

30mg/kg/day で実施したところ、特発性壊死性動脈炎症候群の所見は認められなかったが、10mg/kg/day 投与群の雌 3 匹中 1 匹が鼠径ヘルニアに伴う回腸破裂により死亡した。この他、投薬各群で壁細胞の壊死、空胞化、萎縮、腺頸部及び小窩などの過形成等、本薬の薬理作用に起因する胃の変化が認められたが、壊死の程度がやや強い個体が見られた 30mg/kg/day を毒性が認められる用量と判断し、この試験結果と最初に実施した試験において、投薬による過度のストレスによって発現した特発性壊死性動脈炎症候群が 30mg/kg/day 群で認められたことから、無毒性量は 10mg/kg/day と判断されている。

(3) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験はラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット胚・胎児発生に関する試験、ウサギ胚・胎児発生に関する試験、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施されている。

① ラット (4.2.3.5.1、4.2.3.5.2-1、4.2.3.5.3)

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は 0 (生理食塩液)、0 (専用溶解液)、3、10 及び 30mg/kg/day で行われ、30mg/kg/day 群で親動物雄の体重増加抑制、親動物雌の摂餌量減少が認められ、無毒性量は親動物 10mg/kg/day、生殖機能、胚の発生は 30mg/kg/day と判断されている。

ラット胚・胎児発生に関する試験は 0 (生理食塩液)、0 (専用溶解液)、3、10 及び 30mg/kg/day で行われ、30mg/kg/day 群で 36 匹中 1 匹の死亡が見られたが剖検で異常所見は認められなかった。同用量群のその他の例では体重増加抑制及び摂餌量の減少、胸腺重量の低値、薬理作用に起因する胃重量の高値が認められた。胎児については 30mg/kg/day 群に雄胎児体重の低値及び体重の低値に伴ったと考えられる骨化仙尾椎数の軽度な低値が認められ、出生児については頸肋が高頻度に認められたが、頸肋は過剰肋骨と同様、母動物のストレスや体重減少などの毒性に起因した二次的変化であり、薬物の催奇形性を示唆する変化ではないとされていることから、本試験で見られた頸肋は母動物のストレスなどに起因した二次的変化と考察され、催奇形性を示唆する所見ではないと判断された。以上の成績から、無毒性量は母動物及び胎児・出生児に対しても 10mg/kg/day と判断されている。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は 0 (生理食塩液)、0 (専用溶解液)、3、10 及び 30mg/kg/day で行われ、専用溶解液対照群 22 匹中 1 匹、3mg/kg/day 群 22 匹中 1 匹、30mg/kg/day 群 23 匹中 1 匹が死亡し、剖検を行ったところ、3mg/kg/day 群の死亡例で腎臓の瘢痕形成が認められたが、右腎臓のみであり、用量依存性もないことから、本薬の影響ではないと判断されている。母動物では 30mg/kg/day 群で妊娠末期の体重増加抑制、胸腺重量の低値が見られ、全投薬群で薬理作用に起因する胃重量の高値が見られた。出生児では 30mg/kg/day 群で離乳後の体重が低値であった。母動物及び出生児に対する無毒性量はともに 10mg/kg/day と判断されている。

② ウサギ (4.2.3.5.2-2)

ウサギ胚・胎児発生に関する試験は 0 (生理食塩液)、0 (専用溶解液)、3、10 及び 30mg/kg/day で行われ、流産が専用溶解液対照群 15 匹中 1 匹、3mg/kg/day 群 14 匹中 1 匹及び 30mg/kg/day 群 15 匹中 2 匹で認められたが、対照群と各投薬群で発現例数が少なく、発現率にも違いはみられないことから、本薬の影響ではないと判断されている。30mg/kg/day 群では体重の低値及び摂餌量の減少、糞便量の減少が認められた。また、全投薬群に薬理作用に起因する胃重量の高値が認められた。胎児に対する異常所見は認められず、無毒性量は、母動物 10mg/kg/day、胎児 30mg/kg/day と判断されている。

(4) 局所刺激性試験

局所刺激性試験はウサギ静脈刺激性試験（生理食塩液、5%ブドウ糖液及び専用溶解液に溶解）、ウサギ血液を用いた *in vitro* 溶血性試験（生理食塩液、5%ブドウ糖液及び専用溶解液に溶解）、ウサギ *in vivo* 溶血性試験で実施されている。

① ウサギ静脈刺激性（4.2.3.6-1、3、5、6及び9）

ウサギ静脈刺激性試験の結果、本薬を生理食塩液または 5%ブドウ糖液に溶解した場合、紅斑や腫脹などごく軽度に関管に対して刺激性を示したものの、臨床使用に問題はないと考えられた。専用溶解液に溶解した場合は生理食塩液あるいは 5%ブドウ糖液に溶解した場合と比較して刺激性が軽度に関強されたが、いずれも軽度な変化であり、投与 14 日後の病理組織学的検査より回復性は良好であると判断されている。

② 溶血性（4.2.3.6-2、4、7及び8）

ウサギ血液を用いた *in vitro* 溶血性試験の結果、本薬を生理食塩液又は 5%ブドウ糖液に溶解した場合は溶血性を示さず、専用溶解液に溶解した場合はインキュベート時間が 30 分で溶血が認められたが、インキュベート時間が 5 分では溶血が認められず、静脈内投与した際には直ちに希釈されることから血管内溶血はおこさないと判断された。ウサギ *in vivo* 溶血性試験において専用溶解液で溶解した本薬を投与したところ、溶血は示さなかった。

(5) その他の試験（4.2.3.7.6）

その他の毒性試験として、強制劣化品ラット単回静脈内投与毒性試験が実施されている。概略の致死量が雄 44~58mg/kg、雌 58~75mg/kg であり、劣化前の本薬の概略の致死量（雄 75~98mg/kg、雌 58~75mg/kg）と比べてやや低値を示している。しかし、LD₅₀値は雄 85.8mg/kg、雌 84.8mg/kg であり、劣化前の本薬の LD₅₀ 値（雄 98.9mg/kg、雌 85.9mg/kg）と比較して差はみられなかったことから、急性毒性には差はないと判断されている。

<機構における審査の概略>

機構は、単回静脈内投与試験で溶解液に生理食塩液を用いた場合と比べ、専用溶解液を用いた場合の概略の致死量が低下していることについて説明を求めた。

申請者は、マクロゴール 400 の LD₅₀ 値は、静脈内投与でマウス 8,550mg/kg、ラット 7,312mg/kg であり、本薬をマクロゴール 400 に溶解したときのマクロゴールの投与量はマウスで 2,900~6,400mg/kg、ラットで 2,900~4,900mg/kg とマクロゴール 400 の LD₅₀ 値に比較的近いことから、本薬の毒性がマクロゴール 400 により若干強められた結果と推察している。このため、臨床投与時には、マクロゴール 400 を含む専用溶解液を用いず、生理食塩液を用いることとした回答した。

機構は回答を了承し、本剤の毒性に関する申請資料について、特段の問題はないと判断した。

4. 臨床に関する資料

1) *in vitro* ヒト生体試料試験

<提出された *in vitro* ヒト生体試料試験結果の概略>

(1) 血清タンパク質との結合及び血球への分配（4.2.2.3-3）

本薬の標識体を 0.05、0.5 及び 5µg/mL になるように *in vitro* でヒト血清及び 4%ヒト血清アルブミン（以下、HSA）溶液に添加し、タンパク結合率を測定したところ、タンパク結合率は、ヒト血清及び 4%HSA 溶液で、それぞれ 97.5~97.9%及び 97.7~97.9%であり、測定した範囲における濃度依存性は

みられなかった。また、ヒト血清と 4% HSA 溶液に対する結合率がほぼ同じであることから、本薬はヒト血清中で主に HSA と結合すると考察されている。なお、ヒト血清に本薬の標識体を添加 (1 µg/mL) したものを 80% エタノールで処理したとき、ほぼ定量的に (>95%) 本薬が抽出されたことから、本薬と血清タンパクとの結合は可逆的であると考察されている。

本薬の標識体を 0.05、0.5 及び 5 µg/mL になるように *in vitro* でヒトの血液に添加したところ、血球への移行率は、9.7~11.9%であった。

なお、ラット及びイヌにおける血清タンパク質との結合及び血球への分配については、「3. 非臨床に関する資料 2) 薬物動態試験成績の概要 (2) 分布 ① 血清タンパク質との結合及び血球への分配」の項参照。

(2) ヒトにおける推定代謝酵素 (4.2.2.4-1)

本薬のヒト血清中での主代謝物は M-VI 及び M-VII であったため、これらを生成し得るヒトチトクローム P450 (以下、CYP) 分子種について、CYP 分子種を発現させたヒトリンパ芽球様細胞由来ミクロソーム及びヒト肝ミクロソームを用いて *in vitro* 代謝試験を行った結果、本薬から代謝物 M-VI への代謝には主に CYP2C19 及び CYP3A4 が、M-VII への代謝には主に CYP3A4 がそれぞれ関与することが示唆された。

(3) ヒト肝薬物代謝酵素に対する作用 (4.2.2.6-2)

各種 CYP 代謝活性に対する本薬の阻害作用についてヒト肝ミクロソームを用いて *in vitro* で検討した結果、本薬は CYP2C19 (S-メフェニトイン 4'-水酸化活性) を低濃度域で阻害した (阻害定数: 0.383 µmol/L)。本薬 100 µmol/L では CYP1A1/1A2 (7-エトキシレゾルフィン脱エチル化活性)、CYP2B6 (7-ベンジルオキシレゾルフィン脱ベンジル化活性)、CYP2D6 (ブフラロール 1'-水酸化活性) 及び CYP3A4 (ニフェジピン酸化活性及びテストステロン 6β-水酸化活性) に対しても阻害作用が認められものの、10 µmol/L 以下では本薬による酵素阻害作用はみられなかった。

(4) 血清タンパクを介した他剤との相互作用 (4.2.2.6-1)

臨床において本薬と併用される可能性の高いワルファリン、アスピリン、テオフィリン、ジアゼパム、プロプラノロール、フェノバルビタール、ジゴキシン、シメチジン、セファゾリンナトリウム、塩酸セフォチアム、フロセミド及びメシル酸ガベキサートについて、ヒト血清タンパク結合における相互作用を *in vitro* で検討したところ、ヒトに本剤 30mg を静脈内投与したときの最高血清中濃度付近の本薬 (5 µg/mL) はワルファリン及びフロセミドの非結合型濃度をそれぞれ 5% 及び 22% 増加したが、それ以外の薬物の非結合型濃度に影響しなかった。一方、臨床用量で最高血中濃度付近のアスピリン (200 µg/mL) 及びセファゾリンナトリウム (250 µg/mL) は本薬の非結合型濃度をそれぞれ 52% 及び 40% 増加したが、それ以外の薬物は本薬の非結合型濃度に対してほとんど影響しなかった。

2) 生物薬剤学試験の成績の概要

<提出された臨床試験結果の概略>

(1) 生物学的同等性試験 (試験番号 CPH-311 : 5.3.1.2-1 <20 年 月 ~ 20 年 月>)

CYP2C19 遺伝子型において本薬の代謝型が extensive metabolizer (以下、EM) と判定された健康成人男子 20 例を対象に、本剤 30mg を生理食塩液又は専用溶解液に溶解し、静脈内点滴投与したとき

の溶媒間の生物学的同等性を検討するため、無作為化非盲検クロスオーバー試験が実施された。

実測値を用いた本剤投与 24 時間後までの AUC (AUC_{0-24}) 及び本剤投与終了時 (投与開始 0.5 時間後) の血清中濃度 ($C_{0.5}$) について、溶媒差の両側 90 %信頼区間 (対数変換) は、 AUC_{0-24} で $[\log (0.970), \log (1.022)]$ 、 $C_{0.5}$ では $[\log (0.970), \log (1.009)]$ であり、 $\log (0.8) \sim \log (1.25)$ の範囲内であったため、生物学的に同等であると判断された。

なお、安全性については、いずれの溶媒群にも有害事象は認められなかった。

3) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

<提出された臨床試験結果の概略>

薬物動態の評価資料としては日本人健康成人男子を対象に CYP2C19 遺伝子型の影響を検討した試験 (試験番号 CPH-312:5.3.4.1-1) 及び用法・用量の影響を検討した 2 試験 (試験番号 CPH-313:5.3.4.1-2 及び試験番号 CPH-314:5.3.4.1-3) が提出された。また、CYP2C19 遺伝子型の分別をしていない日本人健康成人男子を対象とした薬物動態試験成績 (試験番号 CPH-001:5.3.3.1-1)、日本人健康高齢者男子を対象とした薬物動態試験成績 (試験番号 CPH-050:5.3.3.3-1)、類薬で代謝経路も類似していると考えられる OPZ (試験番号 CPH-042:5.3.3.3-2) 及び CYP2C19 で代謝されることが知られているジアゼパム (試験番号 CPH-043:5.3.3.3-3) との薬物動態比較により本薬の代謝型による個体間変動を検討した薬物動態試験成績が参考資料として提出された。

(1) CYP2C19 遺伝子多型の影響を検討した臨床薬力学試験 (試験番号 CPH-312:5.3.4.1-1<20■■年■■月~20■■年■■月>)

CYP2C19 遺伝子型において本薬の代謝型が EM 及び poor metabolizer (以下、PM) と判定された日本人健康成人男子 16 例 (EM 及び PM、それぞれ 8 例) を対象に、本薬の薬理学的作用及び薬物動態並びに安全性を検討するため、本剤 1 回 30mg あるいは RXT 注射剤 1 回 75mg を 1 日 2 回、それぞれ 5 日間反復静脈内点滴投与とした無作為化非盲検クロスオーバー試験が実施された。

主要評価項目である 1 日目と 5 日目の 24 時間胃内 pH の推移について、胃内 pH を治験薬投与前のコントロール期と比較すると、本剤群及び RXT 群のいずれも高い pH 推移を示した。本剤群と RXT 群の比較では、EM 及び PM 被験者の 1 日目において、投与後約 4.5 時間まで本剤群の方の pH が低かったが、EM 及び PM 被験者の投与 1 日目の投与後約 4.5 時間以降及び 5 日目のいずれも本剤群の方が高い pH 推移を示した。

本薬の薬物動態については、本剤投与 12 時間後までの未変化体の AUC (AUC_{0-12}) は PM 被験者では EM 被験者に比べて 1 日目で約 2.4 倍、5 日目で約 2.5 倍高い値であった。未変化体の C_{max} は PM 被験者では EM 被験者に比べて 1 日目で約 1.2 倍、5 日目で約 1.3 倍高い値であった。さらに未変化体の半減期 $t_{1/2}$ は PM 被験者では EM 被験者に比べて 1 日目及び 5 日目とも約 2.6 倍遅延した。

なお、安全性については、有害事象として本剤 PM 被験者のみに 8 例中 2 例 3 件認められたが (麦粒腫、AST 増加、血中トリグリセリド増加)、いずれも軽度であり無処置により回復軽快した。

(2) 用量・用法 (15 mg 1 日 2 回、30 mg 1 日 2 回及び 30 mg 1 日 1 回) の薬物動態の影響を検討した臨床薬力学試験 (試験番号 CPH-313:5.3.4.1-2<20■■年■■月~20■■年■■月>)

CYP2C19 遺伝子型において本薬の代謝型が EM と判定された日本人健康成人男子 12 例を対象に、本薬の薬理学的作用及び薬物動態並びに安全性を検討するため、本剤 1 回 15mg を 1 日 2 回、1 回 30mg を 1 日 2 回及び 1 回 30mg を 1 日 1 回、それぞれ 1 日間、静脈内点滴投与とした無作為化非盲検クロス

オーバー試験が実施された。

主要評価項目である 24 時間胃内 pH の推移は、治験薬投与前のコントロール期で 24 時間ほぼ pH 4 以下を推移した。30mg 1 回投与群の投与後 15 時間以降を除き、いずれの投薬群もコントロール期と比較して高い pH を維持した。投薬群の比較では、投与後 12 時間まで 1 回 30mg 投与群（30mg 2 回及び 30mg 1 回）がいずれも高い pH を示し、特に投与後 4.5 時間までは 1 回 30mg 投与群では pH 4 を超えることが認められたのに対し、15mg 1 回投与群では pH 4 以下のまま推移した。また、投与後 12 時間以降、1 日 2 回投与群（15mg 2 回及び 30mg 2 回）においてはいずれも pH 4 以上を推移したが、1 日 1 回投与群（30mg 1 回）では pH 4 以下を推移した。いずれの投与群においても pH 4 以上を持続して安定的に維持できたのは最初の食事摂取後（投与後 4 時間以降）であった。

薬物動態においては、15mg 2 回投与群、30mg 2 回投与群及び 30mg 1 回投与群の未変化体の AUC_{0-12} （平均値）は、それぞれ、1,740ng・h/mL、3,721ng・h/mL 及び 3,254ng・h/mL であり、未変化体の C_{max} は 1,171ng/mL、2,414ng/mL 及び 2,308ng/mL で、投与量に応じて増加した。また、未変化体の $t_{1/2}$ （平均値）は、それぞれ 1.20 時間、1.18 時間及び 1.02 時間とほぼ同様であった。

なお、安全性については、いずれの群にも有害事象は認められなかった。

(3) 静脈内点滴投与及び静脈内 bolus 投与による薬物動態への影響を検討した臨床薬力学試験（試験番号 CPH-314 : 5.3.4.1-3<20■年■月～20■年■月>）

CYP2C19 遺伝子型において本薬の代謝型が EM と判定された日本人健康成人男子 8 例を対象に、本薬の薬理学的作用及び薬物動態並びに安全性を検討するため、本剤 1 回 30mg を 1 日 2 回、1 日間静脈内点滴投与または静脈内 bolus 投与とした無作為化非盲検クロスオーバー試験が実施された。

主要評価項目である 24 時間胃内 pH の推移は、治験薬投与前のコントロール期で 24 時間ほぼ pH 4 以下を推移し、本剤投与期にはいずれの投与方法もコントロール期と比較して一貫して高い pH 推移を示した。投与方法間の比較では、最初の食事摂取時（投薬後 4 時間位）までは、いずれも pH 4 を超える時点は見られるものの、pH 4 を下回る時間が時点が多く、その後はいずれも最初の投与から 24 時間後までほぼ pH 4 以上を推移した。

薬物動態においては、点滴投与群及び bolus 投与群の未変化体の AUC_{0-12} （平均値）は、それぞれ、3,835ng・h/mL、3,502ng・h/mL であり、投与方法間の差の両側 90%信頼区間は $\log_{10}$ (0.8) ～ $\log_{10}$ (1.25) の範囲内であった。また、点滴投与群及び bolus 投与群の未変化体の C_{max} （平均値）は、それぞれ 2,391ng/h/mL 及び 2,670ng/mL であり、未変化体の $t_{1/2}$ （平均値）は、それぞれ 1.18 時間及び 1.15 時間とほぼ同様であった。

なお、安全性については、いずれの群にも有害事象は認められなかった。

(4) 臨床薬力学試験（試験番号 CPH-315 : 5.3.4.1-4<20■年■月～20■年■月>）

CYP2C19 遺伝子型において本薬の代謝型が EM と判定された日本人健康成人男子 12 例を対象に、本薬の薬理学的作用及び安全性を検討するために、本剤 15mg、30mg 及びファモチジン（以下、FMT）注射剤 20mg を 1 日 2 回、それぞれ 5 日間反復静脈内点滴投与とした無作為化非盲検クロスオーバー試験が実施された。

主要評価項目である 24 時間胃内 pH の推移は、治験薬投与前のコントロール期と比較して、いずれの投薬群も高い pH 推移を示した。投与 1 日目においては、FMT 群で投与直後急激に pH が上昇し、その後 pH は次第に減少するものの 8 時間まで pH 4 以上で推移したが、食事による pH 上昇は少なく、

2 回目の投与 (最初の投与から 12 時間後) を受けて最初の投与後 16 時間位で再度 pH 4 を大きく超え、24 時間後まではほぼ pH 4 以上を維持した。一方、本剤投与群 (15 及び 30mg 投与群) では投与後一時的に pH 4 を超えるものの、最初の食事摂取 (投薬後 4.5 時間位) まで pH 4 以下で推移し、食事摂取により pH 4 以上となるが、次第に pH は減少し最初の投与 8 時間後に pH 4 以下となり、再度食事摂取後 (最初の投薬後 9.5 時間位) に pH が上昇した。その後は本剤 15mg 投与群ではほぼ pH 4 前後で推移したが、本剤 30mg 投与群ではほぼ pH 4 以上を推移した。

投与 5 日目においては、FMT 群では pH 4 付近を上下するのに対し、本剤投与群はいずれも終始 pH 4 以上で推移した。

なお、安全性については、いずれの群にも有害事象は認められなかった。

<機構における審査の概略>

(1) 特殊集団における本剤の薬物動態について

機構は、本剤に関して肝機能低下者、腎機能低下者等の特殊集団の臨床薬物動態データがあれば提示し、肝機能及び腎機能低下が本剤の薬物動態へ影響する可能性について説明することを申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。肝機能低下者及び腎機能低下者を対象とした薬物動態の検討は実施していない。海外 (米国) における経口投与時の検討では、肝硬変患者において、AUC の増大及び $t_{1/2}$ の減少が認められている。これは、本薬が肝臓で代謝され、肝機能低下により代謝が遅れるためであると考えられた。したがって、安全性の観点から注意喚起が必要と判断し、添付文書において、「【使用上の注意】 1. 慎重投与 (2)」の旨を記載し、注意喚起を行う。一方、軽度～重度の腎機能低下者を対象に検討した経口投与時の成績では、腎機能の程度との関連性は低いと考えられる結果が得られており、腎機能不全患者での用量調整は不要と判断している。

機構は、高齢者においては非高齢者と比較して血清中未変化体の半減期の延長及び AUC の増大が認められているが (CPH-050)、高齢者の PM のように、内的な要因が重なった場合の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。EM に比べ、PM の高齢者の $t_{1/2}$ は約 1.7 倍遅延し、AUC は約 1.8 倍高い値であったが (CPH-050)、非高齢者では、EM に比べ PM では $t_{1/2}$ が約 2.6 倍遅延し、AUC は約 2.5 倍高い値であり (CPH-312)、非高齢者よりも高齢者の方が PM と EM の差が小さいと考えられた。一般に高齢者においては肝機能・腎機能やその他生理機能の低下も考えられることから慎重に投与する必要があるものの、高齢の PM のように内的な要因が重なった場合においても、特段の用量調節は必要ないと考えているが、添付文書において、「【使用上の注意】 5. 高齢者への投与」に「一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。」の旨を記載し、高齢者については注意喚起を行う。

機構は、遺伝子多型の影響があることを含めて本薬の体内動態には個体差が大きいと考えられるが、添付文書上でも注意喚起を行っていること、製造販売後等基本計画書 (案) で高齢者、腎機能低下患者及び肝機能低下患者の調査を市販後に行う計画であることから、回答を了承した。

4) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された臨床試験成績の概略>

(1) 第Ⅱ相臨床試験（試験番号 CCT-001：5.3.5.1-1<1993年2月～1993年7月>）

消化性潰瘍又は急性胃粘膜病変による上部消化管出血患者（目標症例数 1 群 30 例、計 60 例）を対象に、忍容性の確認及び止血効果を予備的に検討する目的で、多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験が国内 41 施設で実施された。用法・用量は、本剤 1 回 15mg 又は 30mg を 1 日 2 回、緩徐に静脈内に投与、投与期間は最大 7 日間（止血が確認されたら投与を中止し、試験を終了して可、以下同様）と設定された。

総投与症例 47 例のうち、治験薬 1 回目投与後 2 時間後に露出血管を伴う噴出性出血が続いたために治験を中止し緊急手術となった 1 例を除く 46 例（15mg 群 25 例、30mg 群 21 例）が安全性評価対象とされ、更に不適格例 3 例（出血確認が不明確な症例 1 例、胃癌からの出血 2 例）及び逸脱例 3 例（治験薬投与前の内視鏡検査が 12 時間以上前の症例 1 例、内視鏡検査後治験開始前に酸分泌抑制剤を使用した症例 1 例、治験薬投与中に内視鏡的処置をした症例 1 例）の計 6 例を除く 40 例（15mg 群 22 例、30mg 群 18 例）が有効性評価対象とされた。

有効性の主要評価項目である止血効果（胃ゾンデ又は内視鏡検査により止血確認までの時間により 4 段階で判定〔「著効」：36 時間以内に止血、「有効」：72 時間以内に止血、「やや有効」：7 日以内に止血、「無効」：7 日以内に止血が得られない又は他の治療に変更〕）の「著効」率（「著効」とされた症例の割合）は 15mg 群 63.6%（14/22 例）、30mg 群 72.2%（13/18 例）であり、「有効」以上の率は 15mg 群 81.8%（18/22 例）、30mg 群 88.9%（16/18 例）であった。また、治験中の再出血は各群に 1 例ずつ認められ、いずれも 36 時間以内に止血が見られたが再出血のため無効と判定された。

安全性について、随伴症状は 30mg 群 1 例（腎障害（尿量減少））のみに認められ、因果関係は否定されていない。本症例は投与前から腎障害を併存しており、投与開始翌日に原疾患の胃潰瘍から大量出血があり、ショック状態に陥ったと考えられた。なお、本症例は治験薬投与終了後 5 日目に再度大量吐血のため死亡した。

また、因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は 10 例 21 件（15mg 投与群 6 例 11 件、30mg 投与群 4 例 10 件）に認められた。

(2) 第Ⅱ相臨床試験（試験番号 CCT-002：5.3.5.1-5<1993年12月～1994年6月>）

消化性潰瘍、急性胃粘膜病変又は急性ストレス潰瘍による上部消化管出血患者（目標症例数 1 群 50 例、計 150 例）を対象に、本剤の臨床用量を検討する目的で、多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験が国内 96 施設で実施された。用法・用量は、本剤 1 回 15mg、30mg 又は FMT 注射剤 20mg を 1 日 2 回、緩徐に静脈内に投与、投与期間は最大 7 日間と設定とされた。

総投与症例数 196 例（15mg 群 67 例、30mg 群 65 例、FMT 群 64 例）の全例が安全性評価対象とされ、そのうち不適格例 11 例（対象外疾患 3 例、投与前から出血が無い症例 3 例、重篤な疾患の合併 3 例、胃癌からの出血 2 例）及び逸脱例 38 例（酸分泌抑制剤の使用例 19 例、内視鏡的処置の追加例 10 例、開始前の内視鏡検査時間違反 4 例、止血剤の大量使用例 3 例、ゾンデのみで止血確認例 2 例）の合計 49 例を除く 157 例（15mg 群 53 例、30mg 群 53 例、FMT 群 51 例）が有効性評価対象とされた。

有効性の主要評価項目である止血効果（CCT-001 試験と同様）の「著効」率は、15mg 群 90.6%（48/53 例）、30mg 群 81.1%（43/53 例）及び FMT 群 69.4%（34/49 例）、「有効」以上の率は 15mg 群 94.3%（50/53 例）、30mg 群 92.5%（49/53 例）及び FMT 群 79.6%（39/49 例）であり、15mg 群と 30mg 群の群間差は、「著効」率で 9.4%、「有効」以上の率で 1.9%となり、いずれも事前に臨床的に意味のある差として設定した 10%を超えなかった。一方、15mg 群及び 30mg 群と FMT 群との群間差は、「著効」

率で、それぞれ 21.2%及び 11.7%、「有効」以上の率で、それぞれ 14.7%及び 12.9%となり、事前に想定していた 10%を超えたため臨床的に差があるとされた。また、治験中の再出血は 15mg 群 2 例、30mg 群 2 例、FMT 群 4 例に認められ、いずれも無効と判定された。

安全性について、随伴症状は 15mg 群 1.5% (1/67 例) 4 件、30mg 群 6.2% (4/65 例) 5 件、FMT 群 1.6% (1/64 例) 2 件に認められ、30mg 群 1 例 (下痢) のみ因果関係が否定されていない。なお、重篤な有害事象は 15mg 群 1 例 (肺炎合併による死亡) 及び 30mg 群 3 例 (呼吸不全による死亡、誤嚥による窒息死、急性胆のう炎・腹膜炎の増悪による死亡) に認められたが、いずれも因果関係は否定された。因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は 29 例 47 件 (15mg 群 6 例 8 件、30mg 群 14 例 25 件、FMT 群 9 例 14 件) に認められ、主な事象は ALT 上昇 (15mg 群 2 例、30mg 群 5 例)、AST 上昇 (15mg 群 2 例、30mg 群 3 例、FMT 群 1 例) であった。

(3) 第Ⅲ相臨床試験 (試験番号 OCT-010 : 5.3.5.1-2<1995 年 8 月～1996 年 3 月>)

消化性潰瘍、急性胃粘膜病変、急性ストレス潰瘍による上部消化管からの活動性出血が見られる患者 (目標症例数 1 群 20 例、計 40 例) を対象に、本剤の治療効果及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験が国内 12 施設で実施された。用法・用量は、本剤 1 回 15mg を 1 日 2 回又は 1 回 30mg を 1 日 1 回、緩徐に静脈内に投与し、投与期間は最大 7 日間と設定された。なお、経口投与が可能となった症例には本薬のカプセル剤 30mg を 8 週間経口投与することとされた。

総投与症例数 36 例 (各群 18 例) の全例が安全性評価対象とされ、不適格例 2 例 (潰瘍からの出血及び胃癌からの出血各 1 例) を除く 34 例 (各群 17 例) が有効性評価対象とされた。

有効性の主要評価項目である止血効果 (CCT-001 試験と同様) の「著効」率は、15mg 1 日 2 回群 64.7% (11/17 例)、30mg 1 日 1 回群 70.6% (12/17 例) であり、両群間に差は認められなかった (群間差 -5.9、90%信頼区 [-38.1, 26.3])。なお、本剤投与後に止血が確認された 33 例中、再出血が認められた症例はなかった。

安全性について、随伴症状は本剤投与期には認められず、本薬の経口剤投与期に 15mg 1 日 2 回群にのみ 3 例 (16.7%) 認められ、うち 1 例は経口剤に切り替えて搔痒感が認められ、因果関係は否定されていない。

本剤投与期における臨床検査値異常変動は、15mg 1 日 2 回群 44.4% (8/18 例)、30mg 1 日 1 回群 55.6% (10/18 例) に認められ、因果関係が否定できない事象は、各群群 4 例に認められ、主な事象は、ALT 上昇 (15mg 群 1 例、30mg 群 2 例)、尿酸上昇 (15mg 群 2 例)、中性脂肪上昇 (30mg 群 2 例) であった。

(4) 第Ⅲ相臨床試験 (試験番号 CCT-010 : 5.3.5.1-4<1995 年 5 月～1996 年 2 月>)

消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍及び急性胃粘膜病変による上部消化管からの活動性出血がみられる患者 (目標症例数 1 群 110 例、計 220 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を FMT 注射剤と比較するため、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 112 施設で実施された。用法・用量は、本剤 15mg 又は FMT 注射剤 20mg のいずれかを 1 日 2 回、緩徐に静脈内投与又は日局生理食塩液あるいは日局ブドウ糖液に希釈して 1～2 時間で静脈内点滴投与することとされ、投与期間は可能な限り 7 日間と設定された。

総投与症例数 236 例のうち、不適格例 2 例及び逸脱例 1 例の合計 3 例を除く 233 例 (本剤群 118 例、FMT 群 115 例) が安全性評価対象とされ、さらに不適格例 7 例及び逸脱例 22 例の合計 29 例を除く 204

例（本剤群 103 例、FMT 群 101 例）が有効性評価対象とされた。

有効性の主要評価項目である止血効果（CCT-001 試験と同様）の「著効」率は、本剤群 76.5%（75/98 例）、FMT 群 84.2%（85/101 例）であり、両群間の差は-7.6%、95%信頼区間 [-19.6, 4.4] であり、信頼区間の下限値が事前に設定した許容差 10%を下回ったため、本剤群の FMT 群に対する非劣性は検証されなかった（ $p=0.337$ 、同等性検定 [有意水準片側 5%]）。なお、治験薬投与期間中の再出血の発現頻度は、本剤群 1.1%（1/87 例）、FMT 群 12.9%（12/93 例）であり、FMT 群で有意に多く発現した（ $p=0.006$ 、 χ^2 検定）。

安全性について、随伴症状は、本剤群 5.1%（6/118 例）、FMT 群 6.1%（7/115 例）に認められ、重篤な有害事象として本剤群 2 例（消化管出血による死亡、心室性頻脈による死亡）及び FMT 群 2 例（脾頭部癌の肝転移による死亡、アシドーシスの悪化による死亡）が認められたが、治験担当医師により因果関係は否定されている。また、因果関係の否定できない有害事象は本剤群には認められず、FMT 群に 3 例（発熱・血管炎、不穏・錯乱、起立性めまい）が認められた。

臨床検査値異常変動は本剤群 52.5%（62/118 例）130 件、FMT 群 47.0%（54/115 例）116 件に認められたが、2 例以上に認められた事象はなかった。また、いずれかの群で 3 例以上に発現した臨床検査値異常は以下の通りであった。

＜いずれかの群で 3 例以上に認められた臨床検査値異常＞

	本剤群 (n=118)	対照薬群 (n=115)		本剤群 (n=118)	対照薬群 (n=115)
赤血球数減少	22.6% (26)	22.8% (26)	ALP 上昇	4.3% (4)	3.7% (3)
ALT 上昇	13.0% (14)	10.3% (11)	総コレステロール低下	4.2% (3)	4.5% (3)
γ -GTP 上昇	12.0% (10)	5.3% (4)	K ⁺ 上昇	3.7% (4)	2.8% (3)
AST 上昇	8.1% (9)	7.5% (8)	血小板数増加	3.6% (4)	2.8% (3)
アルブミン低下	6.8% (5)	8.6% (6)	LDH 上昇	2.9% (3)	5.4% (5)
総ビリルビン上昇	5.8% (6)	6.9% (7)	Cl ⁻ 上昇	2.9% (3)	0.0% (0)
中性脂肪上昇	5.3% (3)	4.1% (2)	BUN 上昇	1.8% (2)	3.7% (4)
総蛋白低下	4.8% (5)	6.3% (6)	単球増加	1.4% (1)	5.3% (3)
尿酸上昇	4.8% (3)	6.3% (4)	クレアチニン上昇	0.9% (1)	3.8% (4)
好酸球数増加	4.5% (3)	5.3% (3)	Na ⁺ 低下	0.9% (1)	2.8% (3)

(5) 第Ⅲ相臨床試験（試験番号 CCT-302：5.3.5.1-3<20 年 月～20 年 月>）

経口投与が困難な、出血を伴う消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍及び急性胃粘膜病変の患者（目標症例数 1 群 130 例、計 260 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を RXT 注射剤と比較するため、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 35 施設で実施された。用法・用量は、本剤 30mg 又は RXT 75mg をそれぞれ 1 日 2 回、2 分以上かけて緩徐に静脈内 bolus 投与又は日局生理食塩液に希釈し 1～2 時間で静脈内点滴投与することとされ、投与期間は経口投与が可能となるまでの期間とし最大 7 日間とされた。

総投与症例数 270 例（本剤群 135 例、RXT 群 135 例）の全例が安全性解析対象とされ、除外基準違反及び有効性評価に関する逸脱による 2 例を除く、268 例（各群 134 例）が FAS（Full Analysis Set）とされ、さらに対象違反、除外基準違反、計画書からの逸脱等による 26 例を除く、242 例（各群 121 例）が PPS（Per Protocol Set）とされた。

有効性の主要評価項目である FAS における止血効果（内視鏡検査により止血確認までの時間により 4 段階で判定 [「著効」：36 時間以内に止血、「有効」：72 時間以内に止血、「やや有効」：168 時間以内に止血、「無効」：168 時間以内に止血が得られない又は他の治療に変更]）の「有効」以上率は、本剤群 96.2%（127/132 例）（95%信頼区間 [91.4%, 98.8%]）、RXT 群 93.8%（122/130 例）（95%信頼区間 [88.2%,

97.3%])で(内視鏡検査未実施[本剤群2例、RXT群1例]、併用禁止薬使用2例、oozingを認めた1例[RXT群]については、判定不能とされ解析から除外されている)、両群間の差は2.4%、95%信頼区間は[−3.7%, 8.4%]であり、信頼区間の下限値が事前に設定した同等限界10%を上回ったことから、本剤群のRXT群に対する非劣性が検証された。PPSにおいても同様の結果であった。

安全性について自他覚的随伴症状は、本剤群20.7%(28/135例)45件、RXT群31.1%(42/135例)62件に認められ、主な事象は、発熱(本剤群9.6%[13/135例]、RXT群4.4%[6/135例])、胃癌NOS(本剤群2.2%[3/135例]、RXT群0.7%[1/135例])、頭痛(本剤群0.7%[1/135例]、RXT群4.4%[6/135例])、肺炎NOS(本剤群0.7%[1/135例]、RXT群2.2%[3/135例])であった。死亡例は5例(本剤群2例[胃癌、慢性呼吸不全の悪化]、RXT群3例[腹部腫瘍、肺炎悪化、腸閉塞・大腸癌])に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。また、死亡以外の重篤な有害事象は、本剤群4例[早期胃癌、胃癌、不安定狭心症、出血性胃潰瘍]、RXT群7例[肺炎2例、出血性十二指腸潰瘍、穿孔性潰瘍、胃癌、急性心不全・呼吸不全、胆嚢癌]に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

臨床検査値異常変動は、本剤群16.3%(22/135例)44件、RXT群22.2%(30/135例)65件に認められ、主な事象は、赤血球数減少(本剤群5.2%[7/135例]、RXT群6.0%[8/134例])、AST上昇(本剤群3.7%[5/135例]、RXT群8.2%[11/134例])、ALT上昇(本剤群3.7%[5/135例]、RXT群6.0%[8/134例])、血清総蛋白減少(本剤群3.0%[4/134例]、RXT群5.2%[7/135例])、血中アルブミン減少(本剤群1.5%[2/130例]、RXT群3.8%[5/132例])、 γ -GTP上昇(本剤群1.5%[2/132例]、RXT群2.3%[3/131例])、白血球数増加(本剤群1.5%[2/135例]、RXT群2.2%[3/134例])であった。

<機構における審査の概略>

(1) 上部消化管出血に対する基本的な治療体系について

機構は、上部消化管出血に対する現時点での治療体系について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。上部消化管出血の診療では、まず全身状態を把握し、ショックなしの場合、又はショックへの対処後に緊急内視鏡検査により出血の有無及び出血源の確認を行う。非限局性のびまん性出血は一般的には内視鏡的止血術の適応ではなく、経口投与不可能な患者では酸分泌抑制薬の静脈内投与の適応となる。噴出性出血、湧出性出血又は露出血管の存在が確認された患者は、内視鏡的止血術の適応となり、内視鏡的止血術後、さらに酸分泌抑制薬の静脈内投与が行われる。内視鏡的止血術で止血し得ない程の大量出血が認められた患者は、経血管カテーテルによる塞栓術の適応となる。経血管カテーテルによる塞栓が出来ない場合や、実施しても止血が得られない場合は、外科手術の適応となる。

機構は、出血性胃潰瘍等の上部消化管出血においては、非限局性のびまん性出血を除いて内視鏡的止血術が適用され、内視鏡的止血術の適応となる上部消化管出血においては、酸分泌抑制薬は内視鏡的止血術によって止血した後に投与されるものであり、酸分泌抑制薬単独での止血治療効果を期待するものではないとする回答を了承した。

(2) 有効性の評価方法について

① 止血効果を評価指標とする妥当性について

機構は、本対象疾患の治療に対する本剤の作用機序を踏まえた上で、有効性の評価指標を「止血効果」

としたことの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。上部消化管出血の治療に使用される胃酸分泌抑制薬に直接の止血作用はないものの、その役割は胃内 pH を上昇させることにより止血機序における血小板凝集能及び血液凝固能等、患者が有する止血能力を十分に発揮させることにあることから、胃酸分泌抑制薬投与の目的は止血である。また、胃酸分泌抑制を作用機序とする既承認の注射剤は、いずれも「止血効果」を主要評価項目として有効性が検証されており、本剤の有効性を評価する指標を「止血効果」とすることは適当であると考ええる。

機構は、現在の上部消化管出血に対する治療体系では、非限局性のびまん性出血を除き、一般には出血部位に対し内視鏡的止血術を行った後で酸分泌抑制薬が投与されることから、本剤に期待される効果は「止血効果」より、むしろ止血部位からの新たな出血の抑制効果と捉えるのが適当ではないかと考える。しかし、内視鏡的止血術による処置はあくまでも一時的な止血であり、その後凝固系の活性化により血栓が形成されることが持続的な止血、病変部の治癒につながることを考慮すると、「止血効果」を単に出血を止める効果と捉えずに、患者本来の凝固能等を十分に発揮させることまでを含めて捉えるという観点から、評価指標を「止血効果」とすることは可能と考え、回答を了承した。

② 止血効果の具体的な評価指標について

止血効果の確認方法として、臨床試験においては、ゾンデあるいは内視鏡検査にて胃内に血液がないことが確認されるまでの時間について、「著効：投与後 36 時間以内の止血」、「有効：投与後 36 時間を超え 72 時間以内の止血」及び「やや有効：投与後 72 時間を超え 168 時間以内の止血」と定義されており、OCT-010 試験及び CCT-010 試験では「著効」、CCT-302 試験では「有効」以上が主要評価指標とされていることから、機構は「止血効果」における評価指標の設定根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。類薬である OPZ 注射剤やヒスタミン H₂ 受容体拮抗剤の注射剤の申請時における第Ⅲ相二重盲検試験では、いずれも止血効果にて「有効」以上を主たる評価指標としており、これらの試験デザインを参考にした。また、CCT-001 試験、CCT-002 試験及び CCT-010 試験において、15mg 2 回群の「著効」率は、それぞれ 63.6%、90.6%及び 76.5%であったのに対し、15mg 2 回群の「有効」以上率は、それぞれ 81.8%、94.3%、90.8%であり、「著効」率の指標では試験間により大きなバラツキを生じることが示唆された。30mg 2 回群についても、CCT-001 試験、CCT-002 試験及び CCT-302 試験において、「有効」以上率を指標とした場合、比較的安定した成績が得られていることから（それぞれ、88.9%、92.5%及び 96.2%）、「有効」以上率の方がより適当であると考ええる。

機構は、既承認薬と比較してその有効性を評価する意味で、類薬と同様の評価指標を使用することは一定の合理性があると考ええるものの、類薬の臨床試験が行われた時代と比較し、現在は内視鏡的止血術の進歩がめざましく、ガイドラインにおいてもその重要性が強調されているなど、医療環境の変化も考慮すべきであると考ええる。1993～1996 年にかけて実施された CCT-001 試験、CCT-002 試験及び CCT-010 試験では、2000～2002 年に実施された CCT-302 試験と比較して比較的多くの症例で内視鏡的止血術が施行されておらず、内視鏡的止血術の方法及び適応が現在ほどは確立していなかった時期の試験であったことが各試験間の「著効」率のバラツキにつながったとも考えられる（内視鏡的止血術実施率：CCT-001 試験 70.0% (28/40 例)、CCT-002 試験 54.1% (85/157 例)、CCT-010 試験 59.8% (122/204