

衛研発第 2962 号  
平成 12 年 10 月 5 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 オメプラール錠、同10、オメプラゾン錠、同10mg

一般名 オメプラゾール

申請者名 アストラジャパン株式会社 (現 アストラゼネカ株式会社)、  
吉富製薬株式会社 (現 ウェルファイド株式会社)

申請年月日 <20mg 錠 (オメプラール錠、オメプラゾン錠) >  
アストラジャパン(株) (オメプラール錠) : 平成9年12月16日  
吉富製薬(株) (オメプラゾン錠) : 平成4年4月28日  
<10mg 錠 (オメプラール錠10、オメプラゾン錠10mg) >  
平成11年4月14日

薬効分類名 232 消化性潰瘍用剤

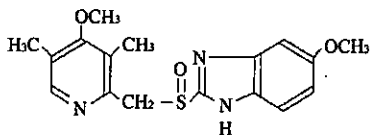
申請区分 1-(6)新用量医薬品 : 10mg 製剤、20mg 製剤  
1-(7)剤型追加に係る医薬品 : 10mg 製剤

化学構造式

分子式 :  $C_{17}H_{19}N_3O_3S$

分子量 : 345.42

構造式 :



化学名

日本名 : (±)-5-メトキシ-2-[[[4-メトキシ-3,5-ジメチル-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 : (±)-5-methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-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10月5日作成

販売名	オメプラール錠、同10、オメプラゾン錠、同10mg
一般名	オメプラゾール
申請者名	アストラジャパン株式会社（現 アストラゼネカ株式会社）、 吉富製薬株式会社（現 ウェルファイド株式会社）
申請年月日	<20mg錠（オメプラール錠、オメプラゾン錠）> アストラジャパン㈱（オメプラール錠）： 平成9年12月16日 吉富製薬㈱（オメプラゾン錠）： 平成4年4月28日 <10mg錠（オメプラール錠10、オメプラゾン錠10mg）> 平成11年4月14日
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、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群 通常、成人にはオメプラゾールとして1日1回20mgを経口投与する。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、成人にはオメプラゾールとして1日1回20mgを経口投与する。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日1回10～20mgを経口投与する。</u> <u>（下線部追加）</u>

## 審査報告 (1)

平成 12 年 2 月 14 日作成

### 1. 品目の概要

[販売名]	オメプラール錠、同 10、オメプラゾン錠、同 10mg
[一般名]	オメプラゾール
[申請者]	アストラジャパン株式会社 (現アストラゼネカ株式会社) 吉富製薬株式会社 (現ウェルファイド株式会社)
[申請年月日]	平成 4 年 4 月 28 日 (オメプラゾン錠) 平成 9 年 12 月 16 日 (オメプラール錠) 平成 11 年 4 月 14 日 (オメプラール錠 10 及びオメプラゾン錠 10mg)
[剤形・含量]	オメプラール錠及びオメプラゾン錠は、1 錠中にオメプラゾールを 20mg 含有する。 オメプラール錠 10 及びオメプラゾン錠 10mg は、1 錠中にオメプラゾールを 10mg 含有する。
[申請時の効能・効果]	オメプラール錠及びオメプラゾン錠：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 <u>オメプラール錠 10 及びオメプラゾン錠 10mg：逆流性食道炎</u> (下線部が今回追加分)
[申請時の用法・用量]	<u>オメプラール錠 10 及びオメプラゾン錠 10mg：</u> <u>通常、成人にはオメプラゾールとして 1 日 1 回 20mg を経口投与するが、投与期間は 8 週間までとする。再発性の逆流性食道炎の維持療法には、オメプラゾールとして 1 日 1 回 10~20mg を 8 週間を超えて投与することができる。</u> オメプラール錠及びオメプラゾン錠： 通常、成人にはオメプラゾールとして 1 日 1 回 20mg を経口投与するが、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。 <u>再発性の逆流性食道炎の維持療法には、オメプラゾールとして 1 日 1 回 10~20mg を 8 週間を超えて投与することができる。</u> (下線部が今回追加分)

### 2. 提出された資料の概略及び審査の概略

[本品目については審査センターにおける審査の他、多くの部分については新医薬品第一調査会 (平成 5 年 4 月 26 日及び平成 11 年 10 月 12 日開催) で審議されている。]

#### イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

オメプラール錠及びオメプラゾン錠 (20mg 含有製剤) は平成 3 年 1 月 18 日に「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・効果、「通常、成人にはオメプラゾールとして 1 日 1 回 20mg を経口投与する。なお、通常、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。」を用法・用量として承認されている。承認時には本剤の長期投与時の安全性が必ずしも十分に確認されているとは言えなかつたので PPI 製剤には投与期間の制限が設けられた。このため、制限のない H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤 (H<sub>2</sub>RA) が逆流性食道炎の維持療法には処方されているが、再発頻度が高く、海外で実施された長期投与試験結果から本剤の逆流性食道炎に対する維持療法としての承認が臨床の現場から強く要望されることになった。

平成 4 年 4 月に逆流性食道炎に対する 8 週間の投与期間の制限削除を目的として、海外臨床試験成績に基づいて 20mg 製剤の承認事項一部変更承認申請を行っているが、平成 5 年 4 月の新医薬品第一調査会審議にて、日本人患者での臨床試験の実施が指示された。H<sub>2</sub>RA 抵抗性のびらん潰瘍型逆流性食道炎を対象とした追加臨床試験の結果、既承認用量の 20mg のみならず、10mg においても逆流性食道炎の維持療法としての有用性が確認された。以上の結果をもとに、既承認製剤 (20mg 錠) の用法・用量の一部変更承認申請に加え、平成 11 年 4 月に逆流性食道炎を効能・効果として 10mg 錠の製造承認申請が行われた。

海外において逆流性食道炎に対する維持療法は、1991 年 10 月のイギリスでの承認を初め、アメリカ (1995 年 6 月)、スウェーデン、フランス、ドイツ等計 43 カ国で承認されている。

#### ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

オメプラール錠 10 及びオメプラゾン錠 10mg については、含量、性状、確認試験、重量偏差試験、溶出試験、定量法について規格設定が行われている。なお、オメプラール錠及びオメプラゾン錠 (20mg 製剤) については今回新たな資料は提出されていない。

医薬品医療機器審査センター (以下審査センター) は本剤の定量法における室内再現精度に関し、検討した変動要因について回答を求めた。これに対する回答から、申請者が実施した試験では変動要因がランダム化されておらず、室内再現精度の評価が極めて不十分であると判断されたので、再度室内再現精度を評価するよう指示した。

次に、審査センターは、残留溶媒は参考試験とせず、規格試験に組み込むよう求めた。これに対し申請者は、製造工程における工程検査において不良ロットの排除が可能であり、かつ、安全性面で問題がないことから、を純度試験 (残留溶媒) として規格及び試験方法に設定する必要はないとの回答が提出された。この回

答を審査センターは妥当と判断し、これを了承した。

さらに、審査センターは、主剤含有率が 10%程度であるにもかかわらず、含量均一性試験を実施しなくとも重量偏差試験によって主薬の均一性が確保できるとする理由を求めた。これに対し、本品 1 錠中の含量と重量の相関データを根拠に重量偏差試験設定の妥当性を主張した。しかし、申請者は、極めて狭い含量あるいは重量の範囲で両者の相関性を議論しており、審査センター及び規格担当委員は重量偏差試験を設定した妥当性は確認できないと判断し、含量均一性試験の設定を指示した。現在申請者の見解を求めている。

#### ハ. 安定性に関する資料

オメプラール錠 10 及びオメプラゾン錠 10mg については、  
を試験項目として、加速試験が実施された。その結果、既承認のオメプラール錠及びオメプラゾン錠 (20mg 製剤) で確認されている少量の  の生成が認められたが、安全性の確認が必要な閾値以下であり、安全性には問題ないと考えられた。また、その他の試験項目については、品質上問題となる変化は認められなかった。なお、オメプラール錠及びオメプラゾン錠 (20mg 製剤) については今回新たな資料は提出されていない。

審査センターは、オメプラール錠 10 及びオメプラゾン錠 10mg に対して、まず、薄層クロマトグラフ法において展開溶媒としてクロロホルムが使用されているため、クロロホルムを使用しない展開溶媒の検討を求めた。これに対し申請者はクロロホルムを含まない他種類の展開溶媒について検討したが、他の溶媒での代用は困難であるとの回答をした。そこで、審査センターは他の溶媒での代用がきかない場合の実験者に対する安全性配慮の対策について説明を求めた。これに対し申請者は取扱い時の対策として、展開溶媒調製作業時及び展開操作実施時、実験者は保護具 (保護眼鏡、保護手袋) を着用し、洗浄塔付きの局所排気装置設備 (ドラフト) 内で行うとの回答をし、さらに、取扱い時の対策を資料  に記載するとの回答が提出され、審査センターはこれを了承した。

現在、有効期間に関し、審査センターは、オメプラール錠 10 及びオメプラゾン錠 10mg の加速試験から有効期間を 3 年とした妥当性について見解を求めている。

#### ヘ. 吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料

本申請は新用法・用量追加に係わる一変申請であるため、平成 4 年 4 月の本申請に際しては、当初は薬物動態に関する資料は提出されていなかった。なお、本剤の動物及びヒトにおける薬物動態はオメプラール錠及びオメプラゾン錠の承認申請時に提出されている。その後、第 1 回新医薬品第一調査会において新医薬品課 (当時) へ「本薬の吸収・代謝における個体差について、現在までに得られた知見をまとめて報告すること。」との口頭指示がなされ、申請者はこれを受けて、資料  に新たにヘ項を設けて、最近の知

見を基に、ヒトにおける個体差について主に薬物代謝酵素の観点から考察した。下記に要約する。なお、追加された臨床試験において本薬 10mg 錠が使用されたため、20mg 錠との生物学的同等性試験が実施され、本項に追加記載された。

オメプラゾールは 1) desmethylomeprazole への脱メチル化、2) hydroxyomeprazole への水酸化、3) omeprazole sulfone への酸化の 3 経路で代謝される。このうち 1) の経路は CYP2D6 及び 2C19 が、2) は CYP2C19 が、3) は CYP3A が関与する。このうち CYP2C19 には遺伝的多型が存在し、モンゴロイドでは poor metabolizer (PM) が 13 - 20% 存在するが、欧米人では PM の比率は 3 - 4% 程度である。オメプラゾールを日本人健康成人に投与した試験では、血漿中濃度—時間曲線下面積 (AUC) に関しては PM は extensive metabolizer (EM) の 4 - 6 倍、消失半減期に関しては PM は EM の 2.6 - 3.5 倍に達することが明らかにされている。

PM 患者における本剤の安全性を申請者は下記 3 点を論拠に主張した。

- ① PM に本薬を投与した試験においても蓄積性は殆どないと推定されることから、反復投与による血中濃度上昇の危険性はないと考えられる。
- ② 日本人健康成人における臨床試験から EM と PM で安全性に差が認められていない。
- ③ 欧米人に本剤を高用量投与した試験においても、PM が 3 - 4% は存在するにもかかわらず、重篤な有害事象は認められていない。

これに対し、第 2 回調査会では日本人では欧米人に比して PM の比率が高いことから、PM への投与の安全性を示すこととの指示がなされた。申請者は高用量の本剤を投与した海外の 6 臨床試験結果データより、PM の安全性を外挿し考察した。すなわち本薬 20 - 80mg を十二指腸潰瘍患者に 2 - 4 週間投与した時の有害事象と投与量に関連性は認められなかったこと、また本薬 60 - 120mg を Zollinger-Ellison 症候群患者に 17 ヶ月投与した時に重篤な有害事象が認められなかったこと等、PM に 20mg を投与しても有害事象発生が上昇する可能性は低いと考えられると回答した。

審査センターでは上記回答をおおむね妥当と判断した。しかし、欧米人では PM 患者の比率が低いため、欧米人の臨床試験成績では PM 患者における有害事象が、多数の EM 患者の有害事象に埋没し、明らかにされない危険性があると考えられる。したがって、市販後調査において本剤を使用している患者について CYP2C19 の遺伝的多型に関して調査するよう求めた。その結果、申請者は血清ガストリン値の変動に関する市販後調査に際して CYP2C19 の遺伝的多型を調査対象項目に含めると回答した。審査センターは本回答を妥当と判断した。

#### ト. 臨床試験成績に関する資料

平成 4 年申請時には、海外臨床試験結果のみで申請が行われた。これに対し、新医薬品第一調査会 (第一回調査会審議: 平成 5 年 4 月 26 日開催) は、申請に用いた海外臨床試験における逆流性食道炎患者の重症例の発生頻度、病態等が日本人のそれと異なるこ

とから、当該試験成績を評価資料とすることは不相当であると判断し、以下の指示事項 1)、口頭指示事項 1) を出した。

指示事項 1) 今回提出された逆流性食道炎に対する海外での長期投与試験成績は、国内での当該疾患の重症度、重症例の発生頻度等との違いから、当該疾患の投与期間の制限削除に対しての資料として評価し難い。国内において H<sub>2</sub>RA 抵抗性症例、内視鏡検査で高度のびらんないし潰瘍を認める中等症例に対する本剤投与による治癒率、及びその後長期にわたる再発率の調査等の試験成績を示し、逆流性食道炎に対する本剤長期投与の有用性を示すこと。

口頭指示事項 1) 本薬の吸収・代謝における個体差について、現在までに得られた知見をまとめて報告すること。

この指示事項 1) に対し、H<sub>2</sub>RA 抵抗性の逆流性食道炎患者を対象に、オメプラゾール (OPZ) 1 日 1 回 20mg の 8 週間投与により治癒した患者における OPZ 1 日 1 回 10mg、20mg 又はファモチジン (FAM) 1 日 2 回 20mg のそれぞれの 24 週間投与による非再発率を二重盲検群間比較法により国内試験を実施し検討している。したがって、今回の申請用法・用量である逆流性食道炎の維持療法に関する OPZ の臨床試験は、国内試験 1 試験、海外試験 2 試験、海外参考試験 4 試験が提出されている。各試験の内容概要は以下の通りである。

調査会指示により実施された国内臨床試験は、H<sub>2</sub>RA 抵抗性のびらん潰瘍型逆流性食道炎を対象に OPZ 20mg の治療効果を検討し (I 期)、引き続き I 期での潰瘍治癒患者を対象に OPZ 10mg、20mg 及び FAM の維持療法の効果について非再発率を指標として二重盲検群間比較法にて検討している (II 期)。対象患者は、びらん潰瘍型逆流性食道炎のうち、経口 H<sub>2</sub>RA の 2 カ月間以上の治療に抵抗性で治癒に至らなかった症例もしくは経口 H<sub>2</sub>RA による治療中に再発した症例であり、I 期では OPZ 20mg を 8 週間経口投与し、II 期では OPZ 10mg、20mg 及び FAM 40mg を 24 週間経口投与されている。

I 期の 8 週後の治癒率 (ステージ分類 S1 又は S2) は 77.2% (71/92) であった。

II 期の 24 週後の内視鏡所見による非再発率 (Kaplan-Meier 法により算出) は OPZ 10mg 群: 59.8%、20mg 群: 87.3% 及び FAM 群: 23.0% であり、OPZ 10mg 群及び 20mg 群はともに FAM 群に比べ有意に再発を抑制した (それぞれ  $p=0.0035$ 、 $p=0.0000$ 、Log rank 検定)。II 期移行時の内視鏡所見が S2 症例 38 例での再発例数は、OPZ 10mg 群: 2/11、OPZ 20mg 群: 0/15、FAM 群: 11/12 で、S1 症例 36 例での再発例数は、OPZ 10mg 群: 8/17、OPZ 20mg 群: 3/11、FAM 群: 3/8 であった。完全な治癒状態に近い S2 で II 期に移行した場合には、OPZ 10mg でも再発抑制可能であるが、S1 で II 期に移行した場合には OPZ 20mg 投与が必要であると考えられた。自・他覚症状による判定においても OPZ 10mg 群及び 20mg 群はともに FAM 群に比べ有意に再発を抑制した ( $p=0.0006$ 、



p=0.0000、Log rank 検定)。

I 期における副作用発現率は 4.6% (6/131) で、下痢、便秘、頭痛などであった。治験薬との因果関係が否定されなかった臨床検査値異常変動の発現率は 22.6% (28/124) で、重篤な副作用は血小板数減少であった。II 期での副作用発現率は、OPZ 10mg 群 6.3% (2/32)、OPZ 20mg 群 3.4% (1/29) で、FAM 群では副作用が認められなかった。副作用発現率において、OPZ 10mg 群と FAM 群並びに OPZ 20mg 群と FAM 群の間に有意な差が認められなかった (それぞれ  $p=0.4923$ 、 $p=0.4915$ 、Fisher 直接確率計算法)。治験薬との因果関係が否定されなかった臨床検査値異常変動の発現率は、OPZ 10mg 群 28.1% (9/32)、OPZ 20mg 群 21.4% (6/28)、FAM 群 11.1% (3/27) で、OPZ 10mg 群と FAM 群、OPZ 20mg 群と FAM 群との間に有意な差は認められなかった (それぞれ  $p=0.1930$ 、 $p=0.4688$ 、Fisher 直接確率計算法)。OPZ の長期投与により副作用発現率の増加や重篤な副作用の発現は認められなかった。

血清ガストリン値は I 期では投与 8 週後、16 週後に投与前より有意に上昇した。II 期では、OPZ 20mg 群で 12 週後、24 週後に II 期移行時より有意に上昇した。一方、OPZ 10mg 群では有意な変動は認められず、FAM 群では 12 週後に有意に低下した。

治験期間中の胃内視鏡所見と胃生検標本の有無を確認し、胃粘膜萎縮について追加検討を行った。胃粘膜萎縮の広がりに関して、治療期では投与開始時と投与 8 週後の胃粘膜所見が確認された 72 例を対象に比較検討を行ったが、投与前後では有意な差は認められなかった ( $p=0.125$ )。再発調査期では、再発調査期移行時と投与終了又は中止時の間で胃粘膜萎縮が確認された OPZ 10mg 群 20 例、OPZ 20mg 群 22 例、FAM 群 17 例を対象に比較検討され、いずれの群においても投与前後に有意な差は認められなかった。また、各群間での胃粘膜萎縮の変化に対する比較においても有意な差は認められなかった。一方、病理組織による胃炎の程度に関し、少数例での検討ではあるが投与前後で胃炎について特に問題となるような所見は認められず、検討された症例で胃粘膜萎縮及び腸上皮化生の進展は認められなかった。

海外における臨床試験では、逆流性食道炎を対象に OPZ、ラニチジン (RAN) 又はプラセボを 6 ヶ月から 12 ヶ月間長期投与した 5 試験のメタアナリシスが行われた。投与量は OPZ : 1 回 20mg 又は 10mg、RAN : 1 回 150mg 1 日 2 回、OPZ 週末投与 (1 週間のうち週末の 3 日間のみ投与) : 1 日 1 回 20mg である。6 ヶ月間の非再発率は OPZ 20mg 群 82.4%、OPZ 10mg 群 71.9%、RAN 群 52.3%、プラセボ群 10.6% であり、OPZ 20mg 群は OPZ 10mg 群より有意に高く ( $p=0.04$ )、また他のすべての治療群と比較しても有意差を認めた ( $p<0.0001$ )。また、OPZ 10mg 群の非再発率は、RAN 群、OPZ 20mg 週末投与群、プラセボ群より有意に高かった ( $p<0.0001$ )。12 ヶ月間調査を行った試験での非再発率は OPZ 20mg 群 80.2%、RAN 群 39.4% であり、OPZ 群は RAN 群より有意に高かった ( $p<0.0001$ )。OPZ 10mg 群の維持療法開始時の内視鏡所見がグレード 0 であった症例での非再発率は 75%、グレード 1 であった症例では 65% であった。

海外での H<sub>2</sub>RA 抵抗性の逆流性食道炎及びびらん潰瘍型逆流性食道炎を対象にした臨床試験では、OPZ 1 日 1 回 20mg 又は RAN 150mg 1 日 2 回を治癒後 12 ヶ月間投与した非再発率が検討され、OPZ 群 67%、RAN 群 10%で、OPZ 群の非再発率が有意に高かった (p<0.0001)。

海外試験における安全性は、びらん潰瘍型逆流性食道炎を対象にした試験では、薬剤投与期間で補正した有害事象の発現件数の頻度は OPZ 10mg 群で 1.5 件/人・年、20mg 群で 1.8 件/人・年、RAN 群で 2.2 件/人・年、プラセボ群で 1.6 件/人・年でいずれの群でも同程度であった。一方、H<sub>2</sub>RA 抵抗性の食道炎を対象にした試験では、6 ヶ月毎の有害事象の発現率は OPZ 20mg 群 28~42%、RAN 群 36%で両群ではほぼ同程度、有害事象の内容も消化器症状が主であった。

海外での維持療法における安全性について、OPZ の維持療法期における有害事象の発現率は、投与量に拘わらず投与開始 3 ヶ月以降はそれまでに比し若干高い傾向にあるが、その後 1 年目まではほとんど変わらなかった。また、治療期間の延長 (4 年間) によっても増加することはなかった。さらに、65 歳以上の高齢者群での有害事象の発現率は非高齢者に比べ高かった。

国内の市販後使用成績調査において、通常期間の 8 週を超えて投与された 1,918 例のうち 18 例に副作用が発現したが、汎血球減少の 1 例以外には重篤なものはなく、使用期間が長期になるに伴い副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。

最新の PSUR では、皮膚障害、血液障害のほか、血管浮腫、低ナトリウム血症、(急性)腎不全などが主な有害事象であった。現時点では、バレット食道から食道癌への移行、再生不良性貧血、膵炎などと本剤との関連について評価は確立しておらず、添付文書で注意喚起を行っている。

OPZ によるガストリン値上昇に伴う長期的影響、胃カルチノイド発生の可能性、萎縮性胃炎の進展の可能性、胃ポリープ発現の可能性について動物試験及び臨床試験の結果から考察されている。OPZ 長期投与毒性試験ではいずれの動物でもガストリン値の上昇が認められたが、胃重量増加、胃粘膜肥厚、胃 Enterochromaffine-like (ECL) 細胞過形成など、ガストリンの生理的な標的組織である胃底腺領域に関するものであった。またラットでのみ胃 ECL 細胞由来の胃カルチノイドが認められたが、他の組織、臓器では腫瘍性病変の発症は本剤投与により増加しなかった。ラットの胃カルチノイドは種特異的変化と考えられている。海外臨床試験における OPZ 長期投与では、ヒトで血清ガストリン値の上昇とそれに伴う ECL 細胞の過形成の増加をきたすが、ヒトでは異形成への進展や胃カルチノイドの発生の危険性はないと考えられる。現時点までにおいて報告された有害事象の解析では、本剤投与と関連した非腫瘍性病変の発症について明確な証拠は得られず、胃癌及びその他の腫瘍性病変の発生率が増加することもないと考えられる。さらに、胃粘膜萎縮の進展、胃癌発生のリスク増大の可能性については、*H. pylori* 感染の逆流性食道炎は本剤の長期投与により胃体部の胃粘膜萎縮及び腸上皮化生のいずれも

進展せず、胃癌発生のリスクを増大させる可能性はないと考えられる。また、OPZ 投与患者に胃ポリープを認めた症例が 11 例報告されているが、本剤投与との関連性は高いとは考えられない。

国内外の逆流性食道炎の維持療法として OPZ を 6～12 ヶ月間投与した臨床試験の結果、OPZ 10mg 及び 20mg は H<sub>2</sub>RA を上回る有効性を示し、安全性は消化器症状を主とする有害事象であり、H<sub>2</sub>RA と同様であった。従って、OPZ 1 日 1 回 10～20mg は H<sub>2</sub>RA 抵抗性の患者や再発を繰り返す逆流性食道炎の維持療法に有用であるとしている。

第二回調査会審議（平成 11 年 10 月 12 日開催）においては、新たに提出された国内試験の結果を中心に審議が行われ、以下の指示事項、審査センターへの指摘事項が出された。

- 指示事項 1) 本薬 10mg、20mg 投与量群での非再発率の有意差について解析を行い、有効率に差がなかったかどうか明らかにすること。また、臨床現場において 10mg と 20mg の投与量をどのように選択するのかコメントすること。
- 指示事項 2) 日本人には代謝酵素 cyt. P-450 の遺伝的多型により poor metabolizer (PM) の比率が欧米人と比べて高いと思われること、本疾患には長期投与の可能性が高いと考えられることから PM への投与の安全性を明らかにすること及び長期投与後の血清ガストリン値変動の調査について、適切な市販後調査の実施を検討すること。
- 指示事項 3) I 期（8 週）で治癒が確認できなかった症例で、その後治癒を確認して II 期試験に入った症例についての背景とその後の経過、再発等の詳細を示すこと。
- 指示事項 4) 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。
- 指示事項 5) 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 10mg 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。
- 審査センターへの指摘事項 1) 使用上の注意に「長期投与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。

指示事項 1) について

申請者は国内試験での OPZ 10mg、20mg 及び FAM の 3 群比較試験において、内視鏡所見による再発調査期終了時(24 週後)の非再発時間曲線の解析では、OPZ 10mg vs OPZ 20mg : p=0.0181、OPZ 20mg vs FAM : p=0.0000、OPZ 10mg vs FAM : p=0.0035 (Log rank 検定) であり、OPZ 20mg 群は 10mg 群と比較して有意な寛解状態の維持が認められている。また、OPZ 10mg 群も FAM 群と比較して有意な再発抑制効果が認められている。

再発調査期移行時のステージ分類 (S1、S2) で層別解析した結果では、S1 で移行した症例で 10mg の非再発率は比較的低いのが、各ステージとも 10mg 群と 20mg 群の間の非再発率に有意差は認められなかった。

申請者は、臨床現場での 10mg と 20mg との使い分けについて、海外比較試験のメタアナリシスの結果から、再発の危険因子とされた治療開始時の食道炎の程度、逆流症状の程度、年齢、喫煙などにより、医師の専門的立場からの判断に委ねるを得ないとの回答である。具体的には、維持療法開始時のステージ分類が S2 又は高齢者(代謝能が低下している可能性がある)では 10mg を使用し、治療開始時に重症であった場合には 20mg を選択するなどの使い分けが考えられるとしている。

以上の回答を審査センターは妥当と判断し了承している。

#### 指示事項 2) について

申請者は PM への投与の安全性については、現時点において実際の臨床現場で EM と PM を簡便に判別する方法がないため、PM における安全性について検討した臨床試験報告はなく、薬物動態試験から PM での血中薬物濃度は EM に高用量の OPZ を投与した場合に近似すると考えられるので高用量を使用した海外臨床試験成績を外挿して考察した結果、安全性上の問題は少ないと考えられるとしている。なお、市販後調査にて血清ガストリン値の変動及び CYP2C19 の遺伝子多型との関連性についても検討すると回答した。

OPZ 20mg を日本人健常成人男子の EM 及び PM に 1 週間経口投与した場合の血中動態パラメータ Cmax は EM に対して PM で約 2 倍高く、AUC は 4 倍となることが判っている。この際 PM においても有害事象は発現していない。このパラメータは日本人健常成人男子に OPZ 40mg の高用量を投与した際に近似している。このことから、PM における安全性は高用量投与時の有害事象から外挿可能と考え、海外での 5 本の報告(OPZ 360mg 又は 80mg を 29 ヶ月など) から有害事象の発現頻度と投与量との間に関連性はなく、程度についても下痢、腹痛、頭痛、悪心などで重篤なものはないとしている。さらに OPZ 80mg を 2 年間の長期経口投与した 32 例において、国内試験と比較して有害事象発現率は投与量の増加に伴い大きく増加することはないことが示唆されている。これらのことから、EM と PM における OPZ 血漿中濃度の差から考え、OPZ 20mg を PM に投与した時の薬物濃度の程度では、長期投与時においても PM で有害事象の発現

率が高くなる可能性は少ないと考えられるとしている。

OPZ 長期投与時の腫瘍性病変発生については、ヒトでは萎縮性胃炎及び小結節性 ECL 細胞過形成が認められているが、胃癌、及び胃カルチノイド発生の可能性は低いと考えられている。その他の腫瘍については、546 例の OPZ 長期投与オープン試験において、肺癌（7 例）、前立腺癌（6 例）、膵臓癌（2 例）、基底細胞癌（2 例）、子宮内膜癌（2 例）などが報告されているが、これらの発生率は一般的集団の各腫瘍性病変の発生リスクと比べ高いものではない。

審査センターは、市販後調査にて PM への投与の安全性について検討することを条件に回答を了承している。

### 指示事項 3) について

申請者は I 期延長 30 例のうち 4 例が担当医の判断で延長による治癒を理由に II 期に組み込まれた。及び は II 期で OPZ 20mg に割り付けられ、 は再発なしであったが、 は 29 日後に再発、64 日間投与で中止されている。及び は II 期でともに FAM 群に割り付けられ、28 日後に内視鏡検査で再発が確認されている。4 例とも副作用は認められていない。

審査センターは、この回答を了承した。

### 指示事項 4) について

申請者は逆流性食道炎の診断に関する記載については、現在は内視鏡検査を中心に行われているが、類薬の記載も参考にして、診断法の選択は医師の判断に委ねられるべきであるとの回答を審査センターは了承した。また、定期的な肝機能検査については、本剤の長期投与により肝臓・胆管系障害などの有害事象発現率が上昇する所見は認められていないが、「使用上の注意」の「2. 重要な基本的注意」に定期的な肝機能検査等を行い十分な観察を行うようにするという回答が提出され、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、「使用上の注意」の「2. 重要な基本的注意」に以下の記載を追加した。

- 1) 再発の既往歴、症状の程度等を考慮して維持療法の用量を選択すること。
- 2) 寛解状態が良好に保たれていると判断された場合は休薬又は減量を考慮すること。
- 3) 1 日 10mg の維持療法で再発が認められた場合は 1 日 20mg で再治療を行うこと。

治癒後の維持療法においても再発の既往歴、症状の程度等を考慮して維持療法の用量を選択すること。ただし、1 日 20mg の維持療法で再発が認められた場合、

あるいは予期せぬ体重減少、吐血、嚥下障害等の症状が認められた場合は、改めて内視鏡検査等を行い、その結果に基づいて他の適切な治療法に切り替えることも考慮すること。

審査センターは、以上の追加記載の内容を了承した。

#### 審査センターに対する指摘事項 1) について

申請者は、本剤はすでに海外において4年間の長期投与試験を含め1年を超える使用経験があり、長期投与時の安全性は検討されているが、現時点では国内において6ヶ月を超える使用経験がないことから、「使用上の注意」の「9. その他の注意」に以下の記載を追記するという回答を審査センターは了承した。

- 3) 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）。

### 3. 医薬品機構による資料適合性調査報告及び審査センターの判断

#### (1) 適合性書面調査に対する審査センターの判断

オメプラール錠、オメプラゾン錠（平成4年申請）については、適合性書面調査は実施されていない。

オメプラール錠10、オメプラゾン錠10mg（平成11年申請）の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

オメプラール錠、オメプラゾン錠（平成4年一変申請）については、GCP 査察は実施されていない。

オメプラール錠10、オメプラゾン錠10mg（平成11年申請）については、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 不適合とはせず、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判断

審査センターは、本剤 10mg の効能・効果として「逆流性食道炎」の承認、本剤 20mg 及び 10mg の用法・用量として「再発性の逆流性食道炎の維持療法には、オメプラゾールとして 1 日 1 回 10～20mg を 8 週を超えて投与することができる」を追加承認及び新規承認することは差し支えないのではないかと判断している。

なお、「市販後調査において、PM への投与の安全性、CYP2C19 との関連、血清ガス  
トリン値の変動などについて検討すること」を指導事項とすべきであると考えている。

## 審査報告（2）

平成12年7月25日作成

### 1. 審査内容

審査センターは審査報告（1）をもとに専門に関わる委員へ意見を求めた。また、規格及び安定性についてさらに審査を進めた。臨床については、第二回調査会審議で出された指示事項5件、審査センターへの指摘事項1件について専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

#### ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法

20mg 製剤の既承認の定量法においては、

ことから、申請

者より定量法を変更するとされた。審査センターはこの定量法について検討した結果、妥当であると判断した。

審査センターは、10mg 製剤の定量法において室内再現精度の評価が極めて不十分であると判断し、再度室内再現精度を評価するよう指示をした。これに対し申請者は、変動要因をランダム化し、測定日を日間として室内再現精度の検討を行った結果、相対標準偏差は %であり、測定日、カラム、試薬、装置及び試験者が変動しても定量のバラツキは小さいものであり、定量法は精度面において妥当な分析法であることが確認されたと回答した。審査センターはこの回答を検討し、了承した。ただし、実施した試験では変動要因として他の要因に比べて試薬の数が多いなど試験計画に偏りがみられたことから、今後は適切な試験計画のもとに分析バリデーションを実施するよう指導した。

また、審査センターは、重量偏差試験ではなく含量均一性試験の設定を検討することを指示した。これに対し申請者は、混合の均一性が良好であり錠剤重量を管理することで含量均一性を推定できれば重量偏差試験を含量均一性試験の代替試験法として設定することが可能と考え、本品の打錠末の含量均一性の成績と製剤の主薬含有率の成績を踏まえ、重量偏差試験を設定する妥当性について考察した結果、実生産スケールで製品として製造するロットについて、重量偏差試験を実施することにより含量均一性を担保で



きると考えるとの回答が提出された。審査センターはこの回答を検討し、妥当であると考え了承した。

#### ハ. 安定性

審査センターは、10mg 製剤の加速試験から有効期間を 3 年としている妥当性について見解を求めたのに対し、申請者は以下のような回答をした。①既承認の 20mg 製剤は申請時に実施した加速試験（6 カ月）及び長期保存試験（36 カ月）の結果においていずれもほとんど変化を認めず安定であり、加速試験 6 カ月の成績から室温 3 年間の安定性を推測することが可能であることから、これと類似の処方及び製法である 10mg 製剤の加速試験 6 カ月の成績から室温 3 年間の安定性が担保でき、有効期間を 3 年とすることは妥当であると考えられること、②分析法バリデーションの面から考えると、過去に実施した 20mg 製剤の安定性試験成績を参考とすることは可能と考えられることから、10mg 製剤の加速試験成績と合わせて、有効期間を 3 年と推察することは妥当であると考えられること、③「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」（医薬審第 666 号、平成 11 年 4 月 8 日）において、「既承認医薬品と剤型が同一の医薬品を当該既承認医薬品の再審査終了後に申請する場合は、加速試験だけでよい」とされており、20mg 製剤は平成 9 年 1 月に再審査期間が終了していることから、10mg 製剤は加速試験結果のみで申請した。審査センターはこの回答を検討したところ、妥当であると考え、了承した。

#### ト. 臨床

指示事項 1) 10mg と 20mg 投与群で非再発率に有意差がなかったか検討すること。また、2 用量をどのように選択するか述べること：

申請者は国内試験での本剤 10mg、20mg 及び FAM の 3 群比較試験において、内視鏡所見による再発調査期終了時（24 週後）の非再発時間曲線の解析では、本剤 20mg 群は 10mg 群と比較して有意な寛解状態の維持が認められ、本剤 10mg 群でも FAM 群と比較して有意な寛解状態の維持が認められていることから、2 用量の使い分けでは、再発危険因子などから医師の専門的判断に委ねるとの回答であった。この使い分けについて添付文書に反映することが望ましいとの意見が専門委員から出された。このため、申請者は使用上の注意の 2. 重要な基本的注意（3）1）に「再発の既往歴、症状の程度等を考慮して維持療法の用量を選択すること」と追記することとし、この修正を了承するという審査センターの判断に専門委員は同意した。

指示事項 2) 本剤の長期投与と関連して CYP450 の poor metabolizer (PM) への投与の安全性を明らかにすること。また長期投与後の血清ガストリン値変動の調査について適切な市販後調査の実施を検討すること：

すでに、本剤の代謝酵素である CYP2C19 遺伝子多型が存在することが報告され、PM

の症例では薬物代謝遅延のため、本剤の高い血中濃度が持続することにより、従来の投与期間制限の承認時とは異なる有害事象の発現が予想される。この PM 症例の頻度は海外と比較して国内で高く約 20%程度と報告され、今回の維持療法の適応において PM 症例での副作用頻度を詳細に検討する必要がある。このことから申請者は市販後臨床試験として CYP2C19 遺伝子多型と血清ガストリン値変動及び PM での長期安全性について検討すると回答した。専門委員は PM の頻度の多い国内において本剤の長期投与の安全性・有効性を市販後臨床試験により検討することに同意した。この際、調査対象について副作用発現例や血中濃度上昇例に限定するかを考慮すること、さらに 10mg、20mg 投与時の血中濃度の測定を行い、CYP2C19 遺伝子多型との関連についても検討することを専門委員は提案した。これに対し、申請者は本剤の CYP450 遺伝子多型における血清ガストリン値変動等に関する市販後臨床試験（案）100 例を実施する旨の回答を提出し、これを了承するという審査センターの判断に専門委員は同意した。

腫瘍性病変発生に関しては、申請者の回答を了承するが、引き続き市販後調査にて検討する必要があると審査センターは考えている。専門委員も審査センターの考えを支持した。

指示事項 3) I 期において治癒未確認症例で、その後治癒確認され II 期試験に入った症例についてその後の経緯、再発などの詳細を示すこと：

提出された資料を検討した結果、申請者の回答を了承するという審査センターの判断に専門委員は同意した。

指示事項 4) 逆流性食道炎の診断のための内視鏡診断、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「使用上の注意」に記載すること：

診断法の選択は医師の判断に委ねられるべきであると申請者は回答した。しかし、専門委員から、本剤による逆流性食道炎の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、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) に対しては 50%程度しか本剤は有効ではなく、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 分類等にしたがってきちんと判定を行うべきであるとの意見が専門委員より出された。また、専門委員より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出された。

これを受けて申請者は、使用上の注意の 2. 重要な基本的注意に「再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法を目的として本剤を投与する場合は、経過観察（定期的な

内視鏡検査等を含む)を十分行うとともに、次の事項に十分注意すること」と記載すると回答し、審査センターはこれを了承した。なお、定期的な肝機能検査については、使用上の注意に記載済みである。

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。

指示事項5) 不必要な治療が継続されることのないように、減量・休薬、10mg維持での再発例に対する後治療などの使用上の注意への反映させること：

専門委員は、使用上の注意の2. 重要な基本的注意に回答に記載された3点を追加記載するという申請者の回答を妥当とする審査センターの判断に同意した。

審査センターへの指摘事項 使用上の注意に「長期投与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：

記載するとの申請者の回答内容を妥当なものとする審査センターの判断に専門委員は同意した。

適合性書面調査に対する審査センターの判断

医薬品機構からの指摘は、いずれの資料においても誤記及びプロトコールの規定に違反する症例の指摘であった。誤記については正誤表を、症例の取扱いについてはプロトコール規定違反例の有効性、安全性評価における採用基準及び取扱い一覧を提出させている。

また、安全性に問題があると考えられる試験計画書違反例については審査センターで評価を行い、その結果、有効性・安全性に影響を及ぼすと考えられる試験計画書違反例を十分に検討し症例の取扱いについては妥当であると判断した。

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

以上のような検討を行った結果、審査センターは、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 5 日

## 審査報告(3)

### 1. 審査内容

オメプラゾール 10mg 製剤の効能・効果、用法・用量については、中央薬事審議会からの意見により、20mg 製剤との整合性を持たせ、以下のようにするのが適切と考える。

#### <変更前>

効能・効果	逆流性食道炎
用法・用量	通常、成人にはオメプラゾールとして 1 日 1 回 20mg を経口投与する。 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 日 1 回 10~20mg を経口投与する。

#### <変更後>

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、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群 通常、成人にはオメプラゾールとして 1 日 1 回 20mg を経口投与する。 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、成人にはオメプラゾールとして 1 日 1 回 20mg を経口投与する。 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 日 1 回 10~20mg を経口投与する。

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 オメプラール錠、同 10、オメプラゾン錠、同 10mg

一般名 オメプラゾール

申請者名 アストラジャパン株式会社 (現 アストラゼネカ株式会社)、  
吉富製薬株式会社 (現 ウェルファイド株式会社)

申請年月日 <20mg 錠 (オメプラール錠, オメプラゾン錠) >  
アストラジャパン(株) (オメプラール錠): 平成 9 年 12 月 16 日  
吉富製薬(株) (オメプラゾン錠): 平成 4 年 4 月 28 日  
<10mg 錠 (オメプラール錠 10, オメプラゾン錠 10mg) >  
平成 11 年 4 月 14 日

### [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。

また、審査報告書 17 頁、下から 7 行目及び 18 頁 7 行目の「CYP450」は「cyt. P-450」に訂正する。

なお、この修正による審査結果の変更はない。

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
オメプラール錠 オメプラール錠10	アストラジャパン (株) (現アストラゼネカ (株))	オメプラール錠、オメプラゾン錠：1錠中、オメプラールを20mg含有する錠剤 新用量医薬品 (再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持量法の追加)	4 年	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。
オメプラゾン錠 オメプラゾン錠10mg	吉富製薬(株) (現ウエルファイド (株))	オメプラール錠10、オメプラゾン錠10mg：1錠中、オメプラールを10mg含有する錠剤 剤型追加・新用量医薬品 (再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持量法の追加)	規制区分 指定医薬品	
		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」で変更なし。 (消化性潰瘍用剤：232)		

(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。