 20mg 群 2.7% (5/183 例：「十二指腸潰瘍」、「出血性十二指腸潰瘍」、「十二指腸潰瘍・胃食道逆流性疾患」、「肺炎・敗血症」及び「ヘモグロビン減少」各 1 例) 及び LPZ 30mg 群 2.2% (4/185 例：「急性膵炎」、「咽喉頭膿瘍」、「粉碎骨折」及び「十二指腸新生物」各 1 例) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬 20mg 群 2.7% (5/183 例) 及び LPZ 30mg 群 1.1% (2/185

¹¹⁴ 投与 2 週間又は 4 週後の内視鏡検査で十二指腸潰瘍の治癒が確認された場合は、その時点で治験薬の投与を終了することとされた

¹¹⁵ 内視鏡検査（治験責任医師又は治験分担医師判定）において、すべての十二指腸潰瘍の白苔が消失したと判定された場合が「治癒」と定義された

¹¹⁶ 当該症例は、治験薬（本薬 20mg）初回投与の翌朝に「くも膜下出血」を来し、死亡に至った。当該症例は、治験薬投与前日より頭痛を有し、アセトアミノフェンが処方されていた。治験薬投与当日に頭痛等の異常は認められなかった。また、治験薬投与当日の血圧は 138/87mmHg であった

例)に認められた。

(7) ヘリコバクター・ピロリ除菌療法における第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-6 : 試験番号 TAK-438/CCT-401 <2011年10月~2012年12月>)

20歳以上の *H. pylori* 陽性¹¹⁷の胃潰瘍瘢痕又は十二指腸潰瘍瘢痕を有する患者¹¹⁸ (目標症例数 648 例¹¹⁹ : 各群 324 例¹²⁰) を対象に、本薬/AMPC/CAM の3剤併用療法の有効性と安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化実薬対照二重盲検¹²¹並行群間比較試験が国内 46 施設で実施された。

一次除菌期の除菌判定により一次除菌不成功と判断された場合、二次除菌期に移行することとされた。各期において、各薬剤は表 50 の用量を 1 日 2 回 7 日間経口投与することとされた。

<表 50 各薬剤の用量>

	投与群	各薬剤の 1 回用量
	本薬群	本薬 20mg、AMPC 750mg、CAM200mg 又は 400mg
一次除菌期	LPZ 群	LPZ 30mg、AMPC 750mg、CAM200mg 又は 400mg
二次除菌期	本薬群	本薬 20mg、AMPC 750mg、MNZ250mg

一次除菌期の総投与症例 650 例全例が一次除菌期の FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。また、二次除菌期の総投与症例 50 例全例が二次除菌期の FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である一次除菌投与終了 4 週後の *H. pylori* 一次除菌率¹²²は表 51 のとおりであり、LPZ 群に対する本薬群の非劣性が検証された ($p<0.0001$ 、Farrington and Manning による非劣性検定、有意水準片側 2.5%)。

<表 51 一次除菌投与終了 4 週後の *H. pylori* 一次除菌率 (FAS) ^{a)}>

投与群	除菌成功例数	除菌率 (%) [95%CI]	LPZ 30mg 群との群間差 (%) [95%CI]	p 値 ^{b)}
LPZ 群 (320 例)	243 例	75.9 [70.9, 80.5]	—	—
本薬群 (324 例)	300 例	92.6 [89.2, 95.2]	16.7 [11.2, 22.1]	$p<0.0001$

a) FAS のうち、一度も ¹³C-尿素呼吸テストを実施していない患者 (LPZ 30mg 群 : 1 例、本薬 20mg 群 : 5 例) は、解析対象から除外された

b) Farrington and Manning による非劣性検定、非劣性限界値 10%、有意水準片側 2.5%

また、副次評価項目である二次除菌投与終了 4 週後の *H. pylori* 二次除菌率 [95%CI] は 98.0% [89.4%, 99.9%] (49/50 例) であった。

安全性について、一次除菌期における有害事象は本薬群 34.0% (112/329 例) 及び LPZ 群 41.1%

¹¹⁷ *H. pylori* 陽性は治験薬投与開始までに実施したいずれかの検査 (迅速ウレアーゼ試験、培養法、¹³C-尿素呼吸テスト及び便中 *H. pylori* 抗原測定) により確認された

¹¹⁸ 治験薬投与開始時の内視鏡検査で胃潰瘍瘢痕又は十二指腸瘢痕を有することが確認された患者。ただし、問診や過去のカルテで潰瘍の既往が確認された場合は、胃潰瘍瘢痕または十二指腸瘢痕が消失していても組入れ可とされた

¹¹⁹ 二次除菌期移行被験者数の目安は 50 例とされた

¹²⁰ 試験開始時の目標症例数は各群 220 例とされた。一次除菌投与終了 4 週後の *H. pylori* 一次除菌率の評価可能例数が 200 例に到達すると見込まれた時点で、盲検下にて Biom J 49: 903-916, 2007 の方法を用いた症例数の再設定が計画された。結果として症例数の再設定は実施され、目標症例数は各群 324 例に変更された

¹²¹ 二次除菌期は非盲検とされた

¹²² 一次除菌投与終了 4 週後に実施した ¹³C-尿素呼吸テストにより *H. pylori* 陰性と判定された症例の割合

(132/321 例) に認められ、副作用は本薬群 20.4% (67/329 例) 及び LPZ 群 24.6% (79/321 例) に認められた。一次除菌期にいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 52 及び表 53 のとおりであった。

<表 52 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象（一次除菌期）>

	LPZ 群 (321 例)		本薬群 (329 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	41.1%	132	34.0%	112
下痢	15.3%	49	12.5%	41
鼻咽頭炎	4.7%	15	5.5%	18
味覚異常	3.1%	10	4.0%	13

MedDRA/J ver16.0

<表 53 いずれかの群で 2%以上に認められた副作用（一次除菌期）>

	LPZ 群 (321 例)		本薬群 (329 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	24.6%	79	20.4%	67
下痢	13.4%	43	10.6%	35
味覚異常	3.1%	10	4.0%	13

MedDRA/J ver16.0

二次除菌期における有害事象は 30.0% (15/50 例) に、副作用は 16.0% (8/50 例) に認められた。二次除菌期において 2%以上に認められた有害事象は「下痢」、「鼓腸」、「鼻咽頭炎」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」各 4.0% (2/50 例)、「腹部不快感」、「腹痛」、「口唇炎」、「便秘」、「胃粘膜病変」、「胃食道逆流性疾患」、「虫垂炎」、「咽頭炎」、「偽膜性大腸炎」、「術後イレウス」、「血中トリグリセリド増加」、「心電図 QT 延長」、「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」、「背部痛」、「頭痛」及び「上気道の炎症」各 2.0% (1/50 例) であった。2%以上に認められた副作用は「下痢」、「鼓腸」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」各 4.0% (2/50 例)、「腹部不快感」、「便秘」及び「心電図 QT 延長」各 2.0% (1/50 例) であった。

死亡例は一次除菌期及び二次除菌期のいずれにおいても認められなかった。一次除菌期における重篤な有害事象は本薬群 1.2% (4/329 例)：「急性心筋梗塞」、「出血性胃潰瘍」、「化膿性胆管炎」及び「感染性腸炎」各 1 例) 及び LPZ 群 0.6% (2/321 例)：「大腿骨頸部骨折」及び「脾臓」各 1 例) に認められ、本薬群の「急性心筋梗塞」1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった¹²³。二次除菌期における重篤な有害事象は 2.0% (1/50 例)：「虫垂炎・偽膜性大腸炎」1 例) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は一次除菌期では本薬群 0.9% (3/329 例) 及び LPZ 群 0.6% (2/321 例) に認められ、二次除菌期では認められなかった。

(8) LDA 潰瘍における第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-7：試験番号 TAK-438/CCT-302 <2019 年 10 月～2020 年 12 月>)

¹²³ 「急性心筋梗塞」の転帰は回復であり、持続期間は 106 日間であった

20歳以上で胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴¹²⁴を有し、LDAの長期投与が必要な患者¹²⁵(目標症例数 630 例：各群 210 例)を対象に、本薬の有効性と安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化実薬対照二重盲検並行群間比較試験が国内 104 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 10mg 若しくは 20mg、又は LPZ 15mg を 1 日 1 回朝食後に最大 24 週間¹²⁶経口投与することとされた。

総投与症例 621 例(本薬 10mg 群 202 例、本薬 20mg 群 202 例及び LPZ 15mg 群 217 例)全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率¹²⁷は表 54 のとおりであり、いずれの本薬群においても LPZ 15mg 群に対する非劣性が検証された(いずれも $p < 0.0001$ 、Farrington and Manning による非劣性検定、有意水準片側 2.5%、閉検定手順による検定の多重性の調整)。

<表 54 投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率 (FAS) ^{a)}>

投与群	再発例数	再発率 (%) [95%CI]	LPZ 15mg 群との群間差 (%) [95%CI]	p 値 ^{b)}
LPZ 15mg 群 (213 例)	6 例	2.8 [1.0, 6.0]	—	—
本薬 10mg 群 (197 例)	1 例	0.5 [0.0, 2.8]	-2.3 [-4.7, 0.1]	$p < 0.0001$
本薬 20mg 群 (196 例)	3 例	1.5 [0.3, 4.4]	-1.3 [-4.1, 1.5]	$p < 0.0001$

a) FAS のうち、投与後に内視鏡検査を 1 度も実施していない患者 (LPZ 15mg 群：2 例、本薬 10mg：4 例、本薬 20mg 群：4 例)、及び投与開始前の内視鏡検査 (中央判定委員会) において胃潰瘍又は十二指腸潰瘍と判定された患者 (LPZ 15mg 群：2 例、本薬 10mg 群：1 例、本薬 20mg 群：2 例)、は、解析対象から除外された

b) Farrington and Manning による非劣性検定、非劣性限界値 8.7%、有意水準片側 2.5%、閉検定手順による検定の多重性の調整

安全性について、有害事象は本薬 10mg 群 71.3% (144/202 例)、本薬 20mg 群 75.7% (153/202 例) 及び LPZ 15mg 群 67.7% (147/217 例) に認められ、副作用は本薬 10mg 群 10.4% (21/202 例)、本薬 20mg 群 16.3% (33/202 例) 及び LPZ 15mg 群 17.5% (38/217 例) に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 55 及び表 56 のとおりであった。

¹²⁴ 治験薬投与開始時の上部消化管内視鏡検査 (治験責任医師又は治験分担医師判定) で潰瘍瘢痕が確認、又は過去に実施された上部消化管内視鏡検査で潰瘍 (3mm 以上の白苔を伴う粘膜欠損) 若しくは潰瘍瘢痕が確認された患者

¹²⁵ 虚血性心疾患、虚血性脳血管障害等における血栓・塞栓の形成抑制のために、LDA (アスピリン 81~324mg/日) の継続投与が必要とされる患者。なお、原則として、治験期間中は LDA の種類及び用法・用量を変更しないこととされた

¹²⁶ 内視鏡検査で潰瘍再発が確認された場合には、治験薬の投与を終了した

¹²⁷ 内視鏡検査 (中央判定委員会判定) において、3mm 以上の白苔を伴う粘膜欠損が確認された場合が「潰瘍再発」と定義された

＜表 55 いずれかの群で2%以上に認められた有害事象＞

	LPZ 15mg 群 (217 例)		本薬 10mg 群 (202 例)		本薬 20mg 群 (202 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	67.7%	147	71.3%	144	75.7%	153
鼻咽頭炎	17.1%	37	14.9%	30	20.3%	41
咽頭炎	2.8%	6	1.5%	3	1.5%	3
胃腸炎	0.9%	2	1.0%	2	2.5%	5
歯周炎	0.9%	2	1.0%	2	2.5%	5
便秘	4.6%	10	5.0%	10	6.9%	14
下痢	6.0%	13	4.0%	8	5.4%	11
齦歯	1.8%	4	2.0%	4	1.5%	3
胃ボリープ	3.2%	7	1.0%	2	1.0%	2
背部痛	0.5%	1	3.0%	6	3.0%	6
変形性関節症	0.9%	2	1.5%	3	2.0%	4
関節周囲炎	0.5%	1	2.0%	4	1.5%	3
四肢痛	0.9%	2	0.0%	0	2.5%	5
上気道の炎症	2.8%	6	4.0%	8	2.5%	5
アレルギー性鼻炎	0.5%	1	1.5%	3	2.5%	5
末梢性浮腫	0.9%	2	2.0%	4	1.5%	3
季節性アレルギー	1.4%	3	2.0%	4	1.0%	2
血中 CK 増加	3.2%	7	2.0%	4	4.5%	9
血中 TG 増加	1.4%	3	3.0%	6	1.5%	3
γ-GT 増加	1.4%	3	2.0%	4	2.0%	4
血中鉄減少	0.9%	2	2.5%	5	1.5%	3
血中ブドウ糖増加	0.5%	1	1.5%	3	2.5%	5
転倒	3.7%	8	3.0%	6	1.0%	2
挫傷	2.8%	6	1.5%	3	0.5%	1
糖尿病	4.1%	9	1.5%	3	3.5%	7
脱水	0.5%	1	2.0%	4	0.5%	1
湿疹	2.3%	5	4.0%	8	1.5%	3
高血圧	2.8%	6	2.0%	4	3.0%	6

MedDRA/J ver16.0

＜表 56 いずれかの群で2%以上に認められた副作用＞

	LPZ 15mg 群 (217 例)		本薬 10mg 群 (202 例)		本薬 20mg 群 (202 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	17.5%	38	10.4%	21	16.3%	33
便秘	2.3%	5	1.0%	2	3.0%	6
下痢	3.2%	7	0.5%	1	0.5%	1
血中鉄減少	0%	0	2.0%	4	1.0%	2

MedDRA/J ver16.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本薬 10mg 群 9.9% (20/202 例)、本薬 20mg 群 9.9% (20/202 例) 及び LPZ 15mg 群 6.5% (14/217 例) に認められ (表 57)、本薬 20mg 群の「腸炎」、「胃癌」及び「口腔線維腫」各 1 例、並びに LPZ 15mg 群の「急性脾炎」及び「急性腎不全」各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった¹²⁸。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬 10mg 群 4.0% (8/202 例)、本薬 20mg 群 4.5% (9/202 例) 及び LPZ 15mg 群 6.0% (13/217 例) に認められた。

¹²⁸ 本薬 20mg 群の「腸炎」、「胃癌」及び「口腔線維腫」の転帰はいずれも回復であり、持続期間はそれぞれ 10、85 及び 85 日間であった。また、LPZ 15mg 群の「急性脾炎」及び「急性腎不全」の転帰はいずれも回復であり、持続期間はそれぞれ 26 及び 121 日間であった

<表 57 重篤な有害事象>

投与群	発現割合 (例数)	事象名	
本薬 10mg 群 (202 例)	9.9% (20 例)	2 例	狭心症
		各 1 例	貧血・狭心症・腎機能障害・末梢動脈閉塞性疾患、末梢動脈閉塞性疾患、心不全、心房細動、うっ血性心不全、イレウス、肺炎、带状疱疹、鼻咽頭炎、挫傷、下肢骨折、血圧上昇、脱水、胃痛、胃腺癌、膀胱癌、頸動脈狭窄・脳梗塞、尿路結石
本薬 20mg 群 (202 例)	9.9% (20 例)	3 例	胃癌
		各 2 例	冠動脈狭窄、糖尿病、食道癌
		各 1 例	狭心症、心室性頻脈・胸部不快感、腸炎、肺炎、細菌感染、冠動脈再狭窄、足骨折、脊椎圧迫骨折・痙攣、口腔線維腫、意識変容状態、末梢動脈閉塞性疾患
LPZ 15mg 群 (217 例)	6.5% (14 例)	各 1 例	冠動脈狭窄、心不全・出血性腸炎・肺炎、心筋虚血、白内障、黄斑変性、イレウス、大腸ポリープ、急性膵炎・呼吸障害、胆管炎、胃腸炎、糖尿病、尿管結石、急性腎不全・前立腺炎、気胸

MedDRA/J ver16.0

(9) LDA 潰瘍における第Ⅲ相継続投与試験 (5.3.5.1-9 : 試験番号 TAK-438/OCT-302 <2017年10月～2018年12月>)

CCT-302 試験を終了した患者¹²⁹ (目標症例数 450 例 : 各群 150 例) を対象に、本薬の安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化実薬対照単盲検¹³⁰並行群間比較試験が国内 99 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 10mg 若しくは 20mg、又は LPZ 15mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与することとされ、投与期間は 28～80 週間¹³¹とされた。

CCT-302 試験の総投与症例 621 例のうち、439 例 (本薬 10mg 群 152 例、本薬 20mg 群 135 例及び LPZ 15mg 群 152 例) が本試験に移行し、全例が治験薬を投与された。本試験の FAS 及び安全性解析対象集団には CCT-302 試験と同一の 621 例 (本薬 10mg 群 202 例、本薬 20mg 群 202 例及び LPZ 15mg 群 217 例) が採用され、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

安全性¹³²について、有害事象は本薬 10mg 群 87.6% (177/202 例)、本薬 20mg 群 87.1% (176/202 例) 及び LPZ 15mg 群 84.8% (184/217 例) に認められ、副作用は本薬 10mg 群 16.3% (33/202 例)、本薬 20mg 群 19.3% (39/202 例) 及び LPZ 15mg 群 24.4% (53/217 例) に認められた。いずれかの群で 2% 以上に認められた有害事象及び副作用は表 58 及び表 59 のとおりであった。

¹²⁹ CCT-302 試験において、24 週後の内視鏡検査で胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非再発が確認された患者

¹³⁰ CCT-302 試験の開鍵まで二重盲検で実施され、CCT-302 試験の開鍵後は、本試験終了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下で実施することとされた

¹³¹ CCT-302 試験の治験薬投与開始日から起算した場合 52～104 週間となる。なお、潰瘍の再発が確認された時点で投与終了することとされた

¹³² 安全性の解析は本試験と CCT-302 試験のデータを併合して行われた

<表 58 いずれかの群で2%以上に認められた有害事象>

	LPZ 15mg 群 (217 例)		本薬 10mg 群 (202 例)		本薬 20mg 群 (202 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	84.8%	184	87.6%	177	87.1%	176
鼻咽頭炎	31.3%	68	29.7%	60	31.2%	63
胃腸炎	2.8%	6	5.0%	10	4.0%	8
気管支炎	1.8%	4	4.0%	8	4.0%	8
咽頭炎	3.7%	8	3.0%	6	2.5%	5
インフルエンザ	1.4%	3	3.5%	7	2.5%	5
歯周炎	1.4%	3	1.5%	3	4.5%	9
食道カンジダ症	1.4%	3	0.5%	1	2.0%	4
肺炎	0.9%	2	0.5%	1	2.5%	5
狭心症	0.5%	1	2.0%	4	1.5%	3
白内障	3.7%	8	0.5%	1	1.5%	3
下痢	12.0%	26	7.4%	15	9.4%	19
便秘	7.4%	16	6.4%	13	8.4%	17
齲歯	2.8%	6	3.5%	7	1.5%	3
胃ポリープ	3.7%	8	2.5%	5	1.5%	3
上腹部痛	1.8%	4	2.5%	5	2.0%	4
痔核	3.7%	8	2.0%	4	0.5%	1
大腸ポリープ	2.3%	5	2.0%	4	1.5%	3
腸炎	0.5%	1	2.5%	5	2.0%	4
腹部不快感	0.5%	1	2.5%	5	1.0%	2
歯周病	0.5%	1	2.5%	5	0.5%	1
背部痛	2.3%	5	4.0%	8	7.9%	16
関節痛	3.7%	8	3.5%	7	2.0%	4
変形性関節症	2.8%	6	3.5%	7	3.0%	6
筋肉痛	1.4%	3	2.0%	4	2.0%	4
四肢痛	0.9%	2	1.5%	3	3.0%	6
変形性脊椎症	2.8%	6	0.5%	1	2.0%	4
関節周囲炎	0.5%	1	2.0%	4	2.0%	4
胃瘻	0.5%	1	1.0%	2	2.0%	4
頭痛	3.2%	7	2.0%	4	2.0%	4
良性前立腺肥大症	1.4%	3	2.0%	4	2.0%	4
上気道の炎症	4.6%	10	5.9%	12	6.4%	13
アレルギー性鼻炎	1.8%	4	2.5%	5	3.0%	6
末梢性浮腫	1.4%	3	2.5%	5	3.5%	7
季節性アレルギー	3.2%	7	3.5%	7	4.0%	8
血中CK増加	4.6%	10	4.0%	8	5.4%	11
血中TG増加	2.3%	5	4.0%	8	1.5%	3
γ-GT増加	1.8%	4	2.5%	5	2.5%	5
血中ブドウ糖増加	1.4%	3	2.0%	4	2.5%	5
血中鉄減少	0.9%	2	3.0%	6	2.0%	4
転倒	6.0%	13	5.4%	11	4.0%	8
挫傷	6.5%	14	3.5%	7	3.5%	7
糖尿病	4.6%	10	3.5%	7	4.0%	8
脱水	1.8%	4	2.0%	4	0.5%	1
低血糖症	0.9%	2	1.0%	2	2.5%	5
湿疹	3.2%	7	5.0%	10	2.5%	5
高血圧	3.2%	7	4.0%	8	5.0%	10

MedDRA/J ver16.0

<表 59 いずれかの群で2%以上に認められた副作用>

	LPZ 15mg 群 (217 例)		本薬 10mg 群 (202 例)		本薬 20mg 群 (202 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	24.4%	53	16.3%	33	19.3%	39
便秘	2.8%	6	1.0%	2	3.0%	6
下痢	4.6%	10	1.0%	2	0.5%	1
血中鉄減少	0%	0	2.0%	4	1.5%	3

MedDRA/J ver16.0

死亡例は本薬 10mg 群 1 例（「心不全」）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例以外の重篤な有害事象は本薬 10mg 群 15.8%（32/202 例）、本薬 20mg 群 15.8%（32/202 例）及び LPZ 15mg 群 14.7%（32/217 例）に認められ（表 60）、本薬 10mg 群の「急性膵炎・糖尿病性腎症」、「大腸ポリープ」、「胆石症」及び「血栓性脳梗塞」各 1 例、本薬 20mg 群の「胃癌」2 例、「腸炎」及び「口腔線維腫」各 1 例、LPZ 15mg 群の「急性膵炎」、「子宮頸部腺癌」及び「急性腎不全」各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった¹³³。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬 10mg 群 7.9%（16/202 例）、本薬 20mg 群 7.4%（15/202 例）及び LPZ 15mg 群 9.2%（20/217 例）に認められた。

<表 60 死亡例以外の重篤な有害事象>

投与群	発現割合 (例数)	事象名	
本薬 10mg 群 (202 例)	15.8% (32 例)	3 例	狭心症
		各 2 例	大腸ポリープ、胃癌
		各 1 例	血圧上昇・急性膵炎・痙攣・糖尿病性腎症、貧血・狭心症・腎機能障害・末梢動脈閉塞性疾患、末梢動脈閉塞性疾患、うっ血性心不全、心房細動、プリンツメタル狭心症・糖尿病、糖尿病、白内障、イレウス、虚血性大腸炎、胆管炎、肺炎、带状疱疹、鼻咽頭炎、挫傷、下肢骨折、脱水・インフルエンザ、インフルエンザ、狭心症・コントロール不良の糖尿病、胃腺癌、膀胱癌、肺の悪性新生物、頸動脈狭窄・脳梗塞、血栓性脳梗塞、尿路結石、胆石症
本薬 20mg 群 (202 例)	15.8% (32 例)	4 例	胃癌
		3 例	糖尿病
		各 2 例	狭心症、インフルエンザ、食道癌
LPZ 15mg 群 (217 例)	14.7% (32 例)	各 1 例	心不全、肺炎、肺炎・胸膜心膜炎、心室性頻脈・胸部不快感・肋間神経痛、腸炎、冠動脈狭窄・マロリー・ワイス症候群、白内障・急性心不全、冠動脈狭窄、白内障、細菌感染、腎盂腎炎、冠動脈再狭窄、足骨折、脊椎圧迫骨折・痙攣、歯牙破折、口腔線維腫、意識変容状態、喘息、末梢動脈閉塞性疾患
		3 例	冠動脈狭窄
		2 例	急性腎不全・前立腺炎
LPZ 15mg 群 (217 例)	14.7% (32 例)	各 1 例	狭心症、心不全・出血性腸炎・肺炎、うっ血性心不全、心筋梗塞、心筋虚血、白内障、黄斑変性、大腸ポリープ、イレウス、急性膵炎・呼吸障害、胆管炎、胆管結石、急性胆嚢炎・関節脱臼、胃腸炎、大腿骨骨折、外傷性頭蓋内出血、糖尿病、腰部脊柱管狭窄症、胃癌、子宮頸部腺癌、小細胞肺癌、被殻出血、一過性脳虚血発作、尿管結石・頸動脈狭窄、気胸、大動脈解離、低血圧

MedDRA/J ver16.0

有効性¹³⁴について、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率¹²⁷は表 61 のとおりであった。

¹³³ 本薬 10mg 群の「急性膵炎」、「大腸ポリープ」、「胆石症」及び「糖尿病性腎症」の転帰はいずれも回復であり、持続期間はそれぞれ 73、80、36 及び 71 日間であった。本薬 10mg 群の「血栓性脳梗塞」の転帰は軽快であった。本薬 20mg 群の「胃癌」2 例、「腸炎」及び「口腔線維腫」の転帰はいずれも回復であり、持続期間は 85、168、4 及び 85 日間であった。また、LPZ 群の「急性膵炎」、「子宮頸部腺癌」及び「急性腎不全」の転帰はいずれも回復であり、持続期間はそれぞれ 26、127 及び 121 日間であった

¹³⁴ 有効性の解析は本試験と CCT-302 試験のデータを併合して行われた

<表 61 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率 (FAS) >

治験薬投与開始後 ^{a)}		LPZ 15mg 群 (217 例)	本薬 10mg 群 (202 例)	本薬 20mg 群 (202 例)
投与 52 週後	再発例数	6	1	3
	再発率 (%) [95%CI]	2.8 [1.0, 6.0]	0.5 [0.0, 2.8]	1.5 [0.3, 4.4]
	LPZ 15mg との群間差 (%) [95%CI]	—	-2.3 [-4.7, 0.1]	-1.3 [-4.1, 1.5]
投与 76 週後	再発例数	7	1	3
	再発率 (%) [95%CI]	3.3 [1.3, 6.7]	0.5 [0.0, 2.8]	1.5 [0.3, 4.4]
	LPZ 15mg との群間差 (%) [95%CI]	—	-2.8 [-5.4, -0.2]	-1.8 [-4.7, 1.2]
投与 104 週後	再発例数	7	1	3
	再発率 (%) [95%CI]	3.3 [1.3, 6.7]	0.5 [0.0, 2.8]	1.5 [0.3, 4.4]
	LPZ 15mg との群間差 (%) [95%CI]	—	-2.8 [-5.4, -0.2]	-1.8 [-4.7, 1.2]

a) CCT-302 試験からの合計投与期間

(10) LDA 潰瘍における第Ⅲ相長期投与試験 (5.3.5.2-2 : 試験番号 TAK-438/OCT-304 <20●●年●●月～20●●年●●月>)

20 歳以上で胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴¹²⁴を有し、LDA の長期投与が必要な患者¹²⁵ (目標症例数 160 例) を対象に、本薬の安全性を検討する目的で、多施設共同非対照非盲検試験が国内 12 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 20mg を 1 日 1 回朝食後に最大 24 週間¹³⁵経口投与することとされた。

総投与症例 27 例¹³⁶全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は 77.8% (21/27 例) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は、「痔核」及び「鼻咽頭炎」各 11.1% (3/27 例)、「脂肪肝」及び「糖尿病」各 7.4% (2/27 例) であった。副作用は 3.7% (1/27 例:「肝機能検査異常」) に認められた。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 3.7% (1/27 例:「胆管結石」) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は 14.8% (4/27 例) に認められた。

有効性について、投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率¹²⁷[95%CI]は、0.0%[0.0%, 13.2%] (0/26 例) であった。

(11) NSAID 潰瘍における第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-8 : 試験番号 TAK-438/CCT-301 <20●●年●●月～20●●年●●月>)

20 歳以上で胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴¹²⁴を有し、NSAID の長期投与が必要な患者¹³⁷ (目標症例数 630 例:各群 210 例) を対象に、本薬の有効性と安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化実薬対照二重盲検並行群間比較試験が国内 129 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 10mg 若しくは 20mg、又は LPZ 15mg を 1 日 1 回朝食後に最大 24 週間¹³⁸

¹³⁵ 内視鏡検査で潰瘍再発が確認された場合には治験薬の投与を終了した

¹³⁶ CCT-302 試験と合わせて 6 ヶ月投与症例 300 例を収集する目的の試験であるため、CCT-302 試験成績を踏まえ、目標症例数に達する前に早期終了となった

¹³⁷ 関節リウマチ、変形性関節症等における疼痛管理のために、NSAID (1,000mg/日以上のアスピリンを含む) の継続投与が必要とされる患者。なお、原則として、治験期間中は NSAID の種類及び用法・用量を変更しないこととされた

¹³⁸ 内視鏡検査で潰瘍再発が確認された場合には治験薬の投与を終了した

経口投与することとされた。

総投与症例 641 例（本薬 10mg 群 218 例、本薬 20mg 群 212 例及び LPZ 15mg 群 211 例）のうち、重大な GCP 違反¹³⁹1 例を除く 640 例（本薬 10mg 群 218 例、本薬 20mg 群 212 例及び LPZ 15mg 群 210 例）が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率¹²⁷は表 62 のとおりであり、いずれの本薬群においても LPZ 15mg 群に対する非劣性が検証された（いずれも $p < 0.0001$ 、Farrington and Manning による非劣性検定、有意水準片側 2.5%、閉検定手順により検定の多重性を調整）。

<表 62 投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率（FAS）^{a)}>

投与群	再発例数	再発率 (%) [95%CI]	LPZ 15mg 群との群間差 (%) [95%CI]	p 値 ^{b)}
LPZ 15mg 群 (199 例)	11 例	5.5 [2.8, 9.7]	—	—
本薬 10mg 群 (209 例)	7 例	3.3 [1.4, 6.8]	-2.2 [-6.2, 1.8]	$p < 0.0001$
本薬 20mg 群 (203 例)	7 例	3.4 [1.4, 7.0]	-2.1 [-6.1, 2.0]	$p < 0.0001$

a) FAS のうち、投与後に内視鏡検査を 1 度も実施していない患者（LPZ 15mg 群：9 例、本薬 10mg：3 例、本薬 20mg 群：7 例）、及び投与開始前の内視鏡検査（中央判定委員会）において胃潰瘍又は十二指腸潰瘍と判定された患者（LPZ 15mg 群：2 例、本薬 10mg 群：6 例、本薬 20mg 群：2 例）、は、解析対象から除外された

b) Farrington and Manning による非劣性検定、非劣性限界値 8.3%、有意水準片側 2.5%、閉検定手順により検定の多重性を調整

安全性について、有害事象は本薬 10mg 群 71.6%（156/218 例）、本薬 20mg 群 71.7%（152/212 例）及び LPZ 15mg 群 76.7%（161/210 例）に認められ、副作用は本薬 10mg 群 15.6%（34/218 例）、本薬 20mg 群 17.5%（37/212 例）及び LPZ 15mg 群 14.3%（30/210 例）に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 63 及び表 64 のとおりであった。

¹³⁹ 契約外医師による治験実施

＜表 63 いずれかの群で2%以上に認められた有害事象＞

	LPZ 15mg 群 (210 例)		本薬 10mg 群 (218 例)		本薬 20mg 群 (212 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	76.7%	161	71.6%	156	71.7%	152
鼻咽頭炎	18.6%	39	22.9%	50	18.4%	39
胃腸炎	2.9%	6	1.8%	4	2.8%	6
咽頭炎	3.3%	7	0.5%	1	1.4%	3
気管支炎	1.0%	2	2.8%	6	0.5%	1
下痢	5.2%	11	3.7%	8	5.2%	11
便秘	2.4%	5	5.0%	11	0.9%	2
口内炎	1.9%	4	4.1%	9	1.9%	4
齦歯	1.9%	4	2.3%	5	0.9%	2
上腹部痛	0.5%	1	2.3%	5	0%	0
背部痛	1.9%	4	1.4%	3	4.2%	9
関節リウマチ	4.3%	9	0.9%	2	1.9%	4
関節周囲炎	0.5%	1	2.3%	5	1.4%	3
四肢痛	0.5%	1	0.9%	2	2.4%	5
上気道の炎症	2.9%	6	1.8%	4	5.2%	11
アレルギー性鼻炎	1.9%	4	0.9%	2	2.4%	5
季節性アレルギー	1.0%	2	2.3%	5	2.8%	6
血中 CK 増加	3.8%	8	3.2%	7	3.3%	7
糖尿病	0.5%	1	0.9%	2	2.8%	6
挫傷	5.7%	12	4.6%	10	4.2%	9
転倒	4.8%	10	5.0%	11	4.7%	10
処置による出血	0.5%	1	3.7%	8	2.4%	5
湿疹	1.9%	4	3.2%	7	1.9%	4
接触性皮膚炎	1.4%	3	0.9%	2	3.3%	7

MedDRA/J ver16.0

＜表 64 いずれかの群で2%以上に認められた副作用＞

	LPZ 15mg 群 (210 例)		本薬 10mg 群 (218 例)		本薬 20mg 群 (212 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	14.3%	30	15.6%	34	17.5%	37
下痢	2.9%	6	0.9%	2	0.9%	2
便秘	1.4%	3	2.3%	5	0.5%	1

MedDRA/J ver16.0

死亡例は本薬 20mg 群 1 例（「大動脈解離からの心タンポナーデ」）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例以外の重篤な有害事象は本薬 10mg 群 4.1% (9/218 例)、本薬 20mg 群 5.2% (11/212 例) 及び LPZ 15mg 群 4.8% (10/210 例) に認められ（表 65）、本薬 10mg 群の「大動脈弁閉鎖不全症」1 例及び本薬 20mg 群の「筋力低下」1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった¹⁴⁰。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬 10mg 群 2.3% (5/218 例)、本薬 20mg 群 7.1% (15/212 例) 及び LPZ 15mg 群 5.7% (12/210 例) に認められた。

¹⁴⁰ 本薬 10mg 群の「大動脈弁閉鎖不全症」及び本薬 20mg 群の「筋力低下」の転帰はいずれも回復であり、持続期間はそれぞれ 121 及び 119 日間であった

<表 65 死亡例以外の重篤な有害事象>

投与群	発現割合 (例数)	事象名	
本薬 10mg 群 (218 例)	4.1% (9 例)	各 1 例	大動脈弁閉鎖不全症、痔核、処置による出血、硬膜下血腫、低血糖症、乳癌、神経痛、失神、血栓性静脈炎
本薬 20mg 群 (212 例)	5.2% (11 例)	各 1 例	治療不良・脊椎圧迫骨折、胆管炎・胆嚢炎、胃腸炎、大腿骨頸部骨折、腰部脊柱管狭窄症、筋力低下、変形性脊椎症、脳出血、頸髄症、体位性めまい、間質性肺疾患
LPZ 15mg 群 (210 例)	4.8% (10 例)	各 1 例	肛門皮膚垂、E 型肝炎、企図的過量投与・意識変容状態、交通事故・腎損傷、背部痛、急性骨髄性白血病、胃癌、脳出血、脊髄症、間質性肺疾患

MedDRA/J ver16.0

(12) NSAID 潰瘍における第Ⅲ相継続投与試験 (5.3.5.1-10: 試験番号 TAK-438/OCT-301 <2017年10月～2018年12月>)

CCT-301 試験を終了した患者¹⁴¹ (目標症例数 420 例: 各群 140 例) を対象に、本薬の安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化実薬対照単盲検¹⁴²並行群間比較試験が国内 117 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 10mg 若しくは 20mg、又は LPZ 15mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与することとされ、投与期間は 28～80 週間¹⁴³とされた。

CCT-301 試験の総投与症例 641 例のうち、406 例 (本薬 10mg 群 148 例、本薬 20mg 群 137 例及び LPZ 15mg 群 121 例) が本試験に移行し、全例が治験薬を投与された。本試験の FAS 及び安全性解析対象集団には CCT-301 試験と同一の 640 例 (本薬 10mg 群 218 例、本薬 20mg 群 212 例及び LPZ 15mg 群 210 例) が採用され、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

安全性¹⁴⁴について、有害事象は本薬 10mg 群 84.4% (184/218 例)、本薬 20mg 群 82.5% (175/212 例) 及び LPZ 15mg 群 88.1% (185/210 例) に認められ、副作用は本薬 10mg 群 17.4% (38/218 例)、本薬 20mg 群 17.5% (37/212 例) 及び LPZ 15mg 群 19.0% (40/210 例) に認められた。いずれかの群で 2% 以上に認められた有害事象及び副作用は表 66 及び表 67 のとおりであった。

¹⁴¹ CCT-301 試験において、24 週後の内視鏡検査で胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非再発が確認された患者

¹⁴² CCT-301 試験の開鍵まで二重盲検で実施され、CCT-301 試験の開鍵後は、本試験終了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下で実施することとされた

¹⁴³ CCT-301 試験の治験薬投与開始日から起算した場合 52～104 週間となる。なお、潰瘍の再発が確認された時点で投与終了することとされた

¹⁴⁴ 安全性の解析は本試験と CCT-301 試験のデータを併合して行われた

＜表 66 いずれかの群で2%以上に認められた有害事象＞

	LPZ 15mg 群 (210 例)		本薬 10mg 群 (218 例)		本薬 20mg 群 (212 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	88.1%	185	84.4%	184	82.5%	175
鼻咽頭炎	29.0%	61	32.1%	70	27.8%	59
胃腸炎	4.8%	10	4.6%	10	3.3%	7
咽頭炎	3.8%	8	2.8%	6	1.9%	4
気管支炎	1.0%	2	4.6%	10	3.3%	7
インフルエンザ	1.4%	3	1.8%	4	2.4%	5
膀胱炎	0.5%	1	1.8%	4	2.4%	5
感染性腸炎	1.9%	4	2.3%	5	0.5%	1
眼乾燥	1.9%	4	0.9%	2	2.4%	5
結膜炎	0.5%	1	2.3%	5	1.4%	3
下痢	6.7%	14	5.0%	11	7.1%	15
便秘	2.4%	5	6.9%	15	3.3%	7
口内炎	3.3%	7	5.0%	11	1.9%	4
齦歯	5.2%	11	2.8%	6	1.9%	4
胃ボリープ	2.4%	5	1.8%	4	1.9%	4
胃食道逆流性疾患	2.4%	5	1.8%	4	1.9%	4
悪心	1.9%	4	2.3%	5	1.9%	4
痔核	1.0%	2	2.3%	5	0.9%	2
上腹部痛	1.0%	2	2.8%	6	0.0%	0
末梢性浮腫	1.0%	2	3.2%	7	2.8%	6
背部痛	2.9%	6	3.2%	7	6.1%	13
関節リウマチ	4.8%	10	2.8%	6	2.8%	6
変形性関節症	3.8%	8	2.8%	6	3.3%	7
関節痛	2.9%	6	1.8%	4	3.8%	8
関節周囲炎	1.0%	2	2.3%	5	2.4%	5
変形性脊椎症	1.0%	2	1.8%	4	2.8%	6
四肢痛	0.5%	1	2.3%	5	2.4%	5
腰部脊椎管狭窄症	0.0%	0	0.5%	1	2.8%	6
浮動性めまい	2.4%	5	3.2%	7	0.9%	2
頭痛	1.4%	3	1.4%	3	2.4%	5
不眠症	1.9%	4	2.8%	6	1.4%	3
上気道の炎症	3.3%	7	5.5%	12	6.6%	14
アレルギー性鼻炎	2.9%	6	2.3%	5	3.8%	8
季節性アレルギー	3.8%	8	3.7%	8	7.1%	15
血中 CK 増加	5.2%	11	4.1%	9	3.3%	7
血中鉄減少	2.4%	5	1.8%	4	1.9%	4
血中 TG 増加	1.9%	4	1.8%	4	2.4%	5
血圧上昇	1.0%	2	1.4%	3	2.4%	5
糖尿病	1.0%	2	0.9%	2	2.8%	6
転倒	8.6%	18	10.1%	22	8.5%	18
挫傷	9.5%	20	7.8%	17	6.6%	14
靱帯捻挫	2.9%	6	3.7%	8	2.4%	5
処置による出血	1.4%	3	4.1%	9	3.3%	7
交通事故	2.4%	5	1.4%	3	0.5%	1
脊椎圧迫骨折	0.0%	0	2.3%	5	1.4%	3
処置合併症	0.5%	1	2.3%	5	0.5%	1
高血圧	2.9%	6	1.4%	3	2.8%	6
湿疹	5.7%	12	4.6%	10	3.8%	8
接触性皮膚炎	2.9%	6	3.7%	8	5.7%	12

MedDRA/J ver16.0

<表 67 いずれかの群で2%以上に認められた副作用>

	LPZ 15mg 群 (210 例)		本薬 10mg 群 (218 例)		本薬 20mg 群 (212 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	19.0%	40	17.4%	38	17.5%	37
下痢	2.9%	6	1.4%	3	0.9%	2
便秘	1.4%	3	2.3%	5	0.5%	1

MedDRA/J ver16.0

死亡例は、CCT-301 試験における本薬 20mg 群 1 例以外には認められなかった。死亡例以外の重篤な有害事象は本薬 10mg 群 8.3% (18/218 例)、本薬 20mg 群 13.7% (29/212 例) 及び LPZ 15mg 群 8.6% (18/210 例) に認められ (表 68)、本薬 10mg 群の「大動脈弁閉鎖不全症」及び「被殻出血」各 1 例、本薬 20mg 群の「皮下組織膿瘍」及び「筋力低下」各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった¹⁴⁵。

<表 68 死亡例以外の重篤な有害事象>

投与群	発現割合 (例数)	事象名	
本薬 10mg 群 (218 例)	8.3% (18 例)	各 1 例	狭心症・処置による出血、大動脈弁閉鎖不全症、虚血性大腸炎、出血性腸憩室炎、痔核、食道異形成、ヘルペスウイルス感染・脳梗塞、脊椎圧迫骨折、膝蓋骨骨折、靱帯断裂、硬膜下血腫・肘部管症候群、低血糖症、乳癌、神経痛、被殻出血、失神、尿管結石、血栓性静脈炎
本薬 20mg 群 (212 例)	13.7% (29 例)	各 2 例	椎間板突出、腰部脊柱管狭窄症、間質性肺疾患
		各 1 例	慢性心不全、突発性聴覚・回転性めまい、白内障・緑内障、腸閉塞、大腸ポリープ、治癒不良・脊椎圧迫骨折、脊椎圧迫骨折、胆管炎・胆嚢炎、胃腸炎、マイコプラズマ性肺炎・変形性脊椎症、皮下組織膿瘍、膝蓋骨骨折、大腿骨頸部骨折、蛇咬傷、変形性関節症、筋力低下、関節周囲炎、関節リウマチ、変形性脊椎症・胃癌、脳出血、頸髄症、体位性めまい、くも膜下出血
LPZ 15mg 群 (210 例)	8.6% (18 例)	2 例	変形性関節症
		各 1 例	肛門皮膚垂、腸炎、E 型肝炎、企図的過量投与・意識喪失状態、交通事故・腎損傷、便潜血陽性、椎間板突出、背部痛、胃癌、急性骨髄性白血病、咽頭新生物、脳出血、脊髄症、間質性肺疾患、気胸、静脈瘤

MedDRA/J ver16.0

有効性¹⁴⁶について、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率¹²⁷は表 69 のとおりであった。

<表 69 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率 (FAS) >

治験薬投与開始後 ^{a)}		LPZ 15mg 群 (199 例)	本薬 10mg 群 (209 例)	本薬 20mg 群 (203 例)
投与 52 週後	再発例数	14	8	11
	再発率 (%) [95%CI]	7.0 [3.9, 11.5]	3.8 [1.7, 7.4]	5.4 [2.7, 9.5]
	LPZ 15mg との群間差 (%) [95%CI] ^{a)}	—	-3.2 [-7.6, 1.2]	-1.6 [-6.3, 3.1]
投与 76 週後	再発例数	15	8	12
	再発率 (%) [95%CI]	7.5 [4.3, 12.1]	3.8 [1.7, 7.4]	5.9 [3.1, 10.1]
	LPZ 15mg との群間差 (%) [95%CI] ^{a)}	—	-3.7 [-8.2, 0.8]	-1.6 [-6.5, 3.3]
投与 104 週後	再発例数	15	8	12
	再発率 (%) [95%CI]	7.5 [4.3, 12.1]	3.8 [1.7, 7.4]	5.9 [3.1, 10.1]
	LPZ 15mg との群間差 (%) [95%CI] ^{a)}	—	-3.7 [-8.2, 0.8]	-1.6 [-6.5, 3.3]

a) CCT-301 試験からの合計投与期間

¹⁴⁵ 本薬 10mg 群の「大動脈弁閉鎖不全症」の転帰は回復であり、持続期間は 121 日間であった。同群の「被殻出血」は治験薬投与 328 日目に発現し、転帰は回復 (持続期間 255 日間) であったが、後遺症が認められた。なお、当該症例は、心房細動に対してワルファリンが投与されており、また、事象発現 3 週間前に血圧の上昇 (157/100mmHg) が認められた。本薬 20mg 群の「皮下組織膿瘍」及び「筋力低下」の転帰はいずれも回復であり、持続期間はそれぞれ 62 及び 119 日間であった

¹⁴⁶ 有効性の解析は本試験と CCT-301 試験のデータを併合して行われた

(13) NSAID 潰瘍における第Ⅲ相長期投与試験 (5.3.5.2-3 : 試験番号 TAK-438/OCT-303 <20●●年●●月～20●●年●●月>)

20 歳以上で胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴¹²⁴を有し、NSAID の長期投与が必要な患者¹³⁷ (目標症例数 175 例) を対象に、本薬の安全性を検討する目的で、多施設共同非対照非盲検試験が国内 13 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 20mg を 1 日 1 回朝食後に最大 24 週間¹⁴⁷経口投与することとされた。

総投与症例 30 例¹⁴⁸全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は 73.3% (22/30 例) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は、「鼻咽頭炎」30.0% (9/30 例)、「下痢」、「胸痛」、「口腔ヘルペス」、「筋痙攣」及び「上気道の炎症」各 6.7% (2/30 例) であった。副作用は 10.0% (3/30 例) : 「便秘」、「下痢」及び「血中鉄減少」各 1 例) に認められた。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 3.3% (1/30 例 : 「虚血性大腸炎」) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

有効性について、投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率¹²⁷[95%CI]は、3.6%[0.1%, 18.3%] (1/28 例) であった。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、以下の 1) ～6) の検討から、提出された資料において、RE の治療及び維持療法、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、*H. pylori* 除菌の補助、LDA 又は NSAID 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本薬の有効性は示されたと考える。

本薬の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) RE について

① RE の治療について

i) 投与 8 週後の RE 治癒率について

CCT-002 試験において、主要評価項目である FAS における投与 8 週後の RE 治癒率は表 39 (p.62 参照) のとおりであり、本薬 20mg 群の LPZ 30mg 群に対する非劣性が検証された。

以上より、機構は、RE の治療に対する本薬 20mg の有効性は示されたと考える。

ii) 患者背景別の RE 治癒率について

CCT-002 試験における投与 8 週後の RE 治癒率について、年齢、性別、治験薬投与前の LA 分類による RE の重症度、*H. pylori* 感染の有無及び CYP2C19 遺伝子型による部分集団解析結果は表 70 のとおりであった。機構は、これらの各集団の投与 8 週後の RE 治癒率について、LPZ 30mg 群に比べて本薬 20mg 群で劣る傾向は認められないことを確認した。

¹⁴⁷ 内視鏡検査で潰瘍再発が確認された場合には、治験薬の投与を終了した

¹⁴⁸ CCT-301 試験と合わせて 6 ヶ月投与症例 300 例を収集する目的の試験であるため、CCT-301 試験成績を踏まえ、目標症例数に達する前に早期終了となった

<表 70 CCT-002 試験における各部分集団の投与 8 週後の RE 治癒率 (FAS) >

層別項目	カテゴリー	LPZ 30mg 群 (199 例)	本薬 20mg 群 (205 例)
年齢	65 歳未満	97.0% (129/133 例)	99.2% (128/129 例)
	65 歳以上 75 歳未満	92.0% (46/50 例)	98.0% (49/50 例)
	75 歳以上	93.8% (15/16 例)	100.0% (26/26 例)
性別	男性	96.7% (148/153 例)	98.5% (135/137 例)
	女性	91.3% (42/46 例)	100.0% (68/68 例)
治験薬投与前の LA 分類	グレード A 及び B	100.0% (127/127 例)	99.2% (129/130 例)
	グレード C 及び D	87.5% (63/72 例)	98.7% (74/75 例)
<i>H. pylori</i> 感染の有無	有	94.4% (17/18 例)	97.0% (32/33 例)
	無	95.6% (173/181 例)	99.4% (171/172 例)
CYP2C19 遺伝子型	EM	94.5% (155/164 例)	98.9% (179/181 例)
	PM	100.0% (35/35 例)	100.0% (24/24 例)

② RE の維持療法について

i) RE の再発率について

CCT-003 試験において、主要評価項目である FAS における維持期投与 24 週後の RE 再発率は表 41 (p.63 参照) のとおりであり、本薬 10mg 群及び 20mg 群の LPZ 15mg 群に対する非劣性が検証された。また、OCT-001 試験における投与 24 週及び 52 週後の RE 再発率は表 45 (p.65 参照) のとおりであり、本薬 10mg 群及び 20mg 群のいずれにおいても、本薬の長期投与により、RE 再発率が著しく上昇する傾向は認められなかった。以上より、機構は、RE の維持療法に対する本薬 10mg 及び 20mg の有効性は示されたと考える。

ii) 患者背景別の RE 再発率について

CCT-003 試験における維持期投与 24 週後の RE 再発率について、年齢、性別、治験薬投与前の LA 分類による RE の重症度、*H. pylori* 感染の有無、CYP2C19 遺伝子型、食道裂孔ヘルニアの有無及び治療期投与開始時の Body Mass Index (以下、「BMI」) による部分集団解析結果は表 71 のとおりであった。機構は、これらの各集団の投与 24 週後の RE 再発率について、LPZ 30mg 群に比べて本薬 10mg 群及び本薬 20mg 群で劣る傾向は認められないことを確認した。

<表 71 CCT-003 試験における各部分集団の投与 24 週後の RE 再発率 (FAS) >

層別項目	カテゴリー	LPZ 15mg 群 (196 例)	本薬 10mg 群 (197 例)	本薬 20mg 群 (201 例)
年齢	65 歳未満	14.4% (19/132 例)	4.3% (6/139 例)	0.0% (0/136 例)
	65 歳以上 75 歳未満	21.7% (10/46 例)	7.0% (3/43 例)	7.0% (3/43 例)
	75 歳以上	22.2% (4/18 例)	6.7% (1/15 例)	4.5% (1/22 例)
性別	男性	13.9% (19/137 例)	6.3% (10/159 例)	1.3% (2/159 例)
	女性	23.7% (14/59 例)	0.0% (0/38 例)	4.8% (2/42 例)
治験薬投与前 の LA 分類	グレード A 及び B	11.0% (17/155 例)	3.1% (5/159 例)	1.3% (2/158 例)
	グレード C 及び D	39.0% (16/41 例)	13.2% (5/38 例)	4.7% (2/43 例)
<i>H. pylori</i> 感染の有無	有	3.7% (1/27 例)	2.7% (1/37 例)	0.0% (0/22 例)
	無	18.9% (32/169 例)	5.6% (9/160 例)	2.2% (4/179 例)
CYP2C19 遺伝子型	EM	19.6% (31/158 例)	5.4% (9/166 例)	1.8% (3/168 例)
	PM	5.3% (2/38 例)	3.2% (1/31 例)	3.0% (1/33 例)
食道裂孔 ヘルニア	有 (2cm 以上)	38.7% (12/31 例)	11.9% (5/42 例)	4.3% (2/46 例)
	有 (2cm 未満)	14.9% (15/101 例)	4.1% (4/98 例)	0.9% (1/112 例)
	無	9.4% (6/64 例)	1.8% (1/57 例)	2.4% (1/42 例)
BMI	18.5kg/m ² 未満	0.0% (0/1 例)	0.0% (0/3 例)	0.0% (0/0 例)
	18.5kg/m ² 以上 25.0kg/m ² 未満	9.9% (11/111 例)	3.6% (4/110 例)	2.8% (3/109 例)
	25.0kg/m ² 以上	26.2% (22/84 例)	7.1% (6/84 例)	1.1% (1/92 例)

2) 胃潰瘍について

① 投与 8 週後の胃潰瘍治癒率について

CCT-101 試験において、主要評価項目である FAS における投与 8 週間までの胃潰瘍治癒率は表 46 (p.66 参照) のとおりであり、本薬 20mg 群の LPZ 30mg 群に対する非劣性が検証された。以上より、機構は、胃潰瘍に対する本薬 20mg の有効性は示されたと考える。

② 患者背景別の胃潰瘍治癒率について

CCT-101 試験における投与 8 週間までの胃潰瘍治癒率について、年齢、性別、現潰瘍発症時の LDA 又は NSAID (外用薬は除く) 使用の有無、*H. pylori* 感染の有無及び CYP2C19 遺伝子型による部分集団解析結果は表 72 のとおりであった。機構は、これらの各集団の投与 8 週間までの胃潰瘍治癒率について、LPZ 30mg 群に比べて本薬 20mg 群で劣る傾向は認められないことを確認した。

<表 72 CCT-101 試験における各部分集団の投与 8 週間までの治癒率 (FAS) >

層別項目	カテゴリー	LPZ 30mg 群 (225 例)	本薬 20mg 群 (231 例)
年齢	65 歳未満	95.3% (143/150 例)	95.7% (156/163 例)
	65 歳以上 75 歳未満	93.8% (45/48 例)	89.6% (43/48 例)
	75 歳以上	85.2% (23/27 例)	85.0% (17/20 例)
性別	男性	93.8% (151/161 例)	95.5% (150/157 例)
	女性	93.8% (60/64 例)	89.2% (66/74 例)
現潰瘍発症時の LDA 又は NSAID 使用の有無	有 (前治療)	87.5% (14/16 例)	93.8% (15/16 例)
	有 (治療期開始時継続)	88.9% (24/27 例)	85.0% (17/20 例)
	無	95.1% (173/182 例)	94.4% (184/195 例)
<i>H. pylori</i> 感染の有無	有	95.1% (176/185 例)	95.0% (189/199 例)
	無	87.5% (35/40 例)	84.4% (27/32 例)
CYP2C19 遺伝子型	EM	94.3% (182/193 例)	94.7% (180/190 例)
	PM	90.6% (29/32 例)	90.0% (36/40 例)

3) 十二指腸潰瘍について

① 投与 6 週後の十二指腸潰瘍治癒率について

CCT-102 試験において、主要評価項目である FAS における投与 6 週間までの十二指腸潰瘍治癒率は表 48 (p.67 参照) のとおりであり、本薬 20mg 群の LPZ 30mg 群に対する非劣性は統計学的には検証されなかった。

申請者は、FAS を対象とした場合に本薬 20mg 群の LPZ 30mg 群に対する非劣性が統計学的には検証されなかったことについて、以下のように説明している。

CCT-102 試験における未治癒例は、本薬 20mg 群 8 例 (6 週間投与完了例 1 例、投与中止例 7 例¹⁴⁹⁾) 及び LPZ 30mg 群 3 例 (6 週間投与完了例 1 例、投与中止例 2 例¹⁵⁰⁾) であり、薬効とは関係なく投与中止された患者は LPZ 30mg と比較して本薬 20mg 群で多かった。また、これらの中止例は、治験薬投与期間が 1~18 日と短かったため、未治癒であった可能性が考えられる。

治験薬投与期間の短い中止例が LPZ 30mg 群と比較して本薬 20mg 群で多かったことが治癒率に影響を与えた可能性が考えられた。治験実施計画書に適合した対象集団 (以下、「PPS」)¹⁵¹⁾ を対象とした副次的解析、及び FAS のうち治験薬の投与終了状態が完了の患者を対象とした追加解析では、いずれの解析においても LPZ 30mg 群に対する本薬 20mg 群の非劣性が確認された (表 73)。また、FAS、PPS、FAS のうち治験薬の投与終了状態が完了の患者を対象とした解析では、各解析対象集団から除外された症例があり、比較可能性が低下していた可能性があることから、FAS から除外された症例を未治癒例として取り扱った感度解析を追加実施したところ、LPZ 30mg 群との群間差 [95%CI] は -2.8 [-7.3, 1.8] であり、FAS を対象とした解析と同様の結果であった (表 73)。

以上より、本薬 20mg 群と LPZ 30mg 群の間において、十二指腸潰瘍治癒率に臨床的な差はないと考える。

<表 73 CCT-102 試験における各対象集団での投与 6 週間までの十二指腸潰瘍治癒率>

	投与群	治癒例数	治癒率 (%) [95%CI]	LPZ 30mg 群との 群間差 (%) [95%CI]	p 値 ^{a)}
FAS ^{a)}	LPZ 30mg 群 (180 例)	177 例	98.3 [95.2, 99.7]	—	—
	本薬 20mg 群 (178 例)	170 例	95.5 [91.3, 98.0]	-2.8 [-6.4, 0.7]	p=0.0654
PPS	LPZ 30mg 群 (176 例)	174 例	98.9 [96.0, 99.9]	—	—
	本薬 20mg 群 (173 例)	168 例	97.1 [93.4, 99.1]	-1.8 [-4.7, 1.2]	p=0.0171
FAS (治験薬の投与終了状態が完了の患者)	LPZ 30mg 群 (178 例)	177 例	99.4 [96.9, 100.0]	—	—
	本薬 20mg 群 (171 例)	170 例	99.4 [96.8, 100.0]	-0.0 [-1.6, 1.6]	p=0.0008
FAS ^{b)} (感度分析)	LPZ 30mg 群 (184 例)	177 例	96.2 [92.3, 98.5]	—	—
	本薬 20mg 群 (182 例)	170 例	93.4 [88.8, 96.5]	-2.8 [-7.3, 1.8]	p=0.0960

a) FAS のうち、投与後に内視鏡検査を 1 度も実施していない患者 (LPZ 30mg 群: 4 例、本薬 20mg 群: 4 例) は、解析対象から除外された

b) FAS の主解析で除外された患者を未治癒例として取り扱った

c) Farrington and Manning による非劣性検定、有意水準片側 2.5%

機構は、以下のように考える。

FAS を対象とした主解析において LPZ 30mg 群に対する本薬 20mg 群の非劣性は統計学的

¹⁴⁹⁾ Pretreatment Event 又は有害事象 (いずれも治験薬との因果関係は否定) 3 例、追跡不能 2 例、治験実施計画書からの重大な逸脱 1 例、自発的中止 1 例

¹⁵⁰⁾ 治験実施計画書からの重大な逸脱 1 例、治験薬投与開始時における臨床検査値の異常 1 例

¹⁵¹⁾ FAS から選択除外基準違反 3 例 (本薬 20mg 群 2 例、LPZ 30mg 群 1 例)、治験薬の投与方法に関する違反 1 例 (本薬 20mg 群 1 例)、併用禁止薬に関する違反 (本薬 20mg 群 6 例、LPZ 30mg 群 7 例)、内視鏡検査未実施 (本薬 20mg 群 4 例、LPZ 30mg 群 4 例) の患者を除外した集団

には検証されなかったが、本薬 20mg 群の治癒率 [95%CI] は 95.5 [91.3, 98.0] %であり、臨床的には十分な有効性が認められた。また、副次的解析又は追加解析結果である点に留意する必要があるが、投与中止例の影響を排除するために行われた PPS 及び FAS のうち治験薬の投与終了状態が完了の患者を対象とした解析において、LPZ 30mg 群との群間差の 95%CI の下限値は-6%を上回る結果が確認された。さらに、FAS から除外された症例を非治癒例として取り扱った感度解析において、LPZ 30mg 群との群間差の点推定値及びその 95%CI の下限値はそれぞれ-2.8%及び-7.3%であり、FAS を対象とした主解析と同様の結果であり、LPZ 30mg 群との群間差の 95%CI の下限値は-6%を大きく下回るものではないと考えられた。加えて、今般申請された胃潰瘍を始めとした他の胃酸関連疾患では LPZ に対する本薬の非劣性が検証され、有効性が認められている。以上の点より、十二指腸潰瘍に対する潰瘍治癒効果が、LPZ 30mg 群に比べて本薬 20mg 群で臨床的に問題となるほど劣る傾向は認められておらず、本薬は十二指腸潰瘍に対しても有効性を有すると考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

② 患者背景別の十二指腸潰瘍治癒率について

CCT-102 試験の投与 6 週間までの十二指腸潰瘍治癒率について、年齢、性別、現潰瘍発症時の LDA 又は NSAID（外用薬は除く）使用の有無、*H. pylori* 感染の有無、CYP2C19 遺伝子型及び十二指腸潰瘍の大きさによる部分集団解析結果を表 74 に示した。機構は、これらの各集団の投与 6 週間までの十二指腸潰瘍治癒率について、LPZ 30mg 群に比べて本薬 20mg 群で明らかに劣る傾向は認められないことを確認した。

<表 74 CCT-102 試験における各部分集団の投与 6 週間までの十二指腸潰瘍治癒率 (FAS) >

層別項目	カテゴリー	LPZ 30mg 群 (180 例)	本薬 20mg 群 (178 例)
年齢	65 歳未満	98.7% (151/153 例)	96.0% (145/151 例)
	65 歳以上 75 歳未満	94.4% (17/18 例)	90.5% (19/21 例)
	75 歳以上	100.0% (9/9 例)	100.0% (6/6 例)
性別	男性	97.4% (112/115 例)	95.0% (113/119 例)
	女性	100.0% (65/65 例)	96.6% (57/59 例)
現潰瘍発症時の LDA 又は NSAID 使用の有無	有 (前治療)	100.0% (11/11 例)	84.6% (11/13 例)
	有 (治療期開始時継続)	100.0% (16/16 例)	92.3% (12/13 例)
	無	98.0% (150/153 例)	96.7% (147/152 例)
<i>H. pylori</i> 感染の有無	有	97.8% (133/136 例)	95.9% (142/148 例)
	無	100.0% (44/44 例)	93.3% (28/30 例)
CYP2C19 遺伝子型	EM	98.6% (144/146 例)	95.3% (141/148 例)
	PM	97.1% (33/34 例)	96.7% (29/30 例)
潰瘍の大きさ	微小 (5mm 未満)	— (0/0 例)	— (0/0 例)
	小 (5mm 以上 10mm 未満)	97.6% (122/125 例)	96.2% (127/132 例)
	中 (10mm 以上 20mm 未満)	100.0% (49/49 例)	95.1% (39/41 例)
	大 (20mm 以上 30mm 未満)	100.0% (2/2 例)	80.0% (4/5 例)
	巨大 (30mm 以上)	100.0% (4/4 例)	— (0/0 例)

4) *H. pylori* 除菌の補助について

① *H. pylori* 除菌率について

CCT-401 試験において、主要評価項目である一次除菌投与終了 4 週後の *H. pylori* 一次除菌率は表 51 (p.68 参照) のとおりであり、本薬群の LPZ 群に対する非劣性が検証された。また、同試験において、副次評価項目である二次除菌投与終了 4 週後の *H. pylori* 二次除菌率

[95%CI] は 98.0% [89.4%, 99.9%] (49/50 例) であった。

以上から、機構は、*H. pylori* 一次除菌及び二次除菌に対する本薬の有効性は示されたと考える。

② 患者背景別の除菌率について

CCT-401 試験の一次除菌投与終了 4 週後の *H. pylori* 一次除菌率について、年齢、性別、CYP2C19 遺伝子型、CAM の 1 回投与量及び *H. pylori* に対する最小発育阻止濃度（以下、「MIC」）（AMPC（併合¹⁵²）及び CAM（併合¹⁵²））による部分集団解析結果は表 75 のとおりであった。機構は、これらの各集団の *H. pylori* 一次除菌率について、LPZ 群に比べて本薬群で劣る傾向は認められないことを確認した。

<表 75 CCT-401 試験における各部分集団の一次除菌投与終了 4 週後の *H. pylori* 一次除菌率（FAS）>

層別項目	カテゴリー	LPZ 群 (320 例)	本薬群 (324 例)
年齢	65 歳未満	74.3% (185/249 例)	93.0% (226/243 例)
	65 歳以上 75 歳未満	83.9% (52/62 例)	91.3% (63/69 例)
	75 歳以上	66.7% (6/9 例)	91.7% (11/12 例)
性別	男性	81.9% (158/193 例)	93.3% (180/193 例)
	女性	66.9% (85/127 例)	91.6% (120/131 例)
CYP2C19 遺伝子型	EM	75.0% (204/272 例)	92.9% (250/269 例)
	PM	81.3% (39/48 例)	90.9% (50/55 例)
CAM の 1 回投与量	200mg/回	78.7% (129/164 例)	93.3% (152/163 例)
	400mg/回	73.1% (114/156 例)	91.9% (148/161 例)
<i>H. pylori</i> に対する MIC AMPC（併合）	0.03µg/mL 以下	80.6% (183/227 例)	94.0% (220/234 例)
	0.03µg/mL 超	58.9% (43/73 例)	87.3% (62/71 例)
	測定不能	89.5% (17/19 例)	94.7% (18/19 例)
<i>H. pylori</i> に対する MIC CAM（併合）	0.5µg/mL 以下	97.3% (180/185 例)	97.6% (200/205 例)
	1µg/mL 以上	40.0% (46/115 例)	82.0% (82/100 例)
	測定不能	89.5% (17/19 例)	94.7% (18/19 例)

5) LDA 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制について

① 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発の有無について

CCT-302 試験において、主要評価項目である FAS における投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率は表 54 (p.70 参照) のとおりであり、本薬 10mg 群及び本薬 20mg 群の LPZ 15mg 群に対する非劣性が検証された。また、OCT-302 試験における投与 52～104 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発の有無は表 61 (p.75 参照) のとおりであり、本薬 10mg 群及び本薬 20mg 群のいずれにおいても、本薬の長期投与により、再発率が上昇する傾向は認められなかった。以上より、機構は、LDA 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本薬 10mg 及び 20mg の有効性は示されたと考える。

② 出血性病変について

LDA 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍では、出血性病変の発現が臨床上重大な問題となることから、機構は、胃又は十二指腸における出血性病変の発症率について検討した。CCT-302 試験における投与 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は表

¹⁵² 前庭部中央大弯における MIC 及び胃体上部大弯における MIC のうち大きい方の値

76 のとおりであり、本薬 10mg 群及び本薬 20mg 群では出血性病変の発症は認められなかった。

<表 76 CCT-302 試験における投与 12 週後及び 24 週後の出血性病変の発症率 (FAS) >

治験薬投与開始後		LPZ 15mg 群 (209 例)	本薬 10mg 群 (196 例)	本薬 20mg 群 (194 例)
投与 12 週後	発症例数	4	0	0
	発症率 (%) [95%CI]	1.9 [0.5, 4.8]	0.0 [0.0, 1.9]	0.0 [0.0, 1.9]
	LPZ 15mg との群間差 (%) [95%CI]	—	-1.9 [-3.8, -0.1]	-1.9 [-3.8, -0.1]
投与 24 週後	発症例数	6	0	0
	発症率 (%) [95%CI]	2.9 [1.1, 6.1]	0.0 [0.0, 1.9]	0.0 [0.0, 1.9]
	LPZ 15mg との群間差 (%) [95%CI]	—	-2.9 [-5.1, -0.6]	-2.9 [-5.1, -0.6]

③ 患者背景別の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率について

CCT-302 試験の投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率について、年齢、*H. pylori* 感染の有無、CYP2C19 遺伝子型、喫煙歴、飲酒状況及び経口抗血栓薬併用の有無による部分集団解析結果を表 77 に示した。機構は、これらの各集団の投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率について、LPZ 15mg 群に比べて本薬 10mg 群及び本薬 20mg 群で劣る傾向は認められないことを確認した。なお、いずれの患者層においても、本薬 10mg 群と本薬 20mg 群の間で胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率に大きな差は認められなかった。

<表 77 CCT-302 試験における各部分集団の投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率 (FAS) >

層別項目	カテゴリー	LPZ 15mg 群 (213 例)	本薬 10mg 群 (197 例)	本薬 20mg 群 (196 例)
年齢	65 歳未満	1.4% (1/69 例)	1.9% (1/53 例)	0.0% (0/50 例)
	65 歳以上 75 歳未満	2.2% (2/90 例)	0.0% (0/91 例)	2.0% (2/99 例)
	75 歳以上	5.6% (3/54 例)	0.0% (0/53 例)	2.1% (1/47 例)
<i>H. pylori</i> 感染の有無	有	2.3% (2/86 例)	0.0% (0/83 例)	0.0% (0/79 例)
	無	3.3% (4/123 例)	0.9% (1/114 例)	2.6% (3/116 例)
CYP2C19 遺伝子型	EM	2.7% (5/184 例)	0.6% (1/162 例)	1.3% (2/155 例)
	PM	3.6% (1/28 例)	0.0% (0/35 例)	2.4% (1/41 例)
喫煙歴	有	1.8% (3/165 例)	0.6% (1/155 例)	1.9% (3/155 例)
	無	6.3% (3/48 例)	0.0% (0/42 例)	0.0% (0/41 例)
飲酒状況	有	1.7% (2/119 例)	0.8% (1/126 例)	0.9% (1/117 例)
	無	4.3% (4/94 例)	0.0% (0/71 例)	2.5% (2/79 例)
経口抗血栓薬 併用の有無	有	2.2% (2/91 例)	0.0% (0/83 例)	2.5% (2/79 例)
	無	3.3% (4/122 例)	0.9% (1/114 例)	0.9% (1/117 例)

6) NSAID 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制について

① 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発の有無について

CCT-301 試験において、主要評価項目である FAS における投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率は表 62 (p.76 参照) のとおりであり、本薬 10mg 群及び本薬 20mg 群の LPZ 15mg 群に対する非劣性が検証された。また、OCT-301 試験における投与 52～104 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発の有無は表 69 (p.80 参照) のとおりであり、本薬 10mg 群及び本薬 20mg 群のいずれにおいても、本薬の長期投与により、再発率が上昇する傾向は認められなかった。以上より、機構は、NSAID 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本薬 10mg 及び 20mg の有効性は示されたと考える。

② 出血性病変について

NSAID 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍では、出血性病変の発現が臨床上重大な問題となることから、機構は、胃又は十二指腸における出血性病変の発症率について検討した。CCT-301 試験における投与 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は表 78 のとおりであり、本薬 10mg 群及び本薬 20mg 群と LPZ 15mg 群で出血性病変の発症率に大きな差は認められなかった。

＜表 78 CCT-301 試験における投与 12 週後及び 24 週後の出血性病変の発症率 (FAS)＞

治験薬投与開始後		LPZ 15mg 群 (200 例)	本薬 10mg 群 (210 例)	本薬 20mg 群 (199 例)
投与 12 週後	累積発症例数	4	2	2
	累積発症率 (%) [95%CI]	2.0 [0.5, 5.0]	1.0 [0.1, 3.4]	1.0 [0.1, 3.6]
	LPZ 15mg との群間差 (%) [95%CI]	—	-1.0 [-3.4, 1.3]	-1.0 [-3.4, 1.4]
投与 24 週後	累積発症例数	4	3	2
	累積発症率 (%) [95%CI]	2.0 [0.5, 5.0]	1.4 [0.3, 4.1]	1.0 [0.1, 3.6]
	LPZ 15mg との群間差 (%) [95%CI]	—	-0.6 [-3.1, 1.9]	-1.0 [-3.4, 1.4]

③ 患者背景別の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率について

CCT-301 試験の投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率について、年齢、*H. pylori* 感染の有無、CYP2C19 遺伝子型、喫煙歴、飲酒状況、経口ステロイド製剤使用の有無及びスクリーニング期の Modified Lanza Score¹⁵³による部分集団解析結果は表 79 のとおりであった。機構は、これらの各集団の投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率について、LPZ 15mg 群に比べて本薬 10mg 群及び本薬 20mg 群で劣る傾向は認められないことを確認した。なお、いずれの患者層においても、本薬 10mg 群と本薬 20mg 群の間で胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率に大きな差は認められなかった。

＜表 79 CCT-301 試験における各部分集団の投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率 (FAS)＞

層別項目	カテゴリー	LPZ 15mg 群 (199 例)	本薬 10mg 群 (209 例)	本薬 20mg 群 (203 例)
年齢	65 歳未満	5.4% (5/93 例)	2.3% (2/88 例)	2.2% (2/91 例)
	65 歳以上 75 歳未満	4.7% (3/64 例)	3.9% (3/76 例)	3.0% (2/66 例)
	75 歳以上	7.1% (3/42 例)	4.4% (2/45 例)	6.5% (3/46 例)
<i>H. pylori</i> 感染の有無	有	5.5% (4/73 例)	3.9% (3/76 例)	3.2% (2/63 例)
	無	5.6% (7/124 例)	3.0% (4/132 例)	3.6% (5/140 例)
CYP2C19 遺伝子型	EM	5.6% (9/160 例)	2.5% (4/160 例)	2.9% (5/172 例)
	PM	5.1% (2/39 例)	6.1% (3/49 例)	6.5% (2/31 例)
喫煙歴	有	8.3% (9/109 例)	3.8% (4/106 例)	3.3% (4/120 例)
	無	2.2% (2/90 例)	2.9% (3/103 例)	3.6% (3/83 例)
飲酒状況	有	8.0% (7/87 例)	0.9% (1/106 例)	4.1% (4/97 例)
	無	3.6% (4/112 例)	5.8% (6/103 例)	2.8% (3/106 例)
経口ステロイド製剤 使用の有無	有	6.8% (3/44 例)	6.5% (3/46 例)	3.3% (1/30 例)
	無	5.2% (8/155 例)	2.5% (4/163 例)	3.5% (6/173 例)
Modified Lanza Score (スクリーニング期)	1 未満	3.0% (4/132 例)	0.0% (0/121 例)	0.7% (1/135 例)
	1 以上	10.4% (7/67 例)	8.0% (7/88 例)	8.8% (6/68 例)

④ NSAID の種類別の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率について

¹⁵³ Modified Lanza Score (胃の粘膜障害) : 0=粘膜障害なし、1=単発のびらん又は出血斑が認められる、2=びらん又は出血斑が 1 area に局限して 2~5 個認められる、3=びらん又は出血斑が 2 area に認められる、又は 1 area に 6 個以上認められる、4=びらん又は出血斑が 3 area 以上にわたり認められる。なお、area は噴門穹窿部、体上部、体中部、体下部・胃角部及び幽門前庭部を指す

CCT-301 試験において、使用頻度が高かった NSAID はセレコキシブ、ロキソプロフェン、メロキシカム及びジクロフェナクであった。投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率について、これら 4 つの薬剤それぞれの使用の有無で層別した結果は表 80 のとおりであった。機構は、セレコキシブ及びロキソプロフェンを使用した部分集団における投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率について、LPZ 15mg 群に比べて本薬 10mg 群及び本薬 20mg 群で劣る傾向は認められないことを確認した。一方、メロキシカム及びジクロフェナクについては、当該薬剤を使用した被験者が 20 例程度と少なく、十分な検討は困難であった。

<表 80 CCT-301 試験における NSAID 種類別の投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率 (FAS) >

NSAID の種類		LPZ 15mg 群 (199 例)	本薬 10mg 群 (209 例)	本薬 20mg 群 (203 例)
COX-2 選択的阻害薬 (セレコキシブ) 使用	有	4.2% (2/48 例)	1.6% (1/62 例)	1.5% (1/67 例)
	無	6.0% (9/151 例)	4.1% (6/147 例)	4.4% (6/136 例)
ロキソプロフェン使用	有	6.9% (5/72 例)	1.3% (1/76 例)	4.5% (3/66 例)
	無	4.7% (6/127 例)	4.5% (6/133 例)	2.9% (4/137 例)
メロキシカム使用	有	5.0% (1/20 例)	0.0% (0/25 例)	0.0% (0/21 例)
	無	5.6% (10/179 例)	3.8% (7/184 例)	3.8% (7/182 例)
ジクロフェナク使用	有	0.0% (0/20 例)	13.6% (3/22 例)	11.1% (2/18 例)
	無	6.1% (11/179 例)	2.1% (4/187 例)	2.7% (5/185 例)

(2) 安全性について

機構は、以下の 1) ～4) の検討から、高ガストリン血症等に留意する必要があるものの、既存のプロトンポンプ阻害剤（以下、「PPI」）の安全性情報も参考に適切な注意喚起を行うことで本薬の安全性は許容可能であると考え。ただし、本薬長期投与時の安全性、高齢者における安全性、本薬投与による高ガストリン血症及び胃粘膜上皮での過形成、異形成又は神経内分泌腫瘍の発生、骨折の発現状況、本薬とクロピドグレルとの併用時における安全性等については、製造販売後調査等においてさらに情報収集する必要があると考える。

本薬の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 臨床試験における有害事象について

① 有害事象の発現状況

各第Ⅲ相試験において、LPZ 群に比べ、本薬群で 5%以上発現割合が高い有害事象及び副作用は認められなかった「<提出された資料の概略>」の項参照)。

各第Ⅲ相試験で認められた重篤な有害事象は表 81 のとおりであった。本薬群で発現した事象には治験薬との因果関係が否定されなかったものも認められるが、LPZ 群に比べ、本薬群で特異な事象及び発現傾向は認められなかった。また、各事象の転帰は、CCT-102 試験の本薬 20mg 群に認められた「くも膜下出血」(死亡) 及び OCT-301 試験の本薬 10mg 群に認められた「被殻出血 (後遺症あり)」を除いて、回復又は軽快であった^{116, 145)}。

<表 81 各第Ⅲ相試験における重篤な有害事象>

対象	試験名	投与群	発現例数	有害事象名
RE 治療	CCT-002	LPZ 30mg 群	各 1 例	大腸ポリープ、骨盤骨折・橈骨骨折、肝性脳症
		本薬 20mg 群	0 例	なし
RE 維持療法	CCT-003	LPZ 15mg 群	各 1 例	大動脈弁狭窄、洞不全症候群、糖尿病網膜症、子宮頸部癌
		本薬 10mg 群	各 1 例	メレナ、脊椎圧迫骨折、脱水、故意の自傷行為、腎動脈狭窄症
		本薬 20mg 群	各 1 例	心房細動、虫垂炎、カンピロバクター胃腸炎、肝機能検査異常
	OCT-001	本薬 10mg 群	各 1 例	加齢黄斑変性、大腸ポリープ、肺炎・扁桃周囲膿瘍、胃腸炎、骨髄炎、糖尿病・脳梗塞、乳癌、悪性線維性組織球腫・シュワン細胞腫
		本薬 20mg 群	各 1 例	肺炎、発熱・肺炎、亜急性甲状腺炎、空気嚥下、原発性胆汁性肝硬変、細菌性腸炎、臍断裂、脊椎靱帯骨化症、骨髄異形成症候群、脳梗塞、肘部管症候群
胃潰瘍	CCT-101	LPZ 30mg 群	各 1 例	胃潰瘍、大腸ポリープ、ウイルス性髄膜炎、間質性肺炎患・肺高血圧症
		本薬 20mg 群	各 1 例	慢性心不全、胃潰瘍・ネフローゼ症候群、急性腹症、出血性胃潰瘍、挫傷、脳梗塞
十二指腸潰瘍	CCT-102	LPZ 30mg 群	各 1 例	急性肺炎、咽喉頭膿瘍、粉碎骨折、十二指腸新生物
		本薬 20mg 群	各 1 例	くも膜下出血、十二指腸潰瘍、出血性十二指腸潰瘍、十二指腸潰瘍・胃食道逆流性疾患、肺炎・敗血症、ヘモグロビン減少
H. pylori 除菌	CCT-401	LPZ 群	各 1 例	大腿骨頸部骨折、痔瘻
		本薬群	各 1 例	一次除菌期：急性心筋梗塞、出血性胃潰瘍、化膿性胆管炎、感染性腸炎 二次除菌期：虫垂炎・偽膜性大腸炎
LDA 潰瘍	CCT-302 + OCT-302	LPZ 15mg 群	冠動脈狭窄、急性腎不全・前立腺炎以外は各 1 例	冠動脈狭窄（3 例）、急性腎不全・前立腺炎（2 例）、狭心症、心不全・出血性腸炎・肺炎、うつ血性心不全、心筋梗塞、心筋虚血、白内障、黄斑変性、大腸ポリープ、イレウス、急性肺炎・呼吸障害、胆管炎、胆管結石、急性胆嚢炎・関節脱臼、胃腸炎、大腿骨骨折、外傷性頭蓋内出血、糖尿病、腰部脊柱管狭窄症、胃癌、子宮頸部腺癌、小細胞肺癌、被殻出血、一過性脳虚血発作、尿管結石・頸動脈狭窄、気胸、大動脈解離、低血圧、胆石症
		本薬 10mg 群	狭心症、胃癌、大腸ポリープ以外は各 1 例	狭心症（3 例）、大腸ポリープ（2 例）、胃癌（2 例）、血圧上昇・急性肺炎・痙攣・糖尿病性腎症、貧血・狭心症・腎機能障害・末梢動脈閉塞性疾患、末梢動脈閉塞性疾患、うつ血性心不全、心房細動、プリンツメタル狭心症・糖尿病、糖尿病、白内障、イレウス、虚血性大腸炎、胆管炎、肺炎、帯状疱疹、鼻咽頭炎、挫傷、下肢骨折、脱水・インフルエンザ、インフルエンザ、狭心症・コントロール不良の糖尿病、胃腺癌、膀胱癌、肺の悪性新生物、頸動脈狭窄・脳梗塞、血栓性脳梗塞、尿路結石
		本薬 20mg 群	胃癌、糖尿病、狭心症、インフルエンザ、食道癌以外は各 1 例	胃癌（4 例）、糖尿病（3 例）、狭心症（2 例）、インフルエンザ（2 例）、食道癌（2 例）、心不全、肺炎、肺炎・胸膜心膜炎、心室性頻脈・胸部不快感・肋間神経痛、腸炎、冠動脈狭窄・マロリー・ワイス症候群、白内障・急性心不全、冠動脈狭窄、白内障、細菌感染、腎盂腎炎、冠動脈再狭窄、足骨折、脊椎圧迫骨折・痙攣、歯牙破折、口腔線維腫、意識変容状態、喘息、末梢動脈閉塞性疾患
		OCT-304	本薬 20mg 群	1 例
	NSAID 潰瘍	CCT-301 + OCT-301	LPZ 15mg 群	変形性関節症以外は各 1 例
本薬 10mg 群			各 1 例	狭心症・処置による出血、大動脈弁閉鎖不全症、虚血性大腸炎、出血性腸憩室炎、痔核、食道異形成、ヘルペスウイルス感染・脳梗塞、脊椎圧迫骨折、膝蓋骨骨折、靱帯断裂、硬膜下血腫・肘部管症候群、低血糖症、乳癌、神経痛、被殻出血、失神、尿管結石、血栓性静脈炎
本薬 20mg 群			椎間板突出、腰部脊柱管狭窄症、間質性肺炎患以外は各 1 例	椎間板突出（2 例）、腰部脊柱管狭窄症（2 例）、間質性肺炎患（2 例）、慢性心不全、突発難聴・回転性めまい、白内障・緑内障、腸閉塞、大腸ポリープ、治癒不良・脊椎圧迫骨折、脊椎圧迫骨折、胆管炎・胆嚢炎、胃腸炎、マイコプラズマ性肺炎・変形性脊椎症、皮下組織膿瘍、膝蓋骨骨折、大腿骨頸部骨折、蛇咬傷、変形性関節症、筋力低下、関節周囲炎、関節リウマチ、変形性脊椎症・胃癌、脳出血、頸髄症、体位性めまい、くも膜下出血
OCT-303		本薬 20mg 群	1 例	虚血性大腸炎

② 長期投与時の有害事象

長期投与試験である OCT-001 試験、OCT-301 試験及び OCT-302 試験における時期別の有害事象の発現状況は表 82～表 84 のとおりであった。機構は、いずれの試験においても、本薬の長期投与により、有害事象の発現割合が明らかに上昇する傾向は認められていないと考

える。ただし、日常診療の使用実態下における本薬長期投与時の安全性については製造販売後調査等においてさらに情報収集する必要があると考える。

＜表 82 OCT-001 試験における時期別の有害事象の発現割合＞

投与開始後日数	本薬 10mg 群	本薬 20mg 群
1～84 日	43.5% (67/154 例)	43.0% (65/151 例)
85～168 日	32.2% (46/143 例)	40.4% (57/141 例)
169～253 日	37.5% (51/136 例)	45.0% (58/129 例)
254～365 日	34.9% (45/129 例)	39.2% (49/125 例)
366 日以降	15.0% (3/20 例)	5.9% (1/17 例)
期間全体	76.6% (118/154 例)	78.8% (119/151 例)

＜表 83 OCT-301 試験における時期別の有害事象の発現割合＞

投与開始後日数	LPZ 15mg 群	本薬 10mg 群	本薬 20mg 群
1～84 日	58.1% (122/210 例)	49.1% (107/218 例)	54.7% (116/212 例)
85～168 日	46.6% (88/189 例)	51.2% (106/207 例)	47.4% (92/194 例)
169～252 日	48.9% (66/135 例)	44.6% (75/168 例)	53.9% (83/154 例)
253～336 日	50.4% (59/117 例)	56.0% (79/141 例)	47.0% (63/134 例)
337～420 日	36.3% (41/113 例)	37.0% (51/138 例)	24.2% (31/128 例)
421～504 日	33.3% (15/45 例)	33.3% (18/54 例)	33.3% (16/48 例)
505～588 日	14.8% (4/27 例)	21.4% (6/28 例)	39.1% (9/23 例)
589～672 日	33.3% (1/3 例)	100.0% (1/1 例)	25.0% (1/4 例)
673～756 日	0.0% (0/1 例)	— (0/0 例)	— (0/0 例)
期間全体	88.1% (185/210 例)	84.4% (184/218 例)	82.5% (175/212 例)

＜表 84 OCT-302 試験における時期別の有害事象の発現割合＞

投与開始後日数	LPZ 15mg 群	本薬 10mg 群	本薬 20mg 群
1～84 日	47.5% (103/217 例)	46.5% (94/202 例)	56.9% (115/202 例)
85～168 日	46.9% (97/207 例)	52.6% (101/192 例)	51.8% (100/193 例)
169～252 日	45.5% (80/176 例)	47.3% (78/165 例)	48.0% (73/152 例)
253～336 日	50.0% (75/150 例)	46.7% (70/150 例)	42.5% (57/134 例)
337～420 日	29.9% (43/144 例)	34.5% (50/145 例)	35.9% (47/131 例)
421～504 日	31.4% (16/51 例)	22.6% (14/62 例)	17.9% (10/56 例)
505～588 日	13.3% (2/15 例)	20.0% (3/15 例)	22.2% (2/9 例)
589～672 日	0.0% (0/1 例)	0.0% (0/2 例)	0.0% (0/1 例)
673～756 日	— (0/0 例)	0.0% (0/1 例)	— (0/0 例)
期間全体	84.8% (184/217 例)	87.6% (177/202 例)	87.1% (176/202 例)

③ 高齢者における有害事象

各第Ⅲ相試験における年齢別（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）の有害事象の発現割合は表 85 のとおりであった。年齢別の有害事象の発現割合は、CCT-003 試験及び OCT-001 試験の本薬 10mg 群及び本薬 20mg 群と、CCT-302 試験及び OCT-302 試験における本薬 20mg 群で年齢に比例してやや高くなる傾向が認められたが、他の試験では一定の傾向は認められなかった。また、LPZ 群と比較して、本薬群で年齢別の有害事象の発現割合が大きく異なる傾向は認められなかった。

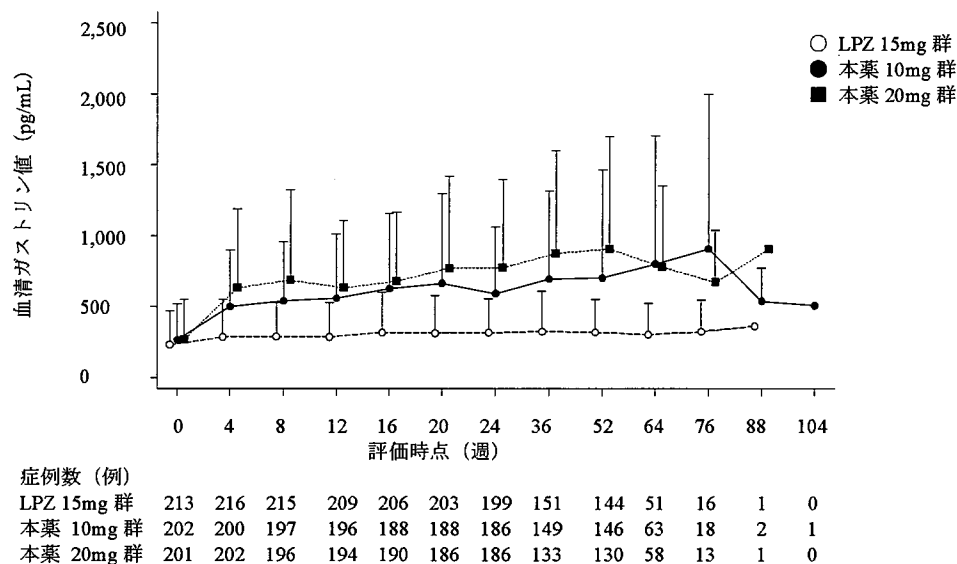
機構は、現時点では、高齢者において安全性上の重大な懸念は認められていないと考えるが、CCT-003 試験及び OCT-001 試験等では高齢者で有害事象の発現割合が高くなる傾向が認められていること、また、各第Ⅲ相試験において特に 75 歳以上の患者数は限定的であること等から、高齢者に対しては本薬を慎重に投与するよう注意喚起するとともに、製造販売後調査等において高齢者における安全性についてさらに情報収集する必要があると考える。

<表 85 各第Ⅲ相試験における年齢別の有害事象の発現割合>

対象	試験名	投与群	65 歳未満	65 歳以上 75 歳未満	75 歳以上
RE 治療	CCT-002	LPZ 30mg 群	20.1% (27/134 例)	23.5% (12/51 例)	35.3% (6/17 例)
		本薬 20mg 群	23.1% (30/130 例)	21.6% (11/51 例)	19.2% (5/26 例)
RE 維持療法	CCT-003	LPZ 15mg 群	49.3% (67/136 例)	59.6% (28/47 例)	44.4% (8/18 例)
		本薬 10mg 群	50.0% (71/142 例)	60.5% (26/43 例)	70.6% (12/17 例)
		本薬 20mg 群	56.8% (79/139 例)	60.5% (26/43 例)	68.2% (15/22 例)
	OCT-001	本薬 10mg 群	74.7% (71/95 例)	77.8% (35/45 例)	85.7% (12/14 例)
		本薬 20mg 群	74.8% (77/103 例)	81.8% (27/33 例)	100.0% (15/15 例)
胃潰瘍	CCT-101	LPZ 30mg 群	35.0% (55/157 例)	38.0% (19/50 例)	16.1% (5/31 例)
		本薬 20mg 群	26.0% (44/169 例)	31.5% (17/54 例)	19.0% (4/21 例)
十二指腸潰瘍	CCT-102	LPZ 30mg 群	24.4% (38/156 例)	60.0% (12/20 例)	33.3% (3/9 例)
		本薬 20mg 群	35.1% (54/154 例)	28.6% (6/21 例)	37.5% (3/8 例)
<i>H. pylori</i> 除菌	CCT-401 (一次除菌期)	LPZ 群	40.4% (101/250 例)	45.2% (28/62 例)	33.3% (3/9 例)
		本薬群	32.4% (80/247 例)	39.1% (27/69 例)	38.5% (5/13 例)
LDA 潰瘍	CCT-302 +	LPZ 15mg 群	87.0% (60/69 例)	81.5% (75/92 例)	87.5% (49/56 例)
		本薬 10mg 群	88.9% (48/54 例)	86.3% (82/95 例)	88.7% (47/53 例)
	OCT-302 OCT-304	本薬 20mg 群	81.1% (43/53 例)	87.1% (88/101 例)	93.8% (45/48 例)
		本薬 20mg 群	77.8% (7/9 例)	85.7% (6/7 例)	72.7% (8/11 例)
NSAID 潰瘍	CCT-301 +	LPZ 15mg 群	89.5% (85/95 例)	87.1% (61/70 例)	86.7% (39/45 例)
		本薬 10mg 群	82.8% (77/93 例)	81.8% (63/77 例)	91.7% (44/48 例)
	OCT-301 OCT-303	本薬 20mg 群	87.5% (84/96 例)	77.6% (52/67 例)	79.6% (39/49 例)
		本薬 20mg 群	81.8% (9/11 例)	62.5% (5/8 例)	72.7% (8/11 例)

2) 血清ガストリン値について

長期投与試験である OCT-302 試験における血清ガストリン値の推移は図 1 のとおりであった。血清ガストリン値は、本薬 10mg 群及び本薬 20mg 群のいずれも LPZ 15mg 群と比較して投与 4 週後から投与 88 週後まで高値であり、本薬 20mg 群は本薬 10mg 群よりもやや高い傾向が認められた。OCT-301 試験及び OCT-001 試験においても、同様の傾向が認められた。



<図1 血清ガストリン値 (平均値+標準偏差) の推移 (OCT-302 試験) >

本薬投与による血清ガストリン値の上昇及びその影響 (神経内分泌腫瘍の発生等) について、申請者は以下のように説明している。

いずれの第Ⅲ相試験においても、本薬の用量依存的に血清ガストリン値の経時的な上昇が認められたが、CCT-101 試験及び CCT-102 試験において投与終了後の血清ガストリン値の推移を検討した結果、上昇した血清ガストリン値は投与終了後 2～8 週間で正常範囲内まで回復することが確認された。

CCT-003 試験及び OCT-001 試験では、検討可能であった患者を対象に胃粘膜病理組織学的検査を実施した (表 86 及び表 87)。形態計測では、胃底腺粘膜の上皮細胞の細胞密度について、両試験のいずれの投与群でも投与前後で大きな変化は認められなかった。また、胃底腺内の神経内分泌細胞 (Grimelius 陽性細胞、Chromogranin A 陽性細胞及び Synaptophysin 陽性細胞) の細胞密度及び陽性細胞率 (総上皮細胞数に対する陽性細胞数の割合) について、CCT-003 試験の LPZ 15mg 群を含むいずれの投与群でも Grimelius 陽性細胞の増加又は増加傾向が認められたが、その他の細胞に関しては投与前後で大きな変化は認められなかった。さらに、組織学的変化について、本薬投与後に胃底腺粘膜上皮での新たな過形成、異形成又は神経内分泌細胞腫瘍の発生は認められなかった。

以上より、血清ガストリン値の上昇が胃底腺粘膜の上皮細胞に与える影響は本薬と LPZ と同程度であると考えられた。これまでの LPZ の臨床使用実績において、LPZ 投与と胃の神経内分泌細胞腫瘍との明らかな関連性を示す報告はないことから、LPZ と同様に、本薬投与により血清ガストリン値の上昇が長期間継続しても、胃の神経内分泌細胞腫瘍の発生に結び付

く可能性は低いと考える。

<表 86 CCT-003 試験における胃粘膜病理組織学的検査の結果>

項目	評価時点	LPZ 15mg 群 (201 例)			本薬 10mg 群 (202 例)			本薬 20mg 群 (204 例)		
		例数	陽性細胞率 ^{a)} (%)	細胞密度 (/mm ²)	例数	陽性細胞率 ^{a)} (%)	細胞密度 (/mm ²)	例数	陽性細胞率 ^{a)} (%)	細胞密度 (/mm ²)
上皮細胞	開始時	28	—	1,579.8±483.1	29	—	1,822.0±318.8	28	—	1,736.9±394.3
	24 週後	24	—	1,625.5±268.9	26	—	1,714.2±430.4	28	—	1,544.3±474.4
Grimelius 陽性細胞	開始時	28	4.5±2.0	71.6±40.0	29	3.8±2.7	70.5±55.6	28	3.8±2.2	65.6±37.8
	24 週後	24	6.6±1.3	106.1±26.8	26	6.2±1.5	107.4±38.6	28	5.9±2.1	94.3±42.6
Chromogranin A 陽性細胞	開始時	28	8.7±4.7	135.0±66.2	29	7.1±4.3	125.2±72.5	28	8.0±4.6	134.8±70.7
	24 週後	24	8.3±1.2	135.4±29.6	26	7.5±1.9	130.6±45.9	28	7.6±2.1	119.6±50.4
Synaptophysin 陽性細胞	開始時	28	11.2±3.9	173.0±70.0	29	9.8±4.8	172.8±81.2	28	11.1±6.0	183.2±90.8
	24 週後	24	9.9±2.4	158.4±37.2	26	9.2±1.9	155.3±44.9	28	9.2±3.0	144.9±61.7
Ki-67 (MIB-1) 陽性細胞	開始時	28	10.4±7.6	144.3±81.9	29	6.2±4.1	110.4±66.2	28	8.3±4.5	132.3±55.1
	24 週後	24	7.2±3.6	114.2±50.4	26	6.9±3.2	109.5±40.8	28	7.5±3.5	105.4±48.5

平均値±標準偏差

a) 陽性細胞率：陽性細胞数／総上皮細胞数×100

<表 87 OCT-001 試験における胃粘膜病理組織学的検査の結果>

項目	評価時点	本薬 10mg 群 (154 例)			本薬 20mg 群 (151 例)		
		例数	陽性細胞率 ^{a)} (%)	細胞密度 (/mm ²)	例数	陽性細胞率 ^{a)} (%)	細胞密度 (/mm ²)
上皮細胞	開始時	32	—	1,700.8±333.4	33	—	1,864.5±305.0
	24 週後	32	—	1,579.8±415.8	30	—	1,733.4±326.2
	52 週後	27	—	1,644.7±436.7	28	—	1,673.2±473.7
Grimelius 陽性細胞	開始時	32	3.7±2.9	61.7±46.2	33	4.7±2.6	85.4±47.6
	24 週後	32	4.8±2.2	79.6±42.9	30	5.5±1.8	93.9±31.4
	52 週後	27	6.3±2.1	102.6±40.1	28	5.6±1.6	92.7±31.0
Chromogranin A 陽性細胞	開始時	32	6.7±3.7	112.0±57.1	33	8.2±3.9	150.3±70.0
	24 週後	32	5.6±3.0	92.4±56.0	30	6.6±2.8	111.0±47.2
	52 週後	27	7.4±2.1	119.9±40.3	28	6.7±2.1	109.2±34.4
Synaptophysin 陽性細胞	開始時	32	10.1±4.5	165.3±58.7	33	10.0±4.5	181.1±75.3
	24 週後	32	8.9±3.6	134.9±52.4	30	8.8±2.1	149.9±33.6
	52 週後	27	8.6±1.5	139.1±38.9	28	8.2±2.4	134.2±41.1
Ki-67 (MIB-1) 陽性細胞	開始時	32	8.3±6.5	142.5±113.0	33	8.4±4.7	153.7±89.1
	24 週後	32	7.9±5.7	111.9±48.3	30	5.4±2.6	90.7±41.7
	52 週後	27	7.9±4.7	118.6±49.5	28	7.0±3.7	105.3±40.3

平均値±標準偏差

a) 陽性細胞率：陽性細胞数／総上皮細胞数×100

機構は、以下のように考える。

CCT-003 試験及び OCT-001 試験の観察期間内では、胃粘膜病理組織学的検査において、胃底腺粘膜上皮での新たな過形成、異形成又は神経内分泌細胞腫瘍の発生は確認されなかった。しかし、本薬 10mg 群及び本薬 20mg 群では LPZ 15mg 群と比較して血清ガストリン値が経時的に上昇し、かつ持続的に高い傾向を示した。現時点では本薬の長期投与時における血清ガストリン値の持続的高値に伴う神経内分泌腫瘍発現等のリスクは明確ではないため、臨床試験において血清ガストリン値が LPZ に比べて本薬で高い傾向を示したことについて医療現場に適切に情報提供する必要がある。また、本薬投与による高ガストリン血症及び胃粘膜上皮での過形成、異形成又は神経内分泌腫瘍の発生等については製造販売後調査等において今後も情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要がある。

3) 骨折に対する影響について

既存の PPI では骨折リスク上昇の可能性が指摘されており、LPZ の添付文書においても骨折について注意喚起されている。

本薬の長期投与試験における骨折に関連する有害事象の発現状況は表 88 のとおりであり、本薬 10mg 群及び本薬 20mg 群と LPZ 15mg 群で大きな差は認められなかった。

<表 88 OCT-001 試験、OCT-302 試験及び OCT-301 試験における骨折に関連する有害事象の発現状況>

試験名	LPZ 15mg 群	本薬 10mg 群	本薬 20mg 群
OCT-001	—	0.6% (1/154 例)	0.7% (1/151 例)
		足骨折	橈骨骨折
OCT-302	1.4% (3/217 例) 手骨折、橈骨骨折、大腿骨骨折	3.5% (7/202 例) 足骨折 (3 例)、脊椎圧迫骨折 (2 例)、下肢骨折、肋骨骨折	2.5% (5/202 例) 脊椎圧迫骨折 (2 例)、足骨折、上腕骨骨折、脊椎骨折
OCT-301	2.4% (5/210 例) 肋骨骨折 (2 例)、足骨折、上腕骨骨折、頸骨骨折	3.7% (8/218 例) 脊椎圧迫骨折 (4 例)、肋骨骨折、脊椎圧迫骨折・肋骨骨折・手骨折、膝蓋骨骨折	4.2% (9/212 例) 脊椎圧迫骨折 (3 例)、肋骨骨折、足骨折、手骨折、膝蓋骨骨折、尾骨骨折、大腿骨頸部骨折

各事象の発現例数について、特記されていない場合は各 1 例である

機構は、以下のよう考える。

PPI 投与と骨折リスク上昇との関連については、高用量又は 1 年以上の長期連用の高齢者等で骨折リスクがやや高まる可能性が報告されている^{154, 155, 156}。PPI と骨折との関係は明確に結論付けられている状況ではないが、作用機序として酸分泌抑制による胃内 pH 上昇がカルシウムの吸収に影響することが一因との指摘もあり、本薬についても既存の PPI と同様に骨折リスクを有する可能性は否定できない。したがって、骨折については、LPZ と同様に添付文書で注意喚起する必要がある。また、製造販売後調査等において、骨折の発現状況についてさらに情報収集する必要がある。

4) クロピドグレルとの併用について

LDA 投与患者は基礎疾患として虚血性心疾患や虚血性脳血管障害を有しており、LDA と共に抗血小板薬であるクロピドグレル硫酸塩（以下、「クロピドグレル」）が併用される可能性がある。既存の PPI の一つであるオメプラゾールでは、添付文書においてクロピドグレルとの併用に関して、クロピドグレルの作用が減弱するおそれがある点について注意喚起がなされており、その機序としてオメプラゾールの CYP2C19 阻害によるクロピドグレル活性代謝物の血中濃度低下が推定されている¹⁵⁷。また、本薬についても、*in vitro* 試験では、CYP2C19 に対する時間依存的阻害作用を示すとの結果が得られている（「(ii) <提出された資料の概略> (1) 4) ⑤CYP 阻害の検討」の項参照）。

LDA 長期投与を必要とする患者を対象とした CCT-302 試験、OCT-302 試験及び OCT-304

¹⁵⁴ JAMA 296: 2947-2953, 2006、BMJ 344: e372(doi: 10.1136/bmj.e372), 2012

¹⁵⁵ FDA Drug Safety Communication: Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors. (2011)

¹⁵⁶ EMA: PhVWP Monthly report on safety concerns, guidelines and general matters. Publication No. EMA/CHMP/PhVWP/183322/. (2012)

¹⁵⁷ J Am Coll Cardiol 51: 256-260, 2008

試験における心血管イベントに関連する有害事象の発現状況は以下のとおりであった。

CCT-302 試験では、心血管イベントに関連する有害事象は本薬 10mg 群 1.0% (2/202 例:「ラクナ梗塞」及び「脳梗塞」) 及び LPZ 15mg 群 0.5% (1/217 例:「ラクナ梗塞」) に認められ、本薬 20mg 群では認められず、OCT-302 試験では本薬 10mg 群 1.5% (3/202 例:「ラクナ梗塞」、「脳梗塞」及び「血栓性脳梗塞」) 及び LPZ 15mg 群 1.8% (4/217 例:「ラクナ梗塞」2 例、「心筋梗塞」及び「被殻出血」各 1 例) に認められ、本薬 20mg 群では認められなかった。OCT-304 試験では心血管系イベントに関連する有害事象は認められなかった。また、CCT-302 試験及び OCT-302 試験では、心血管死は認められず、心血管イベントに関連する有害事象が発現した患者はいずれもクロピドグレル非併用例であった。

機構は、本薬とクロピドグレルの併用について、提出された臨床試験成績において特に大きな問題となる事象が認められていないことから、現時点では添付文書において注意喚起を行う必要はないと考える。ただし、臨床試験でクロピドグレルを使用していた患者は限られていること¹⁵⁸、また、臨床使用時に本薬の CYP2C19 に対する時間依存的阻害作用に起因する薬物相互作用が生じる可能性が完全には否定できないこと等を考慮すると、本薬とクロピドグレルとの併用時における安全性等については製造販売後調査等においてさらに情報収集する必要があると考える。

(3) 効能・効果について

RE 患者、胃潰瘍患者、*H. pylori* 除菌を要する患者、及び胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有し、LDA 又は NSAID の長期投与が必要な患者を対象とした第Ⅲ相試験において、本薬の LPZ に対する非劣性が検証された(「(1) 有効性について」の項参照)。また、十二指腸潰瘍患者を対象とした第Ⅲ相試験において本薬の LPZ に対する非劣性は統計学的には検証されなかったが、「(1) 有効性について 3) 十二指腸潰瘍について」の項に記載したように、本薬 20mg 群における治癒率 [95%CI] は 95.5 [91.3, 98.0] %であり、臨床的には十分な有効性が示されたこと等から、十二指腸潰瘍に対する本薬の有効性を認めることは可能であると機構は考える。一方、安全性については、LPZ と比較して、血清ガストリン値の上昇に注視は必要であるが、現時点では、いずれの適応においても大きな問題が生じる可能性は低いと機構は考える(「(2) 安全性について」の項参照)。

以上より、機構は、本薬の効能・効果を申請者案のとおり「胃潰瘍」、「十二指腸潰瘍」、「逆流性食道炎」、「低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」、「非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」及び「胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」とすることは妥当と考える。

¹⁵⁸ クロピドグレル併用例 CCT-302 試験: 本薬 10mg 群 45/202 例、本薬 20mg 群 36/202 例、LPZ 15mg 群 39/217 例、OCT-302 試験: 本薬 10mg 群 45/202 例、本薬 20mg 群 36/202 例、LPZ 15mg 群 41/217 例

本薬の効能・効果については、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(4) 用法・用量について

機構は、以下の 1) ～7) の検討から、国内第Ⅲ相試験に準じて各適応の用法・用量を設定することは妥当と考えた。本薬の用法・用量については、個々の適応の検討内容も考慮し、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 国内第Ⅲ相試験における用法・用量の設定根拠について

申請者は、本薬の第Ⅲ相試験における検討用量について、以下のように説明している。

対照群に用いた LPZ の承認用量は、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍では RE の治療用量と同量であり、RE の維持療法、LDA 潰瘍の再発抑制及び NSAID 潰瘍の再発抑制では RE の治療用量の半量である。また、*H. pylori* 除菌の補助の用量は、RE の治療用量の倍量（RE の治療用量を 1 日 2 回投与）である。

国内第Ⅰ相反復投与試験（CPH-002 試験）において、日本人健康成人男性に本薬 10～40mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの pH3 HTR、pH4 HTR 及び pH5 HTR¹⁵⁹が検討され（表 22（p.45 参照））、本薬 10mg 以上の用量で十分な酸分泌抑制効果が 24 時間にわたって認められた。

RE 患者を対象とした第Ⅱ相用量設定試験（CCT-001 試験）において、主要評価項目である「投与 4 週後の RE 治癒率」について、本薬 5mg 群、10mg 群、20mg 群及び 40mg 群のいずれにおいても LPZ 30mg 群に対する非劣性が検証された。さらに、観察期における LA 分類でより重症度の高いグレード C/D の層における投与 4 週後の治癒率は、本薬 5mg 群、10mg 群、20mg 群、40mg 群及び LPZ 30mg 群でそれぞれ 87.3%、86.4%、100.0%、96.0%及び 87.0%であり、本薬 20mg 以上の投与群で LPZ 30mg 群の治癒率を上回り、本薬 20mg 群と本薬 40mg 群の間で同程度であった。また、有害事象の発現頻度は各投与群間で概ね同程度であった。以上の有効性及び安全性の成績より、RE の治療における本薬の臨床推奨用量は、1 日投与量として 20mg と考えた。

以上から、CCT-101 試験（胃潰瘍）及び CCT-102 試験（十二指腸潰瘍）では、代表的酸関連疾患である RE の治療用量と同量の 20mg を検討用量に設定した。また、CCT-003 試験及び OCT-001 試験（〈RE 維持療法〉）、CCT-302 試験及び OCT-302 試験（LDA 潰瘍の再発抑制）並びに CCT-301 試験及び OCT-301 試験（NSAID 潰瘍の再発抑制）では、臨床推奨用量が RE の治療用量と同量又は半量になる可能性が高いと考えられたことから、半量及び同量の 10mg 及び 20mg を検討用量に設定した。さらに、CCT-401 試験（*H. pylori* の除菌の補助）では、RE の治療用量の倍量（RE の治療用量である 20mg を 1 日 2 回）を検討用量として設定した。

機構は、各適応症の第Ⅲ相試験における本薬の用量設定は特に問題ないとする。

¹⁵⁹ pH3 HTR は消化性潰瘍（胃潰瘍又は十二指腸潰瘍）、pH4 HTR は胃食道逆流症の治療成績に影響することが報告されている（Dig Dis Sci 40: 24S-49S, 1995、Arch Intern Med 159: 649-657, 1999）

2) RE について

① RE の治療について

申請者は、RE の治療に対する本薬の申請用法・用量を、1 回 20mg を 1 日 1 回、通常 4 週間までの投与とし、効果不十分な場合は 8 週間まで投与可能とした理由について以下のように説明している。

RE を対象とした CCT-002 試験において、主要評価項目である投与 8 週後の治癒率について、本薬 20mg 群の LPZ 30mg 群に対する非劣性が検証された（表 39 〈p.62 参照〉）。また、投与 4 週間までの治癒率は表 89 のとおりであり、本薬 20mg 群の投与 4 週間までの治癒率と LPZ 30mg 群の投与 8 週間までの治癒率の群間差 [95%CI] は、1.1% [-2.7, 4.9] %であることから、本薬 20mg を 1 日 1 回 4 週間投与した際の有効性は LPZ 30mg を 1 日 1 回 8 週間¹⁶⁰投与した際の有効性に劣らないことが示唆された。したがって、本薬の投与期間は通常 4 週間までとすることが妥当と考えた。

＜表 89 CCT-002 試験における投与 4 週間後及び 8 週間までの RE 治癒率 (FAS) ^{a)}＞

治験薬投与開始後	投与群	治癒例数	治癒率 (%) [95%CI]	LPZ 30mg 群との群間差 (%) [95%CI]
投与 4 週間後	LPZ 30mg 群 (199 例)	184 例	92.5 [87.9, 95.7]	—
	本薬 20mg 群 (205 例)	198 例	96.6 [93.1, 98.6]	4.1 [-0.3, 8.6]
投与 8 週間後	LPZ 30mg 群 (199 例)	190 例	95.5 [91.6, 97.9]	—
	本薬 20mg 群 (205 例)	203 例	99.0 [96.5, 99.9]	3.5 [0.4, 6.7]

a) FAS のうち、投与後に内視鏡検査を 1 度も実施していない患者 (LPZ 30mg 群 : 2 例、本薬 30mg 群 : 2 例)、内視鏡検査を投与終了後 15 日以上経過して実施していた患者 (LPZ 30mg 群 : 1 例) は、解析対象から除外された

また、CCT-001 試験及び CCT-002 試験において、投与 4 週間後には未治癒でも投与 8 週間後には治癒に至る患者が認められていること、本薬 20mg を 1 日 1 回 8 週間投与した際の安全性に特段の問題は認められなかったことから、効果不十分な場合は本薬を 8 週間まで投与することは可能と考えた。

機構は、申請者の説明に加え、治療期間が短縮されることは望ましいことも考慮すると、本薬の RE 治療における用法・用量を 1 日 1 回 20mg とし、投与期間を通常 4 週間、効果不十分な場合は 8 週間までとすることは特に問題ないとする。

② RE の維持療法について

申請者は、RE の維持療法に対する本薬の申請用法・用量を 1 回 10mg 又は 20mg を 1 日 1 回とした理由及び 10mg と 20mg の使い分けについて以下のように説明している。

内視鏡検査で治癒が確認された RE 患者を対象とした CCT-003 試験の主要評価項目である維持期投与 24 週間における RE 再発率について、本薬 10mg 群及び本薬 20mg 群の LPZ 15mg 群に対する非劣性が検証された。RE の内視鏡所見を中央判定に基づいて評価した場合には、本薬 20mg 群の本薬 10mg 群に対する群間差 [両側 95%CI] は -3.6 [-6.5, -0.6] %であり、両側 95%CI の上側限界が 0 を下回った。部分集団解析結果（表 71 〈p.83 参照〉）から、治験薬

¹⁶⁰ RE 治療において、LPZ は通常 8 週間まで投与することが可能とされている

投与前の LA 分類がより重症（グレード C/D）の集団、一般に胃酸分泌が亢進している、あるいは酸逆流のリスクが高いとされる *H. pylori* 陰性及び食道裂孔ヘルニア有の集団等では本薬 20mg 群の有用性が示唆され、このような患者に対しては 20mg の投与が推奨されると考えた。また、当該部分集団解析では、65 歳以上 75 歳未満、女性及び食道裂孔ヘルニア無を除くすべての集団で本薬 10mg 群と比較して本薬 20mg 群で RE 再発率は低い傾向を示したことから、上記以外の集団であっても再発・再燃を繰り返すような患者の場合には本薬 20mg の投与が推奨されると考えた。

安全性については、CCT-003 試験の維持期及び OCT-001 試験において、本薬 10mg 及び 20mg 1 日 1 回投与の安全性について特段の問題は認められなかった。

以上より、RE の維持療法に対する本薬の用法・用量は 1 回 10mg 又は 20mg とし、患者背景等を考慮して 1 回用量を選択することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

CCT-003 試験において、主要評価項目である「維持期投与 24 週後における再発率」について、本薬 10mg 群及び本薬 20mg 群ともに LPZ 15mg 群に対する非劣性が検証された。また、部分集団解析であることに留意する必要があるが、治験薬投与前の LA 分類がより重症（グレード C/D）の集団や、一般に胃酸分泌が亢進している、あるいは酸逆流のリスクが高いとされる *H. pylori* 陰性及び食道裂孔ヘルニア有の集団など、各集団における RE 再発率は本薬 10mg 群と比較して本薬 20mg 群で概ね低い傾向を示しており、本薬 20mg 投与の臨床的な有用性が示唆されていると考える。

一方、安全性については、本薬 10mg 群と 20mg 群に大きな差は認められていないが、本薬 20mg 群では 10mg 群に比べて血清ガストリン値がやや高い傾向を示していることから、本薬が長期間投与される RE の維持療法ではこの点に注意が必要と考える。

以上の点及び薬剤の不要な曝露は可能な限り避けることが望ましいこと等を考慮すると、RE の維持療法に対する本薬の中心用法・用量は 1 日 1 回 10mg とし、効果不十分な場合には 1 日 1 回 20mg の投与も許容可能と考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

3) 胃潰瘍について

胃潰瘍患者を対象とした CCT-101 試験において、本薬の有効性が示され、安全性に特段の問題は認められなかったことから、本薬の用法・用量は CCT-101 試験と同様に 1 日 1 回 20mg とし、通常 8 週間までの投与とすることは特に問題ないとする。

4) 十二指腸潰瘍について

十二指腸潰瘍患者を対象とした CCT-102 試験において、本薬の有効性は認められ、安全性に特段の問題は認められなかったことから、本薬の用法・用量は CCT-102 試験と同様に 1 日 1 回 20mg とし、通常 6 週間までの投与とすることは特に問題ないとする。

5) *H. pylori* の除菌の補助について

H. pylori 陽性患者を対象とした CCT-401 試験において、本薬の有効性が示され、安全性に特段の問題は認められなかったことから、本薬の用法・用量を CCT-401 試験と同様に 1 回 20mg、1 日 2 回 7 日間投与とすることは特に問題ないとする。

6) LDA 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制について

LDA 長期投与を必要とする胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有する患者を対象とした CCT-302 試験において、本薬 10mg 群及び本薬 20mg 群のいずれも有効性が示され、両群間に差はなかった。安全性についても、CCT-302 試験、OCT-302 試験及び OCT-304 試験において、本薬 10mg 群と本薬 20mg 群で有害事象の発現傾向は概ね同様であり、両群共に特段の問題は認められなかった。

以上の成績から、LDA 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本薬の用法・用量は、低用量である 1 日 1 回 10mg とすることは特に問題ないとする。

7) NSAID 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制について

NSAID 長期投与を必要とする胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有する患者を対象とした CCT-301 試験において、本薬 10mg 群及び本薬 20mg 群のいずれも有効性が示され、両群間に差はなかった。安全性についても、CCT-301 試験、OCT-301 試験及び OCT-303 試験において、本薬 10mg 群と本薬 20mg 群で有害事象の発現傾向は概ね同様であり、両群共に特段の問題は認められなかった。

以上の成績から、NSAID 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本薬の用法・用量は、低用量である 1 日 1 回 10mg とすることは特に問題ないとする。

(5) 臨床的位置付けについて

RE 患者、胃潰瘍患者、*H. pylori* 除菌を要する患者、及び胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有し、LDA 又は NSAID の長期投与が必要な患者を対象とした第Ⅲ相試験において、本薬の LPZ に対する非劣性が検証された（「(1) 有効性について」の項参照）。また、十二指腸潰瘍患者を対象とした第Ⅲ相試験において本薬の LPZ に対する非劣性は統計学的には検証されなかったが、「(1) 有効性について 3) 十二指腸潰瘍について」の項に記載したように、十二指腸潰瘍に対する本薬の有効性は認められると機構は考える。一方、安全性については、LPZ に比べ、血清ガストリン値の上昇に注視は必要であるが、現時点では、いずれの適応においても大きな問題が生じる可能性は低いと考える（「(2) 安全性について」の項参照）。以上より、機構は、RE の治療及び維持療法、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、*H. pylori* の除菌の補助、LDA 又は NSAID 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制において、本薬の位置付けは LPZ と同様であり、本薬は当該適応に対する PPI の新たな治療選択肢の一つになり得ると考える。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。

胃潰瘍、十二指腸潰瘍及びREの治療については表90、*H. pylori*除菌における本薬を含む3剤併用療法については表91に示した使用成績調査を実施する。また、REの維持療法については表92、LDA投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍再発抑制については表93、NSAID投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍再発抑制については表94に示した長期使用に関する特定使用成績調査を実施する。

<表90 使用成績調査（胃潰瘍、十二指腸潰瘍及びREの治療）の実施計画骨子（案）>

目 的	胃潰瘍、十二指腸潰瘍及びRE患者を対象に、日常診療の使用実態下における本薬の安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	胃潰瘍、十二指腸潰瘍及びRE患者
目標症例数	3,000例（胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者は各500例以上、RE患者は1,000例以上）
調査期間	2年2ヵ月間（登録期間：2年間）
観察期間	胃潰瘍：8週間、十二指腸潰瘍：6週間、RE：8週間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（性別、年齢、投与目的疾患、既往歴、合併症、<i>H. pylori</i>感染の有無等） 本薬の投与状況（1日投与量、投与期間、投与中止理由） 併用薬の投与状況（併用の有無、薬剤名、投与目的） 有効性（内視鏡検査、自覚症状） 肝機能検査値 有害事象（発現日、重篤度、本薬投与中止の有無、転帰、本薬との因果関係等） （肝機能障害及びクロストリジウム・ディフィシル（以下、「CD」）による胃腸感染の発現時には、詳細情報を収集）

<表91 使用成績調査（*H. pylori*除菌の補助）の実施計画骨子（案）>

目 的	本薬を含む3剤併用療法による <i>H. pylori</i> 除菌を実施する患者を対象に、日常診療の使用実態下における本薬の安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬を含む3剤併用療法による <i>H. pylori</i> 除菌を実施する以下の患者 <ul style="list-style-type: none"> <i>H. pylori</i>の除菌を一次除菌療法により初めて行う患者 本薬を含むPPIとAMPC及びCAMによる<i>H. pylori</i>の除菌不成功例に二次除菌療法を行う患者
目標症例数	500例
調査期間	1年8ヵ月間（登録期間：1年6ヵ月間）
観察期間	投与開始後から除菌判定まで（除菌判定は除菌療法終了後4週以降2ヵ月以内を目安とする）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（性別、年齢、<i>H. pylori</i>除菌を実施する原疾患、過去の<i>H. pylori</i>除菌療法、<i>H. pylori</i>感染診断の実施時期及び方法、既往歴、合併症等） 本薬及び抗菌薬の投与状況（薬剤名、1日投与量、3剤除菌療法の期間、3剤除菌療法中止理由） 抗菌薬以外の併用薬の投与状況（併用の有無、薬剤名、投与目的） 有効性（<i>H. pylori</i>除菌判定（検査方法、検査日、判定結果）） 肝機能検査値 有害事象（発現日、重篤度、3剤除菌療法中止の有無、転帰、3剤除菌療法との因果関係等） （肝機能障害及びCDによる胃腸感染の発現時には、詳細情報を収集）

<表 92 長期使用に関する特定使用成績調査（RE の維持療法）の実施計画骨子（案）>

目 的	日常診療の使用実態下において、RE の維持療法として本薬を長期投与した際の安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	RE の維持療法として本薬を長期投与する患者
目標症例数	1,000 例（12 ヶ月投与例として 300 例）
調査期間	2 年 6 ヶ月間（登録期間：1 年 6 ヶ月間）
観察期間	12 ヶ月間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（性別、年齢、既往歴、合併症、<i>H. pylori</i> 感染の有無等） ・ 本薬の投与状況（1 日投与量、投与期間、投与中止理由） ・ 併用薬の投与状況（併用の有無、薬剤名、投与目的） ・ 有効性（内視鏡検査、自覚症状） ・ 肝機能検査値 ・ 血清ガストリン値 ・ 有害事象（発現日、重篤度、本薬投与中止の有無、転帰、本薬との因果関係等） （肝機能障害、骨折、CD による胃腸感染、並びに胃カルチノイド、胃腺腫等の腫瘍の発現時には、詳細情報を収集）

<表 93 長期使用に関する特定使用成績調査（LDA 潰瘍の再発抑制）の実施計画骨子（案）>

目 的	日常診療の使用実態下において、LDA 服薬中の患者に本薬を長期投与した際の安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	血栓・塞栓の形成抑制のために LDA を継続投与中で、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有し、その再発抑制のために本薬の長期投与が必要な患者 ただし、本薬投与開始時に胃潰瘍、十二指腸潰瘍又は活動性の上部消化管出血を有する患者は除く
目標症例数	1,000 例（12 ヶ月投与例として 300 例）
調査期間	3 年間（登録期間：2 年間）
観察期間	12 ヶ月間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（性別、年齢、LDA 投与目的疾患、既往歴、合併症、<i>H. pylori</i> 感染の有無等） ・ 本薬の投与状況（1 日投与量、投与期間、投与中止理由） ・ LDA の投与状況（薬剤名、1 日投与量、投与期間） ・ LDA 以外の併用薬の投与状況（併用の有無、薬剤名、投与目的） ・ 有効性（本薬投与開始後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍、胃又は十二指腸の出血性病変発症の有無等） ・ 肝機能検査値 ・ 血清ガストリン値 ・ 有害事象（発現日、重篤度、本薬投与中止の有無、転帰、本薬との因果関係等） （肝機能障害、骨折、CD による胃腸感染、並びに胃カルチノイド、胃腺腫等の腫瘍の発現時には、詳細情報を収集）

<表 94 長期使用に関する特定使用成績調査（NSAID 潰瘍の再発抑制）の実施計画骨子（案）>

目 的	日常診療の使用実態下において、NSAID 服薬中の患者に本薬を長期投与した際の安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	関節リウマチ、変形性関節症等における疼痛管理のために NSAID（LDA を除く）を継続投与中で、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有し、その再発抑制のために本薬の長期投与が必要な患者 ただし、本薬投与開始時に胃潰瘍、十二指腸潰瘍又は活動性の上部消化管出血を有する患者は除く
目標症例数	1,000 例（12 ヶ月投与例として 300 例）
調査期間	3 年間（登録期間：2 年間）
観察期間	12 ヶ月間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（性別、年齢、NSAID 投与目的疾患、既往歴、合併症、<i>H. pylori</i> 感染の有無等） ・ 本薬の投与状況（1 日投与量、投与期間、投与中止理由） ・ NSAID の投与状況（薬剤名、1 日投与量、投与期間） ・ NSAID 以外の併用薬の投与状況（併用の有無、薬剤名及び投与目的） ・ 有効性（本薬投与開始後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍、胃又は十二指腸の出血性病変発症の有無等） ・ 肝機能検査値 ・ 血清ガストリン値 ・ 有害事象（発現日、重篤度、本薬投与中止の有無、転帰、本薬との因果関係等） （肝機能障害、骨折、CD による胃腸感染、並びに胃カルチノイド、胃腺腫等の腫瘍の発現時には、詳細情報を収集）

機構は、製造販売後調査においては、以下の点についても情報収集し検討する必要があると考える。調査計画の詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

- ・ LDA 服薬中の患者におけるクロピドグレルの投与状況、並びに心血管系及び脳血管系イベントの有無

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4、5.3.5.1-5、5.3.5.1-6、5.3.5.1-7、5.3.5.1-8）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（臨床検査の実施時期に係る規定の不遵守、併用禁止薬に係る規定の不遵守）

IV. 総合評価

提出された資料から、機構は、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、並びに胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃及びヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に対する本薬の有効性は示され、安全性は許容可能と考える。本薬は、既存の PPI とは異なり、胃粘膜壁細胞の H^+ , K^+ -ATPase を可逆的かつカリウムイオン競合的に阻害することで酸分泌抑制作用を発揮する PPI であり、上記適応に対する新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項について、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 26 年 11 月 10 日

I. 申請品目

[販 売 名]	タケキャブ錠 10mg、同錠 20mg
[一 般 名]	ボノプラザンフマル酸塩
[申 請 者 名]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 2 月 28 日

II. 審査内容

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

(1) 有効性について

機構は、逆流性食道炎（以下、「RE」）の治療及び維持療法、胃潰瘍、ヘリコバクター・ピロリ（以下、「*H. pylori*」）の除菌の補助、低用量アスピリン（以下、「LDA」）投与時の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、並びに非ステロイド性抗炎症薬（以下、「NSAID」）投与時の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制に関する各第Ⅲ相試験の主要評価項目において、ランソプラゾール（以下、「LPZ」）群に対するボノプラザンフマル酸塩（以下、「本薬」）群の非劣性が検証されたこと等から、これらの適応に対する本薬の有効性は示されたと考えた。

また、十二指腸潰瘍に対する本薬の有効性について、CCT-102 試験において、主要評価項目である投与 6 週間までの十二指腸潰瘍治癒率は表 48（p.67 参照）のとおりであり、LPZ 30mg 群に対する本薬 20mg 群の非劣性は統計学的には検証されなかった。しかし、以下の点より、十二指腸潰瘍に対する潰瘍治癒効果が LPZ 30mg に比べて本薬 20mg で臨床的に問題となるほど劣る傾向は認められておらず、本薬は十二指腸潰瘍に対しても有効性を有すると考えた。

- 本薬 20mg 群の治癒率 [95%信頼区間（以下、「CI」）] は 95.5 [91.3, 98.0] %であり、臨床的には十分な有効性が認められたこと。
- 投与中止例の影響を排除するために行われた、治験実施計画書に適合した対象集団 (PPS) 及び Full analysis set（以下、「FAS」）のうち治験薬の投与終了状態が完了の患者を対象とした副次的及び追加解析（表 73、〈p.84 参照〉）において、本薬 20mg 群と LPZ 30mg 群との群間差の 95%CI の下限値は-6%を上回る結果が確認されたこと。
- FAS から除外された症例を再発例として取り扱った感度解析において、本薬 20mg 群と LPZ 30mg 群との群間差及びその 95%CI の下限値はそれぞれ-2.8%及び-7.3%であり（表 73 〈p.84 参照〉）、FAS を対象とした主解析と同様の結果であり、本薬 20mg 群と LPZ 30mg 群との群間差の 95%CI の下限値は-6%を大きく下回るものではないと考えられたこと。
- 今般申請された胃潰瘍を始めとした他の胃酸関連疾患では LPZ に対する本薬の非劣性が検証されていること。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(2) 安全性について

機構は、各第Ⅲ相試験において、有害事象及び副作用の発現割合が LPZ 群に比べて本薬群で明らかに高い傾向は認められず、重篤な有害事象についても LPZ 群と比較して本薬群で特異な事象及び発現傾向は認められていないこと、また、各長期投与試験において、本薬の長期投与により、有害事象の発現割合が明らかに上昇する傾向は認められないこと等から、既存のプロトンポンプ阻害剤（以下、「PPI」）の安全性情報も参考に適切な注意喚起を行うことで本薬の安全性は許容可能と考えた。ただし、本薬長期投与時の安全性、高齢者における安全性、骨折の発現状況、本薬とクロピドグレルとの併用時における安全性等については、製造販売後調査等においてさらに情報収集する必要があると考えた。

また、各長期投与試験において、本薬 10mg 群及び本薬 20mg 群では LPZ 15mg 群と比較して血清ガストリン値が経時的に上昇し、かつ持続的に高い傾向を示したことから、現時点では本薬の長期投与時における血清ガストリン値の持続的高値に伴う神経内分泌腫瘍発現等のリスクは明確ではないことから、臨床試験において血清ガストリン値が LPZ に比べて本薬で高い傾向を示したことについて医療現場に適切に情報提供を行う必要があると考えた。加えて、本薬投与による高ガストリン血症及び神経内分泌腫瘍の発生等については、製造販売後調査等においてさらに情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持され、以下のような意見が出された。

- ・ 現時点では、本薬長期投与時における血清ガストリン値の持続的高値に伴う神経内分泌腫瘍発現等のリスクは明確ではないことから、本薬を長期投与する際には、定期的に内視鏡検査を実施するなど、より慎重に観察を行うべきである。

機構は上記の専門委員の意見を踏まえ、添付文書において、本薬の長期投与にあたっては、定期的に内視鏡検査を実施するなど観察を十分行う旨を注意喚起するよう申請者に求めたところ適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

(3) 効能・効果について

機構は、有効性及び安全性の検討結果から、本薬の効能・効果を申請者案のとおり「胃潰瘍」、「十二指腸潰瘍」、「逆流性食道炎」、「低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」、「非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」及び「胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」とすることは妥当と考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたため、機構は、申請者案どおり、本薬の【効能・

効果】及び＜効能・効果に関連する使用上の注意＞を以下のとおり設定することは差し支えないと判断した。

【効能・効果】

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合

血栓・塞栓の形成抑制のために低用量アスピリンを継続投与している患者を投与対象とし、投与開始に際しては、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を確認すること。

非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合

関節リウマチ、変形性関節症等における疼痛管理等のために非ステロイド性抗炎症薬を長期継続投与している患者を投与対象とし、投与開始に際しては、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を確認すること。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

- (1) 進行期胃 MALT リンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。
- (2) 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
- (3) 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。
- (4) ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる際には、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認すること。

(4) 用法・用量について

機構は、有効性及び安全性の検討結果から、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、*H. pylori* の除菌の補助に対する本薬の用法・用量については、各第Ⅲ相試験における用法・用量にしたがって設定することは妥当と考えた。

RE の治療について、CCT-002 試験において、本薬 20mg を 1 日 1 回 4 週間投与した際の有効性は LPZ 30mg を 1 日 1 回 8 週間投与した際の有効性に劣らないことが示唆されたこと（表

89、〈p.98 参照〉)、また、治療期間が短縮されることは望ましいこと等から、本薬の投与期間は通常4週間までとし、効果不十分な場合には8週間まで投与可能とすることは妥当と考えた。

REの維持療法について、有効性に関しては、CCT-003試験の主要評価項目である維持期投与24週後におけるRE再発率について、本薬10mg群及び本薬20mg群ともにLPZ 15mg群に対する非劣性が検証された。また、当該試験の部分集団解析では、治験薬投与前のLA分類がより重症(グレードC/D)の集団や、一般に胃酸分泌が亢進している、あるいは酸逆流のリスクが高いとされる*H. pylori*陰性及び食道裂孔ヘルニア有の集団等、各集団におけるRE再発率は本薬10mg群と比較して本薬20mg群で低い傾向を示し(表71〈p.83 参照〉)、本薬20mg投与の臨床的有用性が示唆された。一方、安全性に関しては、本薬10mg群と本薬20mg群に臨床的に大きな差は認められていないが、本薬20mg群では本薬10mg群に比し血清ガストリン値がやや高い傾向を示した。以上の点及び薬剤の不要な曝露は可能な限り避けることが望ましいこと等を考慮すると、REの維持療法に関する本薬の中心用法・用量は1日1回10mgとし、効果不十分な場合には1日1回20mgの投与も許容可能とすることが妥当と考えた。

LDA投与時の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、及びNSAID投与時の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制については、各第Ⅲ相試験及び継続投与試験において、本薬10mg群と本薬20mg群で有効性及び安全性に大きな差は認められなかったこと等から、低用量である1回10mgと設定することは妥当と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持されたため、機構は、本薬の【用法・用量】について、以下のように整備するよう申請者に求めたところ適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【用法・用量】

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍の場合

通常、成人にはボノプラザンとして1回20mgを1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

○逆流性食道炎の場合

通常、成人にはボノプラザンとして1回20mgを1日1回経口投与する。なお、通常4週間までの投与とし、効果不十分の場合は8週間まで投与することができる。

さらに、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回10mgを1日1回経口投与するが、効果不十分の場合は、1回20mgを1日1回経口投与することができる。

○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合

通常、成人にはボノプラザンとして1回10mgを1日1回経口投与する。

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合

通常、成人にはボノプラザンとして1回10mgを1日1回経口投与する。

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

通常、成人にはボノプラザンとして1回 20mg、アモキシシリン水和物として1回 750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回 200mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回 400mg（力価）1日2回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはボノプラザンとして1回 20mg、アモキシシリン水和物として1回 750mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回 250mg の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

(5) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、申請者が提示した使用成績調査及び特定使用成績調査の実施計画骨子（案）に大きな問題はないが、LDA 服薬中の患者におけるクロピドグレルの投与状況、並びに心血管系及び脳血管系イベントの発現の有無についても情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、医薬品リスク管理計画（案）を検討するよう申請者に求めた。申請者より、表 95 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、表 96 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動、並びに表 97～101 に示す使用成績調査及び特定使用成績調査の実施計画骨子（案）が提出されたため、機構はこれを了承した。

<表 95 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項>

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
該当なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ 血清ガストリン値の上昇による神経内分泌腫瘍 ・ 肝機能障害 ・ 骨折 ・ クロストリジウム・ディフィシル（以下、「CD」）による胃腸感染 ・ 肺炎 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用実態下における有効性 ・ 長期投与における有効性 		

<表 96 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要>

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査（胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び RE の治療） ・ 使用成績調査（<i>H. pylori</i> の除菌の補助） ・ 特定使用成績調査（RE の維持療法：長期使用） ・ 特定使用成績調査（LDA 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） ・ 特定使用成績調査（NSAID 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） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査による情報提供

<表 97 使用成績調査（胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び RE の治療）の実施計画骨子（案）>

目 的	胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び RE 患者を対象に、日常診療の使用実態下における本薬の安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び RE 患者
目標症例数	3,000 例（胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者は各 500 例以上、RE 患者は 1,000 例以上）
調査期間	2 年 2 ヶ月間（登録期間：2 年間）
観察期間	胃潰瘍：8 週間、十二指腸潰瘍：6 週間、RE：8 週間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（性別、年齢、投与目的疾患、既往歴、合併症、<i>H. pylori</i> 感染の有無等） 本薬の投与状況（1 日投与量、投与期間、投与中止理由） 併用薬の投与状況（併用の有無、薬剤名、投与目的） 有効性（内視鏡検査、自覚症状） 肝機能検査値 有害事象（発現日、重篤度、本薬投与中止の有無、転帰、本薬との因果関係等） （肝機能障害及び CD による胃腸感染の発現時には、詳細情報を収集）

<表 98 使用成績調査（*H. pylori* 除菌の補助）の実施計画骨子（案）>

目 的	本薬を含む 3 剤併用療法による <i>H. pylori</i> 除菌を実施する患者を対象に、日常診療の使用実態下における本薬の安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬を含む 3 剤併用療法による <i>H. pylori</i> 除菌を実施する以下の患者 <ul style="list-style-type: none"> <i>H. pylori</i> の除菌を一次除菌療法により初めて行う患者 本薬を含む PPI とアモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンによる <i>H. pylori</i> の除菌不成功例に二次除菌療法を行う患者
目標症例数	500 例
調査期間	1 年 8 ヶ月間（登録期間：1 年 6 ヶ月間）
観察期間	投与開始後から除菌判定まで（除菌判定は除菌療法終了後 4 週以降 2 ヶ月以内を目安とする）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（性別、年齢、<i>H. pylori</i> 除菌を実施する原疾患、過去の <i>H. pylori</i> 除菌療法、<i>H. pylori</i> 感染診断の実施時期及び方法、既往歴、合併症等） 本薬及び抗菌薬の投与状況（薬剤名、1 日投与量、3 剤除菌療法の期間、3 剤除菌療法中止理由） 抗菌薬以外の併用薬の投与状況（併用の有無、薬剤名、投与目的） 有効性（<i>H. pylori</i> 除菌判定（検査方法、検査日、判定結果）） 肝機能検査値 有害事象（発現日、重篤度、3 剤除菌療法中止の有無、転帰、3 剤除菌療法との因果関係等） （肝機能障害及び CD による胃腸感染の発現時には、詳細情報を収集）

<表 99 長期使用に関する特定使用成績調査（RE の維持療法）の実施計画骨子（案）>

目 的	日常診療の使用実態下において、RE の維持療法として本薬を長期投与した際の安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	RE の維持療法として本薬を長期投与する患者
目標症例数	1,000 例（12 ヶ月投与例として 300 例）
調査期間	2 年 6 ヶ月間（登録期間：1 年 6 ヶ月間）
観察期間	12 ヶ月間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（性別、年齢、既往歴、合併症、<i>H. pylori</i> 感染の有無等） 本薬の投与状況（1 日投与量、投与期間、投与中止理由） 併用薬の投与状況（併用の有無、薬剤名、投与目的） 有効性（内視鏡検査、自覚症状） 肝機能検査値 血清ガストリン値 有害事象（発現日、重篤度、本薬投与中止の有無、転帰、本薬との因果関係等） （肝機能障害、骨折、CD による胃腸感染及び神経内分泌腫瘍の発現時には、詳細情報を収集）

<表 100 長期使用に関する特定使用成績調査（LDA 潰瘍の再発抑制）の実施計画骨子（案）>

目 的	日常診療の使用実態下において、LDA 服薬中の患者に本薬を長期投与した際の安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	血栓・塞栓の形成抑制のために LDA を継続投与中で、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有し、その再発抑制のために本薬の長期投与が必要な患者 ただし、本薬投与開始時に胃潰瘍、十二指腸潰瘍又は活動性の上部消化管出血を有する患者は除く
目標症例数	1,000 例（12 ヶ月投与例として 300 例）
調査期間	3 年間（登録期間：2 年間）
観察期間	12 ヶ月間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（性別、年齢、LDA 投与目的疾患、既往歴、合併症、<i>H. pylori</i> 感染の有無等） 本薬の投与状況（1 日投与量、投与期間、投与中止理由） LDA の投与状況（薬剤名、1 日投与量、投与期間） LDA 以外の併用薬（クロビドグレルを含む）の投与状況（併用の有無、薬剤名、投与目的） 有効性（本薬投与開始後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍、胃又は十二指腸の出血性病変発症の有無等） 肝機能検査値 血清ガストリン値 有害事象（発現日、重篤度、本薬投与中止の有無、転帰、本薬との因果関係等） （肝機能障害、骨折、CD による胃腸感染、神経内分泌腫瘍、並びに心血管系及び脳血管系イベントの発現時には、詳細情報を収集）

<表 101 長期使用に関する特定使用成績調査（NSAID 潰瘍の再発抑制）の実施計画骨子（案）>

目 的	日常診療の使用実態下において、NSAID 服薬中の患者に本薬を長期投与した際の安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	関節リウマチ、変形性関節症等における疼痛管理のために NSAID（LDA を除く）を継続投与中で、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有し、その再発抑制のために本薬の長期投与が必要な患者 ただし、本薬投与開始時に胃潰瘍、十二指腸潰瘍又は活動性の上部消化管出血を有する患者は除く
目標症例数	1,000 例（12 ヶ月投与例として 300 例）
調査期間	3 年間（登録期間：2 年間）
観察期間	12 ヶ月間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（性別、年齢、NSAID 投与目的疾患、既往歴、合併症、<i>H. pylori</i> 感染の有無等） 本薬の投与状況（1 日投与量、投与期間、投与中止理由） NSAID の投与状況（薬剤名、1 日投与量、投与期間） NSAID 以外の併用薬の投与状況（併用の有無、薬剤名及び投与目的） 有効性（本薬投与開始後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍、胃又は十二指腸の出血性病変発症の有無等） 肝機能検査値 血清ガストリン値 有害事象（発現日、重篤度、本薬投与中止の有無、転帰、本薬との因果関係等） （肝機能障害、骨折、CD による胃腸感染及び神経内分泌腫瘍の発現時には、詳細情報を収集）

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

- 〔効能・効果〕
- 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制
 - 下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

[用法・用量] ○ 胃潰瘍、十二指腸潰瘍の場合

通常、成人にはボノプラザンとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。

○ 逆流性食道炎の場合

通常、成人にはボノプラザンとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常 4 週間までの投与とし、効果不十分の場合は 8 週間まで投与することができる。

さらに、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与するが、効果不十分の場合は、1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与することができる。

○ 低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合

通常、成人にはボノプラザンとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。

○ 非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合

通常、成人にはボノプラザンとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。

○ ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

通常、成人にはボノプラザンとして 1 回 20mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして 1 回 200mg（力価）の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg（力価）1 日 2 回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 3 剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはボノプラザンとして 1 回 20mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）及びメトロニダゾールとして 1 回 250mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。