

再審査報告書

平成 21 年 9 月 24 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	パリエット錠 10mg
有効成分名	ラベプラゾールナトリウム
申 請 者 名	エーザイ株式会社
承 認 の 効能・効果	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、 <u>逆流性食道炎</u> 、Zollinger-Ellison 症候群、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
承 認 の 用法・用量	○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群 通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 日 1 回 10 mg を経口投与するが、病状により 1 日 1 回 20mg を経口投与することができる。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。 ○<u>逆流性食道炎</u> 通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 日 1 回 10mg を経口投与するが、病状により 1 日 1 回 20mg を経口投与することができる。なお、通常、8 週間までの投与とする。<u>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 日 1 回 10mg を経口投与する。</u> ○胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg、アモキシシリンとして 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 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、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg、アモキシシリンとして 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。
承認年月日	1. 平成 15 年 7 月 17 日：用法・用量の追加「 <u>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 日 1 回 10 mg を経口投与する。</u> 」（パリエット錠 10mg）。
再 審 査 期 間	1. 4 年

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般

特定使用成績調査として申請者は、以下の 2 調査を実施した。なお、申請者は使用成績調査については実施していない。

1-1. 逆流性食道炎の予後因子に関する特定使用成績調査

本剤の有効性及び安全性の観点から、逆流性食道炎の予後因子（患者背景因子、生活習慣等）を明らかにすることを目的として、2003 年 10 月から 3 年間の期間にて、目標症例数 1,000 例の調査を中央登録方式にて実施した。安全性解析対象症例として 1,443 例、有効性解析対象症例として 883 例を収集した。本調査における投与期間及び観察期間は 6 ヶ月～2 年間とした。

1-2. NSAIDs 潰瘍に対する特定使用成績調査

今回の再審査の対象の効能・効果ではないが、非ステロイド抗炎症薬（以下、「NSAIDs」という。）継続投与下における NSAIDs 起因性潰瘍患者に対する本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、2004 年 8 月より 1 年半の期間にて、目標症例数 100 例の調査を中央登録方式にて実施した。安全性解析対象症例として 64 例、有効性解析対象症例として内視鏡評価 38 例、自覚症状・他覚所見評価 47 例を収集した。本調査における投与期間及び観察期間は、胃潰瘍・吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までとした。

製造販売後臨床試験として申請者は、以下の 1 試験を実施した。

1-3. 長期投与試験

逆流性食道炎維持療法における長期（2 年間）投与時の安全性及び有効性を検討することを目的として、2004 年 4 月より 3 年半の期間にて、目標症例数 150 例の試験を実施した。安全性解析対象症例 192 例、有効性解析対象症例 192 例を収集した。本調査における投与期間及び観察期間は 2 年間（104 週間）とした。なお、本試験は非盲検、無対照のデザインであり、無作為化は行われていない。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1. 逆流性食道炎の予後因子に関する特定使用成績調査

逆流性食道炎の維持療法に対して本剤は長期間投与することが想定されるが、承認時までの国内試験では 24 週間までの安全性を確認しているのみであった。日本人では *H. pylori* の感染者が多いことが欧米と異なり、欧米と同様の傾向を示すかどうか不明であることから、長期投与時の有効性・安全性に関する調査が必要であるとする審査当局の指導を基に、本剤 6 ヶ月以上投与症例における安全性及び有効性を確認することを目的に、申請者は本調査を実施した。

調査対象は、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎患者（ロサンゼルス分類〔改〕*〔以下、「LA 分類（改）」という。〕で Grade A～D）であり、本剤を含む治療薬で内視鏡的に治癒（LA 分類（改）で Grade O）を確認した後、長期の維持療法が必要と判断された患者とした（*消化器内視鏡 1996; 8: 250-4）。

2-1-1. 安全性

調査票を回収した 1,468 症例中計 25 例（初診時以降来院せず 20 例、登録違反 5 例）を除外して 1,443 例を安全性解析対象症例とした。

副作用は 92 例 107 件認められ、副作用発現症例率は 6.4%（92/1,443 例）であった。本調査における主な副作用の器官別大分類は、「胃腸障害」3.2%（46/1,443 例）であり、次いで「臨床検査」1.8%（26/1,443 例）であった。また、基本語で多かった副作用は、「高ガストリン血症」37 件、「血中ガストリン増加」11 件、「血中アルカリホスファターゼ増加」7 件、「高脂血症」、「便秘」が各 4 件、「貧血」、「高尿酸血症」、「肝機能異常」、「 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加」が各 3 件であった。これらのうち、再審査申請時の「使用上の注意」から予測できない副作用は、「高ガストリン血症」、「血中ガストリン増加」、「高脂血症」、及び「高尿酸血症」であった。重篤な副作用は 3 例 3 件認められた。その内訳は、「心不全」、「腸閉塞」、「高ガストリン血症」が各 1 件であった。「心不全」を発現した症例の転帰は死亡、「高ガストリン血症」を発現した症例の転帰は未回復であったが、「腸閉塞」を発現した症例の転帰は回復であった。

投与期間・観察期間、患者背景等が異なるため、絶対的比較は困難であるが、本調査における副作用発現症例率は承認時までの試験（最大投与期間 24 週間）における発現症例率 17.4%（33/190 例）を上回ることはなかった。

なお、安全性解析対象除外症例 25 例中、初診時以降一度も来院がなかった 20 例を除いた 5 例において副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、投与開始時の年齢、性別、妊娠（女性のみ）、BMI（Body Mass Index）、診療区分、逆流性食道炎の合併症（食道裂孔ヘルニア、狭窄、潰瘍、バレット食道）の有無、逆流性食道炎の治療開始前の内視鏡所見（LA 分類〔改〕Grade）、逆流性食道炎の治療歴（治療薬の種類）、逆流性食道炎の治療後の内視鏡所見（LA 分類〔改〕Grade）、*H. pylori* 感染、合併症の有無、既往歴の有無、手術歴（消化管）の有無、嗜好品（喫煙）の有無、嗜好品（コーヒー）の飲用状態、嗜好品（飲酒）の飲用状態、アレルギー歴の有無、及び併用薬剤の有無について検討した。その結果、「逆流性食道炎の合併症の有無」、「逆流性食道炎の治療開始前の内視鏡所見（LA 分類〔改〕Grade）」、「逆流性食道炎の治療歴の種類」、「既往歴の有無」、「アレルギー歴の有無」、及び「併用薬剤の有無」の 6 項目において副作用発現症例率に有意差が認められた。

「逆流性食道炎の合併症の有無」別では、「有」群が「無」群より副作用発現症例率が高かった。「有」群 718 例中 634 例において「食道裂孔ヘルニア」を合併していた。「有」群では、「代謝及び栄養障害」及び「胃腸障害」の副作用発現症例率が高かった。食道裂孔ヘルニア等の合併症がある場合、食道の運動障害が生じ、消化器系の副作用の発現症例率が高くなったものと申請者は推察した。

「逆流性食道炎の治療開始前の内視鏡所見（LA 分類〔改〕Grade）」別の副作用発現症例率に一定の傾向は認められなかった。「逆流性食道炎の治療歴の種類」別では、「プロトンポンプ阻害剤（以下、「PPI」という。）治療」群、「H₂ ブロッカー治療」群における副作用発現症例率が「PPI・H₂ ブロッカーいずれも無し」群より高かった。「既往歴の有無」別では、「有」群が「無」群より副作用発現症例率が高かった。既往歴の種類では、「胃潰瘍」が最も多く、次いで「虫垂炎」、「胃癌」、「十二指腸潰瘍」、及び「胆石症」が多かった。「アレルギー歴の有無」別では、「有」群が「無」群より副作用発現症例率が高かった。アレルギー歴の種類では、「喘息」が最も多く、次いで「アレルギー性鼻炎（鼻炎、鼻アレルギーを含む）」、「蕁麻疹」、及び「花粉症」が多かった。「併用薬剤の有無」別では、「有」群が「無」群より副作用発現症例率が高かった。併用薬の種類では、カルシウム拮抗剤、アンジオテンシン II 受容体拮抗剤等の高血圧症治療薬が最も多く、次いで 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル CoA（HMG-CoA）還元酵素阻害剤等の高脂血症治療薬、5-ヒドロキシトリプタミン 4（5-HT₄）受容体作動薬が多かった。これらの項目が副作用発現に及ぼす要因は明らかではなかった。

2-1-2. 有効性

安全性解析対象症例から計 560 例（逆流性食道炎治療後の内視鏡所見なし 459 例、逆流性食道炎治療後の内視鏡所見が Grade N 又は M 以外 7 例、逆流性食道炎治療前の内視鏡所見なし 60 例、逆流性食道炎治療前の内視鏡所見が Grade A～D 以外 7 例、維持療法開始後の内視鏡所見及び自覚症状・他覚所見が一度もなし 27 例）を除外し 883 例を有効性解析対象症例とした。

本調査における有効性の判定基準は内視鏡所見による逆流性食道炎の再発の有無判定であり、投与開始 52 週後及び 104 週後の内視鏡所見で LA 分類（改）の Grade A～D と判定された症例を「再発あり」と判定した。また、調査中に内視鏡所見で Grade A～D が確認された場合には、その時点で「再発あり」と判定した。

有効性解析対象症例 883 例中、投与後に内視鏡判定が行われた 610 例を対象とした Kaplan-Meier 法による非再発症例率は表 1 の通りであった。なお、承認時までの国内試験における維持療法中の非再発症例率は 24 週後で 86.2%（10 mg 投与群）であった。

有効性に影響を及ぼす背景別要因については、非再発症例率について安全性に影響を及ぼす背景別要因と同一の要因を検討した。その結果、有意差の認められた要因は、52 週では「逆流性食道炎の合併症の有無」及び「逆流性食道炎の治療開始前の内視鏡所見」、104 週では「逆流性食道炎の合併症の有無」、「逆流性食道炎の治療開始前の内視鏡所見」、「逆流性食道炎の治療後の内視鏡所見」及び「手術歴（消化管）の有無」であった。

「逆流性食道炎の合併症の有無」別では、「有」群が「無」群より非再発症例率が低下していた。「有」群 350 例中 322 例において「食道裂孔ヘルニア」を合併していた。「逆流性食道炎の治療開始前の内視鏡所見」別では、重症度が高度である「Grade C・D」の症例が「Grade A・B」の症例に比較して非再発症例率が低下していた。「逆流性食道炎の治療後の内視鏡所見」別では、「Grade M」の症例がより治癒の程度の高い「Grade N」の症例に比較して非再発症例率が低下していた。「手術歴の有無」別では、「有」群が「無」群より非再発症例率が低下していた。食道裂孔ヘルニアなどの「逆流性食道炎の合併症がある患者」では、食道に逆流した胃液がヘルニア嚢内に停滞し食道内への逆流を繰り返し、食道の胃液のクリアランスが低下することが報告されている（GERD 診療ガイド、寺野彰、木下芳一編集、南江堂；東京：2005. p1-7）ことから、食道裂孔ヘルニアなどの「逆流性食道炎の合併症がない患者」に比べ、より再発しやすいと申請者は考察した。

表 1 カプラン・マイヤー法による非再発症例率

評価時期	解析対象症例数	非再発症例数	非再発症例率	非再発症例率の 95%信頼区間
52 週後	610	556	89.7%	87.1～92.4
104 週後	610	524	74.4%	67.1～81.7

2-1-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者）については、特定使用成績調査として収集した症例より抽出し、それぞれ安全性及び有効性について検討した。なお、小児及び妊産婦の症例は収集されなかった。

高齢者（65 歳以上）については、安全性解析対象症例として 936 例を収集した。高齢者の副作用発現症例率は 6.6%（62/936 例）であり、非高齢者（15～64 歳）の発現症例率 5.9%（30/507 例）との有意差は認められなかった。また、有効性について、高齢者の非再発症例率（52 週後及び 104 週後）は、それぞれ 88.8%及び 73.3%であり、非高齢者の非再発症例率 91.9%及び 77.1%と同様であった。

肝機能障害を有する患者については、安全性解析対象症例として 107 例を収集した。「有」群の副作用発現症例率は 7.5%（8/107 例）であり、「無」群の発現症例率 6.3%（84/1,336 例）より高い傾向を示した。なお、肝機能障害患者への投与に関しては、既に「使用上の注意」の慎重投与の項に「肝障害のある患者」と記載し注意を喚起しており、新たな対応は必要ないと申請者は考察した。また、有効性について、「有」群の非再発症例率（52 週後及び 104 週後）は、それぞれ 94.4%及び 61.6%であり、「無」群の非再発症例率 89.4%及び 75.1%と有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者については、安全性解析対象症例として 16 例を収集した。「有」群の副作用発現症例率は 18.8%（3/16 例）であり、「無」群での発現症例率 6.2%（89/1,427 例）より高い傾向を示した。「有」群に発現した副作用の内訳は、「高尿酸血症」、「便秘」、「高ガストリン血症」、「腎機能障害」、「血小板数減少」が各 1 件であり、いずれも非重篤であった。対象症例数が少なく、「有」群に特有の副作用は認められなかったことから、新たな対応は必要ないと申請者は考察した。また、有効性について、「有」群の非再発症例率（52 週後及び 104 週後）は、それぞれ 77.8%及び 77.8%であり、「無」群の非再発症例率 89.9%及び 74.4%と同様であった。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の『逆流性食道炎の維持療法』の対象となる患者において、安全性及び有効性に特段の対応が必要な問題点はないと判断した。なお、重篤な副作用及び未知の副作用については「4. 副作用及び感染症」の項にて詳述する。

2-2. NSAIDs 潰瘍に対する特定使用成績調査

「EBM に基づく胃潰瘍診療ガイドライン」（菅野健太郎編、じほう、東京 2003; pp.89-94）では NSAIDs 潰瘍の治療法として、①NSAIDs は可能ならば中止し、通常の潰瘍治療を行う、②NSAIDs の中止が不可能ならば、PPI 又はプロスタグランジン製剤による治療を行うことを推奨している。しかし、本ガイドラインで取り上げられているエビデンス（臨床成績）は全て外

国での報告であり、日本人での使用成績はない。そこで、申請者は PPI である本剤を用い、日本人における NSAIDs 潰瘍に対する有効性及び安全性を検討することとした。

調査対象は、NSAIDs を投与中の患者で上部消化管内視鏡検査にて消化管に長径 3 mm 以上の潰瘍性病変（開放性潰瘍）が認められ、かつ NSAIDs の投与を継続する必要がある患者とした。ただし、血栓・塞栓形成の予防のために低用量アスピリンを投与中の患者は対象から除外した。

2-2-1. 安全性

調査票を回収した 103 症例中計 39 例（NSAIDs 非併用 34 例、NSAIDs 潰瘍でない 9 例〔重複あり〕、登録違反 4 例）を除外して 64 例を安全性解析対象症例とした。本剤の平均投与期間±標準偏差（最短～最長）は 78.55±72.13 日（3 日～421 日）であった。

副作用は 3 例 3 件認められ、副作用発現症例率は 4.7%（3/64 例）であった。副作用の内訳は、「間質性肺疾患」、「白血球数減少」、「そう痒症」が各 1 件であった。このうち、重篤な副作用として「間質性肺疾患」1 件が認められたが、転帰は軽快であった。

なお、安全性解析対象除外症例のうち、登録違反の 4 例を除いた 35 例において、副作用は 2 例 4 件認められた。その内訳は、「上腹部痛」、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加」が各 1 件であり、重篤なものはなかった。また、登録違反の 4 例に副作用は認められなかった。

2-2-2. 有効性

安全性解析対象症例 64 例中計 26 例（内視鏡評価なし 15 例、本剤投与期間逸脱 8 例、内視鏡評価時期の逸脱 4 例、重複あり）を除外して、38 例を有効性（内視鏡評価）解析対象症例とした。また、安全性解析対象症例 64 例中計 17 例（自覚症状・他覚所見評価なし 10 例、本剤投与期間逸脱 7 例）を除外して、47 例を有効性（自覚症状・他覚所見評価）解析対象症例とした。

有効性の評価は、内視鏡評価及び自覚症状・他覚所見評価にて実施した。内視鏡評価は、投与開始時、投与期間中及び投与終了時に内視鏡検査（「大きさ（長径：mm）」及び「病期（Stage）崎田・三輪分類」）を実施した。潰瘍の表面が再生上皮で完全に覆われた状態（白苔が消失した状態）を「治癒」とし、内視鏡治癒率を算出した。自覚症状・他覚所見評価は、投与開始時、投与期間中及び投与終了時における「心窩部痛」、「胃部膨満感」、「胸やけ」、「食欲不振」、「悪心・嘔吐」、「背部痛」、「下痢・軟便」、「吐血・下血」の症状について「高度、中等度、軽度、症状なし」の 4 段階にて担当医師が評価し「症状なし」の割合を症状消失率とした。

表 2 胃潰瘍患者における症状消失率

症状	解析対象症例数	症状消失症例数	症状消失率	症状消失率の 95%信頼区間
心窩部痛	29	23	79.3%	60.3～92.0
胃部膨満感	22	17	77.3%	54.6～92.2
食欲不振	15	15	100.0%	78.2～100.0
悪心・嘔吐	15	15	100.0%	78.2～100.0
胸やけ	13	11	84.6%	54.6～98.1
下痢・軟便	9	9	—	—
背部痛	7	7	—	—
吐血・下血	7	7	—	—

—：有効性解析対象症例数が 10 例に満たないため算出せず

診断名別の内視鏡治癒率は『胃潰瘍』71.4%（25/35 例、95%信頼区間：53.7～85.4）、『十二指腸潰瘍』では 3 例中 2 例が治癒であった。『胃潰瘍』患者における症状消失率（8 週評価）は、表 2 の通りであった。『十二指腸潰瘍』患者における症状消失（6 週後）は、「心窩部痛」、「胃部膨満感」は 4 例中 3 例消失、「食欲不振」は 3 例中 2 例消失、「悪心・嘔吐」は 3 例中 3 例消失、「胸やけ」は 1 例中 1 例消失、「背部痛」は 1 例中 1 例消失であった。なお、本剤投与前に「下痢・軟便」、「吐血・下血」の各症状の発現はなかった。なお、本剤投与開始時より症状のなかった症例は解析から除外した。

3. 製造販売後臨床試験の概要

逆流性食道炎の維持療法に対して本剤は長期間投与することが想定されるが、承認時までの国内試験では 24 週間までの安全性を確認しているのみであった。日本人では *H.pylori* の感染者が

多いことが欧米と異なり、胃粘膜の形態学的変化について欧米と同様の傾向を示すかどうか不明であることから、胃の病理検査を含めた長期投与時の安全性に関する追跡調査が必要であるとする審査当局の指導を基に、申請者は本試験を実施した。

3-1. 試験計画の概要

試験期間	2004年4月23日～2007年3月27日
試験の目的	再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎患者を対象とし、本剤の長期維持療法における安全性（内視鏡所見による胃腫瘍発生の有無、胃粘膜萎縮の進展）を主要評価項目として検討すると共に有効性についても検討した。
試験デザイン	多施設共同無対照非盲検非無作為化試験
目標症例数	150例
選択基準	スクリーニング来院において、以下の基準を全て満たす患者を対象とした。 ・試験に先立ち、本試験の目的及び内容を説明し、本人から文書同意が得られた患者 ・年齢：文書同意時20歳以上 ・過去に、内視鏡検査又は自覚症状により逆流性食道炎の再発が確認できた患者 ・内視鏡所見で逆流性食道炎の治癒（LA分類〔改〕にてGrade N又はM）が確認できた患者 ・プロトンポンプ阻害剤にて逆流性食道炎治療後、現在、引き続き維持療法を必要としている患者、又は維持療法実施中の患者
除外基準	スクリーニング来院において、以下のいずれかの基準に抵触している患者は除外とした。 ・穿孔、幽門狭窄、食道静脈瘤を有し、外科的治療の対象と考えられる患者 ・上部消化管手術、迷走神経切離術を受けた患者 ・重篤な心疾患、血液疾患、腎疾患、肝疾患、呼吸器疾患を合併している患者 ・悪性腫瘍を合併している患者 ・妊娠している患者、妊娠の可能性又はその意思のある患者及び授乳中の患者 ・ラベプラゾールナトリウム、その他の薬物による過敏症の既往のある患者 ・他の開発中の薬剤又は製造販売後臨床試験薬剤を服用している患者あるいは他の開発中の薬剤を服用後、4週を経過していない患者 ・その他、試験責任医師又は試験分担医師が本試験の対象として不適当と判断した患者
試験薬の用法・用量	本剤10 mgを1日1回経口投与した。 投与期間：104週間
主要評価項目	安全性：内視鏡所見による胃腫瘍発生の有無及び胃粘膜萎縮の進展
副次評価項目	安全性：胃粘膜組織学的検査、有害事象、臨床検査値 有効性：内視鏡所見による逆流性食道炎再発の有無、逆流性食道炎の自覚症状

3-2. 人口統計学的及び他の基準値の特性

有効性解析対象症例192例の性別の構成比は男性が65.6%と全体の約3分の2を、年齢の構成比は高齢者（65歳以上）が51.0%と過半数を占めた。一般的に肥満といわれるBMI 25 kg/m²以上が35.4%と全体の約3分の1を占め、*H. pylori*陽性者は40.6%であった。過去の逆流性食道炎の重症度は、Grade AとGrade Bの合計で77.1%と全体の約4分の3を占めた。合併症は全例で認められ、食道に合併する食道裂孔ヘルニアが79.7%、バレット食道は33.9%であった。また、高脂血症などの脂質代謝障害が40.6%、脂肪肝、アルコール性肝障害などの肝機能異常が37.0%、高血圧症が35.9%であった。本試験開始前から胃腫瘍を合併していた症例は全体の36.5%を占め、本試験開始直前の治療剤（PPI）はラベプラゾールナトリウムが約半数を占めた。

治療の遵守状況について、ほとんどの症例で各単位期間の服薬率は90%以上であった。単位期間に服薬率が50%未満を示した症例は1例のみであった。

3-3. 安全性

登録症例 194 例中計 2 例（本剤未投与 1 例、選択基準違反 1 例）を除外して、192 例を安全性解析対象症例とした。

3-3-1. 胃腫瘍

試験薬投与後104週までに新たに発生した胃腫瘍は43例56件であり、 Kaplan-Meier法による累積発生率は52週時で13.5%（95%信頼区間：8.4%～18.7%）、104週で45.6%（95%信頼区間：20.6%～70.6%）であった。104週までに発生した胃腫瘍の内訳は、胃底腺ポリープ28件、胃過形成性ポリープ22件、その他の胃腫瘍6件（胃粘膜下腫瘍3件、胃腺腫2件、胃悪性腫瘍1件）であった。このうち、担当医師より試験薬との因果関係が否定できないとして報告された胃腫瘍は33例46件であった。内訳は、胃底腺ポリープ24件、胃過形成性ポリープ19件、その他

の胃腫瘍3件（胃腺腫2件、胃粘膜下腫瘍1件）であり、いずれにおいても悪性所見は認められなかった。

逆流性食道炎に関する特定使用成績調査と同様に、被験者背景別の胃腫瘍の発生率（カプラン・マイヤー法）を比較したところ、「嗜好・習慣（コーヒー）」及び「合併症（肝機能異常）」で有意な差が認められた。「嗜好・習慣（コーヒー）」別では、52週時に「飲まない」群の発生率が最も高く、次いで「毎日」群であったが、104週ではいずれの群も発生率が増加し、「毎日」群が最も高く、次いで「飲まない」群であった。「合併症（肝機能異常）の有無」別では、52週時の発生率は「有」群の方が「無」群より高かったが、104週ではいずれの群も発生率が増加し、両群の発生率は同程度であった。

諸外国のこれまでの報告は胃底腺ポリープのみを検討したものしかなく、その発生率はレトロスペクティブの試験成績も含めると5～36%（Am. J. Clin. Phathol. 1998; 110: 615-21, Am. J. Clin. Phathol. 2001; 116: 716-20, Gastroenterology 1993; 104: 1584, J. Gastroenterol. Hepatol. 1998; 13: A149, Am. J. Gastroenterol. 1996; 91: A151, Gastroenterology 2001; 120: A244）であり、本試験の胃底腺ポリープの発生率はその範囲内であった。

3-3-2. 胃粘膜萎縮

評価可能症例において、胃粘膜萎縮の進展は、0～52週で9例、0～104週で8例認められ、進展率はそれぞれ4.9%（95%信頼区間：2.2～9.0、9/185例）、5.8%（95%信頼区間：2.5～11.0、8/139例）であった。いずれの症例も木村・竹本分類（Endoscopy 1996;3: 87-91）で1段階の変化の軽微な変動であり、*H. pylori*感染との関連は認められなかった。

3-3-3. 血清ガストリン値及び胃粘膜組織学的検査

血清ガストリン値の平均値は試験薬投与前から207.1 pg/mLと正常域上限を超えており、投与後24週時で249.3 pg/mLと有意に上昇したが、投与後24週時から104週時まで平均値にほとんど変化はなかった。また、胃腫瘍の発生の有無別の血清ガストリン値の変化量の推移等を比較したところ、胃腫瘍「有」群で標本のばらつきが大きく、試験薬投与後のガストリン値が異常に高値を示した被験者が存在した。

試験薬投与前と比較し、試験薬投与後52週時及び104週時でのHematoxylin-Eosin染色胃粘膜細胞密度に有意な増加変動は認められなかった。Grimelius染色陽性細胞密度には52週時及び104週時で有意な増加変動が認められた。Grimelius染色陽性細胞率には104週時でのみ有意な増加変動が認められた。しかし、Chromogranin染色陽性細胞密度及びChromogranin染色陽性細胞率には有意な増加変動は認められなかった。これらの成績より、本剤の長期投与によって、胃内分泌細胞の明らかな過形成は認められなかった。

3-3-4. 副作用

安全性解析対象症例 192 例において、副作用は 53 例 77 件認められ、副作用発現症例率は27.6%（53/192 例）であった。主な副作用の器官別大分類は、「胃腸障害」19.3%（37/192 例）であり、次いで「臨床検査」5.7%（11/192 例）であった。また、基本語で多かった副作用は、「胃ポリープ」45 件であり、次いで「血圧上昇」3 件であった。重篤な副作用は2 例 2 件認められた。その内訳は、「慢性副鼻腔炎」、「胃腺腫」が各 1 件であった。それぞれ転帰は軽快又は回復であった。

なお、安全性集計対象除外症例のうち選択基準違反 1 例において副作用は認められなかった。

3-4. 有効性

安全性解析対象症例からの除外症例はなく、192 例全例を有効性解析対象症例とした。

逆流性食道炎の非再発症例率をカプラン・マイヤー法により解析した。本解析では、試験薬投与開始時の内視鏡所見が Grade N 又は M であった被験者を対象とし、内視鏡的に再発が確認された（Grade A～D になった）時点をイベントの発生とした。また、再発する前に中止した場合は、最後に再発がないことが確認された日（中止日）をもって打ち切りとして扱った。

52 週及び 104 週での非再発症例率は、それぞれ 91.0%（95%信頼区間：86.7～95.2）、87.3%（95%信頼区間：82.1～92.4）であった。

また、スクリーニング時に逆流性食道炎の自覚症状（心窩部痛、胸痛、胸やけ、呑酸・逆流症状、嚥下困難、悪心・嘔吐）がなかった症例を対象に、症状ごと及び症状合計について試験期間中の無症状率を算出した（表 3）。

以上の結果より、本剤の2年間投与により胃腫瘍の発生が認められたが、本剤との因果関係が否定されなかった胃腫瘍で悪性所見は認められなかった。一部の胃腫瘍において、高ガストリン血症がその発生リスクを高める可能性が示唆された。また、胃粘膜萎縮の明らかな進展は確認できず、*H. pylori* 感染の有無で萎縮の進展に違いは認められなかった。

表3 逆流性食道炎患者における無症状率

症状	評価時期	集計対象症例数	無症状例数	無症状率	無症状率の95%信頼区間
心窩部痛	52週	179	159	88.8%	83.3～93.0
	104週	179	149	83.2%	76.9～88.4
胸痛	52週	188	174	92.6%	87.8～95.9
	104週	188	170	90.4%	85.3～94.2
胸やけ	52週	172	121	70.3%	62.9～77.1
	104週	172	110	64.0%	56.3～71.1
呑酸・逆流症状	52週	169	132	78.1%	71.1～84.1
	104週	169	126	74.6%	67.3～80.9
嚥下困難	52週	188	174	92.6%	87.8～95.9
	104週	188	173	92.0%	87.2～95.5
悪心・嘔吐	52週	189	169	89.4%	84.1～93.4
	104週	189	156	82.5%	76.4～87.7
症状合計	52週	151	90	59.6%	51.3～67.5
	104週	151	78	51.7%	43.4～59.9

52週：182日後～377日後、104週：546日後～最終観察時点

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の『逆流性食道炎の維持療法』の対象となる患者に対する安全性及び有効性について現時点では特段の対応が必要となるような問題点はないと判断した。なお、重篤な副作用及び未知の副作用については「4. 副作用及び感染症」の項にて詳述する。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省・機構に報告した重篤な副作用は、189例232件であった。主なものは、「肝機能異常」21件、「血小板減少症」16件、「間質性肺疾患」13件、「肝障害」10件であった。

重篤な副作用を発現して転帰死亡の症例は12例12件であった。報告された副作用は、「間質性肺疾患」4例、「劇症肝炎」2例、「白血球減少症」、「顆粒球減少症」、「無顆粒球症」、「溶血性貧血」、「心不全」、「アルギニノコハク酸合成酵素欠損症」が各1例であった。これらのうち、現行の「使用上の注意」に記載がない副作用は「心不全」及び「アルギニノコハク酸合成酵素欠損症」である。残りの10件はいずれも、現行の「使用上の注意」に重大な副作用として記載し、注意喚起を行っている副作用であるが、ICH E2D ガイドラインにより、致死性的転帰に至っていることから、現在の評価基準にしたがい「使用上の注意」から予測できない副作用であると申請者は考察した。

「間質性肺疾患」について、未知・重篤な副作用としての累積報告件数は5件であり、うち、再審査期間中の報告は4件であり、いずれも致死性的転帰に至った。1件目は、ゲフィチニブによる間質性肺疾患の既往を有する患者が、本剤の服用開始2ヵ月半後に「間質性肺疾患」を発症し、死亡したとの報告である。本剤の服用開始前にゲフィチニブによる治療が一時再開されており、ゲフィチニブの影響もあると申請者は考察した。2件目は、本剤の服用開始翌日に発現し、急激に症状が進行し同日中に死亡に至っており、薬剤性的間質性肺疾患とは考えにくいことから、本剤との因果関係はないと申請者は考察した。3件目は、本剤の服用開始7日後に呼吸苦が発現し、胸部X線にて「間質性肺疾患」と診断され、ステロイドパルス療法が施行されるも、発現3日後に死亡したとの報告である。同時期に服用を開始した薬剤が複数あるものの、経過や胸部X線所見から本剤との因果関係は否定できないと申請者は考察した。4件目は、本剤の服用開始5ヵ月後に「間質性肺疾患」が疑われたため、他院に入院となり、入院後に死亡したとの報告である。間質性肺疾患を裏付ける検査は一切実

施されておらず、入院後の経過や死因も不明であるため、評価が困難な報告であると申請者は考察した。

「劇症肝炎」について、未知・重篤な副作用としての累積報告件数は3件であり、うち、再審査期間中の報告は2件であり、いずれも致死性の転帰に至った。1件目は、本剤の服用開始5日後に「劇症肝炎」が発現し、その後肝性脳症が現れ、心タンポナーデにより死亡したとの報告である。本剤との因果関係は否定できないものの、ウイルス等の要因が除外されていないことや本剤の服用開始から発現までの期間が短いことから、本剤以外の要因が除外できないと申請者は考察した。2件目は、本剤の服用開始4日後に「劇症肝炎」が発現し、患者は他院に転院となったが、転院先の医療機関にて死亡したとの報告である。転院先での治療経過や死因が得られず評価困難な報告であると申請者は考察した。

以上のように致死性の転帰に至った報告を個々に検討した結果では、本剤の使用と死亡との直接的な因果関係が疑われる報告は多くはなかったため、申請者は、現時点において新たな対応は必要ないと考察した。

再審査申請時の「使用上の注意」から予測できない副作用は253例301件であった。副作用の重篤度は重篤50例65件、非重篤205例236件であった。このうち、報告件数が多い副作用の器官別大分類では「胃腸障害」が112件と全体の37%を占めており、次いで「臨床検査」29件、「神経系障害」20件、「皮膚及び皮下組織障害」、「腎及び尿路障害」が各16件であった。また、基本語での集計において3件以上が報告された副作用は、「胃ポリープ」48件、「高ガストリン血症」38件、「血中ガストリン増加」12件、「味覚異常」7件、「上腹部痛」5件、「高尿酸血症」、「視力低下」、「間質性肺疾患」、「発熱」が各4件、「再生不良性貧血」、「不眠症」、「振戦」、「着色尿」、「排尿困難」、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」が各3件であった。

「高ガストリン血症・血中ガストリン増加」50件中48件が特定使用成績調査（逆流性食道炎の予後因子に関する調査）からの報告であった。本調査はこれまで実施された臨床試験では有害事象として取り扱っていなかった血中ガストリン値の上昇を有害事象として取り扱ったことから、報告件数が増加したものと申請者は考察した。動物実験では、ラットに対して本剤を5 mg/kg以上の用量で2年間投与したところ、雌において胃のカルチノイドの発生が認められた。これは本剤を含むPPIの薬理作用である胃酸分泌抑制に基づく長期かつ持続的なガストリン血症に由来した変化と考えられたが、臨床試験にて本剤を5年間投与した結果（Aliment. Pharmacol. Ther. 2005; 22: 193-202, Aliment. Pharmacol. Ther. 2003; 17: 343-51）では、ECL細胞（腸クロム親和性細胞様細胞：Enterochromaffin-like Cells）の異形成や胃カルチノイドの発生は認められなかった。また、国内の製造販売後臨床試験の成績において、本剤の長期服用による胃内分泌細胞の明らかな過形成は認められておらず、これらのことから、胃カルチノイドの発生はラットに特異的な事象であると考えられ、血中ガストリン値の上昇は安全性の重大な懸念につながるものではないと申請者は考察した。

「胃ポリープ」は再審査期間中に48件を収集し、本剤の販売開始からの累積報告件数は49件となった。このうち45件が製造販売後臨床試験からの報告であった。本試験では半年毎に内視鏡検査を実施し、胃ポリープを含む胃腫瘍の発生について調査を行ったことから、報告件数が増加したものと申請者は考察した。これらのうち、本剤との因果関係が否定されなかった胃ポリープ33例45件中23例25件が胃底腺ポリープであり、その発現率は12.0%（23/192例）であった。胃底腺ポリープの発現率については「3-3-1. 胃腫瘍」の項にて詳述しており、公表論文における自然発生率と矛盾しないものと申請者は考察した。

なお、「味覚異常」、「視力低下」、「発熱」、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」について、再審査申請時の「使用上の注意」では、その他の副作用の項に「苦味」、「かすみ目、目のちらつき」、「発熱」、「CK（CPK）の上昇」を記載し注意喚起を行っている。また、「再生不良性貧血」、「間質性肺疾患」について、再審査申請時の「使用上の注意」では、重大な副作用の項に「汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少症、溶血性貧血」、「間質性肺炎」を記載し注意喚起を行っており、更なる安全性確保措置を実施する必要はないと申請者は考察した。その他の「使用上の注意」から予測できない副作用については、本剤との因果関係が疑わ

れる報告があるものの、その報告件数は多くないことから、申請者は今後も注意して観察することとし、現段階で特段の対応の必要はないと考察した。

なお、再審査期間中に、感染症症例の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性に関して現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

なお、添付文書の「使用上の注意」の「その他の注意」の項に記載している「国内において、逆流性食道炎患者に対する長期の維持療法における安全性は確立されていない（国内において 6 ヶ月を超える使用経験はないが、海外においては 1 年を超える長期の使用経験がある）。」の削除を申請者は要望している。

機構は、製造販売後臨床試験及び特定使用成績調査（逆流性食道炎の予後因子に関する調査）により、国内の逆流性食道炎患者の維持療法に対する本剤の 6 ヶ月を超える長期投与における安全性が確認されたことから、申請者の要望を了承した。

5. 相互作用

再審査期間中に収集した情報の中で、報告者が相互作用を来した症例として報告したもの、及び報告者のコメントの記載から報告者が相互作用の可能性を疑っていることが示唆される報告として 6 例を収集した。内訳は、メトトレキサートとの併用による「汎血球減少症」、レバミピド、パロキセチン塩酸塩、エスタゾラム、及び酸化マグネシウムとの併用による「横紋筋融解症、肝機能異常」、フェニトインとの併用による「小脳性運動失調」、シロスタゾールとの併用による「上室性頻脈」、フェニトインとの併用による「薬物濃度増加」、カンデサルタンシレキセチル、シンバスタチン、及びプロピペリン塩酸塩との併用による「横紋筋融解症」であった。フェニトインとの併用症例 2 例を除いて、本剤ないし併用薬剤の血中濃度が変化した等の相互作用を示す客観的な所見は得られていない。相互作用の相手薬剤の種類や発現した有害事象の種類に一定の傾向はなく、各薬剤について過去に類似の報告もないことから、申請者は本剤との相互作用を示す報告ではないと考察した。

フェニトインとの併用症例 2 例ではいずれも、元来フェニトインを使用している患者が本剤の使用を開始し、開始から 2 ヶ月超が経過した後にフェニトインの血中濃度が増加したとの報告である。本剤との併用開始から 2 ヶ月以上が経過していることや、健康成人において本剤の使用はフェニトインの薬物動態に影響を与えないことが確認されている（Am. J. Gastroenterol. 1996; 91: 1914）ことから、本剤の影響によるものではないと申請者は考察した。

欧米において、クロピドグレルと PPI との相互作用の可能性が問題となっていることから、機構は申請者に対して、①製造販売後調査又は公表論文におけるクロピドグレルと本剤の相互作用に関する報告の有無、②本剤の代謝酵素阻害プロファイル等を考慮して、クロピドグレルによる治療中の患者における本剤の併用がクロピドグレルの有効性・安全性に与える影響に関する説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

① クロピドグレルと本剤の相互作用に関する報告

現在までに得られた製造販売後調査結果にはクロピドグレルと本剤の相互作用に関する情報はないが、収集された公表論文において、クロピドグレルと本剤の相互作用に関する報告としては 2 報の論文があり、これら 2 報の論文については、いずれも再審査申請（平成 19 年 10 月）以後に機構へ研究報告書を提出した（CMAJ, 2009; 180: 713-718, JAMA, 2009; 301: 937-944）。

2 報の論文とも、本剤を含む PPI とクロピドグレルの併用が、クロピドグレルの効果である急性心筋梗塞（以下、「AMI」という。）あるいは急性冠動脈症候群（以下、「ACS」という。）再発抑制効果に影響を及ぼすかを検討した疫学研究の報告である。いずれの結果も、PPI の併用群において ACS 再発リスクの上昇が認められ、PPI の併用がクロピドグ

レルの ACS 再発抑制効果を減弱させることを示唆している。しかし、この 2 報の報告はいずれも疫学的な手法による研究（コホート内ケース・コントロール研究と後ろ向きコホート研究）であること、Ho らの研究（JAMA）では PPI 併用群に ACS 再発リスクの高い患者がより多く含まれており、著者である Ho 自身も、“この疫学研究では因果関係を証明することはできない”と述べていることから、この 2 報の結果のみでは PPI とクロピドグレルの相互作用について結論付けられないと考える。さらに、Juurlink らの研究（CMAJ）では PPI 併用群において本剤の使用例が何例含まれていたかは記述されておらず、3 種の PPI（オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール）の種類別の検討は行われていない。また、Ho らの研究（JAMA）では本剤投与症例は PPI 併用群の 2.9%と少なく、本剤併用群の患者背景因子についての記述もない。以上から、これらの研究結果のみでは本剤の併用がクロピドグレルの ACS 再発抑制効果を減弱させるか否かを断定することはできないと考える。

② 本剤の併用がクロピドグレルの有効性・安全性に与える影響

本剤の代謝は非酵素的な還元反応によるチオエーテル体の生成が主たる経路であるが、一部 CYP 2C19 及び CYP 3A4 も関与していることが知られている（Int J Clin Pharmacol Ther, 1994; 32: 466-473, Clin Pharmacol Ther, 1995; 58: 143, Clin Pharmacol Ther, 1995; 58: 155-164）。

本剤の薬物代謝酵素阻害能としては、有効成分であるラベプラゾールは CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4 を阻害し、ラベプラゾールの代謝物であるチオエーテル体もこれら 3 分子種を阻害し、さらに CYP 2D6 も阻害するとの報告がある（Drug Metab Dispos, 2004; 32: 821-827）。本報告はヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* の試験の結果であり、各 CYP 分子種の典型基質に対する各 PPI の代謝酵素阻害能を検討したものである。これらの結果から、ラベプラゾール及びそのチオエーテル体は上記の各 CYP 分子種の典型基質の代謝を阻害することが認められたが、その IC₅₀ は本剤経口投与時のラベプラゾール及びそのチオエーテル体の最高血漿中濃度と比較して十分に高濃度であった¹。したがって、臨床的には CYP を介した相互作用の可能性は低いと考える。

一方、クロピドグレルは吸収された後、肝臓で主に 2 つの経路で代謝され、そのうち薬物代謝酵素チトクローム P450（主に CYP3A4、CYP1A2、CYP2C19、CYP2B6）による酸化型代謝物を生成する経路で活性代謝物が生成される（プラビックス錠 25mg/75mg 添付文書 2008 年 3 月改訂（第 6 版））。さらに、クロピドグレルの活性代謝物の生成と薬効の発現において CYP2C19 が大きく関与していることが報告されている（Clin Pharmacol Ther, 2008; 84: 236-242, New Engl J Med, 2009; 360: 354-362）。

しかしながら、現在までに、本剤がクロピドグレルの代謝に与える影響や、併用によるクロピドグレルの活性代謝物の血中濃度へ与える影響について検討したデータは無く、本剤の併用がクロピドグレルの薬効（血小板凝集抑制作用）に与える影響について検討したデータもない。これらのことから、現在報告されている薬物代謝に関する情報のみでは、本剤の併用がクロピドグレルの効果に影響を与える（減弱させる）か否かについては不明であると考ええる。

なお、実際に本剤とクロピドグレルの併用によりどのような影響が認められているかについて検討したところ、国内においては平成 9 年の発売以来、現在までに、本剤とクロピドグレルとの相互作用が疑われる副作用は報告されていなかった。また、本剤においてはクロピドグレル併用の如何を問わず、国内における ACS の副作用の報告はなかった。更に、国内外における本剤の臨床試験及び製造販売後における使用経験からは、本剤とクロピドグレルの併用による ACS の再発リスクの増加を示唆する情報は得られていない。

¹ 表 A ヒト P450 分子種に対するラベプラゾールの Ki (μM) 値（抜粋：Drug Metab Dispos, 2004; 32: 821-827）

	Marker Reaction	Microsomes	Rabeprazole	Rabeprazole Thioether
CYP2C19	S-Mephenytoin	HLM	21.3±2.8	2.4±0.1
	4'-Hydroxylation	rCYP2C19	18.8±1.3	2.8±0.1
	R-Omeprazole	HLM	16.8±1.9	3.1±0.2
	5-Hydroxylation	rCYP2C19	17.3±1.4	8.3±0.8

上述の通り、現在までに、疫学的手法による PPI とクロピドグレルとの相互作用に関する報告は 2 報存在するが、本剤とクロピドグレルの併用による ACS の再発増加を示唆する臨床試験等の結果は得られていないことと本剤における安全性情報の集積結果から、現時点では本剤の併用がクロピドグレルの有効性・安全性に影響を与えると断定することはできないと考える。したがって、現時点において新たな安全確保措置を実施する必要はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。①に記述された公表論文では、PPI は ACS 患者に対するクロピドグレルと低用量アスピリンによる抗血小板治療において、消化管出血の予防薬として用いられているが、本邦において本剤は当該効能・効果を有しておらず、本剤の相互作用に関して現時点で新たな対応は必要ないとするが、今後も情報を注視することとした。

6. 研究報告

再審査期間中に、「がんその他の重大な疾病、傷病若しくは死亡が発生するおそれがあることを示す」研究報告を 6 報申請者は提出した。なお、「当該医薬品若しくは外国医薬品の副作用による症例等若しくはこれらの使用による感染症の発生傾向が著しく変化したことを示す」研究報告又は「承認を受けた効能若しくは効果を有しないことを示す」研究報告はなかった。

報告した 6 報中 5 報は、外国において行われた地域保険データベースを用いたケースコントロール研究若しくはコホート研究の報告である。これらの研究報告は、市中肺炎（2 報）、*Clostridium difficile* 関連疾患（2 報）、股関節部骨折（1 報）の 3 疾患を検証の対象とし、本剤を含む PPI の使用により上記疾患の発症リスクが上昇したと報告している。しかしながら、国内においては胸やけ等の自覚症状の寛解を目的とした本剤の使用は認められていないことや本剤の長期投与時の 1 日使用量はほぼ 10 mg に限定されていることなど、国内における本剤の使用実態は、20 mg/日投与が主体である海外のそれとは異なっている。また、国内で実施された本剤の臨床試験及び製造販売後調査では、本剤の使用による上記疾患の発現率の増加は示唆されていない。したがって、これらの報告はいずれも、PPI と上記疾患との関連を示唆する重要な報告であると考えられるものの、直ちに本剤の安全性プロファイルに変化をもたらすものではなく、現時点で「使用上の注意」改訂等の安全確保措置を実施する必要はないと申請者は考察した。

残りの 1 報は、本剤の類薬であるオメプラゾールを併用することにより、抗 HIV 剤であるアタザナビル硫酸塩の血中濃度が減少するとの報告である。相互作用の機序として、オメプラゾールの胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下する可能性が考えられており、本剤との併用においてもアタザナビル硫酸塩の血中濃度が影響を受ける可能性が否定できないことから、2007 年 1 月に「使用上の注意」を改訂し、アタザナビル硫酸塩を使用している患者を禁忌とし、アタザナビル硫酸塩を併用禁忌とした。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性に関して現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

7. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、2006 年 10 月現在、イギリス、アメリカ合衆国等、海外 93 カ国において、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群などの効能・効果が承認され、販売されている。このうち、アメリカ合衆国、イギリス、フランス、ドイツ、カナダ等の各国において逆流性食道炎の維持療法が承認されている。

再審査期間中及び再審査申請後現時点まで、海外において回収、販売中止等に該当する措置は実施されていない。

総合評価

以上の安全性及び有効性の評価に基づき、本剤の再審査結果の区分はカテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない）であると機構は判断した。