

衛研発第2 6 2 5号

平成 15 年 4 月 24 日

厚生労働省医薬局長 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等に係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

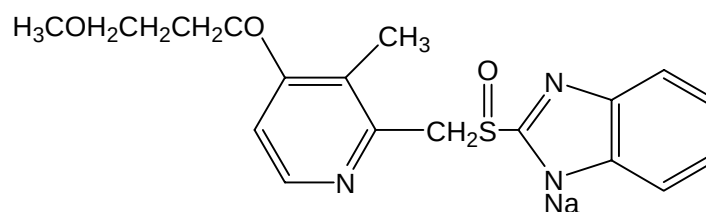
[販 売 名] パリエット錠 10mg
 [一 般 名] ラベプラゾールナトリウム
 [申 請 者] エーザイ株式会社
 [申請年月日] 平成 14 年 1 月 7 日（承認事項一部変更承認申請）
 [申請区分] 1-(6) 新用量医薬品

[化学構造式]

分子式 $C_{18}H_{20}N_3O_3SNa$

分子量 381.43

構造式



化学名

（日本名）(±)-2-([4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル)-1*H*-ベンズイミダゾール ナトリウム

（英 名）(±)-sodium 2-([4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl] · methylsulfinyl)-1*H*-benzimidazole

[特記事項] 特になし

[審査担当部] 審査第一部

審査結果

平成 15 年 4 月 24 日作成

〔販 売 名〕 パリエット錠 10mg
〔一 般 名〕 ラベプラゾールナトリウム
〔申 請 者〕 エーザイ株式会社
〔申請年月日〕 平成 14 年 1 月 7 日

〔審査結果〕

有効性

H₂ 受容体拮抗薬抵抗性のびらん・潰瘍型逆流性食道炎患者を対象とした第Ⅲ相試験において、治療期（本薬 20mg、8 週間投与）で内視鏡的治癒が認められた症例に対して維持療法期として本薬 10mg、20mg 又はファモチジン 40mg を 24 週間投与したところ、いずれの本薬群もファモチジン群に対して有意に高い内視鏡的非再発率を示し、用量間の差は認められなかった（10mg 群 78.6%及び 20mg 群 78.9%に対し、ファモチジン群 18.2%）。

安全性

24 週間の維持療法期において認められた有害事象は、治療期に認められたものと内容及び頻度共に差は認められず、既承認の治療効能における副作用のほかに問題となるものはなかった。本薬 10mg 投与群で 61.4%の被験者において血清ガストリン値が正常域上限（200pg/mL）を逸脱したが、臨床上問題となる事象は発現せず、胃粘膜組織学的検査においても異常は認められなかった。海外において長期投与試験が実施されており、維持療法特有の問題は指摘されていないが、日本人では欧米人と比較して高ガストリン血症を呈する患者が多いことから、国内における長期投与時の安全性を調査する必要がある。

総合評価

医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで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

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、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。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。（下線部追加）

平成 15 年 3 月 11 日

審査報告 (1)

1. 申請品目

[販売名]	パリエット錠 10mg、同 20mg
[一般名]	ラベプラゾールナトリウム
[申請者]	エーザイ株式会社
[申請年月日]	平成 14 年 1 月 7 日
[剤型・含量]	1 錠中、ラベプラゾールナトリウムとして 10mg 又は 20mg を含有する経口剤
[申請時効能・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
[申請時用法・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 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、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 を経口投与するが、効果不十分の場合は 1 日 1 回 20mg を経口投与することができる。</u> (下線部追加)
[特記事項]	なし

2. 審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯に関する資料

有効成分ラベプラゾールナトリウム（以下、本薬）はエーザイ株式会社において合成・開発されたプロトンポンプ阻害薬 (PPI) であり、胃酸分泌の最終段階に位置する $H^+, K^+-ATPase$ (プロトンポンプ) を阻害することにより胃酸分泌を抑制する。本薬並びにその製剤であるパリエット錠 10mg 及び同 20mg は、本邦において、1997 年 10 月に胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎及び Zollinger-Ellison 症候群を適応症とし

て承認されているが、今般、逆流性食道炎治癒後の維持療法の用法・用量を追加する承認申請を行った。PPI による逆流性食道炎に対する維持療法については、現在国内外のガイドラインに記載されているⁱⁱ⁻ⁱⁱⁱ⁾。なお、海外においては、既に 35 カ国にて本薬の逆流性食道炎の維持療法での使用が承認されている（申請時）。

- i) American College of Gastroenterology のガイドライン (*Arch Intern Med* 1995; 155: 2165-2173、*Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1434-1442)
- ii) The Genval Workshop Report のガイドライン (*Gut* 1999; 44(sup2): S1-S16)
- iii) GERD Guideline Workshop in Japan のガイドライン (*Ter Res* 1999; 20: 1659-1668)

ニ. 毒性に関する資料

今回の承認事項一部変更承認申請にあたり、新たな評価資料は提出されていない。

ホ. 薬理に関する資料

本申請は、逆流性食道炎の維持療法に関する追加用法の申請であり、作用機序及び一般薬理について新たに実施された試験はない。前胃-幽門結紮ラットにおける胃酸分泌及び逆流性食道炎に対する本薬の作用について検討した結果が新たに提出された。なお、前胃-幽門結紮ラットは、前胃と腺胃の境界部及び幽門部と十二指腸の境界部を結紮することにより作成された。

1) 胃酸分泌に対する作用

前胃-幽門結紮ラットにおいて、本薬（1mg/kg 以上）の十二指腸内投与では、結紮 2 時間後の胃液量、酸濃度及び酸分泌量（胃液量に酸濃度を乗じた値： μ Eq/100g 体重）を溶媒対照群と比較して有意に抑制し、ファモチジンでも、ほぼ同様の結果であった。高用量（30 及び 100 mg/kg）投与では、両薬物による胃液量の抑制率に大きな違いはみられなかったが、本薬（30 及び 100 mg/kg）による酸濃度の抑制率（94.8 及び 100.0%）並びに酸分泌量の抑制率（97.2 及び 100.0%）は、ファモチジン（30 及び 100mg/kg）による酸濃度の抑制率（44.5 及び 56.6%）並びに酸分泌量の抑制率（64.5 及び 75.5%）より大きく、100mg/kg 投与では有意な差が認められたとされた。

2) 逆流性食道炎に対する作用

前胃-幽門結紮ラットにおいて、食道面積に対する損傷部位面積の割合を 5 段階に分類してスコア化した時、本薬は結紮 5 時間後の食道炎の発生を 10 及び 30mg/kg の用量で（有効用量：10mg/kg）、結紮 10 時間後の食道炎の発生を 30 及び 100mg/kg の用量で有意に抑制した（有効用量：30mg/kg）。ファモチジンでは、結紮 5 時間後の食道炎の発生を 10 及び 30mg/kg の用量で有意に抑制したが（有効用量：10mg/kg）、結紮 10 時間後の食道炎の

発生に対しては 30 及び 100mg/kg の用量で抑制しなかった（有効用量：> 100mg/kg）。

さらに、オメプラゾールでは、結紮 5 時間後の食道炎の発生を 10 及び 30mg/kg の用量で（有効用量：10mg/kg）、結紮 10 時間後の食道炎の発生を 10、30 及び 100mg/kg の用量で有意に抑制した（有効用量：10mg/kg）。

ラットにおける本薬の胃酸分泌抑制作用の持続はファモチジンより長く、オメプラゾールより短いことから（本薬の既承認申請時の提出資料）、結紮 10 時間後の効果の差は主に胃酸分泌抑制作用の持続時間の違いによるとしている。

本薬及びファモチジンの胃液量及び酸濃度を抑制する有効用量はともに 1mg/kg であり、酸分泌量を抑制する有効用量は本薬及びファモチジンについてそれぞれ 1mg/kg 及び 0.3mg/kg であった。これらのことから、前胃-幽門結紮 5 時間後の逆流性食道炎に対する抑制効果は、胃酸分泌抑制作用を反映したものとしている。

3) H₂受容体拮抗薬抵抗性の逆流性食道炎に対する本薬の効果

医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）は、H₂受容体拮抗薬であるファモチジン耐性症例に対する本薬の作用について薬理学的に説明することを求めたところ、申請者は以下の様に回答した。

H₂受容体拮抗薬はヒスタミンによる胃酸分泌を抑制するが、その作用時間は PPI に比較して短く、また夜間と比較して昼間ではその作用が弱いことが報告されている（山下幸政ら、日消誌 1994; 91: 2166-2173）。本薬を含む PPI は、夜間のみならず日中の食後における酸分泌に対しても効果を発揮する。また、逆流性食道炎の原因となる胃食道逆流には一過性下部食道括約筋弛緩（TLESR）が関与するが、TLESR は食後に起こりやすく、逆流性食道炎患者では日中の食後に胃食道逆流が高頻度にみられることから、日中の食後における酸分泌も抑制する PPI が有効であると考えられる。

以上のことから、本薬が H₂受容体拮抗薬抵抗性（ファモチジン耐性）の逆流性食道炎に対して効果を示した理由の一つとして、作用機序の違いから、H₂受容体拮抗薬で十分にコントロールできない日中の食後における酸分泌に対しても本薬は抑制作用を示すことが考えられる。

審査センターは、両薬物の酸分泌抑制効果の違いが可能性の一つであるとした本回答を了承した。

4) 薬物相互作用

申請者は添付文書の薬物相互作用に関する記載のうち、併用注意薬剤からフェニトインを削除するとしていたため、審査センターはその妥当性を裏付ける資料の提出を求めた。申請者は公表論文⁹⁾¹⁰⁾を提出した上で、フェニトインの代謝に関する肝代謝酵素 P450 分子種（CYP2C9）が本薬の代謝酵素（2C19、3A4）と異なること、並びに臨床的に相互作用（血中濃度推移への影響）が認められないと説明した。

審査センターは回答を了承し、フェニトインを併用注意薬剤から削除することに問題はないと判断した。

- i) Ishizaki T, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (suppl. 3): 27-36
- ii) Humphries TJ, et al. *Gut* 1996; 39 (suppl. 3): A47 (abstract)
- iii) 試験報告書, 1996.

ト. 臨床に関する資料

1) 提出された資料の概略

今回評価資料として提出された臨床試験成績は、国内で実施された第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験 1 試験である。

(1) 第Ⅲ相試験（添付資料トー1）

逆流性食道炎の維持療法における本薬の有効性及び安全性を検討するために、H₂ 受容体拮抗薬抵抗性（H₂ 受容体拮抗薬の常用量を 2 カ月以上投与したにもかかわらず内視鏡的未治癒、もしくは治癒後 H₂ 受容体拮抗薬の常用量を投与中に内視鏡的再発）のびらん・潰瘍型逆流性食道炎を対象として、多施設共同無作為化並行群間二重盲検比較試験が実施された。治療期とそれに引き続く維持療法期が設定され、治療期に本薬 20mg/日を 8 週間投与したのち内視鏡的治癒（Los Angeles 分類改（以下、LA 分類改）における grade 0）が認められた症例が維持療法期に移行し、本薬 20mg/日、10mg/日又はファモチジン（以下、FAM）40mg/日のいずれかが 24 週間投与された。ただし、内視鏡的再発が確認された時点で試験終了とされた。また、治療期において改善は認められたものの内視鏡的未治癒の患者は、24 週間を上限とする継続投与期（本薬 20mg 投与）に移行した。

登録被験者 192 例のうち同意撤回のため 2 例が除外され、治療期投与例は 190 例とされた。治療期中止・脱落例は 21 例であり、治療期完了例は 169 例となった。内視鏡的未治癒 40 例を除く 129 例が維持療法期に入り、20mg 群 40 例、10mg 群 45 例及び FAM 群 44 例の 3 群に無作為に割り付けられた。維持療法期完了例は 20mg 群 35 例、10mg 群 44 例及び FAM 群 43 例であった。

有効性について、FAS 解析における主要評価項目である維持療法期の内視鏡的非再発率（LA 分類改で grade 0 の割合）は、20mg 群 78.9%（30/38 例）、10mg 群 78.6%（33/42 例）及び FAM 群 18.2%（8/44 例）であり、いずれの本薬群も FAM 群と比較して有意に高い非再発率を示した（いずれも $p < 0.001$ 、Fisher の直接確率法）。また、PPS 解析でも同様の結果であった。自覚症状の変動について、症状（心窩部痛、胸痛、胸やけ、呑酸・逆流症状、嚥下困難及び悪心・嘔吐）の程度（4 段階）及び発現頻度（4 段階）を掛け合わせた症状別自覚症状スコア及びそれらの総和である自覚症状総和スコアが検討され、維持療法終了時と開始時の自覚症状総和スコアの差（平均±標準偏差）は、20mg 群 0.2 ± 1.9 、10mg 群 0.5 ± 2.8 及び FAM 群 4.5 ± 6.5 であり、いずれの本薬群も維持療法期終了時までほぼ無

症状を維持したのに対し、FAM 群では自覚症状の再発が認められた。逆流性食道炎の主訴である胸やけスコアについて個別に検討した結果は、それぞれの群について 0.2 ± 0.9 、 0.2 ± 1.2 、 1.7 ± 2.4 であり、FAM 群では胸やけスコアの有意な上昇 ($p < 0.001$ 、対応のある t 検定) が認められた。

安全性について、治療期及び継続投与期に死亡例は認められなかった。治療期における重篤な有害事象は 8 例 (間質性肺炎が 2 例 (薬剤番号 、)、嘔気、歯周炎、腸炎、不安定狭心症、白内障悪化及び蕁麻疹が各 1 例) であり、間質性肺炎 (薬剤番号) と嘔気の 2 例が因果関係ありとされた。継続投与期における重篤な有害事象は 5 例 (食道癌、血小板減少症、白内障悪化、フレグモーネ、消化管出血) であったが、いずれも因果関係が否定された。治療期及び継続投与期に発現した有害事象により試験を中止した症例は 8 例 (便秘が 2 例、下痢・腹部不快感、そう痒感、顔面湿疹、発疹、蕁麻疹・頭痛及び消化管出血が各 1 例) であり、このうち便秘の 1 例、下痢・腹部不快感、そう痒感、顔面湿疹及び発疹が因果関係ありとされた。

維持療法期において、本薬投与中に死亡した症例は認められなかったが、試験終了 3 カ月後に転移性の脳腫瘍により 20mg 群 1 例が死亡した (治験薬との因果関係は否定されている)。その他の重篤な有害事象は 5 例 (すべて本薬群) に認められ、その内訳は、血尿 (有害事象発現後膀胱癌の治療を施行、20mg 群)、変形性脊椎症による神経根病変 (20mg 群)、不安及び食欲不振 (20mg 群)、肺炎 (10mg 群)、腰椎椎間板症による腰痛 (10mg 群) であり、全例において治験薬との因果関係は否定された。維持療法中の有害事象による試験中止は 5 例で、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は下腹部痛 (10mg 群) 及び間質性肺炎 (FAM 群、薬剤番号) の 2 例であり、いずれも治療期に発現し、維持療法期に移行した後に試験が中止され、その後改善している。治験薬との因果関係が否定された 3 症例はいずれも 20mg 群であり、その内訳は肝機能検査値異常、不安及び食欲不振、間質性肺炎 (薬剤番号) であった (間質性肺炎の因果関係判定の詳細は、「2)(7)間質性肺炎について」を参照)。

有害事象の発現頻度について、治療期は 39.5% (75/190 例) 120 件、継続投与期は 45.0% (18/40 例) 31 件であり、維持療法期の 20mg 群は 64.1% (25/39 例) 60 件、10mg 群は 73.3% (33/45 例) 66 件及び FAM 群は 52.3% (23/44 例) 45 件であった。主な有害事象は、かぜ症候群、心窩部痛、嘔吐、悪心、便秘、頭痛、下痢、口内炎などであり、治療期、継続投与期及び維持療法期の本薬群において内容に差は認められなかった。このうち、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象はそれぞれ治療期で 11.6% (22/190 例) 31 件、継続投与期で 5.0% (2/40 例) 2 件であり、維持療法期 20mg 群で 10.3% (4/39 例) 5 件 (発疹、網膜症、高血圧、鉄欠乏性貧血及びカンジダ症各 1 件)、維持療法期 10mg 群で 13.3% (6/45 例) 6 件 (便秘 2 例、口内炎、肝障害、血圧上昇及びカンジダ症各 1 件) 及び維持療法期 FAM 群で 9.1% (4/44 例) 9 件 (めまい、胃もたれ感、食欲不振、胃ポリープ、悪寒、頭痛、発熱、下肢痛、咽頭発赤が各 1 件) であった。

なお、維持療法期の発現時期別の有害事象発現頻度は「0～8 週」で 20mg 群 26 件及び 10mg 群 23 件、「9～16 週」で 20mg 群 23 件及び 10mg 群 27 件、並びに「17～24 週」で 20mg 群 17 件及び 10mg 群 10 件であった。

臨床検査値異常変動の発現頻度は、治療期 28.7% (51/178 例) 98 件、継続投与期 33.3% (13/39 例) 18 件、維持療法期 20mg 群 31.6% (12/38 例) 28 件、10mg 群 22.7% (10/44 例) 21 件、FAM 群 22.5% (9/40 例) 25 件であった。20mg 群の 1 例が GOT (AST)、GPT (ALT) 及び γ GTP の上昇により治験中止とされたが、合併症 (アルコール性肝障害) の悪化によるものと判断され、因果関係が否定されている。因果関係が否定されなかった異常変動は、治療期 13.5% (24/178 例) 45 件、継続投与期 15.4% (6/39 例) 9 件、維持療法期 20mg 群 15.8% (6/38 例) 9 件、10mg 群 13.6% (6/44 例) 11 件及び FAM 群 12.5% (5/40 例) 7 件であり、各群の発現率に有意な差は認められなかった。2 例以上の発現が認められたのは GPT (ALT) 上昇、LDH 上昇 (各 3 例、いずれも 10mg 群) 及び GOT (AST) 上昇 (1 例、10mg 群) であった。

安全性については、自他覚症状及び臨床検査値の他に、当該試験に特有の事項として甲状腺機能検査、血清ガストリン検査及び胃粘膜組織学的検査が実施された。

甲状腺機能検査は、本薬のラット慢性毒性試験で甲状腺重量の増加及び血中サイロキシンの増加が認められていたため実施された。維持療法期における各群の平均値について、維持療法期開始時と終了時で変動は認められなかった。個別の変動として、維持療法期に治験薬と因果関係が否定できない異常変動が認められたのは 4 例 (20mg 群 2 例、10mg 群 1 例及び FAM 群 1 例) であったが、甲状腺機能亢進あるいは低下等の一定のパターンは呈しておらず、また臨床的な問題も指摘されなかった。

血清ガストリン検査では、治療期開始時、維持療法開始時及び維持療法終了時の 3 時点とも測定された症例の血清ガストリン値の平均±標準偏差 (pg/mL) の経時的変化は、20mg 群 (35 例) で $114.8 \pm 95.5 \rightarrow 213.9 \pm 137.9 \rightarrow 258.7 \pm 214.8$ 、10mg 群 (44 例) で $148.6 \pm 290.2 \rightarrow 292.1 \pm 252.4 \rightarrow 259.6 \pm 291.6$ 及び FAM 群 (40 例) で $134.2 \pm 115.5 \rightarrow 222.6 \pm 135.2 \rightarrow 128.2 \pm 105.2$ であった。いずれの群も治療期開始時と維持療法期開始時の間に有意な上昇が認められており (いずれも $p < 0.001$ 、対応のある t 検定)、維持療法期では、本薬群の維持療法開始時と終了時において有意な変動は認められなかったが、FAM 群では有意な下降が認められた ($p < 0.001$ 、対応のある t 検定)。

胃粘膜組織学的検査では、治療期開始時及び維持療法終了時に HE 染色 (すべての胃底腺粘膜細胞を同定)、Grimelius 染色及び Chromogranin 染色 (ECL 細胞を主体とする神経内分泌細胞を同定) が実施された。HE 染色による胃粘膜細胞密度はいずれの群においても有意な変動は見られず、胃粘膜萎縮を示唆する所見は認められなかった。神経内分泌細胞密度は、20mg 群の Grimelius 染色で有意な低下 ($p = 0.023$ 、Wilcoxon の 1 標本検定) を認めた以外に有意な変動は認められなかった。内視鏡的には胃過形成性ポリープが治療期に 1 例、維持療法期終了時に 1 例 (FAM 群、ただし、治療期薬剤との因果関係は否定され

ていない) 認められた。その他の胃新生物は認められなかった。

2) 審査センターにおける審査内容

(1) 用法・用量の設定根拠について

逆流性食道炎の維持療法における申請用法・用量が「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。」とされていることについて、第Ⅲ相試験では 20mg 群と 10mg 群の間で有効性及び安全性に差が認められなかったことから、審査センターは、20mg への増量を可能としたことの妥当性を説明するよう申請者に求めた。申請者は、以下の各項目について述べ、10mg 投与では胃酸分泌抑制が十分でないために早期に内視鏡的再発が認められた患者、又は胸やけ等の症状が再発してきた患者には、20mg を投与することが妥当であると回答した。

①胃酸分泌抑制作用

申請者は、本薬による胃酸分泌抑制作用について、公表文献をもとに次のように説明した。

胃酸分泌量を測定した報告として、健康人における本薬投与後のガストリン刺激酸分泌量の減少率に関する報告(投与 7 日目で 10mg 群 $90.4 \pm 17.4\%$ (n=8、平均値±標準偏差; 岩崎他. 薬理と治療 1999; 27: 705-713)、20mg 群 $98.6 \pm 1.3\%$ (n=5 平均値±標準偏差;、本薬製造承認申請時提出資料))、ペプトン刺激酸分泌量の減少に関する報告(投与 7 日目、23 時間後で 10mg 群 4.25 ± 1.13 nmol/h、20mg 群 2.59 ± 0.61 nmol/h; Ohning Gv, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 701-708)がある。さらに胃内 pH が 4 以上を示す時間の 1 日あたりの割合 (pH>4 holding time ratio) について、健康人 7 名への 4 日間投与により無投薬群では 34.1%であったのに対し、本薬 10mg 投与時には 72.6%、20mg 投与時には 78.3%であるという報告 (Hongo M, et al. *Tohoku J Exp med* 1998; 186: 43-50)、健康人 24 名への 7 日間投与により本薬 10mg 投与時には 59%、20mg 投与時には 63%及び 40mg 投与時には 71%という報告 (Williams MP, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 691-699)、並びに H₂ 受容体拮抗薬抵抗性の逆流性食道炎患者 8 名に対して本薬 10mg を投与したところ 8 名中 2 名で pH>4 holding time ratio (胃内 pH が 4 以上を示す時間の長さの 1 日に対する割合) が 4%以下と正常化し、正常化しなかった 6 名に 20mg を投与したところ 6 名中 5 名が正常化した (黒沢他. *Jpn J Gastroenterol* 2002; 99(sup): A371) との報告がある。また、類薬に関する情報として、逆流性食道炎の維持療法における再発率については、ランソプラゾール (LPZ) の 15mg 投与で 27.1%(13/48 例)及び 30mg 投与で 15.4%(8/52 例)、並びにオメプラゾール (OPZ) の 10mg 投与で 48.2%(54/112 例)及び 20mg 投与で 33.1%(160/483 例)であり、投与量が多いほど再発率が低くなることが示されている (原澤. 長期管理と治療指針. GERD の診断と治療 メディカルビュー社 1999, 164-171)。また、健康人における胃内 pH>4 holding time ratio の平均値は OPZ の 15mg 投与で 42.6%

及び 20mg 投与で 49.9%であり、LPZ の 15mg 投与で 48%及び 30mg 投与で 64%と、投与量が多くなるほど胃内 pH>4 holding time ratio が高くなっている（日消誌 1988; 85: 1353-1359、*Clin Ther* 1997; 19: 1013-1023）。逆流性食道炎の治癒率は胃内 pH>4 holding time と相関するとの報告（NJB Bell, et al. *Digestion* 1992; 51(sup1): 59-67）を踏まえると、維持療法における再発率についても PPI 投与量増加に伴う胃酸分泌抑制作用の強さと関連しているものと考えられる。20mg の胃酸分泌抑制作用は 10mg と比較して強いことが確認されていることから、10mg 投与で胃酸分泌抑制が十分でないために再発したと考えられる場合は、20mg 投与による維持療法が行われることが予想される。

審査センターは、申請者が提示した論文から、20mg 投与は 10mg 投与より酸分泌抑制及び胃内 pH>4 holding time について高い効果を示す可能性は示唆されていると考える。しかしながら、本薬の第Ⅲ相試験における再発抑制効果において 20mg 群と 10mg 群との間に類薬で認められたような用量間の差が全く認められなかったことから、再発にかかわる胃酸分泌抑制効果は 10mg 投与で十分に得られている可能性がある。維持療法中に再発した症例に対し、20mg 投与により治療を受け治癒した後、再度維持療法を行う際に 20mg へ増量することによって得られる程度の胃酸分泌抑制が必要であるかどうかは疑問であると考えている。また、逆流性食道炎の発生にかかわる因子として、胃酸分泌亢進以外にも下部食道括約筋圧など他の因子も関与していることを考慮すると、維持療法中の再発が胃酸分泌抑制効果の不足によるものだけであったかどうかは示されていないと考える。したがって、10mg による維持療法中に再発した患者に対して、本薬を増量することにより改善する可能性があるかどうかは、得られた試験結果では明らかではないと考えている。

②治療期開始時内視鏡的所見 grade の両群間での差

申請者は、第Ⅲ相試験では、治療期開始時の内視鏡的所見（LA 分類改）について、軽度である grade A は 20mg 群 3 例及び 10mg 群 11 例であるのに対して、重度である grade D は 20mg 群 4 例及び 10mg 群 1 例であり、20mg 群に易再発性と考えられる grade D が多く、比較的再発しにくいと考えられる grade A が少なかったとした。両群の症例数に差のない grade B 及び C の非再発率で比較すると、20mg 及び 10mg 群で grade B の再発なしは 84.2%及び 77.8%、grade C の再発なしは 75.0%及び 66.7%と、20mg 群のほうが高い再発抑制効果を示していることから、各 grade の症例数に両群で差が見られたことが両群の有効性に有意な差を生じなかった原因であると説明した。

審査センターは、両群間の治療期開始時内視鏡的所見の偏りが非再発率に影響を与えている可能性について完全には否定できないものの、申請者の主張する grade B 及び C の 20mg 及び 10mg 群間の非再発率の差はわずか 1 例程度の差により生じており（grade B の再発なしは 20mg 及び 10mg 群で 84.2%（16/19 例）及び 77.8%（14/18 例）、grade C の再発なしは 20mg 及び 10mg 群で 75.0%（9/12 例）及び 66.7%（8/12 例））、十分な症例数に基づく解析ではないことから、単に率の差のみで議論すべきではないと考えている。

③再発までの日数

申請者は、再発までの日数において、維持療法開始 1 カ月後に再発が確認された症例が 10mg 群では 1 例であったのに対し 20mg 群では 1 カ月以内の早期再発例は認められなかったことから、20mg 投与は臨床的に意義があるとした。

審査センターは、再発までの時間という点からは、再発までの日数の中央値は 20mg で 175 日及び 10mg 群では 173 日とほぼ同じであり、さらに Kaplan-Meier 法による 24 週時の非再発率は 20mg 群で 80.8%及び 10mg 群で 86.2%とむしろ 10mg 群の方が高いことから、1 カ月後に再発を認めた症例の数のみの成績から 20mg 群が 10mg 群に比べ優れているとすることは適切ではないと考えている。また、維持療法は長期にわたることから、1 カ月以内の早期再発の有無が再発（再発抑制効果）を予測する上で良い指標になるとは考えられない。したがって、審査センターは、上記の申請者の説明は維持療法における 20mg 投与の必要性の根拠とはなり得ないと判断する。

④胸やけ症状の改善

申請者は、維持療法期 4 週以降の胸やけに関する症状別自覚スコアにおいて、20mg 群と比較して 10mg 群は 2 点以上の重症と考えられる症例が少なかったとし、自覚症状と逆流性食道炎の再発の関係について公表論文に基づいて以下のように説明した。

重症逆流性食道炎では重症の症状を呈する症例が多くなる傾向を認めるものの、内視鏡陰性症例でも重症症状を呈するものがあり、また逆に内視鏡的には重症逆流性食道炎であっても自覚症状に乏しいこともあるなど、自覚症状と逆流性食道炎における内視鏡所見は必ずしも一致しないことが報告されている（Joelsson B, et al. *Gut* 1989; 30: 1523-1525、原澤, 内科 2000; 85: 1090-1093、本郷他. 日内誌 2000; 89: 3-8）。ただし、強い胸やけ症状があるものでは、内視鏡的逆流性食道炎の重症度にかかわらず食道粘膜の酸に対する知覚過敏が起こっており、内視鏡的には炎症所見が確認できないものであっても組織学的には逆流性食道炎に特徴的な炎症所見を確認できることが多く、そのような変化と知覚過敏との関連が推測される（本郷他. 日内誌 2000; 89: 3-8）。したがって、逆流性食道炎の病態である食道内酸逆流に基づく症状については、「逆流性食道炎の初期及び維持療法」の評価を行う際には内視鏡所見と並んで重要であると考えたとした。

審査センターは、胸やけ症状を示す患者では内視鏡的肉眼所見が明らかでなくとも、病理学的には逆流性食道炎の所見を認めるとする申請者の主張は、論文に基づくものであり、本試験においては検討されていないため評価は困難と考える。今回の治験症例においてスコア 2 以上の胸やけ症状を訴えた時期に必ずしも内視鏡的再発が認められなかったもの、並びにスコア 2 以上の胸やけを訴えなかった患者にも再発が見られたものにおいては、本試験における評価が内視鏡的肉眼所見のみによりなされていたことから、実際にこれらの患者のどの程度に病理学的再発を認めていたかどうか確認されていない。したがって、10mg と 20mg の胸やけに関する症状別自覚スコアの差が、20mg 投与による再発抑制効果

の増強を示しているかどうかは不明と考えている。

なお、胸やけを含む自覚症状のスコアの平均値及び自覚症状の非再発率については、10mg 群と 20mg 群の間に差は認められなかった。

⑤維持療法における用量のまとめ

申請者は、再発抑制のために 20mg を投与することが必要であるとして、薬理作用及びいくつかの評価項目に基づいて主張しているが、実際の再発抑制効果において 20mg 群で 78.9%、10mg 群で 78.6%と差が認められていないという試験結果を踏まえると、根拠として十分なものとは考えられない。審査センターは、仮に、病状により 20mg への増量が必要であるとするならば、10mg では再発が抑制されない患者に対して増量したときの再発抑制効果を検討し実証するべきであると判断するが、専門委員の意見を伺って最終判断をしたいと考える。

(2) 治療量より低用量を用いたときの維持効果について

すでに本効能を有している類薬の PPI では、維持療法における基本用量が治療用量の半量に設定されているにもかかわらず、本薬では治療用量である 10mg より低用量の維持効果について検討されていないことについて、申請者に、10mg より低用量による再発抑制効果を検討しなかった理由について説明を求めた。

申請者は、次のように回答した。本薬製造承認時の「用法・用量に関連する使用上の注意」には「症状が著しい場合及び再発・難治性の場合に 1 日 1 回 20mg 投与できる」と規定されているが、今回実施された第Ⅲ相試験の対象である H₂ 受容体拮抗薬抵抗性の逆流性食道炎の患者はこれに相当すると考えた。また、国内市販後特別調査で通常の逆流性食道炎患者に対する本薬 10mg 8 週間投与による内視鏡的治癒率は 62.5% (20/32 例) であり、H₂ 受容体拮抗薬抵抗性の患者に対して 10mg 投与では治癒率がさらに低下すると予想されたため、本試験においては 20mg を治療用量とした。また、胃食道逆流症 (GERD) 患者は健常人と比較して基礎酸分泌量が有意に高いこと (Collen MJ, et al. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 410-417)、なかでも再発を繰り返す GERD 患者 (ラニチジン投与) の胃酸分泌は発症時と同様に寛解時においても亢進していること (Collen MJ, et al. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 897-903)、食道内 pH<4 holding time の時間が短いほど逆流性食道炎の治癒率が高いこと (NJV Bell, et al. *Digestion* 1992; 51(sup1): 59-67)、H₂ 受容体拮抗薬抵抗性の逆流性食道炎の患者に対して本薬 20mg 又は 10mg を投与したところ、食道内 pH<4 holding time ratio が正常化 (4%以下) した患者は 20mg 群の方が多かったこと (黒澤他. *JPN J Gastroenterol* 2002; 99(sup): A371) からも、本試験ではより高い治療効果を期待し 20mg を治療用量とした。その後の維持療法には治療期の用量の半量である 10mg を基本用量とし、効果不十分の場合には 20mg での再治療を行う必要があると想定した、と回答した。

審査センターは、本薬の製造承認時に 20mg 投与による逆流性食道炎の治癒効果が検討

されているが、10mg 投与については検討されておらず、20mg と 10mg の治療効果に差があるかどうかは不明であると考え。したがって、H₂受容体拮抗薬抵抗性の患者には 20mg 投与が必要とする申請者の主張は推論に過ぎないと判断している。また、第Ⅲ相試験において 10mg 群と 20mg 群の非再発率に差はなかったことから、10mg ですでに再発抑制効果がプラトーに達している可能性があり、10mg より低用量についても検討しておくべきだったのではないかと考える。一方で、同試験における 10mg 投与群及び海外の長期投与試験において安全性に関し特段の問題となる点がないことから、10mg 投与に問題があるとは言えないと考える。したがって、より低用量における再発抑制の可能性について検証されることが望ましいとは考えているが、現段階までの情報に基づいて 10mg を維持用量とすることについて否定はできないと判断した。

(3) 維持療法の期間について

逆流性食道炎の維持療法における本薬の投与は、胃酸分泌を抑制することにより食道への酸逆流を抑制するという対症療法であり根治療法ではないことから、審査センターは、維持療法における本薬の投与期間及び投与を中止する場合の判断方法について申請者に照会した。

申請者は、次のように回答した。逆流性食道炎は胃酸の食道への逆流によって生じ、胃酸分泌の亢進のほかに胃酸逆流防止機構としての下部食道括約筋（LES）圧の低下によって発生する疾患であることから、本薬による維持療法を中止すると再び食道への酸逆流が生じ、容易に逆流性食道炎が再発すると考えられる。また、病態には個体差が存在することから維持療法を必要とする投与期間について一律に言及することは困難である。一方、逆流性食道炎の病態には LES 圧の低下のほかに一過性 LES 弛緩（TLESR）の関与が重要であるといわれている。TLESR は多量の脂肪食摂取、アルコール摂取等によってもたらされることが知られており、生活習慣を改善することによりある程度抑制が可能であることから、生活習慣の改善を企図した生活指導が治療法のベースとして位置づけられている。したがって、生活習慣の改善によって本薬による維持療法の中止が期待される患者も存在すると考えられるため、添付文書の「使用上の注意 重要な基本的注意」に次の適正使用を促す記載を追記すると回答した。

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行うこととし、本来、維持療法の必要のない患者に行うことがないように留意すること。また食事、アルコール摂取制限等の生活習慣の改善が図られ、寛解状態が長期にわたり継続する場合には減量又は休薬を考慮すること。なお、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。

審査センターは、上記の回答を了承した。

(4) 長期投与時の安全性について

①第Ⅲ相試験の維持療法期における安全性

有害事象及び臨床検査値異常変動について、発現頻度は治療期に比べ維持療法期で上昇するものの、試験期間の長さに関連するものと考えられ、その内容自体には治療期との間に差を認めず、また 20mg と 10mg でも差は認められなかった。因果関係の否定できない有害事象及び臨床検査値異常についても同様であった。

また、高齢者（65 歳以上）では、非高齢者に比べて有害事象の発現頻度が高くなっている（非高齢者 58.1%に対して高齢者 75.5%）。高齢者について年齢別に比較すると、発現頻度は特に 80 歳以上で高くなっており（92.9%（13/14 例））、発現した主なものは便秘、嘔吐等の消化管障害及びかぜ症候群等の抵抗機構障害で、重篤なものは認められていない。

審査センターは、高齢者は合併症を有していることが多く、すでに添付文書（高齢者への投与）に記載されているように、慎重な投与が必要であると考えている。

なお、国内では維持療法についての長期投与試験は実施されていない。申請者は長期投与時の安全性について、③に示す海外試験の成績を参考資料として提出している。

②国内市販後の安全性情報

本薬の第 6 回安全性定期報告書（2002 年 1 月 11 日提出）の有害事象発現状況によると、安全性集計対象 4800 例中 1669 例（34.8%）が 56 日（8 週間）を超えて投与され（最長投与期間 422 日）、有害事象発現頻度は 0.63%（30/1669 例）45 件、副作用発現頻度は 0.27%（13/1669 例）16 件であった。主な有害事象は肝臓・胆管系障害（GOT（AST）上昇、GPT（ALT）上昇など）、代謝・栄養障害（血清脂質増加など）、白血球・網内系障害（白血球増多症など）であった。重篤な有害事象は 0.06%（3/1669 例）5 件（胃癌 2 例、LDH 上昇・コレステロール低下及び BUN 上昇の 1 例）に認められているが、いずれも因果関係は否定されている。

③海外試験における安全性

逆流性食道炎が治癒した患者に対する再発防止効果の検証を目的とした海外 4 試験の結果が参考資料として提出されている。

米国では本薬 20mg、10mg 及びプラセボについて 52 週間の二重盲検比較試験が 2 試験実施され、1 つの試験（参考資料ト-1）では、有害事象発現率は 20mg 群 82%（77/94 例）10mg 群 84%（80/95 例）及びプラセボ群 59%（58/99 例）と本薬群の間では差を認めなかった。臨床検査値異常変動について、総ビリルビン値の推移に 10mg とプラセボ群の間に有意差が認められた他は、発現頻度について本薬群はプラセボ群との間に有意差を認めなかった。本薬群における有害事象と臨床検査値異常の主な内容は、下痢などの消化管障害、頭痛などの一般的全身障害、ヘモグロビン低下などの赤血球障害、白血球増加などの白血球・網内系障害、GPT（ALT）上昇などの肝機能障害及び CPK 上昇であった。投与開始時

と終了時の血清ガストリン値 (pg/mL、平均±標準偏差) は、20mg 群で 108.3 ± 107.19 (88 例) → 109.7 ± 86.52 (90 例)、10mg 群で 81.9 ± 52.87 (94 例) → 84.3 ± 57.87 (91 例) 及びプラセボ群で 109.1 ± 117.34 (95 例) → 53.6 ± 43.37 (95 例) であり、本薬群において有意な変動は認められていない。

米国におけるもう一つの試験(参考資料ト-2)では、有害事象発現率は20mg 群 83% (57/69 例)、10mg 群 83% (58/70 例) 及びプラセボ群 61% (43/70 例) で本薬群の間に差を認めなかった。臨床検査値異常変動について、白血球数及び γ GTP 値の推移及び発現頻度に本薬群とプラセボ群の間に有意差が認められた。本薬群における有害事象と臨床検査値異常の主な内容は、下痢などの消化管障害、頭痛などの一般的全身障害、ヘモグロビン低下などの赤血球障害、白血球減少などの白血球・網内系障害、 γ GTP 上昇などの肝機能障害及びCPK 上昇等であった。投与開始時と終了時の血清ガストリン値 (pg/mL、平均±標準偏差) は、20mg 群で 89.7 ± 73.53 (63 例) → 91.6 ± 77.21 (66 例)、10mg 群で 97.7 ± 127.05 (64 例) → 78.5 ± 52.18 (66 例) 及びプラセボ群で 90.6 ± 72.87 (65 例) → 60.8 ± 45.15 (63 例) であり、本薬群で有意な変動は認められていない。

欧州では、本薬 20mg、10mg 及び OPZ20mg について、52 週間の二重盲検比較試験とそれに引き続く 52 週間の延長試験が実施されている。はじめの 52 週間 (参考資料ト-3) では、有害事象発現率は 20mg 群 58% (45/78 例)、10mg 群 54% (44/82 例) 及び OPZ 群 47% (39/83 例) で群間に差を認めなかった。臨床検査値異常変動について、クレアチニンの推移で 10mg 群と 20mg 群及び OPZ 群の間に有意差を認め、尿酸低下において本薬群は OPZ 群に比較して高い発現頻度を示した。本薬群における有害事象と臨床検査値異常の主な内容は、下痢などの消化管障害、皮疹などの皮膚・皮膚付属器障害、体重増加などの代謝・栄養障害、頭痛などの一般的全身障害、ヘモグロビン低下などの赤血球障害、GPT (ALT) 上昇などの肝機能障害及びCPK 上昇であった。投与開始時と終了時の血清ガストリン値 (pg/mL、平均±標準偏差) は、20mg 群で 92.7 ± 63.63 (67 例) → 113.2 ± 90.77 (78 例)、10mg 群で 89.9 ± 61.54 (74 例) → 86.0 ± 66.77 (80 例) 及び OPZ 群で 111.5 ± 94.29 (72 例) → 127.5 ± 143.69 (82 例) であり、本薬群で有意な変動は認められていない。

延長試験 (参考資料ト-4) では、有害事象発現率は 20mg 群 69% (44/64 例)、10mg 群 62% (41/66 例) 及び OPZ 群 58% (37/64 例) で群間に差を認めなかった。臨床検査値異常変動について、アルカリフォスファターゼの推移で 10mg 群と OPZ 群の間に、尿酸及び尿沈査の推移で 10mg 群と 20mg 群の間に有意差を認めた。その他ヘモグロビン低下について 10mg 群では 20mg 群に比べ有意に高い発現頻度を示した。本薬群における有害事象と臨床検査値異常の主な内容は、下痢などの消化管障害、皮疹などの皮膚・皮膚付属器障害、体重増加などの代謝・栄養障害、頭痛などの一般的全身障害、ヘモグロビン低下などの赤血球障害、白血球減少などの白血球・網内系障害であった。投与開始時と終了時の血清ガストリン値 (pg/mL、平均±標準偏差) は、20mg 群で 71.2 ± 5.2 (63 例) → 99.8 ± 7.9 (63 例)、10mg 群で 81.3 ± 8.1 (61 例) → 103.5 ± 9.7 (64 例) 及び OPZ 群で 90.0 ± 10.0

(61 例) → 137.5 ± 14.8 (60 例) であり、本薬群で有意な変動は認められていない。

これらの試験の中で本薬群に認められた死亡例は肝臓、転移癌及び心臓発作各 1 例であり、いずれも因果関係は否定されている。重篤な有害事象のうち本薬との因果関係が否定されなかったものは、消化管出血、発熱及び薬剤性肝炎各 1 例であり、有害事象による中止例のうち本薬との因果関係が否定されなかった事象は、下痢が 2 例、薬剤性肝炎、嘔吐、不整脈、弱視、無力症、不眠、皮疹及び低色素性貧血が各 1 例であった。

④海外長期投与試験における安全性

欧州では、参考資料として提出された試験の後さらに計 5 年間にわたる延長試験が実施されていることから、審査センターは、5 年間投与時の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。欧州における 5 年間の治験中に発現した有害事象の発現頻度は、20mg 群では 79.5% (62/78 例)、10mg 群では 81.7% (67/82 例) 及び対照群である OPZ 群では 83.1% (69/83 例) であり、個々の有害事象については 3 群ともおおむね発現率が低く、発現した事象は共通していた。各群間の異なる傾向として、下痢の発現率は OPZ 群では 10mg 群の 2 倍であったが、感冒症状と感染症の発現率は OPZ 群で高頻度に認められた。10mg 群では呼吸器系障害の発現率が高かったが、筋・骨格系障害及び皮膚・皮膚付属器障害の発現率は低かった。しかしながら、以上の 3 群間に認められた違いは臨床的には問題ないものと考えられた。

重篤な有害事象は 5 年間を通じて 25.1% (61/243 例) に 107 件認められた (20mg 群で 26.9% (21/78 例) 34 件、10mg 群で 20.7% (17/82 例) 34 件及び OPZ 群で 27.7% (23/83 例) 39 件)。このうち、因果関係が否定されなかったものは 20mg 群の 3 例 (薬剤性肝炎、発熱、サルコイドーシス)、10mg 群の 1 例 (低色素性貧血) 及び OPZ 群の 2 例 (心膜炎、胸痛) であった。死亡は 2 例に認められ、20mg 群で 2 年目に 1 例が心筋梗塞により、OPZ 群で 4 年目に 1 例が悪液質により死亡したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

因果関係が否定されなかった有害事象の発現頻度は 20mg 群で 24.4% (19/78 例) 45 件、10mg 群で 24.4% (20/82 例) 57 件及び OPZ 群で 31.3% (26/83 例) 75 件であった。2 例以上認められたものは 20mg 群では下痢及び発疹 (各 5 例) 並びに口渇、体重増加及び関節炎 (いずれも各 2 例) であり、10mg 群では頭痛 (4 例)、下痢及び消化不良 (各 3 例) 並びに感冒症状、新生物 (胃ポリープ) 及び嘔吐 (各 2 例) であり、OPZ 群では頭痛、下痢 (各 4 例)、腹痛、GOT (AST) 上昇 (各 3 例) 並びに胸痛、口渇、鼓腸放屁、CPK 上昇、めまい、不眠及び発疹 (各 2 例) であった。

維持療法開始時と終了時の血清ガストリン値 (pg/mL、平均±標準偏差) は、20mg 群で 129.5 ± 89.59 (48 例) → 119.9 ± 82.10 (48 例)、10mg 群で 124.4 ± 81.75 (47 例) → 126.3 ± 87.21 (47 例)、OPZ 群で 199.2 ± 234.51 (41 例) → 155.8 ± 123.80 (41 例) と、有意な上昇を認めなかった。ECL 細胞の過形成 (びまん性過形成、線状過形成、微小結節性過形

成)については、5年間を通じて本薬群では減少し、OPZ 群では増加傾向が認められた。腺腫様過形成は 10mg 群で 13 週目に 2 例認められたが、異形成及び腫瘍（カルチノイド）はいずれの群においても認められなかった。

以上より、申請者は本薬の長期投与時の安全性について、臨床上問題となる重大な所見は認められないとした。

⑤長期投与時の安全性についてのまとめ

長期投与時の安全性データについては、試験によって有害事象や臨床検査値異常変動の発現頻度にばらつきがあるが、10mg 群と 20mg 群の間に臨床的に問題となる差は認められず、対照薬及び 20mg と 10mg の間に安全性に差は認められないと考えている。また、本薬の治療効能に対する国内市販後における安全性情報と比較しても、長期投与によって有害事象の発現頻度及び内容に変化は生じていないと判断している。しかしながら、国内において第Ⅲ相試験で検証された本薬の安全性は 32 週（8 週+24 週）までであることから、維持療法に対し長期に使用される際の安全性については、国内においても市販後に十分に情報収集する必要があると考えている。

(5) 高ガストリン血症が長期間持続したときの安全性について

第Ⅲ相試験において、治療期の血清ガストリン値は平均値及び中央値ともに上昇し、維持療法期においても本薬群ではそれが維持されていた。審査センターは、第Ⅲ相試験においていずれの本薬群も血清ガストリン値の平均が正常域上限を超えており試験期間中海外の臨床試験よりも高い値で維持されていたことから、国内では海外よりも高ガストリン血症による影響を強く受けることが懸念されるため、血清ガストリン値に関して検討を行った。

①血清ガストリン値について

審査センターは国内外における血清ガストリン値の分布を比較するよう求めたところ、申請者は次のように回答した。

一般に、胃粘膜萎縮が存在すると血清ガストリン値は高値を示すこと、日本人は欧米人と比較して萎縮性胃炎の頻度が高いこと、胃粘膜萎縮は加齢とともに進行することが知られていることから、国内の平均年齢が海外より高かったこと（第Ⅲ相試験の 67.6 歳に対し海外試験では 51.7～57.0 歳）が原因のひとつであると考えられる。

また、第Ⅲ相試験の維持療法期において血清ガストリン値が正常域上限（200pg/mL）を逸脱した症例は、20mg 群 47.2%（17/36 例）、10mg 群 61.4%（27/44 例）であった。一方、海外臨床試験（参考資料ト-1～4）において、維持療法期の血清ガストリン値の平均値及び中央値は正常範囲内で推移しているが、投与前値を除くいずれかの測定ポイントで正常域上限（149pg/mL）を超える測定値を示した症例は、米国試験で 21.2～40.0%、欧州試験の 1 年目で 32.5～37.2%及び 2 年目で 43.1～43.8%であった。以上のように、国内及び海外臨

床試験における血清ガストリン値の分布には違いが見られたが、海外においても血清ガストリン値が正常域上限を超える症例が多く存在していたことから、高ガストリン血症が長期間持続した場合の安全性について、海外の安全性を参考とすることに問題はないと回答した。

審査センターは、海外と国内で正常域が異なることについて申請者に説明を求めた。申請者は、血清ガストリン値の測定に異なるキットを使用したためであり、第Ⅲ相試験で使ったキットでは 129 例の日本人健康者を用いた試験結果により正常域が設定され、海外試験で使ったキットでは、外国人健康者 135 例を用いた試験結果から設定されている。異なるキットを使用した国内外の試験における血清ガストリン値を直接比較することはできないものの、各臨床試験で中央測定を行った検査会社の正常域を基に血清ガストリン値の変動を評価することは妥当であるとした。

審査センターは、仮に、PPI 投与の影響を受けていないことが推測される時点の血清ガストリン値*（国内第Ⅲ相試験における治療期開始時の値（ $140.4 \pm 188.3 \text{ pg/mL}$ ）及び FAM 群試験終了時の値（ $126.0 \pm 104.8 \text{ pg/mL}$ ）と米国 2 試験におけるプラセボ群試験終了時の値（ $53.6 \pm 43.37 \text{ pg/mL}$ 及び $60.8 \pm 45.15 \text{ pg/mL}$ ）を比較すると、国内第Ⅲ相試験の被験者では背景因子として血清ガストリン値が高値を示す割合が比較的多かったとする申請者の説明に矛盾はないと考える。しかしながら、申請者が述べるように、使用した測定キットの違いなどにより国内外の測定値そのものを直接比較することは妥当ではなく、また、日本人において PPI 投与後の血清ガストリン値が経時的に高値を示したり、高ガストリン血症が持続する症例が散見できる事実から、海外の安全性情報をそのまま日本における安全性情報として解釈することは困難と考える。したがって、高ガストリン血症が持続した場合の安全性については、国内においても情報収集を十分行うことが必要と考える。

*国内試験では開始前 1 週間以内に PPI の前投薬を受けていない患者が治験の対象であったが、海外試験では PPI の前投薬を受けている患者も含まれているため、プラセボ群の終了時の値を用いた。

②胃新生物（胃カルチノイドなど）の発現について

審査センターは、長期間の血清ガストリン値上昇によりラットに胃カルチノイドの発生が認められていることから、本薬投与に起因する高ガストリン血症と胃カルチノイドの関係について申請者に考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

第Ⅲ相試験では、胃体上部大彎部側の胃粘膜組織を採取し、Grimelius 染色及び Chromogranin 染色により胃カルチノイドの本体である ECL 細胞を含む神経内分泌細胞の変化を検討した結果、神経内分泌細胞密度の増加を示唆する所見は認められなかった。海外臨床試験でも同様に胃粘膜細胞を採取し ECL 細胞の分布形態の変化を検討した結果、ECL 細胞の過形成を認めたものの、異形成及び腫瘍（カルチノイド）は認められなかった。いずれの試験においても内視鏡検査にて胃カルチノイドの発現は認められていない。また、第Ⅲ相試験において血清ガストリン値が正常域上限を超えた症例においても、神経内分泌

細胞密度の増加を示す所見は認められなかった。以上より、本薬の長期投与により高ガストリン血症が長期間持続したときの安全性において、ラットで認められた胃カルチノイドの発現が懸念されたが、ヒトにおいて同事象が引き起こされる可能性は極めて低いと考えられるとした。また、本薬を含めた他の PPI の投与によってヒトでカルチノイドを含む胃新生物が認められたという報告はないとした。

審査センターは、第Ⅲ相試験及び海外試験における検討結果、並びに散発性のガストリノーマについてカルチノイドの発生は極めて少ないことが報告されている（*Gastroenterology* 2002; 123: 68-85）ことを踏まえ、本薬の長期投与によりヒトで胃新生物が発現する可能性は低いとする申請者の回答を了承した。また、第Ⅲ相試験において治療期薬剤との因果関係が否定できない有害事象として胃ポリープ 2 例が認められていることについて、いずれの症例も病理組織学的に過形成性であることが確認されており異形成ではないことから特段の問題はないと考えるが、長期にわたる維持療法においては定期的な内視鏡検査を行い、観察することが必要と考えている。

③胃粘膜萎縮について

申請者は、高ガストリン血症に伴って胃粘膜萎縮が進展するとの報告はこれまでになされておらず、また、第Ⅲ相試験において HE 染色による胃粘膜細胞密度はいずれの群においても有意な変動はなく胃粘膜萎縮を示唆する所見は認められなかったこと、さらには血清ガストリン値が正常域上限を超えた症例においても胃粘膜萎縮の進展を示唆する成績は認められなかったこと（④参照）から、本薬の長期投与による胃粘膜萎縮への影響はないと考えられるとした。なお、胃粘膜萎縮と *H.pylori* 陽性逆流性食道炎との関連性については様々な議論があるが（肯定的な報告（*N Engl J Med* 1996; 334: 1018-1022）と否定的な報告（*Gastroenterology* 1999; 117: 319-326, *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1345-1352））、未だ一定の見解が得られていない、とした。

審査センターは、第Ⅲ相及び海外臨床試験において胃粘膜萎縮の進展を示唆する所見は得られておらず、本薬を長期投与することにより胃粘膜萎縮が進展する可能性は低いと考えている。

④血清ガストリンが高値を示した症例の安全性

審査センターは、血清ガストリンの高値逸脱例の安全性について詳細を説明するよう求めた。申請者は、いずれかの測定時点で 1000pg/mL 以上の高ガストリン値を示した症例が維持療法期 20mg 群及び 10mg 群に各 1 例並びに継続投与群に 6 例存在するとし、有害事象及び病理組織学的検査の結果について説明した（ただし、継続投与期 3 例については病理検査未実施）。10mg 群の 1 例に皮疹・肝障害・咳・腹痛が、継続投与群に上腹部痛、かぜ症候群、目のかすみ、フレグモーネ・甲状腺腫大・下痢、腰痛・蕁麻疹が認められたが、共通する有害事象が高頻度に発現することはなかったとした。また病理所見では、HE 染色

細胞密度、Grimelius 染色細胞密度及びその陽性細胞率並びに Chromogranin 染色細胞密度及びその陽性細胞率が被験者全体の平均値と比較して大きな乖離を示すことなく、投与前後における数値が一定の変動を示すこともなかったとした。

審査センターは、高値逸脱例において認められたこれらの有害事象はガストリンの作用から類推される事象ではないことから、有害事象と血清ガストリン高値の関連性は少なく、また胃粘膜萎縮に対する影響も認められていないと考えている。

⑤高ガストリン血症に関するまとめ

審査センターは、高ガストリン血症が長期間持続した場合の安全性について、第Ⅲ相試験の結果から、試験が実施された期間については問題ないとするが、それ以上の長期については、海外の試験成績との比較可能性が不明であると考えている。

一方で、本薬は消化性潰瘍の治療薬としてすでに国内で 5 年間の臨床実績があり、その中で高ガストリン血症に由来する可能性がある有害事象がこれまでに問題とされた経緯はないこと、類薬の PPI については既に維持療法が平成 12 年に承認されているがこれらについても特段の問題点は指摘されていないことを考慮し、本薬の維持療法に対する効能を承認する上で必要な情報は得られていると考えている。今後は、国内における市販後の情報を集積し、臨床現場における長期投与時の安全性について調査する必要があると考えている。

(6) 甲状腺機能への影響について

ラットの慢性毒性試験で甲状腺重量の増加、血中サイロキシンの増加が認められ、甲状腺機能への影響が懸念されたことから、第Ⅲ相試験では甲状腺機能に関する臨床検査 (FT₃、FT₄、TSH) が実施されている。第Ⅲ相試験において、治験薬との因果関係が否定できない甲状腺機能異常値が治療期で 6 例及び維持療法期で 4 例 (20mg 群 2 例、10mg 群 1 例、FAM 群 1 例) 認められているが、4 例のうち 3 例は追跡調査により正常値への回復が認められ、1 例は投与前より FT₃ 正常値下限以下であり、投与中も著しい変動を認めていないことから、これらの異常値は可逆的なもの又は生理的変動によるものと考えられる。海外臨床試験においても、第Ⅲ相試験と同様甲状腺機能異常を示唆する明らかなデータはなく、国内外の臨床試験において、甲状腺機能異常を示唆する明らかな有害事象はなかったことから、甲状腺機能への影響について臨床的な問題はないと考えている。

(7) 間質性肺炎について

第Ⅲ相試験において、重篤な有害事象症例として間質性肺炎 2 例が認められている (薬剤番号 及び)。 の症例は、治療期に動悸、せき込み、痰が発生し、投与 45 日目に両下肺に間質影を確認、69 日目 (維持療法期、FAM 群) に間質性肺炎と診断されて投与が中止されている。投与中止 221 日後に改善が認められ、本事象については治療期及び

維持療法期薬剤との因果関係の疑いありと判定されている。 の症例は、治療期の 36 日頃に咳及び息切れが発現し、投与 61 日目（維持療法期、20mg 群）に投与が中止され、8 日後に軽減している。本症例については呼吸器科担当医師により、投薬前の胸部 X 線写真に間質性肺炎が確認されており、投薬後に急性増悪を疑わせる陰影は認められず、今回の事象はむしろ急性気管支炎によるものと考えられるとされ、治験薬との因果関係は否定されている。

間質性肺炎については、市販後安全性情報及び上記症例を踏まえて、本薬の添付文書に重大な副作用として平成 14 年 5 月に追記されている。呼吸器疾患のある患者及び既往歴などから間質性肺炎が疑われる患者に対しては、呼吸器症状に注意し、必要な場合は胸部 X 線写真等で異常陰影を確認するなど、慎重な経過観察が必要であると考えている。

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) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により書面調査を実施したところ、一部に治験実施計画書からの逸脱が認められたものの、審査センターとしては、評価資料に基づき審査を行うことに支障はないものと判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により GCP 実地調査を実施したところ、治療期から維持療法期あるいは継続投与期への移行基準違反症例等の治験実施計画書からの逸脱が指摘されたが、被験者の安全性確保の点では問題がないとし、GCP 不適合に該当する違反事例はないと判断し、審査センターとしては、評価資料に基づき審査を行うことに支障はないものと判断した。

4. 総合評価

審査センターは、本薬の逆流性食道炎の維持療法に対する有効性について、第Ⅲ相試験の結果より有効性が認められたと判断するが、20mg 群及び 10mg 群の再発抑制率がそれぞれ 78.9%及び 78.6%と差が認められなかったことから、20mg までの増量を認めることの妥当性については確認されず、用量としては 10mg とすることで承認して差し支えないのではないかと考えている。また、安全性については、第Ⅲ相試験において維持療法に関連して問題となる有害事象の増加又は発生が認められていないことから、海外における 5 年間の試験結果も考慮し、特段の問題はないものと考えている。しかしながら、第Ⅲ相試験では血清ガストリン値の高値が持続しているなど、海外とは異なる傾向を示す可能性があることから、医療現場に対して、維持療法を行う際にはその必要性を検討するよう促すと共に維持療法中は定期的な検査を実施するよう注意喚起することが必要であり、市販後には長期投与時の安全性について調査することが必要であると考えている。

審査報告 (2)

平成 15 年 4 月 23 日作成

1. 申請品目

[販 売 名] パリエット錠 10mg、同 20mg
[一 般 名] ラベプラゾールナトリウム
[申 請 者] エーザイ株式会社
[申請年月日] 平成 14 年 1 月 7 日

2. 審査内容

審査センターは審査報告(1)をもとに専門に係る委員へ意見を求めた。これらを踏まえた審査結果を報告する。

ニ. 毒性について

本申請時（平成 14 年 1 月）には、新たな毒性試験は実施されておらず治療効能申請（平成 5 年 12 月）時に提出された 52 週投与慢性毒性試験及びラットがん原性試験（F344 ラット）、さらに FDA 承認申請時に追加要求されたラットがん原性試験（SD ラット）結果が参考資料として提出された。審査センターでは、治療効能申請以後に実施されたラットがん原性試験について本申請における評価資料とするよう求め、申請者より評価資料として提出されたため審査を行った。なお、当該試験成績については、実施当時本薬の製造承認に関する審議中であった新医薬品第一調査会に報告書が提出された経緯がある（平成 年 月中間成績提出、平成 年 月最終報告書提出）。

F344 ラットを用いたがん原性試験は、雄の精巣間細胞腫、上皮小体腺腫、甲状腺傍濾胞細胞腫瘍及び単球性白血病が対照群と比し増加したが、いずれの発生頻度も実験施設の背景発生頻度内であること、用量相関性が認められないこと、並びに他の試験で前がん病変を含む病変がこれら臓器で認められないことから、がん原性は認められないとされた。しかしながら、このがん原性試験の投与方法は制限給餌飼育下での空腹時投与であり、また、投与量が 2、6 及び 20mg/kg/day と低用量であることから、米国での承認申請時に FDA により通常の飽食条件における高用量でのがん原性試験が追加要求された。

SD ラットを用いたがん原性試験（投与量は雄：5、15、30、60mg/kg、雌：5、15、30、60、120mg/kg）では胃のクロム親和性様細胞（ECL 細胞）の過形成が雄 30mg/kg 以上、雌 5mg/kg 以上の投与群で認められ、ECL 細胞由来のカルチノイドは雌 5mg/kg 以上の投与群で発生している。F344 ラットがん原性試験で認められなかったカルチノイドが SD ラットがん原性試験で認められた理由について、申請者は SD ラットの雌にのみ 5mg/kg/day よりカルチノイドが発生していることより、投与量以外に系統差及び性差も関与している可能性があるとしている。ラットにおけるカルチノイドの発生については、類薬である PPI

のオメプラゾール^{i,ii,iii)}及びランソプラゾール^{iv)}でも報告があり、それらと比較して本薬の発生頻度は高くはない。また性差については雌で雄より低い投与量からカルチノイドが発現する共通の現象が見られているが、その機序については、104 週齢では ECL 細胞密度が雌で雄の 2 倍高く、自然発生的な ECL 細胞の過形成の頻度も雄に比べて雌で高いⁱⁱ⁾ためと考察している。

また、F344 ラットのがん原性試験で増加した、雄の精巣間細胞腫、上皮小体腺腫、甲状腺傍濾胞細胞腫瘍及び単球性白血病は SD ラットで増加しなかった。

審査センターは提出された追加資料について、本申請において大きな問題となる点は見いだせなかったが、今後 PPI 投与におけるラット胃カルチノイド発生の性差についての機序等については検討されることが望ましいと考えている。

- i) Ekman L, et al. Toxicological studies on omeprazole. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20 (Suppl 108): 53-69
- ii) Havu N, Enterochromaffin-like cell carcinoids of gastric mucosa in rats after life-long inhibition of gastric secretion. *Digestion* 1986; (Suppl 1): 42-55
- iii) Losec(Omeprazole). Review and Evaluation of Pharmacology and Toxicology Data, Freedom of Information[FOI], Food and Drug Administration (1989)
- iv) Prevacid(Lansoprazole). Review and Evaluation of Pharmacology and Toxicology Data, Freedom of Information [FOI], Food and Drug Administration (1995)

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

1) 維持療法の用量について

維持療法の用量としては 10mg とすることが妥当であり、「効果不十分の場合は 20mg へ適宜増量」とすることの妥当性は示されていないとした審査センターの判断は、専門委員により支持された。

専門委員からは、第Ⅲ相試験の再発抑制効果において 20mg 群と 10mg 群との間に類薬で認められたような用量間の差が全く認められず、再発にかかわる胃酸分泌抑制効果は 10mg で十分であるとする意見が出された。さらに、20mg へ増量するための妥当性について検証するためには、国内で 24 週間を超える長期投与時の非再発率を比較検討する必要があること、また、10mg で効果不十分であった症例を対象にその有用性を検討するなどの案が出された。

申請者が主張する胸やけ等の臨床症状を逆流性食道炎の再発の指標とする考え方については、一過性の LES 弛緩に起因する胸やけ症状との鑑別が困難であることから、胸やけ症状のみで逆流性食道炎と判断し本薬を投与することは適切ではないとの意見が出された。審査センターは、今回の治験はあくまでも内視鏡的な診断を評価の基準としており、びら

ん・潰瘍を呈する炎症症状の再発抑制に対する本薬の効果が確認されたものであり、内視鏡的所見を伴わない逆流症状についての本薬の有用性が確認されたものではないと判断している。

以上の議論を踏まえ、審査センターは維持療法の用量を **10mg** のみとすることが妥当と判断し、この旨を申請者に伝達した。申請者は **20mg** の申請を取り下げると回答し、審査センターはこれを了承した。

2) 高ガストリン血症に関する安全性について

高ガストリン血症について、国内外の臨床試験及び類薬の使用経験を踏まえると、現在までに得られた情報で臨床上特に問題はないと考えられることから承認には差し支えないとした審査センターの判断は、専門委員より支持された。

専門委員からは、欧米人と日本人では体型、食習慣、胃の形態等異なる点があることから、日本人における長期間の厳重なフォローアップが必要との意見が出された。

審査センターは専門委員の意見を踏まえ、維持療法における長期投与時の安全性について、胃の病理学的検査に関する特別調査も含めた市販後基本計画の骨子（案）を提出するよう申請者に求めた（市販後調査については 5)項を参照）。

3) 低用量の検討について

本申請では、治療用量と同量での維持効果の検討が実施された。この点について専門委員より、日本人では高ガストリン血症を呈する症例が多く胃萎縮や腸上皮化生を伴う患者が多いことから、長期間投与が必要な維持療法には用量を可及的に減らすべきとの意見が出された。また、**10mg** と **20mg** が同等の有効率を示したことから、これら治療用量より少ない用量、例えば **5mg** でも有効であった可能性があり、低用量における維持効果について検討する必要性が指摘された。

審査センターは、提出された資料より、維持療法における **10mg** の有効性及び安全性は確認されたと考えられるが、より低用量における維持効果についても今後検証することが必要であることを申請者に伝えると共に、本薬による維持療法において長期間高ガストリン血症が持続した際の安全性については十分調査するよう、申請者に求めた（市販後調査については 5)項を参照）。

4) 本薬の副作用に関する情報について

審査センターは、第Ⅲ相試験及び海外試験において認められた有害事象のほか、国内外での市販後安全性情報を踏まえて、添付文書における副作用に関する記載を整備するよう申請者に求めた。申請者は、アナフィラキシー反応、ショック等の重篤な過敏症についてこれまで計 **18** 件の報告をしており、企業中核安全性情報（CCSI）に「急性全身性アレルギー反応」の記載もあることから、新たに「禁忌」の項として「（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」の記載を追加するとともに「(1)重大な副作用」の「(1)ショック」の記載を「(1)ショック、アナフィラキシー様症状 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー様症状（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分行い、（後略）」と変更する、と回答した。

また、審査センターは、類薬で認められている重大な副作用について、これまでに本薬で報告されたものがあれば症例を示すよう申請者に求めた。申請者は、これまでに本薬について、溶血性貧血 4 例（国内 3 例、海外 1 例）、中毒性表皮壊死症 2 例（海外のみ）、皮膚粘膜眼症候群 2 例（海外のみ）、視力障害 4 例（国内のみ）、間質性腎炎 9 例（海外のみ）、低ナトリウム血症 6 例（国内 1 例、海外 5 例）及び横紋筋融解症 4 例（国内 2 例、海外 2 例）の報告があったと回答した。

審査センターは、これらの症例の詳細を確認した上で、これらの副作用について新たに添付文書に追加し、「(2) 重大な副作用（類薬）」の項に記載するとした申請者の見解を妥当と判断し、添付文書（案）を了承した。

5) 市販後調査について

維持療法における長期投与時の安全性について市販後調査を実施するべきであるとした審査センターの判断は、専門委員より支持された。専門委員からは、欧米の長期投与試験において ECL 細胞の過形成はあっても異形成はなかったとされていることについて、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、日本人において、維持療法によって長期にわたり無酸ないし低酸状態が持続することによる病理的・生理的影響を調査する必要があるとされた。具体的には、胃粘膜萎縮を有する患者のフォローアップのために、*H.pylori* 感染者と非感染者を層別して定期的に胃内視鏡及び胃粘膜病理検査を実施するべきであること及び逆流性食道炎の予後因子と考えられる生活習慣等の背景因子についても調査するべきであるという意見が出された。

審査センターは、これらの専門委員の指摘を踏まえ、市販後調査の具体的な内容について、申請者に骨子(案)の検討を求めた。申請者は以下のように回答した。

市販後調査として、胃粘膜の形態学的検討を目的とする市販後臨床試験と安全性及び有効性に関する情報を収集するための特別調査を実施する。市販後臨床試験では、内視鏡検査、*H.pylori* 感染検査及び血清ガストリン値の測定等の他、可能な症例については生検による病理組織学的検査を実施する。特別調査では、6 カ月以上の維持療法が行われる患者を対象として、安全性（有害事象、臨床検査）、有効性（内視鏡検査、自覚症状）及びその他の背景因子について調査を実施するとした。

審査センターは、市販後調査の骨子（案）を了承した。

3. 審査報告 (1) の修正

審査報告 (1) について、下記の通り修正する。なお、この修正によって審査報告 (1) の評価に変更はない。

・ p.10、1 行目

＜修正前＞「0～8 週」で 20mg 群 26 件及び 10mg 群 23 件、「9～16 週」で 20mg 群 23 件及び 10mg 群 27 件、並びに「17～24 週」で 20mg 群 17 件及び 10mg 群 10 件であった。

＜修正後＞「0～8 週」で 20mg 群 23 件及び 10mg 群 26 件、「9～16 週」で 20mg 群 27 件及び 10mg 群 23 件、並びに「17～24 週」で 20mg 群 10 件及び 10mg 群 17 件であった。

・ p.10、12 行目、

＜修正前＞GOT (AST) 上昇 (1 例、10mg 群) であった。

＜修正後＞GOT (AST) 上昇 (2 例、10mg 群) であった。

・ p.10、27 行目、

＜修正前＞維持療法期では、本薬群の維持療法開始時と終了時において有意な変動は認められなかったが、FAM 群では有意な下降が認められた (p<0.001、対応のある t 検定)。

＜修正後＞本薬群の治療開始時と維持療法終了時において有意な変動が認められたが、FAM 群では有意な変動は認められなかった (p<0.001、対応のある t 検定)。

・ p.11、4 行目、

＜修正前＞逆流性食道炎の維持療法における申請用法・用量が「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。」とされていることについて

＜修正後＞逆流性食道炎の維持療法における申請用法・用量が「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 を経口投与するが、効果不十分の場合は 1 日 1 回 20mg を経口投与することができる。」とされていることについて

・ p.11、18 行目

＜修正前＞ペプトン刺激酸分泌量の減少に関する報告（投与 7 日目、23 時間後で 10mg 群 4.25±1.13 nmol/h、20mg 群 2.59±0.61nmol/h ; Ohning Gv, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 701-708)

＜修正後＞ペプトン刺激酸分泌量の減少に関する報告（投与 7 日目、23 時間後で 10mg 群 2.59±0.61nmol/h、20mg 群 0.60±0.36nmol/h; Ohning Gv, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 701-708)

p.11、27 行目

＜修正前＞pH>4 holding time ratio（胃内 pH が 4 以上を示す時間の長さの 1 日に対する割合）

＜修正後＞食道内 pH<4 holding time ratio（食道内 pH が 4 以下を示す時間の長さの 1 日に対する割合）

p.13、14 行目

＜修正前＞20mg 群と比較して 10mg 群は 2 点以上の重症と考えられる症例が少なかった

＜修正後＞10mg 群と比較して 20mg 群は 2 点以上の重症と考えられる症例が少なかった

p.15、下から 5 行目

＜修正前＞また食事、アルコール摂取制限等の生活習慣の改善が図られ

＜修正後＞また食事制限、アルコール摂取制限等の生活習慣の改善が図られ

p.16、18 行目

＜修正前＞有害事象発現頻度は 0.63% (30/1669 例) 45 件、副作用発現頻度は 0.27% (13/1669 例) 16 件であった。

＜修正後＞有害事象発現頻度は 0.63% (30/4800 例) 45 件、副作用発現頻度は 0.27% (13/4800 例) 16 件であった。

p.17、下から 3 行目

＜修正前＞投与開始時と終了時の血清ガストリン値（pg/mL、平均±標準偏差）は

＜修正後＞投与開始時と終了時の血清ガストリン値（pg/mL、平均±標準誤差）は

p.18、4 行目

＜修正前＞下痢が 2 例、薬剤性肝炎、嘔吐、不整脈、弱視、無力症、不眠、皮疹及び低色素性貧血が各 1 例であった。

＜修正後＞下痢が 2 例、薬剤性肝炎、嘔吐、不整脈、弱視、無力症、不眠、皮疹及び消化管出血が各 1 例であった。

p.18、15 行目

＜修正前＞感冒症状と感染症の発現率は OPZ 群で高頻度に認められた。

＜修正後＞感冒症状と感染症の発現率は OPZ 群で低かった。

p.18、21 行目

＜修正前＞20mg 群の 3 例（薬剤性肝炎、発熱、サルコイドーシス）、10mg 群の 1 例（低色素性貧血）及び OPZ 群の 2 例（心膜炎、胸痛）であった。

＜修正後＞20mg 群の 3 件（薬剤性肝炎、発熱、サルコイドーシス）、10mg 群の 1 件（低色素性貧血）及び OPZ 群の 2 件（心膜炎、胸痛）であった。

p.22、下から 1 行目

＜修正前＞治療期及び維持療法期薬剤との因果関係の疑いありと判定されている。

＜修正後＞治療期薬剤との因果関係の疑いありと判定されている。

4. 総合判断

以上の審査結果より、審査センターは、H₂ 受容体拮抗薬抵抗性のびらん・潰瘍型逆流性食道炎患者に対して本薬 10mg を 24 週間投与した第Ⅲ相試験において対照薬と比較して高い再発抑制効果が認められ、本薬の有用性が示されたことから、承認して差し支えないと判断する。市販後には、日本人では欧米人と比較して高ガストリン血症を呈する患者が多いことを考慮し、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。本薬は新用量医薬品であり、既承認用法及び用量と比較して投与期間が大幅に延長されることから、医薬品第一部会で審議されることが妥当と判断した。再審査期間は 4 年間とする。