

## 審議結果報告書

平成 29 年 11 月 16 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名]      ネキシウムカプセル10mg、同カプセル20mg、同懸濁用顆粒  
分包10mg、同懸濁用顆粒分包20mg  
[一 般 名]      エソメプラゾールマグネシウム水和物  
[申 請 者 名]      アストラゼネカ株式会社  
[申 請 年 月 日]      平成 28 年 12 月 20 日

### [審 議 結 果]

平成 29 年 11 月 2 日に開催された医薬品第一部会において、ネキシウムカプセル 10mg、同カプセル 20mg の一部変更承認申請及びネキシウム懸濁用顆粒分包 10mg、同懸濁用顆粒分包 20mg の承認申請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。

ネキシウム懸濁用顆粒分包 10mg、同懸濁用顆粒分包 20mg は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされ、ネキシウムカプセル 10mg、同カプセル 20mg、同懸濁用顆粒分包 10mg、同懸濁用顆粒分包 20mg の本申請に係る用法・用量の再審査期間は 4 年とされた。

### [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 29 年 10 月 13 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] ①ネキシウムカプセル 10 mg、②同カプセル 20 mg、  
③ネキシウム懸濁用顆粒分包 10 mg、④同懸濁用顆粒分包 20 mg
- [一 般 名] エソメプラゾールマグネシウム水和物
- [申 請 者] アストラゼネカ株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 12 月 20 日
- [剤形・含量] ①② 1 カプセル中にエソメプラゾールマグネシウム水和物 11.1 mg 又は 22.3 mg（エソメプラゾールとして 10 mg 又は 20 mg）を含有するカプセル剤  
③④ 1 包中にエソメプラゾールマグネシウム水和物 11.1 mg 又は 22.3 mg（エソメプラゾールとして 10 mg 又は 20 mg）を含有する顆粒剤
- [申 請 区 分] ①②医療用医薬品（6）新用量医薬品  
③④医療用医薬品（6）新用量医薬品及び（8）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）
- [特 記 事 項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第一部

### [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群の 1 歳以上の小児患者に対する有効性は期待でき、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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

①③：

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群、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、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

○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

(変更なし)

②④：

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、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、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

○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

(変更なし)

[用法及び用量]

①：

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。

小児

通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20 kg 未満では 1 回 10 mg を、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 10～20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 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

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

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 10～20 mg を 1 日 1 回経口投与する。

小児

通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20 kg 未満では 1 回 10 mg を、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 10～20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

○非びらん性胃食道逆流症

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回10mgを1日1回経口投与する。なお、通常、4週間までの投与とする。

#### 小児

通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1回10mgを1日1回経口投与する。なお、通常、4週間までの投与とする。

○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

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回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

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mg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

通常、成人にはエソメプラゾールとして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、成人にはエソメプラゾールとして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。

②：

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

#### 成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

#### 小児

通常、体重20kg以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて1回10～20mgを1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では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

#### 成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

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10～20mgを1日1回経口投与する。

#### 小児

通常、体重 20 kg 以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて 1 回 10～20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

○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  
通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg 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  
通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg 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

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg（力価）及びクラリスロマイシンとして 1 回 200 mg（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 400 mg（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、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg（力価）及びメトロニダゾールとして 1 回 250 mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

③：

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。

小児

通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20 kg 未満では 1 回 10 mg を、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 10～20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 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

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

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 10～20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。

小児

通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20 kg 未満では 1 回 10 mg を、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 10～20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

#### ○非びらん性胃食道逆流症

##### 成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 10 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、4週間までの投与とする。

##### 小児

通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1回 10 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、4週間までの投与とする。

#### ○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

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg を用時水で懸濁して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

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg を用時水で懸濁して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

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg を用時水で懸濁して、アモキシシリン水和物として1回 750 mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回 200 mg（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 400 mg（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、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg を用時水で懸濁して、アモキシシリン水和物として1回 750 mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回 250 mg の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

#### ④：

#### ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

##### 成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

##### 小児

通常、体重 20 kg 以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて1回 10～20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では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

##### 成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

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 10～20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

#### 小児

通常、体重 20 kg 以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて1回 10～20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

#### ○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

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg を用時水で懸濁して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

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg を用時水で懸濁して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

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg を用時水で懸濁して、アモキシシリン水和物として1回 750 mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回 200 mg（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 400 mg（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、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg を用時水で懸濁して、アモキシシリン水和物として1回 750 mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回 250 mg の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

（下線部追加）

#### [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 29 年 9 月 14 日

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

## 申請品目

- [販 売 名] ①ネキシウムカプセル 10 mg、②同カプセル 20 mg、  
③ネキシウム懸濁用顆粒分包 10 mg、④同懸濁用顆粒分包 20 mg
- [一 般 名] エソメプラゾールマグネシウム水和物
- [申 請 者] アストラゼネカ株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 12 月 20 日
- [剤形・含量] ①② 1 カプセル中にエソメプラゾールマグネシウム水和物 11.1 mg 又は 22.3 mg (エソメプラゾールとして 10 mg 又は 20 mg) を含有するカプセル剤  
③④ 1 包中にエソメプラゾールマグネシウム水和物 11.1 mg 又は 22.3 mg (エソメプラゾールとして 10 mg 又は 20 mg) を含有する顆粒剤

## [申請時の効能・効果]

## ①③：

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群、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、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

## ○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

(変更なし)

## ②④：

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、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、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

## ○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

(変更なし)

## [申請時の用法・用量]

①：

### 成人

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 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

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

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 10～20 mg を 1 日 1 回経口投与する。

○非びらん性胃食道逆流症

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、4 週間までの投与とする。

○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

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg 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

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg 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

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg（力価）及びクラリスロマイシンとして 1 回 200 mg（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 400 mg（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、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg（力価）及びメトロニダゾールとして 1 回 250 mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

### 幼児及び小児

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

通常、幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20 kg 未満では 1 回 10 mg を、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 10～20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 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

通常、幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20 kg 未満では 1 回 10 mg を、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 10～20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

#### ○非びらん性胃食道逆流症

通常、幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、4 週間までの投与とする。

②：

#### 成人

##### ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 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

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

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 10～20 mg 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

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg 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

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg 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

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg（力価）及びクラリスロマイシンとして 1 回 200 mg（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 400 mg（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、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg（力価）及びメトロニダゾールとして 1 回 250 mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

#### 幼児及び小児

##### ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

通常、幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20 kg 未満では 1 回 10 mg を、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 10～20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 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

通常、幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20 kg 未満では 1 回 10 mg を、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 10～20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

③：

成人

#### ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 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

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

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 10～20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。

#### ○非びらん性胃食道逆流症

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 10 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、4 週間までの投与とする。

#### ○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

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を用時水で懸濁して 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

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を用時水で懸濁して 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

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を用時水で懸濁して、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg（力価）及びクラリスロマイシンとして 1 回 200 mg（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 400 mg（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、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を用時水で懸濁して、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg（力価）及びメトロニダゾールとして 1 回 250 mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

幼児及び小児

#### ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

通常、幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20 kg 未満では 1 回 10 mg を、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 10～20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 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

通常、幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20 kg 未満では 1 回 10 mg を、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 10～20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

#### ○非びらん性胃食道逆流症

通常、幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1 回 10 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、4 週間までの投与とする。

④：

#### 成人

##### ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 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

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

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 10～20 mg を用時水で懸濁して 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

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を用時水で懸濁して 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

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を用時水で懸濁して 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

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を用時水で懸濁して、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg（力価）及びクラリスロマイシンとして 1 回 200 mg（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 400 mg（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、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を用時水で懸濁して、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg（力価）及びメトロニダゾールとして 1 回 250 mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

## 幼児及び小児

### ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

通常、幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20 kg 未満では 1 回 10 mg を、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 10～20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 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

通常、幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20 kg 未満では 1 回 10 mg を、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 10～20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

(下線部追加)

## [目 次]

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....                | 1  |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....                       | 7  |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                  | 7  |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                | 7  |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                     | 9  |
| 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略... .. | 9  |
| 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....          | 15 |
| 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....         | 22 |
| 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....                        | 22 |

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

エソメプラゾールマグネシウム水和物（以下、「本薬」）は、ラセミ体であるオメプラゾールの一方の光学異性体（S 体）を含有するプロトンポンプ阻害剤（以下、「PPI」）である。本薬は本邦において 2011 年 7 月に「胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群及び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におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」、2012 年 6 月に「低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」、2013 年 2 月に「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」の効能・効果で承認されている。

胃食道逆流現象は乳児期には噴門機能が未熟である等の理由により比較的頻繁に生じやすいが、多くの場合は生活に支障をきたす症状ではなく、家族への生活指導や授乳の調整等により対応可能で、成長とともに消失する。しかし、重度心身障害を有する小児等の一部の例では、胃食道逆流現象により食道炎、体重増加不良、反復性肺炎や喘息等を起こす場合があり、H<sub>2</sub>受容体拮抗薬や PPI による治療が必要となる場合がある（「小児胃食道逆流症診断治療指針」〈日本小児科学会雑誌 110: 86-94, 2006〉）。

現時点で、本邦において小児に対する用法・用量が承認された PPI はないことから、今般、申請者は、胃酸関連疾患の小児患者を対象とした国内第 I/III 相試験（D961TC00002 試験、以下、「国内小児試験」）を実施し、小児患者における有効性及び安全性が確認されたとして、「ネキシウムカプセル 10 mg、同カプセル 20 mg」の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請及び「ネキシウム懸濁用顆粒分包 10 mg、同懸濁用顆粒分包 20 mg」の医薬品製造販売承認申請を行った。

なお、2017 年 8 月現在、本薬は、米国及び欧州を含む 75 カ国以上において、小児に対する用法・用量が承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

「ネキシウム懸濁用顆粒分包 10 mg、同懸濁用顆粒分包 20 mg」については、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質及び生物学的同等性に係る資料が提出されている。機構において本薬懸濁用顆粒分包 10 mg 及び懸濁用顆粒分包 20 mg の品質に関する審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量及び剤形追加に係るものであり、新たな非臨床薬理試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

新生児、幼若及び若齢動物における薬物動態が、毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき検討された。ラット血漿中の本薬未変化体濃度は液体クロマトグラフィー／質量分析（以下、「LC-MS」）法により測定され、定量下限値は 0.025 µmol/L であった（CTD 4.2.3.5.4.1）。イヌ血漿中の本薬未変化体濃度は液体クロマトグラフィー／紫外吸光検出（LC/UV）法により測定され、定量下限値は 0.120 µmol/L であった（CTD 4.2.3.5.4.3）。ラット及びイヌにおける血漿タンパク結合の検討（CTD 4.2.2.3.1）では、本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体の濃度は液体シンチレーション法により測定された。イヌ肝ミクロソームを用いた検討（CTD 4.2.3.5.4.5）における代謝物プロファイリング及び代謝物同定は LC-MS/放射能検出法により行われた。

なお、特に言及しない限り、本薬の投与量及び濃度はフリー体換算量として（エソメプラゾールとして）記載し、雌雄動物が用いられた。また、本薬の排泄に関する資料は初回承認時に評価済みである（「ネキシウムカプセル 10 mg、同カプセル 20 mg 審査報告書」〈平成 23 年 4 月 12 日〉参照）。

#### 4.1 吸収

##### 4.1.1 新生児及び幼若ラットにおける反復経口投与試験（CTD 4.2.3.5.4.1 及び 4.2.3.5.4.2：試験番号 900127 及び 900404）

新生児及び幼若ラットに本薬を 1 日 1 回 1 カ月間反復経口投与したときのトキシコキネティクスが検討され、本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 1 のとおりであり、性差はなかった。新生児ラット（生後 7 日目）において曝露量が高く、用量比を上回る曝露量の増加が認められたが、本薬の投与期間／ラットの日齢とともに曝露量は低下した。申請者は、新生児ラットにおいて幼若ラットよりも曝露量が高い傾向が認められたことについて、本薬の代謝に関連する CYP 酵素の生成が出生時は少なく、その後急速に増加することや、薬物の吸収過程に関連する因子（粘膜バリア、pH、胃内容排出等）が新生児から若齢に成長する過程で発達することが寄与していると考えしている。なお、新生児及び幼若ラットにおける本薬の薬物動態について、性差は認められなかった。

表 1 新生児及び幼若ラット反復経口投与時の本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

| 本薬投与量<br>( $\mu\text{mol/kg}$ ) | 投与日<br>(出生後日数)      | 性別 | $C_{\text{max}}$<br>( $\mu\text{mol/L}$ ) | $t_{\text{max}}$<br>(h) | $\text{AUC}_{0-2\text{h}}$<br>( $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ ) |
|---------------------------------|---------------------|----|-------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 90                              | 1 日目<br>(出生後 7 日)   | 雄  | 25.3                                      | 0.5                     | 34.8                                                             |
|                                 |                     | 雌  | 25.9                                      | 0.5                     | 34.3                                                             |
|                                 | 8 日目<br>(出生後 14 日)  | 雄  | 28.9                                      | 0.5                     | 29.6                                                             |
|                                 |                     | 雌  | 23.2                                      | 0.75                    | 29.3                                                             |
|                                 | 28 日目<br>(出生後 34 日) | 雄  | 0.59                                      | 0.17                    | 0.33                                                             |
|                                 |                     | 雌  | 0.59                                      | 0.17                    | 0.40                                                             |
| 270                             | 1 日目<br>(出生後 7 日)   | 雄  | 84.7                                      | 0.5                     | 109                                                              |
|                                 |                     | 雌  | 78.5                                      | 0.5                     | 121                                                              |
|                                 | 8 日目<br>(出生後 14 日)  | 雄  | 51.6                                      | 1.0                     | 76.8                                                             |
|                                 |                     | 雌  | 59.3                                      | 0.75                    | 72.9                                                             |
|                                 | 28 日目<br>(出生後 34 日) | 雄  | 2.57                                      | 0.17                    | 1.69                                                             |
|                                 |                     | 雌  | 2.92                                      | 0.17                    | 2.51                                                             |
| 800                             | 1 日目<br>(出生後 7 日)   | 雄  | 166                                       | 0.5                     | 259                                                              |
|                                 |                     | 雌  | 166                                       | 0.5                     | 251                                                              |
|                                 | 8 日目<br>(出生後 14 日)  | 雄  | 54.8                                      | 1.0                     | 84.3                                                             |
|                                 |                     | 雌  | 71.6                                      | 0.5                     | 76.1                                                             |
|                                 | 28 日目<br>(出生後 34 日) | 雄  | 11.1                                      | 1.0                     | 12.8                                                             |
|                                 |                     | 雌  | 29.6                                      | 0.5                     | 21.4                                                             |

3 又は 4 例/時点、各時点の中央値から算出

##### 4.1.2 新生児及び幼若イヌにおける反復経口投与試験（CTD 4.2.3.5.4.3：試験番号 900186）

新生児及び幼若イヌに本薬を 1 日 1 回 3 カ月間反復経口投与したときのトキシコキネティクスが検討され、本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった。

表 2 新生児及び幼若イヌ反復経口投与時の本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

| 本薬投与量<br>( $\mu\text{mol/kg}$ ) | 投与日<br>(出生後日数)                     | $C_{\text{max}}$<br>( $\mu\text{mol/L}$ ) | $t_{\text{max}}$<br>(h) | $AUC_{0-\infty}$<br>( $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ ) |
|---------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------|
| 80                              | 14 日目 <sup>b)</sup><br>(出生後 23 日)  | 33 [23, 86]                               | 0.33 [0.33, 1.0]        | 30 [21, 60]                                            |
|                                 | 28 日目 <sup>b)</sup><br>(出生後 37 日)  | 17 [1.9, 29]                              | 0.33 [0.33, 0.33]       | 18 [2.2, 20] <sup>d)</sup>                             |
|                                 | 92 日目 <sup>b)</sup><br>(出生後 101 日) | 7.8 [3.3, 29]                             | 0.33 [0.33, 0.33]       | 5.8 [2.7, 28]                                          |
| 160 <sup>a)</sup>               | 14 日目 <sup>c)</sup><br>(出生後 23 日)  | 120 [43, 160]                             | 0.33 [0.33, 0.33]       | 100 [44, 140]                                          |
|                                 | 28 日目 <sup>c)</sup><br>(出生後 37 日)  | 88 [29, 130]                              | 0.33 [0.33, 0.33]       | 64 [21, 87]                                            |
|                                 | 92 日目 <sup>d)</sup><br>(出生後 101 日) | 12 [1.6, 17]                              | 0.33 [0.33, 0.33]       | 7.8 [2.1, 12]                                          |

中央値 [最小値、最大値]

a) 160  $\mu\text{mol/kg}$  群において雄 1 例及び雌 1 例が瀕死状態であったため安楽死させ、投与 53/54 日目から投与終了まで生存イヌへの投与量を 120  $\mu\text{mol/kg}$  に減少させた。そのため、投与 14 及び 28 日目における用量は 160  $\mu\text{mol/kg}$  であり、投与 92 日目では 120  $\mu\text{mol/kg}$  であった。

b) n=8、c) n=9、d) n=7

## 4.2 分布

### 4.2.1 新生児、幼若及び若齢動物における血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3.1 : 試験番号 ZEN/12)

出生後 7 日～出生後 122 日のラットの血漿に本薬の [ $^{14}\text{C}$ ] 標識体 5  $\mu\text{mol/L}$  及び 50  $\mu\text{mol/L}$  を添加したときの血漿タンパク結合率は 89～95%、出生後 23 日～出生後 192 日のイヌの血漿に本薬の [ $^{14}\text{C}$ ] 標識体 5  $\mu\text{mol/L}$  及び 50  $\mu\text{mol/L}$  を添加したときの血漿タンパク結合率は 82～92%であった。日齢の増加に伴う血漿タンパク結合率の変動は特に認められなかった。

## 4.3 代謝

### 4.3.1 幼若イヌの肝ミクロソームにおける *in vitro* 代謝プロファイル (CTD 4.2.3.5.4.5: 試験番号 900715)

出生後 10～65 日のイヌの肝ミクロソームに本薬の [ $^{14}\text{C}$ ] 標識体 20  $\mu\text{mol/L}$  を添加した時の本薬の代謝物が検討された。本薬の代謝プロファイルについて、日齢及び性別による差異は特に認められず、主な代謝物として、本薬のスルホン体、ピリジン環側鎖の 5-水酸化体及びベンズイミダゾール環の 5-O-脱メチル体が認められた。なお、本薬のスルホン体、ピリジン環側鎖の 5-水酸化体及びベンズイミダゾール環の 5-O-脱メチル体は、成熟イヌの肝ミクロソームを用いた本薬の代謝物の検討においても、主な代謝物として認められた (「ネキシウムカプセル 10 mg、同カプセル 20 mg 審査報告書」〈平成 23 年 4 月 12 日〉参照)。

## 4.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の非臨床薬物動態について、現時点で、特に問題はないと考える。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験成績については初回承認申請時に提出されているが (「ネキシウムカプセル 10 mg、同カプセル 20 mg 審査報告書」〈平成 23 年 4 月 12 日〉参照)、本申請の対象年齢には 1 歳以上の幼児及び小児が含まれることから、本薬の毒性試験として、新たに幼若ラット及びイヌを用いた毒性試験の成績が評価資料として提出された。また、本申請において、生殖発生毒性試験 (ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験) の成績も評価資料として提出された。なお、本薬の投与量

はフリー体換算量として（エソメプラゾールとして）記載し、各試験では溶媒として 0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース含有緩衝液が用いられた。

## 5.1 幼若動物を用いた毒性試験

### 5.1.1 新生児／幼若ラット 1 カ月間経口投与毒性試験及び 3 カ月間回復性試験（CTD 4.2.3.5.4.2：試験番号 900404）

雌雄の新生児／幼若ラット（7 日齢）<sup>1)</sup> に本薬 270 及び 800  $\mu\text{mol/kg/日}$ （93 及び 280  $\text{mg/kg/日}$ ）、オメプラゾール 400  $\mu\text{mol/kg/日}$ （140  $\text{mg/kg/日}$ ）又は溶媒を、28 日間 1 日 1 回経口投与し、3 カ月間休薬後の回復性が検討された。成熟ラットにおける 3 カ月経口投与毒性試験（試験番号 97477）で設定した最高用量である本薬 800  $\mu\text{mol/kg/日}$ を、新生児／幼若ラットを対象とした毒性試験においても設定した。なお、成熟ラットにおける 3 カ月経口投与毒性試験（試験番号 97477）における本薬の無毒性量は 200  $\mu\text{mol/kg/日}$ （69  $\text{mg/kg/日}$ ）と判断されている（「ネキシウムカプセル 10  $\text{mg}$ 、同カプセル 20  $\text{mg}$  審査報告書」（平成 23 年 4 月 12 日）参照）。

新生児（離乳前期間）ラットの本薬 800  $\mu\text{mol/kg/日}$ 群<sup>2)</sup>のうち、29%（37/128 例）が死亡あるいは切迫屠殺に至った。新生児（離乳前期間）ラットの一部において、死亡前に痙攣、振戦、接触時の冷感、努力呼吸、自発運動低下、蒼白、衰弱及び削瘦等が認められた。申請者は、新生児（離乳前期間）ラットの本薬 800  $\mu\text{mol/kg/日}$ 群において幼若ラットよりも死亡例の増加が認められたことについて、本薬 800  $\mu\text{mol/kg/日}$ は、新生児（離乳前期間）ラットの最大耐量（以下、「MTD」）を超える投与量であり、本薬曝露量の増加に起因する脱水、飢餓状態又は体温低下等の一般状態への影響が死因に関与した可能性が高いと説明している。なお、新生児（離乳前期間）ラットにおける本薬 800  $\mu\text{mol/kg/日}$ 群の曝露量は、1 歳以上の日本人小児患者に本薬を投与した時と比較し、 $C_{\text{max}}$  で約 30 倍以上、AUC で約 25 倍以上であった。

幼若（離乳後投与期間）ラットのうち、本薬 800  $\mu\text{mol/kg/日}$ 群の雄 1/10 例及び雌 1/10 例がそれぞれ投与 21 日目及び 17 日目に死亡あるいは全身状態の悪化のため切迫屠殺した。申請者は、幼若（離乳後投与期間）ラットに対する本薬 800  $\mu\text{mol/kg/日}$ の投与は MTD を超えているため、全身状態の悪化が急激に生じ死亡に至った可能性があるとして説明している。本薬 800  $\mu\text{mol/kg/日}$ 群で体重及び摂餌量の低値、包皮分離の遅延、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球指数、白血球数及びリンパ球数の低値並びに血小板数、平均血小板容積、網赤血球容積粒度分布幅及び網状赤血球数の高値、血中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアルカリホスファターゼ、総ビリルビン及び非抱合型ビリルビン、総コレステロール、尿素窒素、総鉄結合能及び不飽和鉄結合能の高値並びにグルコースの低値等が認められた。本薬 800  $\mu\text{mol/kg/日}$ 群及びオメプラゾール群で胃クロム親和性細胞様細胞の数と容積の軽度な増加が認められた。休薬によりいずれの変化も回復が認められた。

新生児（離乳前期間）ラット及び幼若（離乳後投与期間）ラットの本薬 270  $\mu\text{mol/kg/日}$ 群及びオメプラゾール群において、血液学的及び血液生化学的パラメータでその程度は小さいが同様の変化が認められ、血清ガストリンの高値、胃重量の高値が認められたが、休薬によりいずれの変化も回復が認められた。以上より、新生児／幼若ラットにおける無毒性量は 270  $\mu\text{mol/kg/日}$ （93  $\text{mg/kg/日}$ ）と判断された。なお、

<sup>1)</sup> 今回の承認申請は 1 歳以上の小児を対象としているが、本剤の臨床開発全体の対象として出生時以降の小児を含んでいた。したがって、幼若ラットの毒性試験では、ヒトの出生時からの全般的な発達を反映していると考えられる生後 7 日齢から投与を開始した（Handbook of Toxicology, Third Edition. CRC Press: 399-451, 2014、Birth Defects Research (Part B) 74: 132-156, 2005）。

<sup>2)</sup> 各投与群（投与終了時評価群及び回復性評価群）への割付けは離乳後に行われた

新生児／幼若ラットにおいて、成熟ラットと比較して毒性学的に特段問題となる所見は認められなかった。

#### 5.1.2 新生児／幼若イヌ 3 カ月間経口投与毒性試験及び 3 カ月間回復性試験（CTD 4.2.3.5.4.3：試験番号 900186）

雌雄の新生児／幼若イヌ（10 日齢）<sup>3)</sup> に本薬 80 及び 160  $\mu\text{mol/kg/日}$ （28 及び 55  $\text{mg/kg/日}$ ）又は溶媒を、1 日 1 回 3 カ月間経口投与し、3 カ月間休薬後の回復性を検討した。本薬 160  $\mu\text{mol/kg/日}$ 群の雄 1/4 例及び雌 1/5 例が瀕死状態となったため、投与 52 及び 53 日目に切迫屠殺した。この雄 1 例では衰弱、振戦、空嘔吐、協調運動障害、頭部振盪及び眼瞼下垂が、雌 1 例では消瘦、衰弱、脱水、自発運動低下及び著明な体重減少が認められた。また、本薬 160  $\mu\text{mol/kg/日}$ 群の別の雌 1/5 例で投与 16 日目に痙攣、雄 1/4 例で投与 52 日目に頭部振盪が認められ、本薬 160  $\mu\text{mol/kg/日}$ 群の他の動物も体重減少又は体重増加抑制が認められたため、投与 53/54 日目に投与量を 120  $\mu\text{mol/kg/日}$ （41  $\text{mg/kg/日}$ ）に減量した。この他、本薬 160/120  $\mu\text{mol/kg/日}$ 群において、四肢、腹側部、鼻口部及び耳介の油性被毛並びに皮膚発疹、罹患部位の炎症、被毛の菲薄化が認められた。本薬各投与群で、体重の低値又は体重増加抑制、成長抑制（頭尾長及び肩高の低値）、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度及び赤血球指数の低値、血小板数の高値、血清ガストリン値の高値、胃重量、胃容積及び粘膜厚の高値等が認められた。休薬によりいずれの変化も回復が認められた。

以上より、新生児／幼若イヌにおける無毒性量は 80  $\mu\text{mol/kg/日}$ （28  $\text{mg/kg/日}$ ）と判断された。幼若イヌにおいて、成熟イヌと比較して毒性学的に特段問題となる所見は認められなかった。

## 5.2 生殖発生毒性試験

### 5.2.1 ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（CTD 4.2.3.5.3.1：試験番号 496989）

妊娠ラットに本薬 800  $\mu\text{mol/kg/日}$ （280  $\text{mg/kg/日}$ ）又は溶媒を妊娠 6 日又は 16 日から分娩日まで 1 日 1 回経口投与した。本薬群では母動物で赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の軽度な減少等が認められた。また、胚・胎児発生、出生児の生存及び骨の形態を含む発達への影響は認められなかった。母動物の一般毒性及び生殖能に対する無毒性量は 800  $\mu\text{mol/kg/日}$ （280  $\text{mg/kg/日}$ ）、出生児の生存及び骨の形態を含む発達に対する無影響量は 800  $\mu\text{mol/kg/日}$ （280  $\text{mg/kg/日}$ ）と判断された。

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された本薬の毒性試験成績について、現時点で毒性学的には特に問題はないと考える。

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

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し評価資料として提出された国内小児試験で用いられた製剤は、既存のカプセル剤（10  $\text{mg}$  及び 20  $\text{mg}$ ）並びに今回新たに剤形追加に係る医薬品として申請された懸濁用顆粒剤（10  $\text{mg}$  及び 20  $\text{mg}$ ）

<sup>3)</sup> 今回の承認申請は 1 歳以上の小児を対象としているが、本剤の臨床開発全体の対象として出生時以降の小児を含んでいた。したがって、幼若イヌの毒性試験では、ヒトの出生時からの全般的な発達を反映していると考えられる生後 10 日齢から投与を開始した（Handbook of Toxicology, Third Edition. CRC Press: 399-451, 2014、Birth Defects Research (Part B) 74: 132-156, 2005）。

である。懸濁用顆粒剤 10 mg 及び懸濁用顆粒剤 20 mg 間の生物学的同等性については、「含量が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 日付け 医薬審第 64 号〈平成 24 年 2 月 29 日付け 薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正〉）による処方変更水準の■水準に相当するため、溶出試験を実施し生物学的同等性が示された。また、カプセル剤と懸濁用顆粒剤の生物学的同等性を検討するために、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 9 年 12 月 22 日付け 医薬審第 487 号〈平成 24 年 2 月 29 日付け 薬食審査発第 0229 第 10 号により一部改正〉）に準じて生物学的同等性試験が実施された。

血漿中の本薬未変化体の測定には光学異性体を分離しない液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法により測定され、定量下限値はいずれも 20.0 nmol/L であった。また、小児患者における血漿タンパク結合の検討（CTD 4.2.2.3.1）では、本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体の濃度は液体シンチレーション法により測定された。

#### 6.1.1 血漿タンパク結合率（CTD 5.3.2.1.1：試験番号 ZEN/46）

胃酸関連疾患を有する外国人小児患者（1～17 歳）並びに外国人健康成人の血漿に本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 5 μmol/L 及び 50 μmol/L を添加したときの血漿タンパク結合率は 95.6～97.5%であり、年齢による血漿タンパク結合率の変動は特に認められなかった。

#### 6.1.2 日本人健康成人を対象とした本薬のカプセル剤と懸濁用顆粒剤の生物学的同等性試験（CTD 5.3.1.2.2：試験番号 D961TC00004 <2013 年 10 月～2013 年 12 月>）

20～45 歳の日本人健康成人男性<sup>4)</sup>（目標症例数 34 例）を対象に、本薬のカプセル剤と懸濁用顆粒剤の生物学的同等性を検討する目的で、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、本薬のカプセル剤 20 mg 又は懸濁用顆粒剤 20 mg を、各投与期の投与 1～4 日目の朝食後に 1 日 1 回及び投与 5 日目の朝（絶食下）に投与<sup>5)</sup>することとされ、各期間の休薬期間は 14 日間とされた。

総投与症例 34 例全例が薬力学解析対象集団、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

主要評価項目とされた投与 5 日目の投与後 24 時間における胃内 pH>4 の時間の占める割合（以下、「胃内 pH>4 holding time」）及び未変化体の血漿中薬物動態パラメータは、それぞれ表 3 及び表 4 のとおりであり、本薬のカプセル剤 20 mg と懸濁用顆粒剤 20 mg の生物学的同等性が示された。

表 3 本薬投与前及び投与 5 日目の胃内 pH>4 holding time (%)

|                                                                | 例数 | 胃内 pH>4 holding time |                   |
|----------------------------------------------------------------|----|----------------------|-------------------|
|                                                                |    | 投与前                  | 5 日目              |
| 懸濁用顆粒剤 20 mg                                                   | 34 | 7.86 (99.0)          | 55.37 (47.5)      |
| カプセル剤 20 mg                                                    | 34 |                      | 57.96 (33.5)      |
| 投与 5 日目の胃内 pH>4 holding time のカプセル剤に対する懸濁用顆粒剤の幾何平均値比 [90%信頼区間] |    | —                    | 0.96 [0.85, 1.07] |

幾何平均値（幾何変動係数%）

<sup>4)</sup> チトクロム P450（CYP）2C19 の遺伝子型が homozygote extensive metaboliser（homo EM：CYP2C19 \*1/\*1）

<sup>5)</sup> 懸濁用顆粒剤 20 mg は、15 mL の水に懸濁して 2～3 分後に服用することし、さらに 15 mL の水で容器に残った顆粒を懸濁して服用することとされた。

表 4 本薬投与 5 日目の未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

|                                      | 例数                   | C <sub>max</sub> (μmol/L) | 例数                   | AUC <sub>τ</sub> (μmol・h/L) |
|--------------------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|-----------------------------|
| 懸濁用顆粒剤 20 mg                         | 34                   | 2.06 (36.5)               | 34                   | 4.50 (53.7)                 |
| カプセル剤 20 mg                          | 34                   | 2.27 (42.4)               | 33                   | 4.82 (52.7)                 |
| カプセル剤に対する懸濁用顆粒剤の<br>幾何平均値比 [90%信頼区間] | 0.91<br>[0.83, 0.99] |                           | 0.95<br>[0.92, 0.99] |                             |

幾何平均値 (幾何変動係数%)

安全性について、いずれの投与群においても、有害事象は認められず、死亡例も認められなかった。

## 6.2 臨床薬物動態及び薬力学

### 6.2.1 日本人小児患者を対象とした国内小児試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 試験番号 D961TC00002 <2014 年 6 月～2016 年 4 月>)

試験の概略、有効性及び安全性の結果は 7.1 参照。

1～14 歳の胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症、逆流性食道炎又は Zollinger-Ellison 症候群の日本人小児患者に、本薬のカプセル剤又は懸濁用顆粒剤を反復経口投与したときの薬物動態及び薬力学的効果 (胃内 pH>4 holding time) が検討された。

用法・用量は、表 5 の用量を 1 日 1 回朝食後に 8 週間経口投与<sup>6)</sup> することとされた。

なお、表 5～7 に参考として、日本人健康成人を対象とした本薬の国内第 I 相試験 (D961HC00004 試験及び D961HC00009 試験、「ネキシウムカプセル 10 mg、同カプセル 20 mg 審査報告書」〈平成 23 年 4 月 12 日〉) 参照) における薬物動態及び薬力学的効果 (胃内 pH>4 holding time) を併記した。

表 5 本薬の用法・用量

| 群    | 小児患者     |          |          |          |          | (参考) 健康成人 |         |         |
|------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|---------|---------|
|      | 第 I 群    | 第 II 群   | 第 III 群  | 第 IV 群   | 第 V 群    | 10 mg 群   | 20 mg 群 | 40 mg 群 |
| 年齢   | 1 歳以上    | 1～11 歳   | 1～11 歳   | 12～14 歳  | 12～14 歳  | 20～45 歳   |         |         |
| 体重   | 20 kg 未満 | 20 kg 以上 | 20 kg 以上 | 20 kg 以上 | 20 kg 以上 | —         |         |         |
| 用量   | 10 mg    | 10 mg    | 20 mg    | 10 mg    | 20 mg    | 10 mg     | 20 mg   | 40 mg   |
| 使用製剤 | 懸濁用顆粒剤   | カプセル剤    | カプセル剤    | カプセル剤    | カプセル剤    | カプセル剤     |         |         |

総投与症例 50 例 (各群 10 例) のうち、薬物動態測定に十分な試料を入手できなかった 2 例 (第 I 群及び第 IV 群の各 1 例) を除く 48 例が薬物動態解析対象集団とされた。また、胃内 pH モニタリング実施の同意が得られ、解析可能な薬力学的データが得られた 5 例 (第 II 群 2 例、第 III 群 2 例及び第 V 群 1 例) が薬力学解析対象集団とされた。

薬物動態について、定常状態における未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。また、CYP2C19 遺伝子型<sup>7)</sup> 別の定常状態における未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 7 のとおりであり、症例数に限りがあるものの、成人と同様に小児においても代謝能が欠損している又は著しく低下している被験者 (PM) において曝露量が高い傾向が認められた。

<sup>6)</sup> 懸濁用顆粒剤 10 mg は、15 mL の水に懸濁した 2～3 分後に服用することとし、さらに 15 mL の水で容器に残った顆粒を懸濁して服用することとされた。

<sup>7)</sup> homo EM : CYP2C19 \*1/\*1  
hetero EM : CYP2C19 \*1/\*2 又は CYP2C19 \*1/\*3  
PM : CYP2C19 \*2/\*2、CYP2C19 \*2/\*3 又は CYP2C19 \*3/\*3

表 6 本薬反復経口投与時の定常状態における未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

|                                                    | 小児患者                      |                           |             |              |             | (参考) 健康成人                 |             |             |
|----------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------|--------------|-------------|---------------------------|-------------|-------------|
|                                                    | 第 I 群                     | 第 II 群                    | 第 III 群     | 第 IV 群       | 第 V 群       | 10 mg 群                   | 20 mg 群     | 40 mg 群     |
| 症例数                                                | 9                         | 10                        | 10          | 9            | 10          | 42                        | 40          | 37          |
| $C_{max}$<br>( $\mu\text{mol/L}$ )                 | 2.47 (141.7)              | 1.55 (110.4)              | 5.52 (41.5) | 0.90 (91.7)  | 2.84 (51.3) | 1.04 (51.3)               | 2.34 (36.0) | 5.27 (24.7) |
| $AUC_{\tau}$<br>( $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ ) | 6.54 (42.6) <sup>b)</sup> | 2.88 (78.3) <sup>c)</sup> | 10.0 (50.9) | 1.79 (105.5) | 5.55 (33.6) | 2.42 (70.6) <sup>d)</sup> | 6.21 (53.3) | 14.9 (31.0) |
| $t_{1/2}$ <sup>a)</sup><br>(h)                     | 0.80±0.18 <sup>b)</sup>   | 0.97±0.55 <sup>c)</sup>   | 1.08±0.44   | 1.37±0.88    | 1.06±0.25   | 1.25±0.46 <sup>d)</sup>   | 1.49±0.59   | 1.51±0.29   |

幾何平均値 (幾何変動係数%)

a) 平均値±標準偏差、b) n=7、c) n=9、d) n=40

表 7 本薬反復経口投与時の定常状態における未変化体の血漿中薬物動態パラメータ (CYP2C19 遺伝子型別)

|                                                    |           | 小児患者          |                |               |                |               | (参考) 健康成人      |                |                 |
|----------------------------------------------------|-----------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|
|                                                    |           | 第 I 群         | 第 II 群         | 第 III 群       | 第 IV 群         | 第 V 群         | 10mg 群         | 20mg 群         | 40mg 群          |
| $C_{max}$<br>( $\mu\text{mol/L}$ )                 | homo EM   | 4.56<br>(3 例) | 0.989<br>(1 例) | —             | 0.632<br>(4 例) | 2.61<br>(5 例) | 0.64<br>(14 例) | 1.90<br>(13 例) | 5.01<br>(13 例)  |
|                                                    | hetero EM | 1.16<br>(4 例) | 1.21<br>(7 例)  | 5.35<br>(9 例) | 1.03<br>(3 例)  | 3.09<br>(5 例) | 1.24<br>(14 例) | 2.21<br>(14 例) | 4.91<br>(12 例)  |
|                                                    | PM        | 4.51<br>(2 例) | 4.62<br>(2 例)  | 7.32<br>(1 例) | 1.49<br>(2 例)  | —             | 1.42<br>(14 例) | 3.07<br>(13 例) | 5.99<br>(12 例)  |
| $AUC_{\tau}$<br>( $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ ) | homo EM   | 5.47<br>(3 例) | 1.17<br>(1 例)  | —             | 0.858<br>(4 例) | 4.66<br>(5 例) | 1.17<br>(12 例) | 4.14<br>(13 例) | 12.58<br>(13 例) |
|                                                    | hetero EM | 6.36<br>(2 例) | 2.53<br>(6 例)  | 9.80<br>(9 例) | 2.36<br>(3 例)  | 6.61<br>(5 例) | 2.69<br>(14 例) | 6.12<br>(14 例) | 14.00<br>(12 例) |
|                                                    | PM        | 8.82<br>(2 例) | 6.71<br>(2 例)  | 12.2<br>(1 例) | 5.18<br>(2 例)  | —             | 4.05<br>(14 例) | 9.44<br>(13 例) | 19.19<br>(12 例) |

幾何平均値

薬力学的効果について、本薬を 5 日間以上投与した後に胃内 pH モニタリングが実施された 5 例の 12 時間における胃内 pH>4 holding time は表 8 のとおりであった。

表 8 胃内 pH&gt;4 holding time (%)

|                            |                    | 本薬用量  | CYP2C19 遺伝子型     | 胃内 pH>4 holding time (%) |                    |
|----------------------------|--------------------|-------|------------------|--------------------------|--------------------|
|                            |                    |       |                  | 投与前                      | 投与後                |
| 小児患者                       | ■歳／23.2 kg (症例 1)  | 10 mg | PM               | 14.7                     | 85.3               |
|                            | ■歳／23.4 kg (症例 2)  |       | PM               | 21.8                     | 77.9               |
| (参考)<br>健康成人 <sup>a)</sup> | —                  |       | homo EM (14 例)   | 7.6±8.1                  | 37.3±23.2          |
|                            |                    |       | hetero EM (14 例) | 8.3±7.2                  | 69.9±15.6          |
|                            |                    |       | PM (14 例)        | 9.7±8.9                  | 77.6±12.7          |
| 小児患者                       | 1■歳／27.1 kg (症例 3) | 20 mg | hetero EM        | 57.1                     | 87.8               |
|                            | 1■歳／42.3 kg (症例 4) |       | hetero EM        | 7.3                      | 51.2 <sup>b)</sup> |
|                            | 1■歳／48.9 kg (症例 5) |       | heteroEM         | 7.5                      | 98.3               |
| (参考)<br>健康成人 <sup>a)</sup> | —                  |       | homo EM (13 例)   | 7.2±8.4                  | 71.5±11.2          |
|                            |                    |       | hetero EM (14 例) | 9.2±8.1                  | 72.3±11.3          |
|                            |                    |       | PM (13 例)        | 6.9±7.2                  | 80.1±11.3          |

a) 平均値±標準偏差

b) 症例 4 の胃内 pH>4 holding time (%) は他の症例に比べて小さかったが、症例 4 のベースライン時の胃内 pH>4 holding time は 7.3%であり、ベースライン時に比べると、本薬投与後の胃内 pH は上昇傾向が認められた。  
また、症例 4 の内視鏡評価では本薬投与後に十二指腸潰瘍の消失が確認された。

## 6.R 機構における審査の概略

申請者は、成人と小児における本薬の薬物動態及び薬力学的効果 (胃内 pH>4 holding time) の異同について、以下のように説明した。

日本人小児患者を対象とした国内小児試験（D961TC00002 試験）と日本人健康成人を対象とした臨床試験（D961HC00009 試験<sup>8)</sup> 及び D961HC00004 試験<sup>9)</sup>）における薬物動態及び薬力学的効果（胃内 pH>4 holding time）の比較を行った。

薬物動態について、定常状態における本薬未変化体の血漿中曝露量（C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>τ</sub>）は表 6 のとおりであった。各群の症例数に限りがあるため、ばらつきが大きいものの、小児患者に本薬 10～20 mg を投与したときの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>τ</sub> は、成人に本薬 10～20 mg の用量で投与したときと概ね同程度であった。体重 20 kg 以上の 11 歳未満の患者に本薬 20 mg を投与したときの曝露量（第 III 群）がやや高い傾向にあったが、曝露量が高い傾向にあった患者全体において有害事象が多く発現する傾向は認められていないこと、また、本薬の用法・用量は、小児には低用量の 10 mg から投与を開始し、有効性及び安全性を踏まえた上で必要に応じて 20 mg に増量すること（非びらん性胃食道逆流症患者に対しては増量はなし）を予定していること、海外では小児に対して本薬 20 mg まで承認されていること等も勘案すると、現時点において本邦でも本薬の臨床使用において特段問題となることはないと考えられる。

薬力学的効果について、本薬投与後 12 時間における胃内 pH>4 holding time は表 8 のとおりであり、本薬は成人と小児で同程度の胃酸分泌抑制効果が認められた。

機構は、小児患者における本薬の薬物動態及び薬力学的効果（胃内 pH>4 holding time）について、健康成人と比較して臨床的に特段問題となるような差異は示されていないことを確認した。

## 7. 臨床的有效性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 9 に示す 1 試験が提出された。

表 9 有効性及び安全性に関する評価資料

| 資料区分 | 実施地域 | 試験名         | 相     | 対象患者                                                                       | 登録例数 | 用法・用量の概略                       | 主な評価項目                    |
|------|------|-------------|-------|----------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------|---------------------------|
| 評価   | 国内   | D961TC00002 | I/III | 1～14 歳の胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症、逆流性食道炎又は Zollinger-Ellison 症候群の日本人小児患者 | 50   | 表 10 の用量を 1 日 1 回朝食後に 8 週間経口投与 | 有効性<br>安全性<br>薬物動態<br>薬力学 |

### 7.1 日本人小児患者を対象とした国内小児試験（CTD 5.3.5.2.1：試験番号 D961TC00002 <2014 年 6 月～2016 年 4 月>）

1～14 歳の胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症、逆流性食道炎又は Zollinger-Ellison 症候群の日本人小児患者（目標症例数 45～50 例）を対象に、本薬を投与したときの有効性、安全性、薬物動態及び薬力学的効果を検討する目的で、多施設共同並行群間非盲検試験が国内 20 施設で実施された（薬物動態及び薬力学的効果は、6.2 参照）。

用法・用量は、表 10 の用量を 1 日 1 回朝食後に 8 週間経口投与<sup>10)</sup> することとされた。

<sup>8)</sup> 健康成人に本薬 10 mg を 1 日 1 回空腹時に 5 日間反復経口投与した国内第 I 相試験

<sup>9)</sup> 健康成人に本薬 20 mg 又は 40 mg を 1 日 1 回空腹時に 5 日間反復経口投与した国内第 I 相試験

<sup>10)</sup> 懸濁用顆粒剤 10 mg は、15 mL の水に懸濁して 2～3 分後に服用することとし、さらに 15 mL の水で容器に残った顆粒を懸濁して服用することとされた。

表 10 本薬の用法・用量

| 群    | 第 I 群    | 第 II 群   | 第 III 群  | 第 IV 群   | 第 V 群    |
|------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 年齢   | 1 歳以上    | 1～11 歳   | 1～11 歳   | 12～14 歳  | 12～14 歳  |
| 体重   | 20 kg 未満 | 20 kg 以上 | 20 kg 以上 | 20 kg 以上 | 20 kg 以上 |
| 用量   | 本薬 10 mg | 本薬 10 mg | 本薬 20 mg | 本薬 10 mg | 本薬 20 mg |
| 使用製剤 | 懸濁用顆粒剤   | カプセル剤    | カプセル剤    | カプセル剤    | カプセル剤    |

本試験に割り付けられた 50 例（各群 10 例）全例が Full analysis set（以下、「FAS」）とされ、有効性及び安全性解析対象集団とされた。なお、治験中止例は 3 例（有害事象 1 例〈第 III 群〉及び被験者の都合 2 例〈第 I 群及び第 IV 群〉）であった。主な患者背景は表 11 のとおりであった。

表 11 主な患者背景

|              |                                                                                      |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 年齢（歳）        | 9.5±3.9 [1, 14]（平均値±標準偏差〔最小値, 最大値〕）<br>11 歳以下 30 例（60.0%）、12 歳以上 20 例（40.0%）         |
| 体重（kg）       | 33.63±15.0 [10.0, 63.5]（平均値±標準偏差〔最小値, 最大値〕）                                          |
| 疾患名          | 胃潰瘍 14 例、十二指腸潰瘍 8 例、吻合部潰瘍 0 例、非びらん性胃食道逆流症 26 例、逆流性食道炎 11 例、Zollinger-Ellison 症候群 0 例 |
| CYP2C19 遺伝子型 | homo EM 14 例（28.0%）、hetero EM 29 例（58.0%）、PM 7 例（14.0%）                              |

有効性について、「投与前に上部消化管症状を有していた患者における Kaplan-Meier 法による投与 8 週時点の累積持続消失率（患者日誌による評価）」は、表 12 のとおりであった。症例数に限りがあるものの、各投与群において本薬投与により上部消化管症状の消失傾向が確認された。

表 12 投与前に上部消化管症状を有していた患者における  
Kaplan-Meier 法による投与 8 週時点の累積持続消失率（患者日誌による評価）<sup>a)</sup>

| 上部消化管症状 | 第 I 群<br>(10 例) | 対象<br>例数 | 第 II 群<br>(10 例) | 対象<br>例数 | 第 III 群<br>(10 例) | 対象<br>例数 | 第 IV 群<br>(10 例) | 対象<br>例数 | 第 V 群<br>(10 例) | 対象<br>例数 |
|---------|-----------------|----------|------------------|----------|-------------------|----------|------------------|----------|-----------------|----------|
| 胸やけ     | 100%            | 2        | 66.7%            | 3        | 100%              | 1        | 50.0%            | 2        | 75.0%           | 4        |
| 呑酸      | 75.0%           | 4        | 100%             | 3        | 80.0%             | 5        | 50.0%            | 4        | 100%            | 4        |
| 心窩部痛    | 100%            | 2        | 50.0%            | 6        | 100%              | 6        | 40.0%            | 5        | 57.1%           | 7        |
| 上腹部不快感  | 100%            | 3        | 66.7%            | 6        | 100%              | 4        | 60.0%            | 5        | 50.0%           | 6        |

a) 各上部消化管症状の有無及び程度は、「0：症状はなかった。」、「1：症状はあったが、容易に耐えられた。」、「2：日常生活（食事、学業、睡眠等）に支障を来すほどの不快な症状があった。」及び「3：日常生活（食事、学業、睡眠等）を送ることができなかった。」の 4 段階で評価された。各上部消化管症状の持続消失は、本薬投与後に連続して 7 日間症状が消失した（「0：症状はなかった。」と回答された）状態とされた。ベースライン時に症状がない患者は本解析対象から除外された。

また、内視鏡的評価が実施された 14 例のうち、ベースライン時に所見が認められた 3 例（十二指腸潰瘍 2 例〈第 I 群及び第 III 群〉、逆流性食道炎 1 例〈第 IV 群〉）はいずれも本薬投与後に所見の消失が確認された。

安全性について、国内小児試験で 2 例以上に認められた有害事象の発現状況は表 13 のとおりであった。また、副作用は 2 例（「下痢・腹痛」1 例〈第 III 群〉、「光線過敏症」1 例〈第 V 群〉）に認められた。「下痢・腹痛」の 1 例の重症度は中等度、転帰は未回復であり、本症例は治験薬の投与を中止した。「光線過敏症」の 1 例の重症度は軽度、転帰は回復であった。

表 13 国内小児試験で 2 例以上に認められた有害事象

|        | 第 I 群<br>(10 例) | 第 II 群<br>(10 例) | 第 III 群<br>(10 例) | 第 IV 群<br>(10 例) | 第 V 群<br>(10 例) | 合計<br>(50 例) |
|--------|-----------------|------------------|-------------------|------------------|-----------------|--------------|
| 全体     | 80.0 (8)        | 80.0 (8)         | 50.0 (5)          | 50.0 (5)         | 70.0 (7)        | 66.0 (33)    |
| 鼻咽頭炎   | 10.0 (1)        | 40.0 (4)         | 20.0 (2)          | 10.0 (1)         | 30.0 (3)        | 22.0 (11)    |
| 頭痛     | 0 (0)           | 20.0 (2)         | 0 (0)             | 0 (0)            | 20.0 (2)        | 8.0 (4)      |
| 下痢     | 10.0 (1)        | 0 (0)            | 20.0 (2)          | 0 (0)            | 10.0 (1)        | 8.0 (4)      |
| 悪心     | 0 (0)           | 10.0 (1)         | 0 (0)             | 0 (0)            | 20.0 (2)        | 6.0 (3)      |
| 上気道感染  | 10.0 (1)        | 10.0 (1)         | 0 (0)             | 10.0 (1)         | 0 (0)           | 6.0 (3)      |
| 腹痛     | 0 (0)           | 0 (0)            | 10.0 (1)          | 0 (0)            | 10.0 (1)        | 4.0 (2)      |
| 胃腸炎    | 10.0 (1)        | 0 (0)            | 0 (0)             | 0 (0)            | 10.0 (1)        | 4.0 (2)      |
| 上気道の炎症 | 0 (0)           | 10.0 (1)         | 0 (0)             | 10.0 (1)         | 0 (0)           | 4.0 (2)      |
| 肺炎     | 20.0 (2)        | 0 (0)            | 0 (0)             | 0 (0)            | 0 (0)           | 4.0 (2)      |
| 嘔吐     | 20.0 (2)        | 0 (0)            | 0 (0)             | 0 (0)            | 0 (0)           | 4.0 (2)      |

割合% (例数)

MedDRA/J ver 19.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、3 例（「アナフィラキシー反応」<sup>11)</sup>〈第 I 群〉、「喘息」<sup>12)</sup>〈第 I 群〉及び「過敏性腸症候群」<sup>13)</sup>〈第 V 群〉）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、転帰は回復（「アナフィラキシー反応」及び「過敏性腸症候群」）又は軽快（「喘息」）であった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

申請者は、国内小児試験の主な有効性評価項目の設定について、以下のように説明した。

小児に対する上部消化管内視鏡は鎮静下で実施されることが多いため、小児対象の臨床試験において上部消化管内視鏡を全例で実施することは難しい。臨床試験の実施可能性を考慮し、国内小児試験の主な有効性評価項目は「投与前に上部消化管症状を有していた患者における Kaplan-Meier 法による投与週時点の累積持続消失率（患者日誌による評価）」とした。

申請者は、本薬の有効性について、国内小児試験成績に基づき、以下のように説明した。

国内小児試験において、「投与前に上部消化管症状を有していた患者における Kaplan-Meier 法による投与 8 週時点の累積持続消失率（患者日誌による評価）」は表 12 のとおりであり、いずれの投与群においても、本薬の投与後に上部消化管症状が改善する患者が一定の割合で認められた。なお、患者背景別の有効性については、症例数に限りがあるものの、上部消化管症状を有する基礎疾患別並びに CYP2C19 遺伝子型別で特段問題となる差異はなかった。

また、国内小児試験では、同意が得られた患者について上部消化管内視鏡を実施することとしており、有効性解析対象集団とされた 50 例のうち、ベースライン時に内視鏡が実施されたのは 14 例であった。このうち、ベースライン時に上部消化管内視鏡による所見が認められた 3 例（十二指腸潰瘍 2 例〈第 I 群及び第 III 群〉、逆流性食道炎 1 例〈第 IV 群〉）はいずれも本薬投与後に内視鏡所見の消失が確認された。

<sup>11)</sup> 本症例（■歳、11.9 kg）は、投与 4 日目にアナフィラキシー反応を発現し、入院したが、翌日（投与 5 日目）に回復し、退院した。患者は牛乳アレルギーを有しており、スキムミルクの入った食事が原因とされた。

<sup>12)</sup> 本症例（■歳、10.0 kg）は、投与 3 日目に喘息発作を発現し、投与 6 日目に入院した。投与 11 日目に本事象は回復したが、代諾者の希望により治験を中止した。

<sup>13)</sup> 本症例（1■歳、41.9 kg）は、投与 2 日目に過敏性腸症候群を発現し、腹痛が改善しないことから投与 5 日目に入院した。入院翌日（投与 6 日目）に回復した。

なお、国内小児試験では、吻合部潰瘍及び Zollinger-Ellison 症候群の患者は組み入れられなかったが、小児患者においても成人と同程度の胃酸分泌抑制効果を示すと考えられることから (6.R)、これらの疾患の小児患者においても本薬の有効性が期待できると考えられる。

以上より、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症、逆流性食道炎又は Zollinger-Ellison 症候群の日本人小児患者に対する本薬の有効性は示唆され则认为る。

機構は、以下のように考える。

すべての小児患者で上部消化管内視鏡検査による有効性評価を行うことができないことはやむを得ない。国内小児試験では、上部消化管症状の改善がみられた患者及び内視鏡所見による改善がみられた患者が一定の割合で認められたこと、小児患者における本薬の薬物動態及び薬力学的効果（胃内 pH>4 holding time）は、健康成人と比較して臨床的に特段問題となるような差異は示されていないことから (6.R)、小児患者における本薬の有効性は期待できる。

ただし、国内小児試験で検討された症例数は限られていたことから、製造販売後調査等において、小児における使用実態下での本薬の有効性について情報収集する必要がある。

小児患者におけ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。

## 7.R.2 安全性について

機構は、以下の 7.R.2.1～7.R.2.4 の検討から、胃酸分泌が主因となる酸関連疾患の胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症、逆流性食道炎又は Zollinger-Ellison 症候群の小児患者に対しても本薬の安全性は許容可能と考える。ただし、国内小児試験で検討された症例数は限られていることから、製造販売後調査等において安全性について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。

### 7.R.2.1 国内小児試験における有害事象について

申請者は以下のように説明した。

国内小児試験において 2 例以上に認められた有害事象の発現状況は表 13 のとおりであり、特定の投与群で有害事象が多く発現する傾向は認められず、主に認められた有害事象は、「鼻咽頭炎」、「頭痛」、「下痢」、「悪心」及び「上気道感染」等であった。重篤な有害事象は、3 例（「アナフィラキシー反応」、「喘息」及び「過敏性腸症候群」各 1 例）に認められたが、いずれの症例も治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復（「アナフィラキシー反応」及び「過敏性腸症候群」）又は軽快（「喘息」）であった。また、用量依存的に有害事象の発現割合が増加する傾向は認められず、年齢による発現割合の差異も認められなかった。なお、症例数に限りがあるものの、CYP2C19 の遺伝子型別の有害事象の発現傾向に CYP2C19 の遺伝子型による差異は認められなかった。

### 7.R.2.2 日本人小児患者と日本人成人患者における有害事象の比較について

申請者は、国内小児試験と、逆流性食道炎の日本人成人患者を対象とした本薬の国内第 III 相試験（D961HC00002 試験、以下「国内成人試験」）<sup>14)</sup> の有害事象の発現状況の比較について、以下のように説明した。

<sup>14)</sup> 20 歳以上の逆流性食道炎の日本人患者を対象に、本薬 20 mg、40 mg 又はオメプラゾール 20 mg を 1 日 1 回朝食後に 4 週間又は 8 週間経口投与した試験（「ネキシウムカプセル 10 mg、同カプセル 20 mg 審査報告書」〈平成 23 年 4 月 12 日〉参照）

国内成人試験の本薬 20 mg 群における有害事象及び副作用はそれぞれ 24.9% (47/189 例) 及び 7.9% (15/189 例) であり、2 例以上に認められた有害事象は「鼻咽頭炎」(6 例)、「下痢」、「湿疹」(以上、各 3 例)、「頭痛」、「ALT 増加」、「CPK 増加」、「胃腸炎」及び「萎縮性胃炎」(以上、各 2 例)であり、副作用は「下痢」、「ALT 増加」、「CPK 増加」(各 2 例)であった。

国内小児試験(7.1 表 13)における有害事象の発現割合は 66.0% (33/50 例)であり、国内成人試験の本薬 20 mg 群と比較して高い傾向が認められたが、国内小児試験の副作用の発現割合は 4.0% (2/50 例)であり、国内成人試験と比較して特段高い傾向は認められなかった。また、成人患者に比べて小児患者に特有の有害事象は認められなかった。

### 7.R.2.3 日本人小児患者と外国人小児患者における有害事象の比較について

申請者は、国内小児試験と外国人小児患者対象の海外第 III 相試験(D9614C00097 試験<sup>15)</sup>及び海外 D9614C00098 試験<sup>16)</sup>)との有害事象の発現状況の比較について、以下のように説明した。

1～11 歳の外国人胃食道逆流症患者を対象とした海外第 III 相試験(D9614C00097 試験)における有害事象及び副作用の発現状況は表 14 及び表 15 のとおりであった。死亡例は認められず、重篤な有害事象は、「嘔吐」2 例(本薬 10 mg <20 kg 未満>群及び本薬 10 mg <20 kg 以上>)、「麻酔による気道合併症<sup>17)</sup>」1 例(本薬 20 mg <20 kg 以上>群)が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

また、12～17 歳の外国人胃食道逆流症患者を対象とした海外第 III 相試験(D9614C00098 試験)における有害事象及び副作用の発現状況は表 16 及び表 17 のとおりであり、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

海外第 III 相試験(D9614C00097 試験及び海外 D9614C00098 試験)で認められた主な有害事象は、「鼻咽頭炎」、「頭痛」、「下痢」、「腹痛」、「嘔吐」、「咳嗽」及び「発熱」等であり、国内小児試験で認められた有害事象の発現状況と大きく異なる傾向は認められなかった。

表 14 1～11 歳の小児の胃食道逆流症患者を対象とした海外第 III 相試験(D9614C00097 試験)におけるいずれかの群で 10%以上に認められた有害事象

|         | 本薬 5 mg<br>(20 kg 未満) 群<br>(25 例) | 本薬 10 mg<br>(20 kg 未満) 群<br>(23 例) | 本薬 10 mg<br>(20 kg 以上) 群<br>(31 例) | 本薬 20 mg<br>(20 kg 以上) 群<br>(29 例) | 合計<br>(108 例) |
|---------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|---------------|
| 有害事象全体  | 68.0 (17)                         | 65.2 (15)                          | 83.9 (26)                          | 82.8 (24)                          | 75.9 (82)     |
| 重篤な有害事象 | 0 (0)                             | 4.3 (1)                            | 3.2 (1)                            | 3.4 (1) <sup>a)</sup>              | 2.8 (3)       |
| 嘔吐      | 20.0 (5)                          | 8.7 (2)                            | 19.4 (6)                           | 24.1 (7)                           | 18.5 (20)     |
| 発熱      | 12.0 (3)                          | 17.4 (4)                           | 16.1 (5)                           | 10.3 (3)                           | 13.9 (15)     |
| 下痢      | 16.0 (4)                          | 0 (0)                              | 19.4 (6)                           | 10.3 (3)                           | 12.0 (13)     |
| 咳嗽      | 16.0 (4)                          | 4.3 (1)                            | 16.1 (5)                           | 10.3 (3)                           | 12.0 (13)     |
| 頭痛      | 4.0 (1)                           | 0 (0)                              | 22.6 (7)                           | 13.8 (4)                           | 11.1 (12)     |
| 鼻閉      | 8.0 (2)                           | 13.0 (3)                           | 6.5 (2)                            | 6.9 (2)                            | 8.3 (9)       |
| 上気道感染   | 8.0 (2)                           | 13.0 (3)                           | 3.2 (1)                            | 6.9 (2)                            | 7.4 (8)       |
| 便秘      | 4.0 (1)                           | 13.0 (3)                           | 6.5 (2)                            | 3.4 (1)                            | 6.5 (7)       |
| 咽喉頭疼痛   | 4.0 (1)                           | 4.3 (1)                            | 12.9 (4)                           | 3.4 (1)                            | 6.5 (7)       |
| ウイルス感染  | 0 (0)                             | 0 (0)                              | 12.9 (4)                           | 6.9 (2)                            | 5.6 (6)       |
| 鼻咽頭炎    | 12.0 (3)                          | 0 (0)                              | 6.5 (2)                            | 3.4 (1)                            | 5.6 (6)       |

割合% (例数)

MedDRA/J ver 8.1

a) 無作為割付け前のスクリーニング時の内視鏡検査で発現した重篤な有害事象

<sup>15)</sup> 1～11 歳の逆流性食道炎の外国人小児患者を対象に、本薬 10 mg (体重 20 kg 未満)又は 20 mg (体重 20 kg 以上)を 1 日 1 回 8 週間経口投与した試験

<sup>16)</sup> 12～17 歳の胃食道逆流症の外国人小児患者を対象に、本薬 20 mg 又は 40 mg を 1 日 1 回 8 週間経口投与した試験

<sup>17)</sup> 無作為割付け前のスクリーニング時の内視鏡検査で発現した事象

表 15 1～11 歳の小児の胃食道逆流症患者を対象とした海外第 III 相試験（D9614C00097 試験）における  
いずれかの群で 10%以上に認められた副作用

|        | 本薬 5 mg<br>(20 kg 未満) 群<br>(25 例) | 本薬 10 mg<br>(20 kg 未満) 群<br>(23 例) | 本薬 10 mg<br>(20 kg 以上) 群<br>(31 例) | 本薬 20 mg<br>(20 kg 以上) 群<br>(29 例) | 合計<br>(108 例) |
|--------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|---------------|
| 副作用全体  | 16.0 (4)                          | 4.3 (1)                            | 12.9 (4)                           | 3.4 (1)                            | 9.3 (10)      |
| 重篤な副作用 | 0 (0)                             | 0 (0)                              | 0 (0)                              | 0 (0)                              | 0 (0)         |
| 下痢     | 12.0 (3)                          | 0 (0)                              | 0 (0)                              | 0 (0)                              | 2.8 (3)       |

割合% (例数)

MedDRA/J ver 8.1

表 16 12～17 歳の小児の胃食道逆流症患者を対象とした海外第 III 相試験（D9614C00098 試験）  
におけるいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象

|         | 本薬 20 mg 群 (75 例) | 本薬 40 mg 群 (73 例) | 合計 (148 例) |
|---------|-------------------|-------------------|------------|
| 有害事象全体  | 74.7 (56)         | 78.1 (57)         | 76.4 (113) |
| 重篤な有害事象 | 0 (0)             | 0 (0)             | 0 (0)      |
| 頭痛      | 16.0 (12)         | 20.5 (15)         | 18.2 (27)  |
| 腹痛      | 12.0 (9)          | 12.3 (9)          | 12.2 (18)  |
| 鼻咽頭炎    | 12.0 (9)          | 12.3 (9)          | 12.2 (18)  |
| 下痢      | 8.0 (6)           | 11.0 (8)          | 9.5 (14)   |
| 上気道感染   | 12.0 (9)          | 5.5 (4)           | 8.8 (13)   |
| 嘔吐      | 6.7 (5)           | 9.6 (7)           | 8.1 (12)   |
| 咳嗽      | 8.0 (6)           | 6.8 (5)           | 7.4 (11)   |
| 咽喉頭疼痛   | 1.3 (1)           | 12.3 (9)          | 6.8 (10)   |
| 悪心      | 8.0 (6)           | 5.5 (4)           | 6.8 (10)   |
| 副鼻腔炎    | 4.0 (3)           | 5.5 (4)           | 4.7 (7)    |
| 発熱      | 6.7 (5)           | 2.7 (2)           | 4.7 (7)    |
| 便秘      | 2.7 (2)           | 5.5 (4)           | 4.1 (6)    |
| 鼻閉      | 5.3 (4)           | 1.4 (1)           | 3.4 (5)    |

割合% (例数)

MedDRA/J ver 8.0

表 17 12～17 歳の小児の胃食道逆流症患者を対象とした海外第 III 相試験（D9614C00098 試験）  
におけるいずれかの群で 5%以上に認められた副作用

|        | 本薬 20 mg 群 (75 例) | 本薬 40 mg 群 (73 例) | 合計 (148 例) |
|--------|-------------------|-------------------|------------|
| 副作用全体  | 14.7 (11)         | 15.1 (11)         | 14.9 (22)  |
| 重篤な副作用 | 0 (0)             | 0 (0)             | 0 (0)      |
| 頭痛     | 8.0 (6)           | 8.2 (6)           | 8.1 (12)   |

割合% (例数)

MedDRA/J ver 8.0

#### 7.R.2.4 国内外の成人患者及び海外の小児患者における市販後の安全性情報について

申請者は、国内外における本薬の市販後の安全性情報について、以下のように説明した。

本薬は、スウェーデンにおいて 2000 年 3 月に承認されて以降、2016 年 2 月 29 日現在、全世界で 1 億 2,000 万人・年<sup>18)</sup>、本邦では 5,300 万人・年に投与されたと推計されている。

本邦での本薬の製造販売後における使用成績調査（対象患者：胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症、逆流性食道炎及び Zollinger-Ellison 症候群〈いずれも成人患者〉、調査期間：2011 年 9 月～2014 年 3 月、安全性解析対象症例 3,394 例）では、現時点において安全性に関する新たな知見は確認されなかった。

海外では、本薬は、1 歳以上の胃食道逆流症に対して、75 カ国以上で承認されている。2016 年 3 月 10 日現在、1～17 歳の小児患者において、1,927 例の有害事象が報告され、そのうち、重篤な有害事象は 312 例であった。死亡例は 1 例報告された。当該症例は、先天性ネフローゼ症候群、慢性腎不全、重度の動脈性高血圧の既往を有する 2 歳 4 カ月齢の患者で、腹膜透析及び両側腎切除を受けていた。腎移植術を受けた日に本薬を投与され、翌日死亡した。剖検により、両側胸水及び脾腫を伴う広範な肺水腫が確認され、

<sup>18)</sup> 海外では本薬の静注製剤が販売されているが、本薬の経口製剤についての推計投与患者数

他の薬剤の関与や、他の解釈の可能性も示されていた。小児患者において最も多く報告された有害事象は、MedDRA 器官別大分類で「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「神経系障害」等であった。それぞれの器官別大分類で多く報告された事象は、「胃腸障害」では「嘔吐」、「腹痛」、「胃食道逆流症」、「悪心」及び「下痢」、「一般・全身障害および投与部位の状態」では「薬効欠如」及び「倦怠感」、「神経系障害」では「頭痛」、「痙攣発作」、「振戦」及び「浮動性めまい」であった。現時点では、小児に関する海外の市販後安全性情報に特段の問題は認められておらず、成人の有害事象の発現状況と異なる傾向も認められていないと考える。

### 7.R.3 用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、国内小児試験成績に基づき、以下のように説明した。

国内小児試験における胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群に対する用法・用量を検討するにあたり、欧米で小児患者に対して承認されている本薬の用法・用量を参考とした。欧米では、1～11 歳の症候性胃食道逆流症に対して本薬 10 mg を 1 日 1 回 8 週間まで、逆流性食道炎に対して、体重 20 kg 未満の患者では本薬 10 mg を 1 日 1 回 8 週間まで、体重 20 kg 以上の患者では本薬 10 mg 又は 20 mg を 1 日 1 回 8 週間までの用法・用量にて承認されている。日本人と外国人の小児での標準成長曲線に大きな違いはなく、同様の用法・用量を設定することは可能と考えられたことから、欧米の承認用法・用量に準じて 1 歳以上の幼児及び小児に対し本薬 10 mg 又は 20 mg を 1 日 1 回とした。投与期間については、日本人成人患者で承認されている本薬及び他の PPI の消化器系胃酸関連疾患に対する投与期間（4～8 週間）並びに海外で承認されている本薬の小児での消化器系胃酸関連疾患に対する投与期間（8 週間）に基づき、投与期間を 8 週間と設定した。

上記の用法・用量にて設定した国内小児試験において有効性は期待される成績が得られ（7.R.1）、安全性は日本人成人及び外国人小児と比較して顕著な差異はなかったこと（7.R.2）、本薬は小児において成人と同程度の胃酸分泌抑制効果が認められたことから（6.R）、国内小児試験に準じて申請用法・用量を 1 歳以上の幼児及び小児患者に対し本薬 10 mg 又は 20 mg を 1 日 1 回と設定した。また、幼児及び小児に対する本薬の投与期間は、国内小児試験の対象患者における成人の既承認の用法・用量で設定されている投与期間と同じ設定とした。なお、国内小児試験では、吻合部潰瘍及び Zollinger-Ellison 症候群の患者は組み入れられなかったが、小児患者においても成人と同程度の胃酸分泌抑制効果を示すと考えられること（6.R）、国内小児試験において投与 8 週間までの安全性が確認されていることから、これらの疾患も含めることは可能と考えた。

機構は、以下のように考える。

国内小児試験の結果及び申請者の説明を踏まえ、本薬の小児における用法・用量を、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群、逆流性食道炎に対しては「通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20 kg 未満では 1 回 10 mg を、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 10～20 mg を 1 日 1 回経口投与する」、非びらん性胃食道逆流症に対しては「通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与する」と設定することは差し支えないと考える。また、幼児及び小児に対する本薬の投与期間を、国内小児試験の対象患者における成人の既承認の用法・用量で設定されている投与期間と同じ設定とすることについても差し支えないと考

える。ただし、国内小児試験で検討された症例数は限られていることから、製造販売後調査等において小児における使用実態下での本薬の用法・用量について情報収集する必要があると考える。

本薬の小児に対する用法・用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.4 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に表 18 のような特定使用成績調査を計画している。

表 18 特定使用成績調査計画骨子（案）

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目 的    | 使用実態下での小児患者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   | 1 歳以上 15 歳未満の胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群の小児患者                                                                                                                                                                                       |
| 目標症例数  | 200 例                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 調査期間   | 約 1 年 10 カ月間                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 観察期間   | 胃潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群：8 週間、十二指腸潰瘍：6 週間、逆流性食道炎：8 週間、非びらん性胃食道逆流症：4 週間                                                                                                                                                                                     |
| 主な調査項目 | <ul style="list-style-type: none"><li>・患者背景（年齢、性別、体重、対象疾患〈主病変〉、<i>H. pylori</i> 感染、CYP2C19 遺伝子多型、合併症、既往歴等）</li><li>・本薬の使用状況（1 回投与量、1 回投与回数、用法・用量を変更した場合は変更後の用法・用量、継続・中止等）</li><li>・併用薬の使用状況</li><li>・有効性（自他覚症状〈胸やけ、呑酸、心窩部痛、上腹部不快感〉、内視鏡所見）</li><li>・有害事象</li></ul> |

機構は、申請者の提示した特定使用成績調査骨子（案）について、特段の問題はないと考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

##### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

##### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の「胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群」の小児患者に対する有効性は示され、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考える。本品目は「胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群」の小児患者における治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、有効性、安全性、用法・用量、製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

平成 29 年 10 月 13 日

### 申請品目

[販 売 名] ①ネキシウムカプセル 10 mg、②同カプセル 20 mg、  
③ネキシウム懸濁用顆粒分包 10 mg、④同懸濁用顆粒分包 20 mg  
[一 般 名] エソメプラゾールマグネシウム水和物  
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社  
[申請年月日] 平成 28 年 12 月 20 日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### 1.1 小児における有効性及び安全性について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

#### 1.2 用法・用量について

##### 1.2.1 1 歳未満の乳児に対する本薬の用法・用量の設定の可否について

申請者は、欧米における 1 歳未満の乳児に対する本薬の用法・用量の設定状況について、次のように説明した。

本薬は、米国において、静注製剤、2.5 及び 5 mg 経口製剤が、1 歳未満の乳児の「びらん性食道炎」に対し、「体重 3～5 kg の場合、本薬 2.5 mg 1 日 1 回経口投与」、「体重 5 kg 超 7.5 kg 以下の場合、本薬 5 mg 1 日 1 回経口投与」等の用法・用量で承認されている。米国では、1 歳未満の乳児患者について、本薬静脈内投与時の薬物動態及び薬力学的効果を検討した試験成績等に基づき承認申請し、米国食品医薬品局 (FDA) により、成人の臨床試験成績等も参考にし、内視鏡検査により「びらん性食道炎」と診断された場合にのみ、有効性及び安全性が評価可能と判断された (J Pediatr Gastroenterol Nutr 54: 8-14, 2012)。その結果、本薬の静注製剤について「びらん性食道炎」を有する 1 カ月～1 歳未満の乳児に対して 2.5～10 mg の用量にて 2011 年 4 月に承認された。その後、経口投与製剤が 2011 年 12 月に追加承認されている。

一方、欧州では、胃食道逆流症を有する 1～11 カ月齢の乳児患者を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験 (D9614C00096 試験) において、主要評価項目である「無作為割付けから症状悪化により中止するまでの期間」について本薬群のプラセボ群に対する統計学的有意差が認められなかったこ

とから（ハザード比 [本薬／プラセボ] 0.69、95%信頼区間 [0.35, 1.35]、 $p=0.2751$ ）、本薬は1歳未満の乳児に対して承認されていない。

機構は、以下の点等を踏まえると、今回の承認審査において、1歳未満の乳児に対して本薬の用法・用量を設定することは困難と考えた。

- ・ 胃食道逆流症を有する1～11カ月齢の外国人乳児患者を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験（D9614C00096試験）において、主要評価項目について本薬群のプラセボ群に対する統計学的有意差が認められず、1カ月～1歳未満の乳児に対する本薬の有効性が確認されなかったこと。
- ・ 本邦において、1歳未満の乳児に対する本薬の臨床試験成績はないこと。
- ・ 本邦において、1歳未満の乳児に内視鏡検査等を実施し、「びらん性食道炎」と診断するケースは非常にまれと考えられること。
- ・ 本邦において、本薬の静注製剤、2.5 mg 及び 5 mg の経口製剤は開発されていないこと。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

### 1.2.2 1歳以上の幼児及び小児に対する用法・用量について

専門協議では、審査報告（1）に記載した1歳以上の幼児及び小児に対する「7.R.3 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

専門協議を踏まえ、機構は【用法及び用量】を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。

#### [用法及び用量]

ネキシウムカプセル 10 mg :

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg を1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20 kg 未満では1回 10 mg を、体重 20 kg 以上では症状に応じて1回 10～20 mg を1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では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

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg を1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

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 10～20 mg を1日1回経口投与する。

通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20 kg 未満では1回 10 mg を、体重 20 kg 以上では症状に応じて1回 10～20 mg を1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

#### ○非びらん性胃食道逆流症

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回10 mgを1日1回経口投与する。なお、通常、4週間までの投与とする。

通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1回10 mgを1日1回経口投与する。  
なお、通常、4週間までの投与とする。

#### ○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

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg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

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg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

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg、アモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回200 mg（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400 mg（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、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg、アモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250 mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

#### ネキシウムカプセル 20 mg：

##### ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mgを1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

通常、体重20 kg以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて1回10～20 mgを1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では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

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mgを1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

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10～20 mgを1日1回経口投与する。

通常、体重20 kg以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて1回10～20 mgを1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

#### ○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

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg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

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg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

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg、アモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回200 mg（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400 mg（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、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg、アモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250 mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

ネキシウム懸濁用顆粒分包10 mg：

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重20 kg未満では1回10 mgを、体重20 kg以上では症状に応じて1回10～20 mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では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

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

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10～20 mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重20 kg未満では1回10 mgを、体重20 kg以上では症状に応じて1回10～20 mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

○非びらん性胃食道逆流症

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回10 mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、4週間までの投与とする。

通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1回10 mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、4週間までの投与とする。

○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

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg を用時水で懸濁して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

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg を用時水で懸濁して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

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg を用時水で懸濁して、アモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回200 mg（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400 mg（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、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg を用時水で懸濁して、アモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250 mg の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

ネキシウム懸濁用顆粒分包20 mg：

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

通常、体重20 kg 以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて1回10～20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では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

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

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10～20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

通常、体重20 kg 以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて1回10～20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

○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

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg を用時水で懸濁して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

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg を用時水で懸濁して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

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg を用時水で懸濁して、アモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回200 mg（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400 mg（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、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg を用時水で懸濁して、アモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250 mg の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

（下線部追加）

### 1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「7.R.4 製造販売後の検討事項について」の項に記載した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、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表19に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表20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を実施すること並びに表21に示す使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表19 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                                                |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少</li> <li>ショック、アナフィラキシー</li> <li>肝障害（劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全）</li> <li>中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）及び多形紅斑を含む重症皮膚障害</li> <li>間質性腎炎</li> <li>間質性肺炎</li> <li>横紋筋融解症</li> <li>低ナトリウム血症</li> <li>錯乱状態</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>溶血性貧血</li> <li>視力障害</li> <li>急性腎障害</li> <li>骨折</li> <li>クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染</li> <li>肺炎</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul> |
| 有効性に関する検討事項                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                              |                                                        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下における小児での有効性</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                              |                                                        |

表20 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"> <li>市販直後調査</li> <li>小児に対する特定使用成績調査</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> </ul> |

表 21 特定使用成績調査計画骨子（案）

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目 的    | 使用実態下での小児患者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   | 1 歳以上 15 歳未満の胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群の小児患者                                                                                                                                                                                             |
| 目標症例数  | 200 例                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 調査期間   | 約 1 年 10 カ月間                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 観察期間   | 胃潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群：8 週間、十二指腸潰瘍：6 週間、逆流性食道炎：8 週間、非びらん性胃食道逆流症：4 週間                                                                                                                                                                                           |
| 主な調査項目 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・患者背景（年齢、性別、体重、対象疾患〈主病変〉、<i>H. pylori</i> 感染、CYP2C19 遺伝子多型、合併症、既往歴等）</li> <li>・本薬の使用状況（1 回投与量、1 回投与回数、用法・用量を変更した場合は変更後の用法・用量、継続・中止等）</li> <li>・併用薬の使用状況</li> <li>・有効性（自他覚症状〈胸やけ、呑酸、心窩部痛、上腹部不快感〉、内視鏡所見）</li> <li>・有害事象</li> </ul> |

## 2. 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、承認申請された用法及び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。なお、本申請は新用量医薬品であることから、本申請に係る用法・用量の再審査期間は 4 年と設定することが適切と判断する。また、ネキシウム懸濁用顆粒分包 10 mg 及び同懸濁用顆粒分包 20 mg は、製剤は毒薬及び劇薬に該当せず、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。

[効能又は効果]

ネキシウムカプセル 10 mg 及びネキシウム懸濁用顆粒分包 10 mg：

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群、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、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

○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

（変更なし）

ネキシウムカプセル 20 mg 及びネキシウム懸濁用顆粒分包 20 mg：

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、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、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

○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

（変更なし）

[用法及び用量]

ネキシウムカプセル 10 mg :

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。

小児

通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20 kg 未満では 1 回 10 mg を、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 10～20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 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

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

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 10～20 mg を 1 日 1 回経口投与する。

小児

通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20 kg 未満では 1 回 10 mg を、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 10～20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

○非びらん性胃食道逆流症

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、4 週間までの投与とする。

小児

通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、4 週間までの投与とする。

○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

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg 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

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg 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

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg（力価）及びクラリスロマイシンとして 1 回 200 mg（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 400 mg（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、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg、アモキシシリン水和物として1回 750 mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回 250 mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

ネキシウムカプセル 20 mg：

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mgを1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

小児

通常、体重 20 kg 以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて1回 10～20 mgを1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では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

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mgを1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

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 10～20 mgを1日1回経口投与する。

小児

通常、体重 20 kg 以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて1回 10～20 mgを1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

○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

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg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

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg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

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg、アモキシシリン水和物として1回 750 mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回 200 mg（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 400 mg（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、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg、アモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250 mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

ネキシウム懸濁用顆粒分包 10 mg：

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

小児

通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重20 kg未満では1回10 mg を、体重20 kg以上では症状に応じて1回10～20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では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

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

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10～20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

小児

通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重20 kg未満では1回10 mg を、体重20 kg以上では症状に応じて1回10～20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

○非びらん性胃食道逆流症

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回10 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、4週間までの投与とする。

小児

通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1回10 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、4週間までの投与とする。

○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

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg を用時水で懸濁して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

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg を用時水で懸濁して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

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を用時水で懸濁して、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg（力価）及びクラリスロマイシンとして 1 回 200 mg（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 400 mg（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、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を用時水で懸濁して、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg（力価）及びメトロニダゾールとして 1 回 250 mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

ネキシウム懸濁用顆粒分包 20 mg：

#### ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

##### 成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。

##### 小児

通常、体重 20 kg 以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて 1 回 10～20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 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

##### 成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

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 10～20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。

##### 小児

通常、体重 20 kg 以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて 1 回 10～20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

#### ○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

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を用時水で懸濁して 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

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を用時水で懸濁して 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

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を用時水で懸濁して、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg（力価）及びクラリスロマイシンとして 1 回 200 mg（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 400 mg（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、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を用時水で懸濁して、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg（力価）及びメトロニダゾールとして 1 回 250 mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

（下線部追加）

〔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。

以上

## [略語等一覧]

| 略語                   | 英語                                                                                                                    | 日本語                                                                                                                              |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ALT                  | Alanine aminotransferase                                                                                              | アラニンアミノトランスフェラーゼ                                                                                                                 |
| AUC                  | Area under the plasma concentration-time curve                                                                        | 血漿中濃度－時間曲線下面積                                                                                                                    |
| C <sub>max</sub>     | Maximum plasma concentration                                                                                          | 最高血漿中濃度                                                                                                                          |
| CPK                  | Creatine phosphokinase                                                                                                | クレアチンホスホキナーゼ                                                                                                                     |
| CTD                  | Common technical document                                                                                             | コモン・テクニカル・ドキュメント                                                                                                                 |
| CYP                  | Cytochrome P450                                                                                                       | シトクロム P450                                                                                                                       |
| FAS                  | Full analysis set                                                                                                     | 最大解析対象集団                                                                                                                         |
| FDA                  | US Food and Drug Administration                                                                                       | 米国食品医薬品局                                                                                                                         |
| GCP                  | Good clinical practice                                                                                                | 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令                                                                                                             |
| H <sub>2</sub> 受容体   | Histamine H <sub>2</sub> -receptor                                                                                    | ヒスタミン H <sub>2</sub> 受容体                                                                                                         |
| hetero EM            | Heterozygote extensive metaboliser                                                                                    | 代謝能が正常なアレルをヘテロに持つ人                                                                                                               |
| homo EM              | Homozygote extensive metaboliser                                                                                      | 代謝能が正常なアレルをホモに持つ人                                                                                                                |
| ICH                  | International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use | 日米 EU 医薬品規制調和国際会議                                                                                                                |
| LC-MS                | Liquid chromatography-mass spectrometry                                                                               | 液体クロマトグラフィー／質量分析                                                                                                                 |
| LC-MS/MS             | Liquid chromatography-tandem mass spectrometry                                                                        | 液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析                                                                                                             |
| LC/UV                | Liquid chromatography-ultraviolet                                                                                     | 液体クロマトグラフィー／紫外吸光検出                                                                                                               |
| MedDRA               | Medical dictionary for regulatory activities                                                                          | ICH 国際医薬用語集                                                                                                                      |
| MedDRA/J             | Medical dictionary for regulatory activities Japanese version                                                         | ICH 国際医薬用語集日本語版                                                                                                                  |
| MTD                  | Maximum tolerated dose                                                                                                | 最大耐量                                                                                                                             |
| PM                   | Poor metaboliser                                                                                                      | 代謝能が欠損している人又は著しく低下している人                                                                                                          |
| PPI                  | Proton pump inhibitor                                                                                                 | プロトンポンプ阻害剤                                                                                                                       |
| t <sub>1/2</sub>     | Elimination half life                                                                                                 | 消失半減期                                                                                                                            |
| t <sub>max</sub>     | Time to reach peak or maximum concentration                                                                           | 最高血漿中濃度到達時間                                                                                                                      |
| 機構                   | —                                                                                                                     | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構                                                                                                               |
| 胃内 pH>4 holding time | Percentage of time with intragastric pH>4 during 24 hours                                                             | 胃内 pH>4 の時間の占める割合                                                                                                                |
| 本薬                   | —                                                                                                                     | エソメプラゾールマグネシウム水和物                                                                                                                |
| 副作用                  | —                                                                                                                     | 治験薬と因果関係の否定できない有害事象                                                                                                              |
| 国内小児試験               | —                                                                                                                     | 1～14 歳の胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症、逆流性食道炎又は Zollinger-Ellison 症候群の日本人小児患者を対象とした国内第 I/III 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 試験番号 D961TC00002) |
| 国内成人試験               | —                                                                                                                     | 逆流性食道炎の日本人成人患者を対象とした国内第 III 相試験 (試験番号 D961HC00002)                                                                               |