

衛研発 第2720号

平成12年7月25日

厚生省医薬安全局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

販売名 タケプロンカプセル15、同30

一般名 ランソプラゾール

申請者名 武田薬品工業株式会社

申請年月日 平成11年1月26日（15mg製剤）、平成12年6月8日（30mg製剤）

薬効分類名 232 消化性潰瘍用剤

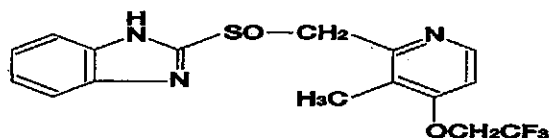
申請区分 1・(6)（新用量医薬品）

化学構造式

分子式： $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$

分子量：369.37

構造式：



化学名

(日本名) (±)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]ベンズイミダゾール

(英名) (±)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]benzimidazole

特記事項 なし

審査担当部 審査第一部

審査結果

平成12年7月25日作成

販売名	タケプロンカプセル15、同30
一般名	ランソプラゾール
申請者名	武田薬品工業株式会社
申請年月日	平成11年1月26日（15mg製剤）、平成12年6月8日（30mg製剤） （製造承認事項一部変更承認申請）
審査結果	本剤に関し、医薬品医療機器審査センターの審査及び新医薬品第一調査会の審議の結果、承認して差し支えないと判断する。
効能・効果	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
用法・用量	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群の場合 通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mg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。 逆流性食道炎の場合 通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mg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。<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回15mgを1日1回経口投与するが、効果不十分の場合は、1日1回30mgを経口投与することができる。</u> <u><用法・用量に関連する使用上の注意></u> <u>逆流性食道炎の維持療法において、1日1回30mgの投与は、1日1回15mg投与中に再発した例など15mgでは効果が不十分な場合に限る。</u> <u>（下線部を追加）</u>

平成11年10月12日

審査概要書（その1）

医薬品医療機器審査センター

1. 品目の概要

- 〔販売名〕 タケプロンカプセル15
- 〔一般名〕 ランソプラゾール
- 〔申請年月日〕 平成11年1月26日
- 〔申請者〕 武田薬品工業株式会社
- 〔剤形・含量〕 1カプセル中ランソプラゾールとして15 mgを含有する。
- 〔効能・効果〕 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
- 〔用法・用量〕 通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mgを1日1回経口投与する。なお、胃潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。また、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15mgを1日1回経口投与する。（下線部今回追加）
- 〔特記事項〕 なし

2. 提出された資料の概要及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原または発見の経緯および外国における使用状況等に関する資料

ランソプラゾールは武田薬品において見出されたベンズイミダゾール化合物で($H^+ + K^+$)-ATPase阻害作用(PPI: proton pump inhibitor)に基づき、胃粘膜壁細胞における酸生成反応を抑制し、潰瘍形成抑制作用、潰瘍治癒促進作用を有している。このような薬理作用に基づき、本薬は1992年10月2日「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」を効能として承認を受けた。その際の臨床試験においては、胃潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎では主として8週間投与、十二指腸潰瘍では6週間投与を行い、長期投与した例は少なく、長期投与時の安全性の確認が十分でなかったことなどから、投与期間の上限は、十二指腸潰瘍は6週間、胃潰瘍、吻合部潰瘍および逆流性食道炎では8週間と制限された。

しかしながら本薬の適応のうち、逆流性食道炎は、酸分泌抑制が不十分な場合は再発しやすいといわれており、PPIを8週間投与し治癒が得られても、 H_2 受容体拮抗剤による維持療法中に、再発例が多く認められることが報告され、臨床の現場からPPIによる維持療法が必要であるといわれている。そこでランソプラゾールの逆流性食道炎に対する維持療

法について、国内治験が行われ、米国において先行された2つの臨床試験とあわせて、承認事項一部変更承認申請が提出されたものである。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

国内における臨床試験

国内においては、H₂受容体拮抗剤による治療を2ヶ月間行っても治癒が認められない逆流性食道炎または常用量のH₂受容体拮抗剤治療中に再発・再燃（悪化）が確認された逆流性食道炎を対象として、本薬30mg/日の8週間投与により内視鏡所見で治癒が得られた症例について、引き続き本薬30mg/日、本薬15mg/日、またはファモチジン40mg/日の6ヶ月投与により、これら3群の再発率を比較する第Ⅲ相二重盲検試験が実施された。

治療期の本薬8週間投与により、治癒率は77.3%（75/97）であり、治癒した症例の中、77例（有効性採用70例）が維持療法の3群のいずれかに割り付けられた。再発率はファモチジン群で88.0%（22/25）、本薬30mg群で13.6%（3/22）、15mg群で30.4%（7/23）と、本薬投与群とファモチジン群との間に有意差がみられた（P<0.001）。本薬15mg群と30mg群との間には差はみられなかった。

本薬8週間投与の治療期における安全性については、103例が評価対象となり、主な自他覚的副作用の内容は、下痢が4.9%（5/103）、軟便が1.9%（2/103）であり、ほかに、悪心、便秘、食道カンジダ症、めまい、たちくらみ、全身倦怠感などが、各1件ずつみられた。臨床検査値の異常変動では、本薬との因果関係が否定できない異常変動は、103例中14例（13.6%）にみられ、好酸球増加、中性脂肪上昇、GOT上昇、GPT上昇、γ-GTP上昇が3件ないし4件で、高度のものは、中性脂肪上昇の1件（投与前91→投与後412→追跡121mg/dL）のみであった。本薬との因果関係が否定されなかった有害事象による試験中止例は3例で、中等度の下痢・腹痛、高度の下痢、高度のめまい・立ちくらみが各1例で、因果関係が否定された1例は下血・大腸癌の1例であった。

維持期では、本薬30mg群、15mg群、ファモチジン群の3群間で自他覚的副作用の発現率は変わらなかったが、30mg投与の1例で高度の下痢が出現したため治験薬の投与を中止し、その後下痢は消失した。臨床検査値の異常変動は、30mg群で7例、15mg群で2例、ファモチジン群で2例出現した。30mg投与の1例ではAL-P上昇（投与前384→50日後458IU/L）、γ-GTP上昇（投与前204→50日後376IU/L）のため投与が中止された。重篤な有害事象は30mgで1例、15mgで3例出現し、交通事故2例、脳底動脈循環不全1例、脳虚血・狭心症の疑い1例で、いずれも治験薬との関連はないと判定された。全般安全度では、30mg群でやや問題があるとされたものが4例、非常に問題があるとされたものが1例あり、15mg群でやや問題があるとされたものが1例、ファモチジン群でやや問題があるとされたものが2例であった。血清ガストリン値は、維持期終了時に本薬投与群で、ファモチジン群の約2倍であった。病理組織学検査では、H&E染色による胃粘膜細胞数（細胞数/mm²）が、30mg群で3692.4±442.4から3369.2±417.0へ、15mg群は3906.9±542.0から3394.4±789.0

と、15mg群においては有意に減少した。いずれの症例においても、カルチノイド腫瘍の発生や、明らかな胃内分泌細胞の増殖を示す所見はみられなかった。

海外における臨床試験

米国においてはプラセボを対照薬として、本薬30mg/日、15mg/日の1年間投与による逆流性食道炎治癒例の再発率を比較する二重盲検試験が国内に先行して2つ実施された。1つの試験（トー③）では、1年後の生命表解析で算出した累積再発率は本薬30mg群10%、15mg群21%、プラセボ群76%であり、本薬両群とプラセボの間に有意差がみられた($P < 0.001$)。もうひとつの試験（トー④）では国内と同じようにH₂受容体拮抗剤抵抗性の逆流性食道炎を対象として治癒例の再発率を比較した。1年後の再発率は本薬30mg群45%、15mg群33%、プラセボ群87%であり、本薬群とプラセボ群との間に有意差がみられた($P < 0.001$)。なお、両試験とも本薬30mg群と15mg群との間に有意差はみられなかった。

安全性については、トー③ 試験で有害事象による試験中止例は、30mgで4例〔下痢、胸痛、心停止・心筋梗塞、予定外妊娠（健常児出産）各1例〕、15mg群で1例（胃ポリープ検出のため中止）、プラセボ群3例（鼓腸・便秘、腹痛・失神・抑鬱、悪心・嘔吐、各1例）であった。一般血液、生化学、尿検査では問題となる異常は認められなかったが、血清ガストリン値は両群の中央値はプラセボの約2倍で、正常上限であった。胃粘膜所見では、胃内分泌細胞（グリメリウス陽性細胞）が、本薬15mg、30mg投与群がプラセボ群に比較して有意に増加していた。内分泌細胞所見では、30mg投与群の1例で微少結節性過形成が、2例で単純性の過形成が認められたが、カルチノイド腫瘍は認められなかった。トー④ 試験での有害事象は、本薬30mg群で22.2%（12/54）、15mg群で18.9%（10/53）、プラセボ群で14.3%（8/56）と、本薬服用群で多く認められた。このうちもっとも多かったのは軽度ないし中等度の消化管症状であったが、高度の有害事象は30mg群で2例（インフルエンザ様症状、糖尿病、各1例）、プラセボ群2例（腹痛、偏頭痛、各1例）であった。有害事象による投与中止例は、二重盲検試験での維持療法中、本薬30mg群で5例、15mg群で7例、プラセボ群で9例であった。一般検査では、ヘマトクリット値の変動が本薬投与群に多く認められた（30mg群14.8%、15mg群17.0%、プラセボ群3.6%）。生化学、尿検査では各群間で発現率に大きな差をみた項目はなかった。血清ガストリン値は本薬15mg群、30mg群ともプラセボの約1.5ないし2倍で、正常の上限であった。胃粘膜の病理組織学的検討では、グリメリウス陽性細胞数は本薬30mg群でプラセボ群に比し有意に増加したが、投与終了1ヶ月後には細胞密度が低下した。またカルチノイド腫瘍、明らかな胃内分泌細胞の増殖はみられなかった。

審査センターでは、米国の2試験を外挿している点について、65歳以上の高齢者の割合が国内では68%であるのに対して、米国試験（トー④）では25%しかいないことから背景因子に差があると考えら、臨床データが外挿可能か尋ねた。これに対し申請者は、加齢とともに合併頻度が高くなる食道裂孔ヘルニアの合併率が、国内試験では76%、米国試験

では69%と類似していたこと、試験開始時の内視鏡所見の比較で、重症度ステージが非高齢者、高齢者とも、ほぼ類似していたことから外挿は可能であると考えたと回答した。また国内、米国でのP-K, P-Dの対象例の背景と、国内・米国でのデータが比較可能であるかの説明を求めたところ、非高齢者では単回投与における血中薬物濃度が国内とカナダで類似しており、胃酸分泌抑制効果も類似していることを示した回答を提出した。一方、高齢者に対する試験においては、国内では静脈投与、カナダでは経口投与と異なった投与経路の試験を実施しており、直接比較はできなかったが、国内における高齢者、非高齢者の間の単回静脈内投与時のP-Kが類似し、加齢による大きな変化がなかったこと、カナダにおける高齢者、非高齢者の間の単回経口投与時のP-Kで、AUC, T_{max} , 及び $T_{1/2}$ の値が高齢者で値が大きかったが、 C_{max} に違いがみられず、米国における高齢者での本薬の用法・用量が非高齢者と異なることから、高齢者においても海外のデータが比較可能と考えたと述べた。海外データの外挿の妥当性も含めこの回答の妥当性について調査会での審議が必要であると考える。

また民族的要因について尋ねたところ、逆流性食道炎の病態については国際的にほぼ共通の認識であると述べた。また、代謝酵素の遺伝的多型について、本薬の類薬であるオメプラゾールがCYP2C19で代謝されることが知られており、本薬も同酵素で代謝されることが予想されている。一方、CYP2C19の欠損者は本邦では21.5%であるが、欧米の白人では約3%と報告されていることから、日本人では本薬投与により、過剰な血中濃度の上昇、またこのための副作用が生じないか尋ねた。これに対し申請者は、国内試験と米国試験のあいだで、副作用発現率、有害事象発現率とも変わらないことから本薬の安全性について、遺伝的多型の影響は大きなものでないと回答した。しかしCYP2C19を欠損する症例での血中濃度はデータとして示されていない。また、審査センターでは、長期投与により血清ガストリンが持続して高値を示すこと、ガストリンが細胞増殖因子としてプロモーション作用を有すること、ラットにおいて高用量を投与した群で雌1例にカルチノイドが生じていることを踏まえ、長期投与の安全性について尋ねた。これに対し申請者は、ラットにおいては高ガストリン血症により胃体部粘膜に存在するECL(entero chromaffine like)細胞が刺激され過形成するためヒスタミン分泌が亢進し、カルチノイドが発現する可能性があるが、ヒトではECL細胞数はラットの1/10から1/15であること、ヒトではガストリンによるヒスタミン分泌にはECL細胞より肥満細胞が役割を果たしていると考えられていることをあげ、ヒトにおけるカルチノイドの発生の可能性は低いと判断していると述べた。また日本、米国、英国の臨床試験において1年まで長期投与された459例、米国の臨床試験において1年以上長期投与された250例で胃カルチノイドの発現は認められていないと述べた。また、本薬の長期投与における副作用は下痢などの消化器症状またはめまいであり、投与期間の違いにより新たに生じる副作用は認められていないと述べた。また類薬のオメプラゾールを443例に4年間投与して、胃ECL細胞に変化が認められないことが報告されていることをあげ、さらに、正常ヒト直腸粘膜や直腸癌細胞がガストリンに対する

受容体を有することが報告されているが、現在のところ、高ガストリン血症に起因すると考えられている腫瘍はラットのECL細胞だけであると述べた。審査センターはこれらの回答を了承したが、この妥当性および本薬の長期投与における安全性について調査会における審議が必要と考える。

また、審査センターでは、国内での試験で長期投与にともなって胃粘膜細胞数が減少していることから、萎縮性胃炎が生じないか、また腸上皮化生、胃癌の発生につながらないか見解を求めた。これに対し、文献的には萎縮性胃炎はPPI投与によるよりも*H. pylori* 感染の有無によると一般的に考えられていること、またPPI投与で高酸分泌型でみられる前庭部萎縮は改善することから、胃癌の発生となる腸上皮化生を生じる可能性は低いと考えられると述べた。また日本人で多い低酸分泌型でみられる胃体部優位型の萎縮性胃炎は、PPI投与で不変か改善することをあげ、PPI投与で萎縮性胃炎は進展しないと考えられると述べた。しかしながら今回の国内での治験では胃粘膜細胞の減少について、*H. pylori* の検索をしておらず、PPI長期投与で胃粘膜萎縮が生じる可能性は否定しきれないとの回答が提出された。

また動物実験でラットの反復経口毒性試験で認められた胃の扁平上皮増生について見解を求めた。これに対し、扁平上皮増生が生じたのはラットの前胃であり、ヒトでは存在しない部位であること、扁平上皮増生はラットの加齢でも生じること、扁平上皮増生に由来する腫瘍発生の増加は認められず、食道など他の重層扁平上皮に異常が認められなかったことから、ヒトにおける毒性の意味は低いと考えるとの回答が提出された。

効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）とその設定根拠

本薬の治験の対象がH₂受容体拮抗剤抵抗性の逆流性食道炎であることから、本薬の適用範囲について申請者の見解を求めたところ、逆流性食道炎のすべての症例に適用するわけではないと述べた。従って、用法・用量案では、申請されたものに加え「また、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15mgを1日1回経口投与する。」、使用上の注意（案）では、「逆流性食道炎の維持療法については、再発・再燃を繰り返す患者に対して投与することとし、本来維持療法の必要のない患者に投与することのないよう留意すること。」を明記させた。また維持療法の投与量を15mg/日と設定した根拠について説明を求めたところ、国内における長期投与での再発率は、15mg、30mg群の間に有意差が認められなかったこと、ヨーロッパでは逆流性食道炎の維持療法が15mgに加え30mgも承認されているが、米国では15mgと設定されていること、さらに本薬が長期にわたり使用されることも考慮し、2用量のうち低用量である15mgに設定したと述べた。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果および審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

適合性書面調査の結果については、医薬品機構から出された調査結果の背景についてさ

らなる調査を申請者に要求しその調査結果について申請者側の見解を求めているところである。

2) GCP実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP評価会議の結果、一部試験計画からの逸脱している症例があったがGCP不適合とはされず、審査センターとしては承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断する。

4. 審査センターとしての総合評価

審査センターでは、提出された資料について、以上のような検討を行った結果、臨床評価の適切性、海外データの外挿の適切性（背景差、遺伝多型の問題も含め）、逆流性食道炎のうち維持投与の適応となる範囲、本薬が長期投与されることから安全性について適切かつ十分な方策がとられているかについて調査会で審議いただき、また、必要な市販後調査についてもご検討いただき、これらが妥当であると判断されれば承認することは差し支えないと考える。

審査報告（２）

平成 12 年 2 月 14 日作成

〔販売名〕 タケプロンカプセル 15
〔一般名〕 ランソプラゾール
〔申請年月日〕 平成 11 年 1 月 26 日
〔申請者〕 武田薬品工業株式会社

審査内容

本品目は、旧新医薬品第一調査会において審議されている。

調査会審議：平成 11 年 10 月 12 日

第 1 回調査会審議において以下の 5 点の指示事項とセンターに対する指摘事項 1 点が出された。

- 指示事項 1) 本薬 15mg 群と 30mg 群との間に有意差がなかった原因として、分析例数が少ないことが考えられるが、このことを含めて有意差がなかったことについてコメントすること。また、移行期（Ⅱ期試験）に入る時点で内視鏡判定が S_1 、 S_2 により再発率に両群差がなかったかコメントすること。更に、投与量を 30mg とした場合の臨床上的有用性について、コメントすること。
- 指示事項 2) 背景因子の不均衡が再発に影響を与えているか否かについては、症例数が少ないために明確ではないので、背景因子と再発の関係を明確にする方策（内容、実施時期）についてコメントすること。更に、この場合、30mg 投与量も含めて検討する必要があるかどうかについてもコメントすること。
- 指示事項 3) 不必要な治療が継続されることのないように、寛解状態での減量・休薬並びに本剤 15mg で維持されていた患者が再発した場合、その後の治療方法について説明するとともに、使用上の注意への反映が必要か否かコメントすること。
- 指示事項 4) 本剤については、長期間にわたる投与が行われる可能性があるので、長期投与例における有害事象の発生や血清ガストリン値の変動、特に、日本人に多い胃腫瘍の発生と胃粘膜萎縮の変化等の安全性の確認を行うため、適切な市販後調査の実施を検討すること。
- 指示事項 5) 逆流性食道炎の診断は必ず内視鏡診断に基づくこと及び定期的な肝機能検査の必要性について検討し、必要があればその旨を「使用上の注意」に記載すること。
- 審査センターに対する指摘事項 1) 使用上の注意に「長期投与の安全性は確立されていない」旨の記載を行うこと。

指示事項 1) について

申請者は、15mg と 30mg の間に有意差がなかったことについて、本治験の計画段階ではこれらの 2 用量間の想定再発率差が 5~10%と見込まれ、この差を検出するためには 1 群あたり 376~1605 例が必要であるが、 H_2 受容体拮抗剤抵抗性の再発性逆流性食道炎でこれだけの症例数を確保することは不可能であったこと、2 用量間の群間差はファモチジンとの想定差より遙かに小さかったことから計画被験者数の算定対象とはしていなかったためであると述べた。また、維持期開始時の内視鏡所見のステージ分類 (S_1 , S_2) により層別して再発率を算出したところ、 S_1 , S_2 とともに 15mg 群より 30mg 群の方が再発率が低かったと回答した。更に申請者が行った事後的な解析では、内視鏡所見で、白苔の最大径が 10mm 以上の例では 15mg 群での再発率が 38.5%(5/13) であるのに対し 30mg 群での再発率は 9.1%(1/11)にとどまり、ロサンゼルス分類改の C 又は D に相当するもの、食道疾患研究会分類 1996 (JSED 分類) の 3 又は 4 に相当するものでは、同様に 30mg 群の方が再発率が低い傾向であった。これらのことから、当初、申請者は 15mg の用量のみ申請したが、内視鏡所見で重症例については 30mg の有用性が示唆されるため、用法・用量に、「効果不十分な場合は、1 日 1 回 30mg を経口投与することができる」こと、用法・用量に関連する使用上の注意に、「逆流性食道炎の維持療法において、1 日 1 回 30mg の投与は、1 日 1 回 15mg 投与中に再発した例など 15mg では効果が不十分な場合に限る」ことを記載すると述べた。更に、指示事項 3) と関連して不必要な治療が継続されることがないように、用法・用量に関連する注意に、「1 日 1 回 30mg 又は 15mg の投与により寛解状態が長期に継続する症例で、減量又は投与中止により再発するおそれがないと判断される場合は 1 日 1 回 15mg に減量又は中止すること」を盛り込むと述べたため、審査センターはこれらを了承した。

指示事項 2) について

申請者は、少ない症例数ながら、群間で不均衡が示唆された背景因子は、性別では「女」が、年齢では「~64 歳」に比べ「65 歳~」の方が、「JSED 分類」では「2」に比べて「3 又は 4」の方が再発率が高いことが示唆されたと述べた。また背景因子と再発を明確にする方策について、市販後に調査することを回答し、審査センターはこれらの回答を了承した。

指示事項 3) について

申請者は、本剤 30mg が承認された場合、臨床の現場で当該患者の重症度、再発歴、合併症など様々な状態に対応が異なること、また逆流性食道炎は酸分泌の抑制が充分でない場合は、1 年間の再発率が 80%に達するといわれていることから、減量については基本的に一律に規定することは困難であると回答した。また、15mg 服用患者が再発した場合、30mg を服用し治癒を図ることが必要であり、また再発した際の状態を観察し、服薬コンプ

ライアンスの低下や暴飲・暴食がなかったかなど、ライフスタイルの是正の余地を臨床の現場で検討することが重要であることを申請者は述べ、審査センターはこれらの回答を了承した。

指示事項 4) について

申請者は長期投与例における有害事象の発生等について適切な市販後調査を行うことを回答し、審査センターはこれを了承した。

指示事項 5) について

申請者は、逆流性食道炎の診断は、初期治療においては実際に多くの医療機関で内視鏡診断に基づいて行われているが、患者の状態、再発歴の有無、合併症の有無等様々な条件で対応が異なる場合があり、一律に内視鏡実施を義務づけることは困難と考えられること、また、肝機能検査については既に承認された国において本剤による肝機能への影響が特に強いという問題は発生しておらず、また、これらの国においても定期的な肝機能の検査は必要とされていないことから、一律に検査を義務付ける必要はないと考えられると回答し、審査センターはこれらの回答を了承した。

審査センターに対する指摘事項 1) について

申請者は本邦、米国及び英国の試験において長期投与における安全性を評価するために必要な症例数と投与期間に関するガイドラインを満たすものであったことから、本剤の長期投与の安全性が確保されていると判断し、「長期投与における安全性は確立されていない」旨の記載の必要はないことを回答した。

この回答に対し、審査センターは、プロトンポンプインヒビター (PPI) の長期投与で高ガストリン血症が持続し、腫瘍発生のプロモーターになる懸念があることから、国内外の市販後の副作用報告において、消化管の悪性腫瘍の発現頻度が高くなっていないか尋ねた。これに対し、申請者は、現在までに本邦において本剤服用者で報告された消化管悪性腫瘍は、胃・十二指腸 15 例、大腸 6 例、食道は 0 例で、これらは自発報告が主体であるため単純な比較はできないが、疫学的なそれぞれの部位の悪性腫瘍の発現頻度に比べ、高い値とは認められないと回答した。また米国はじめ海外においても、現在までに本剤服用にともなって消化管悪性腫瘍の発現が高くなる疫学的データは認められないことを示した。審査センターは、これらの報告から、現在のところ本剤により、消化管悪性腫瘍の発現率が高まる傾向はないと判断した。

しかしながら本剤の代謝酵素である CYP2C19 の poor metabolizer (PM) が欧米では 3% にすぎないのに対し、本邦では 20%にものぼることから、これら PM が長期にわたり本剤を投与された際の安全性については、確立されていないと考える。

総合判断

審査センターは、本剤に「再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法」に用いる場合の用法・用量を「1回 15mg を1日1回経口投与するが、効果不十分の場合は、1日1回 30mg を経口投与することができる」として承認することは差し支えないのではないかと判断する。

なお内視鏡所見で重症例に対しては、1回 30mg 投与が 15mg 投与に比して優れた治療効果を有する傾向はあるものの、有意差は認められていないので、市販後に 15mg 群に比した 30mg 群の臨床上的有用性について調査する必要があると考える。

また本剤の PM が欧米に比し本邦に多いので、長期投与の安全性は確立されていないと考える。さらに、Phenytoin、Warfarin、Theophylline などと併用される場合に、これらの薬物の血中濃度を上昇あるいは低下させることが知られており、安全な治療域が狭い薬剤との併用時における安全性には重大な注意を要すると考える（Am J Health Syst Pharm 1999 1;56 (23 Suppl 4) :S11-7）。

審査報告（3）

平成12年7月21日作成

1. 審査内容

審査センターは審査報告（1）及び（2）をもとに専門に関わる委員へ意見を求めた。主たる審議事項は審査報告（2）に記載されている調査会から出された指示事項5点、指摘事項1点であった。

専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

指示事項1）2用量（15mgと30mg）の間に再発率の差を認めなかったこと。さらに30mgの臨床上の有用性について：

専門委員は審査報告（2）に記載された申請者の回答内容を了承し、用法・用量の記載、用法・用量に関連する使用上の注意に30mg投与に関する以下の記載を追加するとの変更を妥当とする審査センターの判断に同意した。

「逆流性食道炎の維持療法において、1日1回30mgの投与は、1日1回15mg投与中に再発した例など15mgでは効果が不十分な場合に限る。また、1日1回30mg又は15mgの投与により寛解状態が長期にわたり継続する症例で、減量又は投与中止により再発するおそれがないと判断される場合は1日1回15mgに減量又は中止することができる」。

指示事項2）背景因子の不均衡が再発に影響を与えているか否かについて：

申請者からの回答として、背景因子の検討及び逆流性食道炎における維持療法の安全性と有効性を確認することを目的とし、薬剤投与期間を3カ月以上6カ月未満として200例（解析対象は市販後臨床試験の100例とあわせた300例とする）を目標に調査を実施し、このなかで背景因子と再発の関係を検討するとの市販後調査の計画（案）が提出され、これらの回答を妥当とする審査センターの意見に専門委員は同意した。

指示事項3）不必要な治療が継続されないための減量・休薬、再発時の治療に関する情報を使用上の注意へ反映させることについて：

申請者から、臨床症状により適切な対応が必要であり一律に規定することは困難であるとの回答が提出された。また、使用上の注意の重要な基本的注意（3）に「本来維持療法の必要のない患者に投与することのないよう留意すること」と記載するとの回答を妥当とする審査センターの意見に専門委員は同意した。

指示事項4) 長期投与の安全性を確認するための市販後調査の実施を検討すること：

申請者は、市販後調査として本剤の維持療法（6カ月以上の長期投与）における有効性（再発の有無）、安全性について検討する目的で、投与期間が6カ月以上12カ月未満の症例を200例、12カ月以上の症例を50例調査すると回答した。このなかで主要評価項目を内視鏡検査（胃腫瘍発現の有無と胃粘膜萎縮の変化）とし、その他の有効性の評価項目として内視鏡所見（逆流性食道炎再発の有無）、自他覚症状を、安全性の評価項目として有害事象、臨床検査値、血清ガストリン値推移などとするとのことであり、審査センターはこの試験で長期投与の安全性に関する臨床データを得ることができると判断した。しかし、専門委員より薬物代謝酵素CYP2C19のpoor metabolizer (PM) / extensive metabolizer (EM) に関する検討も含めるべきであるとの意見があったことから、申請者は試験内容について再検討し、市販後臨床試験として維持療法開始時にPM/EM遺伝子型を測定し、6カ月以上の長期投与における有効性及び安全性について100例で検討すると回答した。審査センターはこの回答を妥当と判断した。

指示事項5) 逆流性食道炎の診断は内視鏡診断に必ず基づくこと、及び定期的な肝機能検査の必要性を検討し、必要があれば使用上の注意に記載すること：

申請者は一律に内視鏡検査実施を義務付けることは困難であると回答した。しかし、専門委員からは、本剤による逆流性食道炎維持療法に移行する際の内視鏡検査については、他疾患や本剤無効（治療期）の症例や、悪性腫瘍を除外するため必要と考えられることから、内視鏡検査を義務づけるか、使用上の注意に明記するべきではないかとの意見が出された。実際にgastro-esophageal reflux disease (GERD) やnon ulcer dyspepsia (NUD) では50%程度しか本剤は有効でなく、また、高齢者のバレット食道に関係した食道癌などの報告がある。維持療法に移行する際には、内視鏡検査を実施し、LA分類等にしながらつきちんと判定を行うべきであるとの意見が専門委員から出された。また、漫然と長期使用が続けられないように定期的な内視鏡検査を行うべきであり、初回投与前と、8週後、さらに長期使用では6カ月ごと程度で定期的な内視鏡検査を実施すべきで、他の疾患の合併を除外する必要があるとの意見が専門委員より出された。これに対して申請者は、使用上の注意の重要な基本的注意に「維持療法中は定期的に内視鏡検査を実施するなど観察を十分に行うことが望ましい。」と記載すると回答したので了承した。

また、肝機能検査については、すでに維持療法の長期投与が承認されている海外においても本剤による肝機能への影響が特に強いという問題は発生していないことから一律に義務づける必要はないと考えられると申請者は回答した。専門協議では、既に副作用の項には記載されており、長期投与での安全性は市販後調査で検討することから本回答は妥当なものであるとの評価で専門委員と審査センターは一致した。

また、添付文書（案）の記載について、用法・用量、使用上の注意等の記載及び記載箇所について整備がなされた。

審査センターに対する指摘事項1）使用上の注意に「長期使用における安全性は確立されていない」旨の記載を行うこと：

申請者は「長期使用における安全性は確立していない」ことを添付文書に記載することを不必要と主張しているが、CYP2C19のPMが多い国内における長期安全性は確立していると言いきるのは明らかであり、申請者の主張は受け入れられない。このため審査センターは申請者に対して「長期投与における安全性は確立していない（国内においては長期投与の経験は十分でない）」と使用上の注意のその他の注意に記載するように指導し、申請者はこれを了承した。また、添付文書（案）の記載について、用法・用量、使用上の注意等の記載及び記載箇所について整備をした。

追加指示 類薬では視力障害、抗利尿ホルモン分泌異常症候群（SIADH）などが添付文書の副作用に記載されているが、本剤では記載が無い。もし報告があるのであれば同様に記載すること。また類薬には記載があるが本剤では記載のない副作用について発生状況を確認し、使用上の注意への記載を検討すること：

これは、類薬のオメプラゾールにおいて海外で発生した視力障害発現例をもとに副作用調査会での審議の結果、類薬においても記載するように指導したものである。本剤において、視覚障害発現例は7例の報告があるが、使用上の注意に「かすみ目」として追記して注意喚起しているため、今回は追記しないと申請者は回答した。

類薬に記載のある副作用で本剤では記載のない副作用の発生状況について調査の結果、低ナトリウム血症7例、白血球増加12例、可逆性の錯乱状態12例、心悸亢進・動悸7例、BUN上昇18例、クレアチニン上昇9例、月経異常5例などであった。いずれも現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後の集積を踏まえた上で対応するとの回答であった。維持療法では長期投与となり、これらの副作用頻度の変化などを慎重に追跡することが必要であると審査センターは判断し、市販後調査等のデータで適切に改訂すべきであると考えている。

適合性書面調査に対する審査センターの判断

いずれの資料においてもプロトコル逸脱・違反症例の指摘であり、主に臨床検査値の欠測・検査日のズレ等の指摘である。また、申請者からは今後、違反のないよう、十分に注意をはらって試験を進めるとのコメントが寄せられている。

以上のことから、審査センターは、いずれも承認審査資料として取り扱うことについて支障はないと判断した。

2. 総合評価

審査センターは、以上のような検討を行った結果、本剤を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一特別部会に報告されることが妥当であると判断した。

平成 12 年 10 月 23 日
医薬安全局審査管理課

審査報告書 (2)

販売名 タケプロンカプセル 15、同 30

一般名 ランソプラゾール

申請者名 武田薬品工業株式会社

申請年月日 平成 11 年 1 月 26 日 (15mg 製剤)、平成 12 年 6 月 8 日 (30mg 製剤)

[審査結果]

再審査期間を 4 年とした上で承認して差し支えない。

(参考)

日本国内では本剤の逆流性食道炎の維持療法における長期の安全性はまだ確立していないことから、市販後臨床試験の実施を指示している。このことを考慮した結果、再審査期間を付与することが適当と判断したものである。なお、本品目は新医薬品第一特別部会で審議された。

販 売 名	申 請 会 社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等 (注3)	再審査期間 (注1)	備 考
タケプロンカプセル15 タケプロンカプセル30	武田薬品工業(株)	1カプセル中、ランゾプラゾールを15mg又は30mg含有するカプセル剤 新用量医薬品 (再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法の追加) 効能・効果は 「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、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」で変更なし。 (消化性潰瘍用剤：232)	4 年 規制区分 指定医薬品	再審査の対象は 「再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法に対する用法・用量」である。

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の1第1号の()内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。