

例)、CCT-302 試験 92.9% (249/268 例))。

機構は、2つの検証試験のうち、CCT-010 試験では「著効」以上率、CCT-302 試験では「有効」以上率を主要評価項目として採用していることについて、臨床的意義を考慮したときに、どちらの評価指標が適切と考えているのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。臨床的意義から評価指標を考えた場合、治験薬の投与直前に受けている内視鏡的止血術による変動及び疾患自体に急性期の激しい変動があることを考え合わせると、投与開始後 72 時間までの止血を確認する「有効」以上率が安定した有効性評価指標と考える。更に、胃潰瘍診療ガイドラインにおいても、出血性潰瘍の治療については、出血直後に絶食下で胃酸分泌抑制薬を経静脈内投与することは有効な治療とされ、その絶食期間は 3 日間 (72 時間) が推奨されている。このことから、72 時間を基点とした評価指標である「有効」以上率が適していると考え。

機構は、著効例 (投与後 36 時間以内の止血) については、初回内視鏡検査後に新たな出血が持続していないことが示唆されており、有効例 (投与後 36 時間を越え 72 時間以内の止血) については、初回内視鏡検査後においても出血が持続していたが、内視鏡的止血術を追加することなく 72 時間までの間に新たな出血が生じなかったことが示唆されているものとする。臨床現場において出血直後には 3 日間絶食することが一般的であることを考慮すると、「有効」以上を評価することに臨床的意義はあるものと考え、回答を了承した。

③ 効果判定に用いた方法 (胃ゾンデと内視鏡) について

機構は、CCT-302 試験より前に実施された試験では止血確認の方法として胃ゾンデ又は内視鏡検査を採用したのに対し、CCT-302 試験では内視鏡検査のみを採用した理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。胃ゾンデを用いた止血確認法では手技により胃ゾンデが粘膜を傷つけ、その結果生じた血液を吸引した場合に「出血あり」と誤って判定し、逆に、実際に出血し、胃内に血液が貯留しているが胃ゾンデが胃液面に届かず胃液を吸引できない場合には「出血なし」と誤って判定する可能性がある。実際に、CCT-010 試験では胃ゾンデと内視鏡検査による判定に実施例 236 例中 4 例で相違が認められており、いずれも開鍵前に行われた症例の取り扱いの検討で、内視鏡検査による観察の方がより確実との観点から、内視鏡所見による評価を重視するとの治験担当医師の判断をそのまま採用している。なお、CCT-010 試験では止血の確認として胃ゾンデのみを実施した症例では胃ゾンデによる止血判定を採用し、止血確認時期がずれている場合には、胃ゾンデ所見、内視鏡検査所見のうち早い方の止血確認時期を採用している。また、胃ゾンデ挿入は上部消化管出血患者の胃・食道の安静が保てないこと及び出血部位への物理的刺激を与えることから、CCT-010 試験では胃ゾンデ挿入は必須とせず、可能な症例でのみ実施した。

CCT-302 試験においては、CCT-010 試験において上記の問題が発生したことから、主要評価項目に胃ゾンデ所見を含めることは不适当と判断して、止血の確認を内視鏡検査による判定に統一し、内視鏡検査で止血の有無を確認できる医療機関だけに治験実施施設を限定して実施した。

機構は、胃ゾンデによる止血確認は、連続的に観察できる利点はあるものの、出血の有無を誤って判定する可能性や、胃内に貯留した血液量及び胃排泄能等に影響を受ける可能性があるなど必ずしも適切な評価方法ではないと考える。内視鏡による判定では、連続的な測定はできないものの、12 時間絶食していれば胃内の残渣はほとんどが排泄されることを考慮すると、一定間隔の内視鏡検査で新たな出血の

有無を判断することは十分可能と考え、CCT-302 試験において止血判定を内視鏡検査で行ったことは適切であったと考える。

(3) 有効性について

① 出血状態及び潰瘍底の性状 (Forrest 分類) と止血効果について

機構は、各臨床試験における対象を出血の状態と潰瘍底の性状 (Forrest 分類) で分類し、各分類別の止血効果について説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。CCT-302 試験において、本剤 30mg 2 回群の Forrest 分類別の止血効果は、Ia、Ib、IIa、IIb のいずれの層においても止血効果の「有効」以上率は 93%以上であり高い止血効果が得られた。また、RXT 群と比較しても本剤 30mg 2 回群はいずれの層においても同様の成績であった。CCT-010 試験においては、本剤 15mg 2 回群の止血効果の「有効」以上率は Ia、Ib、IIa、IIb のいずれの層においても 90%以上 (分類不可を除く) であり、高い止血効果が得られているが、FMT 群に比べて IIa 及び IIb 層において、やや低い傾向が見られた。CCT-002 試験では、症例のいなかった本剤 15mg 1 日 2 回群の Ia を除くと、止血効果の「有効」以上率は本剤 15mg 1 日 2 回群及び 30mg 1 日 2 回群では 30mg 1 日 2 回群の Ia を除いてはいずれの層においても 92%以上であり、FMT 群では Ia の層で 100%であったが、その他の層では 80%前後の値であった。

② 内視鏡的止血術の有無による止血効果への影響について

機構は、内視鏡による治療の進展に伴い、CCT-302 試験ではほとんどの症例で内視鏡的止血術が施行されていたが、それ以前に実施された CCT-001 試験、CCT-002 試験及び CCT-010 試験ではより低率であったことから (「(2) 有効性の評価方法について ②止血効果の具体的な評価指標について」の項参照)、内視鏡的止血術の有無と止血効果との関係について説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。近年、内視鏡による診断及び治療は著しい発展を遂げ、上部消化管出血の治療法としての止血術も種々の方法が確立されている。また、ここ数年の間にクリッピング用の機材の改良や新たな手技として APC (Argon Plasma Coagulation) 法等の普及がみられ、クリッピング、エタノール局注、HSE (Hypertonic Saline Epinephrine solution) 局注等を含めて、複数の手技の組み合わせを選択し、より確実な止血成績が得られるようになってきた。CCT-302 試験において内視鏡的止血術は 268 例中 249 例に実施され、その内訳として用いられた手技が 1 種類のための症例は 115 例 (止血効果が「有効」以上率 95.7%)、2 種類の症例は 104 例 (同 96.2%)、3 種類以上の症例は 24 例 (同 95.8%) と止血効果はいずれの場合も高かったことから、患者の病態に応じて適切な内視鏡的止血術が単独又は組み合わせて実施されたと考える。

止血術の有無が止血効果に与えた影響について、各試験の成績を内視鏡的止血術の有無別、Forrest 分類別に検討した。その結果、Forrest 分類別の内視鏡的止血術の有無について、Ia については各試験とも総ての症例で内視鏡的止血術が施行されており、Ib 及び IIa については、CCT-010 試験を除いて各試験とも内視鏡的止血術が施行された患者の割合が高値であった。CCT-302 試験では両分類とも約 90%以上で内視鏡的止血術が施行されていた。IIb については、CCT-302 試験の RXT 群を除いて、各試験とも内視鏡的止血術が施行されない症例の割合が高い傾向であった。しかし、Forrest 分類のいずれの層においても高い有効性 (「有効」以上率、「再出血なし」率) が示されており、Forrest 分類の特定の層で効果が高い又は低いという傾向は認められず、内視鏡的止血術の有無で止血効果に大きな違いはないと考えられた。

内視鏡技術の点については、CCT-302 試験においては、施設間における評価のバラツキ及びその影響を最小限とするために、本剤の臨床試験で実績のある施設、内視鏡的止血術に熟練した施設、また、日本消化器内視鏡学会指導施設を中心に施設選定を行い、1 施設あたり可及的に多くの症例数を依頼することとした。また、同じ Forrest 分類に属する患者でも内視鏡的止血術が行われた患者と行われていない患者がおり対応が一貫していないとの指摘を受けたことについては、同じ分類でもある程度状態に幅があり、担当医師がこれらを総合的に判断して内視鏡的止血術の要否を決めたと考える。また、施設間における内視鏡的止血術実施の有無が本剤の止血効果の評価に与える影響について CCT-302 試験において施設毎に内視鏡的止血術の有無別の止血効果を集計・検討した結果、いずれも差異は認められず、内視鏡的止血術の有無にかかわらず本剤投与により高い止血効果が認められた。

機構は、内視鏡的止血術の有無によらず本剤により高い止血効果が認められたとの回答について、臨床試験において全体に高率の止血効果が得られていること、内視鏡的止血術の実施の要否自体担当医師が病変部位を見て判断しており、病変部位の出血の程度と関連すると考えられることから、内視鏡的止血術の実施が本剤による止血効果の評価にどの程度影響を与えたかを評価することはできないと考える。しかしながら、CCT-302 試験における内視鏡的止血術の施行割合は 92.9%であること、これら内視鏡的止血術ありの症例での本剤群及び RXT 群それぞれの有効率が 96.7%及び 95.1%と高率であることから、結果的にいずれの薬剤を投与しても同様に高率の止血効果が得られたと判定された可能性がある。以上のことから、機構は内視鏡的止血術が高率で実施された CCT-302 試験において本剤及び RXT の有効性を比較できたと考える根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。噴出性出血や湧出性出血等の重症度の高い出血例においては、そのままの状態では患者が本来有する血小板凝集能及び凝固能等の止血機序の機能発現が困難な場合が多いと考える。このような重症度の高い出血患者では、その出血部位を内視鏡的止血術により、強制的に一旦止血状態にする（止血導入効果）。止血導入効果が得られた患者では、患者自身がつもつ本来の止血能力が働き、止血が完成される。胃酸分泌抑制剤の働きは胃内 pH を上昇させ、血小板凝集能及び血液凝固能等の患者本来が有する止血能が十分に発揮されるようにすることにあり、患者の止血能力による止血完成のための補強といえる。本剤の対象疾患は生命の危険に晒されることもあり、「止血導入効果」抜きで患者の止血能力の補強のみを評価するような治験の実施は倫理的に困難であることを考えると、「止血導入効果」を付加した上で対照薬と比較する方法をとらざるを得ず、そのような状況下において、本剤は RXT 群との非劣性が検証されたことから、有効性は確認できたと考える。

機構は、CCT-302 試験では、本剤単独での止血効果は不明と考えるが、出血の原因となった潰瘍の治癒を促進する目的においても胃酸分泌抑制薬の投与は必要と考えられ、結果的に類薬に劣らず、一定期間内に止血が確認できており、臨床的には意義があると考ええる。また、内視鏡的止血術を要する症例に対する本剤の投与目的は、内視鏡的止血術に代わるものではなく、内視鏡的止血術に加えて患者による止血能力の補強を行うものであることを明確にするために、添付文書（案）「【使用上の注意】2. 重要な基本的注意」において、噴出性出血、湧出性出血、及び露出血管を認める症例では内視鏡的止血術を行うよう注意喚起がされており、本剤投与の位置づけが適切に情報提供されていると判断する。

③ 血小板数等の背景因子について

機構は、被験者の治験開始時の血液凝固能（血小板数、PT、出血時間）が、止血効果に与えた影響に

について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。臨床試験（CCT-001、002、010、302 及び OCT-010）においては、PT 及び出血時間の検査は実施していないことから、治験薬投与開始前に測定した血小板数と止血効果との関係について検討した。CCT-302 試験において、血小板数で層別したときの止血効果を比較したとき、止血効果の「有効」以上率は、30mg 1 日 2 回群ではほぼ 93%以上の高い止血効果（血小板数 40 万を超える層の 2 例を除く）であり、血小板数の多寡による止血効果への影響は認められなかった。また、RXT 群と比較してもいずれの層においても同様の成績であった。CCT-010 試験において、止血効果の「有効」以上率は 15mg 1 日 2 回群では、88%以上と高い止血効果であり（血小板数 40 万を超える層の 3 例及び 5 例の血小板値欠測を除く）、血小板数の多寡による止血効果への影響は認められなかった。また、FMT 群と比較してもいずれの層においても同様であった。

機構は、臨床試験成績において血小板数減少による止血効果への影響は認められなかったことは了承するが、臨床試験では血液疾患、肝硬変等に伴う血小板数減少例や凝固能異常症例は対象に含まれていないことから、これらの結果をもって、本剤の有効性に凝固能の影響はないとは判断できないと考える。本剤が直接止血効果をもたらす薬剤ではないことを考慮すると、血液凝固能が低下している患者における使用には注意が必要であり、添付文書等で適切に注意喚起されるべきと考える。

(4) 2 つの検証試験（CCT-010 試験と CCT-302 試験）の結果の相違と本剤の用法・用量について

本剤については、1995～1996 年に FMT20mg1 日 2 回投与を対照薬として CCT-010 試験が実施されたが、本剤 15mg 1 日 2 回投与において対照薬に対する非劣性が検証されなかった。その後、本剤の投与量を 30mg 1 日 2 回とし、RXT75mg1 日 2 回投与を対照とした CCT-302 試験が実施され、非劣性が検証された。用量設定試験である CCT-002 試験において本剤 15mg 1 日 2 回と 30mg 1 日 2 回投与群はいずれも FMT 群に対し臨床的に意義のある差が認められ、用量群間に差が認められておらず、この結果を踏まえて用法を 15mg 1 日 2 回として実施された CCT-010 試験において FMT に対して非劣性が検証されなかった理由として申請者は、15mg 1 日 2 回群の投与後の胃内 pH の立ち上がりの遅延、CCT-002 試験と CCT-010 試験における止血効果の評価法の違い（CCT-002 試験では再出血を無効と判定したが、CCT-010 試験では再出血を有効性判定に含めていないこと）、有効性評価の採否（CCT-010 試験の有効性評価不採用例に群間でやや偏りが認められたこと）、内視鏡的止血術の有無等の患者背景を挙げて考察している。この結果、非劣性が検証されなかった決定的要因を明らかにすることはできなかったものの、可能性としては、15mg 1 日 2 回群の投与後の胃内 pH の立ち上がりの遅延が影響していたことが考えられると説明している。2 回目の検証試験では、本剤の投与量を倍量の 30mg 1 日 2 回とし、対照薬も変更しているが、この理由について、申請者は上述の考察を踏まえて、本剤 15mg 1 日 2 回群では投与後の胃内 pH の立ち上がりは FMT に劣っているが、本剤 30mg 1 日 2 回では投与初期の pH 上昇作用が増強されることが臨床薬理試験（CPH-313、CPH-315 試験）から認められていることから、30mg を採用したと説明している。

機構は、CCT-302 試験では RXT に対し本剤 30mg 1 日 2 回投与の非劣性が示されているものの、CCT-010 試験及び CCT-302 試験とでは有効性の評価方法等に差異が認められていること、本剤群の用法・用量が異なっていることから、CCT-302 試験による有効性評価の妥当性について検討した。

① 主要評価指標の変更について

CCT-010 試験では「著効」以上率、CCT-302 試験では「有効」以上率を主要評価項目としており、「止血効果(再出血抑制効果)」の評価ポイントに相違が認められる。本剤では投与後の胃内 pH の立ち上がりに遅延がみられると申請者が考察していることから、機構は、CCT-302 試験では評価時期を 72 時間まで延長することにより本剤にとって CCT-010 試験よりも有利なデザインとなり、その結果として CCT-302 試験で対照薬に対する非劣性が確認された可能性がないか、止血効果の判定時期の変更による評価への影響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。CCT-302 試験において、「有効」以上率は本剤 30mg 1 日 2 回群 96.2% (127/132 例)、RXT 群 93.8% (122/130 例) であった。著効率は本剤 30mg 1 日 2 回群 91.7% (121/132 例)、RXT 群 90.0% (117/130 例) であった。「著効」率を指標として同等限界を 10% で非劣性検定を実施した結果、「有効」以上率における結果と同様、本剤 30mg 2 回群の RXT 群に対する非劣性が検証された。また、CCT-010 試験において、「有効」以上率は本剤 15mg 1 日 2 回群 90.8% (89/98 例)、FMT 群 96.0% (97/101 例) であった。著効率は本剤 15mg 1 日 2 回群 76.5% (75/98 例)、FMT 群 84.2% (85/101 例) であった。「有効」以上率を指標として同等限界を 10% で非劣性検定を実施した結果、「著効」以上率における結果と同様、本剤 15mg 2 回群は FMT 群に対する非劣性は検証されなかった。以上より、評価方法の変更により、結果が左右されることはなかった。

機構は、CCT-010 試験と CCT-302 試験とで、それぞれ、主要評価項目を「著効」としても「有効以上」としても試験結果の評価が変わらないと考えることについては理解し、主要評価項目を変更したことの影響が無いとする結果解釈の参考となると考える。

② 2 試験の用法・用量の相違と 30mg 1 日 2 回の妥当性について

機構は、CCT-010 試験で対照薬に対する非劣性が検証できなかった原因として、投与後の胃酸 pH の立ち上がりの遅延が関与しているとする根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。CCT-010 試験及び CCT-002 試験で得られた胃内 pH の推移を総合すると、15mg 1 日 2 回群は投与開始 4~8 時間後までは 30mg 1 日 2 回群及び FMT 群に比べて胃酸分泌抑制効果がやや弱く、30mg 1 日 2 回群は投与後速やかに胃内 pH が上昇し、FMT 群と同程度の胃酸分泌抑制効果を示すことが示唆された。また、CCT-010 試験の投与群を併合して、投与開始 8 時間後の時点に胃内 pH を測定した症例の胃内 pH と止血効果の関係を整理したところ、投与前及び投与開始 8 時間後の測定例において、胃内 pH が 4 以上の層の「著効」率は 85.1% (57/67 例) であったのに対し、胃内 pH が 4 未満の層の「著効」率は 62.5% (10/16 例) にとどまった ($p=0.0714$)。投与開始 8 時間後の測定例 (投与前値の有無は不問) についても同様に胃内 pH が 4 以上の層の「著効」率は 85.5% (59/69 例) であったのに対し、胃内 pH が 4 未満の層の「著効」率は 58.8% (10/17 例) にとどまった ($p=0.0356$)。このため、投与開始 8 時間後の胃内 pH と止血効果との関連性が示唆された。CCT-302 試験では胃内 pH を測定していないため、CPH-312 試験で得られた胃内 pH と CCT-302 試験の止血効果の成績について比較したところ、CPH-312 試験において、EM 群及び PM 群ともに本剤 30mg 1 日 2 回及び RXT は、投与後速やかに pH 4 以上に達し、その後高値を示した。また、CCT-302 試験における止血効果の「有効」以上率は本剤 30mg 1 日 2 回群 96.2% (127/132 例)、RXT 群 93.8% (122/130 例) であり、「著効」率は 30mg 2 回群 91.7% (121/132 例)、RXT 群 90.0% (117/130 例) であった。以上のことから、投与後速やかに胃内 pH 4 以上に達し、その後、高い値で維持することにより高い止血効果が得られるものと考えられる。

機構は、CCT-010 試験において、胃酸 pH の立ち上がりが遅いことが止血効果に影響した可能性があることは理解する。しかし、CCT-002 試験においては、本剤 15mg 1 日 2 回群は 30mg 1 日 2 回群と同程度に 8 時間後の胃内 pH を上昇させ、止血効果（著効及び有効）も両群で差は認められなかった。この結果に基づいて CCT-010 試験は本剤 15mg2 回群と FMT 群との比較試験として実施された。にもかかわらず、下表に示すとおり、CCT-010 試験では FMT 群の 8 時間後の胃内 pH 及び止血効果（著効及び有効）ともに CCT-002 試験よりも成績が上回り、反対に本剤 15mg 2 回群については、8 時間後の胃内 pH 及び止血効果（著効及び有効）ともに CCT-002 試験に比べて成績が下回っていた。このことは、試験の再現性が悪いことを意味しており、CCT-302 試験において本剤の用量を再検討することなく、本剤 30mg 2 回群のみと RXT 群を比較した結果を以って本剤の至適用量を 30mg と結論することは適当ではないと考える。

CCT-002 試験の結果からは本剤 15mg 1 日 2 回群と 30mg 1 日 2 回群の止血効果は同程度であり、CCT-302 試験でも本剤 15mg 1 日 2 回群についても検討されていた場合には、30mg 1 日 2 回群と同様の効果が得られていた可能性は否定できないと考える。

以上のことから、CCT-302 試験の結果だけでは、至適用量は確認できなかったものとする。

＜投与開始 8 時間後の胃内 pH と止血効果（CCT-010 及び CCT-002 試験）＞

試験 No.	投与群		8 時間後胃内 pH (注 1)	止血効果 (注 2) (有効性評価採用例)	
				著効	有効
CCT-002	本剤	15mg 2 回	5.00-6.20-6.60	48 (90.6)	2 (94.3)
	本剤	30mg 2 回	4.75-6.20-6.75	43 (81.1)	6 (92.5)
	FMT	20mg 2 回	2.40-5.90-6.60	34 (69.4)	5 (79.6)
CCT-010	本剤	15mg 2 回	4.00-5.60-6.40	75 (76.5)	14 (90.8)
	FMT	20mg 2 回	5.00-6.30-6.80	85 (84.2)	12 (96.0)

(注 1) 数字は、第 1 四分位値－中央値－第 3 四分位値

(注 2) 数字は例数、() 内は累積%

なお、内視鏡的止血術の普及・発達度についても CCT-002 試験及び CCT-010 試験実施時と CCT-302 試験実施時では異なっていることから、胃内 pH の立ち上がりが同程度に重要であったかについても明確ではない。また、CCT-010 試験の解析において投与群を併合して解析する意味も不明確であり、このような解析結果から胃内 pH の立ち上がりの早さを根拠にすることは不適當であると考えられる。

以上のことから、適切に内視鏡的止血術が実施されている場合にあっては、本剤 30mg 1 日 2 回投与が 15mg 1 日 2 回投与よりも必要となるかは不明であるとする。したがって、30mg が至適用量であるとする科学的根拠は十分ではないものの、RXT との非劣性が示された CCT-302 試験の結果を以って 30mg 1 日 2 回投与を臨床で使用可能な用量として認められると判断する。

(5) 効能・効果の妥当性について

① 急性ストレス潰瘍及び急性胃粘膜病変への適用について

本剤の申請効能は、CCT-302 試験の対象患者を基に「経口投与不可能な下記の疾患：出血を伴う胃潰瘍、十二指腸潰瘍、急性ストレス潰瘍及び急性胃粘膜病変」とされているが、CCT-302 試験において、

実際に本剤を適用された急性ストレス潰瘍及び急性胃粘膜病変の症例はそれぞれ 1 例及び 3 例と少ないことから、機構は、これらの患者を効能・効果に含める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。急性ストレス潰瘍は急性胃粘膜病変の一つとして包含され、急性胃粘膜病変の中でストレスに起因することが明らかなものであると考えられ、これらは胃潰瘍及び十二指腸潰瘍に比べ、発生部位、形状、数、大きさ等において病変の違いはあるものの、止血機序における血小板凝集能及び血液凝固能等が有する止血能を十分発揮させるために胃内 pH の上昇が有効に作用することは、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍からの出血患者と同様である。また、急性ストレス潰瘍及び急性胃粘膜病変は非限局的な多発性病変であるため、内視鏡的止血の適用が限定される場合も少なくないことから、内視鏡的止血術の困難なこれらの患者の止血治療に対して本剤の臨床的意義はあると考える。

また、申請時の検討例数が少ないことから、これを補うために急性ストレス潰瘍及び急性胃粘膜病変を有する患者を対象に市販後調査を実施する予定である。

なお、上部消化管出血患者を対象とした臨床試験において本剤 30mg が 1 日 2 回投与された成績を併合して止血効果を検討した結果、急性ストレス潰瘍は 2 例、急性胃粘膜病変は 11 例であり、「有効」以上率はそれぞれ 100% (2/2 例) 及び 100% (11/11 例) で、急性ストレス潰瘍の止血効果は 2 症例とも「著効」であり、急性胃粘膜病変では「著効」8 例、「有効」3 例であった。なお、胃潰瘍と十二指腸潰瘍における、「有効」以上率は、それぞれ 95.6% (129/135 例) 及び 91.1% (41/45 例) であった。

機構は、急性胃粘膜病変 (acute gastric mucosal lesion : AGML) は、Katz により 1960 年代に提唱されたが (Progress in Gastroenterology 1.1: 67-69, 1968)、現在、欧米ではほとんど利用されておらず、国内で独自に発展し汎用されてきた疾患概念であり、その診断基準も臨床家により差異があると理解している。急性胃粘膜病変は、通常の潰瘍と発生部位、形状、数、大きさ、深さ等において多少の違いはあるものの、基本的には潰瘍の範疇であり、通常の潰瘍と治療方針が異ならないことから、適応疾患を「出血を伴う胃潰瘍・十二指腸潰瘍」と限定しても差し支えないものとする。しかしながら、類薬における効能・効果では、急性ストレス潰瘍及び急性胃粘膜病変も含まれており、現場の混乱が生じること懸念されることから、具体的な効能・効果への記載については、専門協議における議論も参考に判断したいと考える。

(6) 安全性について

本効能以外の効能を対象とした本剤の試験成績も含めて、安全性解析対象試験である第Ⅱ相以降の 10 試験において本剤を投与された患者 1095 例において発現した自他覚的随伴症状の症例数は 88 例 (8.0%) であるが、そのうち性別発現割合では男性 43/690 例 (6.2%) に対し女性 45/405 例 (11.1%)、年齢では 17 歳から 64 歳で 46/769 例 (6.0%) に対し 65 歳から 93 歳で 42/326 例 (12.9%)、体重では 27kg から 49.9kg で 23/224 例 (10.3%) に対し 50kg 以上で 56/815 例 (6.9%) と女性、高齢者及び低体重の患者層においてリスクが高い傾向であった。また、上部消化管出血患者を対象とした申請用量である本剤 30mg 1 日 2 回投与例 221 例においても、有害事象例数 33 例 (14.9%) のうち、男性 21/166 例 (12.7%) に対し女性 12/55 例 (21.8%)、65 歳未満群 14/165 例 (8.5%) に対し 65 歳以上群で 19/56 例 (33.9%)、また体重 50kg 未満群で 11/37 例 (29.7%) に対し 50kg 以上群で 21/174 例 (12.1%) と同様の結果であることから、機構はこれら高齢者、女性、低体重の対象患者層に対する安全性確保について申請者の見解を求めた。

申請者は、申請効能・用量投与例での 33 例の有害事象を年齢、性別、体重層別に集計した結果を示

した上で各群において特異的に発現した事象は指摘できないことから特に注意喚起の必要はないと判断しているが、高齢者については一般的な注意事項として添付文書の「【使用上の注意】5. 高齢者への投与」の項で「一般的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。」と記載すると述べた。

機構は更に、海外での本剤の開発状況と安全性情報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。現時点（2006年2月）で海外では米国において「経口投与が不可能な逆流性食道炎」に対する効能・効果で承認を取得している。当該効能取得時に、健康成人対象薬物動態試験3試験及び逆流性食道炎患者を対象とした経口剤と薬理作用を比較する試験が実施され、本剤30mg又は60mgの静脈内投与例（161例、単回投与延べ138例）において発現した主な有害事象は悪心（1.3%）、注射部位疼痛（1.0%）、注射部位反応（1.0%）及び頭痛（1.0%）であり、本剤経口投与例（184例）と比較して嘔吐・嘔気の発現が多くみられたが、用量または投与時間の長さとは明らかな関係はみられなかった。また経口投与群と静注投与群を比較した健康成人対象の非盲検反復投与比較試験（M01-307試験）において、静注投与群での有害事象発現は28/28例（100%）と、経口投与群21/29例（72%）に比較して多く、注射部位での炎症、疼痛、浮腫等が主であった。

機構は、海外における経口剤と注射剤との比較成績では、症例数が少ないこともあり注射部位での炎症、疼痛、浮腫等の問題以外問題となる事象の発現は認められていないが、本邦での投与対象は上部消化管出血患者であることから、大量の出血による循環動態不全などによる腎障害、呼吸不全、心不全等の合併症の発現が特に高齢者に多くなることが推測される。申請用量での死亡例6例は全例高齢者であり、胃癌（3例）、呼吸不全（2例）、腎障害（1例）の有害事象は高齢者のみに認められている。これらの事象と本剤との因果関係は明確ではないものの、高齢者においては本剤投与時の安全性が懸念されるため、製造販売後の注意喚起と情報収集は引き続き必須であると考えている。具体的な安全対策については専門協議における議論も参考に検討したい。

Ⅲ. 承認審査資料適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

書面による調査の結果、試験の信頼性あるいは結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項は認められなかったことから、機構は、本品目について提出された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した。

2. GCP 実地調査結果に対する判断

1) 生物学的同等試験及び臨床薬理試験の GCP 不適合について

で実施された CPH-301、302、303 及び 304 試験においては、治験薬の調製が治験薬管理手順書に従って実施されず臨床検査技師が行っていたことをモニターは認知しながら適切な措置をとらなかった。また、監査担当者においても問題点として認識されておらず、モニタリング及び監査が適正に機能していなかった。

さらに、CPH-304 試験においては、治験依頼に先立って治験実施計画書に規定されていない CYP2C19 の遺伝子型の検査が 181 名の治験ボランティアに対して適切な同意説明もなしに行われていた。治験依頼者及び監査担当者は当該事実を把握していなかったと説明しているが、治験施設支援機関

より請求された当該検査費用を全額支払っている。遺伝子型の検査は試験のデザインに大きな影響を及ぼす重要事項であり、また、当該検査費用が他の費用に比べて最も高額であったことに鑑み、治験依頼者及び監査担当者が当該事実を認知できなかったとする説明は理解に苦しむものである。したがって、治験依頼者の責務として行うべき適切な医療機関の選定を含めモニタリング及び品質保証が適切に行われたと言い難い状況であった。

以上のことから、被験者の人権、安全及び福祉に対する配慮、治験責任医師等の GCP 遵守状況等に重大な問題があり、本申請に添付されていた CPH-301 試験、CPH-302 試験、CPH-303 試験、CPH-304 試験の 4 試験について、平成 年 月 日の調査の結果、GCP 不適合とした。

申請者は、当該 4 試験に相当する試験として、CPH-311、312、313、314 及び 315 試験を追加実施して提出した。

2) その他

上記 1) 以外に申請時に提出された CCT-001、002、010、302 及び OCT-010 試験、並びに追加提出された CPH-311、312、313、314 及び 315 試験については、GCP 実地調査の結果、試験の信頼性あるいは結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項は認められなかった。

以上のことから、今般、GCP 不適合とされた試験はすべて改めて実施され、その他の試験については結果の評価に影響を及ぼす事項を認められなかったと考えられたことから本品目について提出された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した。

しかし、上記 1) のような GCP 不適合が二度と起こらないよう、申請者の社内体制の見直しが必要であると考えられる。

IV. 総合評価

以上の審査の結果、機構は、用量について 30mg 1 日 2 回が至適用量であるのか必ずしも明らかになっていないと考えるものの、ヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬である RXT に対して、主要評価項目である 72 時間以内の止血率において非劣性が確認されたことから、本対象疾患に対して有効であると判断した。また、安全性については、大きな問題は認められなかったと判断している。

審査報告 (2)

平成 18 年 8 月 16 日

1. 申請品目

〔販 売 名〕	タケプロン静注用 30mg
〔一 般 名〕	ランソプラゾール
〔申 請 者〕	武田薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 16 年 2 月 27 日

2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は、審査報告（1）をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

1) 効能・効果について

急性胃粘膜病変及び急性ストレス性潰瘍は、通常の潰瘍と発生部位、形状、数、大きさ、深さ等において多少の違いはあるものの、基本的には潰瘍の範疇であり、通常の潰瘍と治療方針が異なることから、効能・効果を「出血を伴う胃潰瘍・十二指腸潰瘍」とすることが適当であるとする機構の考えについて、専門協議において以下の意見が出された。

- 「急性ストレス潰瘍」は現在では、非常に幅の広い、かなり曖昧な疾患概念と言える。ストレス潰瘍の大半は通常の消化性潰瘍と形態的にも差がみられず、残りのごく一部のストレス潰瘍は「急性胃粘膜病変」の形態をとることから、効能・効果に「急性ストレス潰瘍」を入れる必要はない。一方、「急性胃粘膜病変」は、確立された概念ではあるものの、最近ではあまり使用されなくなっている。また、治療法は通常の潰瘍と変わらないことから、「急性胃粘膜病変」を「胃潰瘍・十二指腸潰瘍」に包括し、効能効果から除外することが適当である。特に問題点として、「急性胃粘膜病変」を記載した場合、「あまり重篤でない急性胃炎」までも治療の対象となってしまうことが懸念される。
- 機構見解に基本的に賛成であるが、「急性ストレス潰瘍及び急性胃粘膜病変」も出血を伴うことが多く、類薬と効能・効果が異なると臨床現場では非常な混乱をきたすことが予想されることから、「急性ストレス潰瘍及び急性胃粘膜病変」も効能・効果に記載することが適当であると考え。
- 消化器専門医の大半は、「急性ストレス潰瘍及び急性胃粘膜病変」はいわゆる、慢性の「胃潰瘍・十二指腸潰瘍」とは異なる病態であると考えていることから、「出血を伴う胃潰瘍・十二指腸潰瘍」とした場合、「急性ストレス潰瘍及び急性胃粘膜病変」を含まないと思われる。

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえると、「急性ストレス潰瘍及び急性胃粘膜病変」は、現時点でもすべていわゆる潰瘍の範疇に含まれるとは必ずしも認識されていない可能性があると考え。しかし、病理学的には潰瘍に包括することが可能であることを考慮すると、「急性ストレス潰瘍及び急性胃粘膜病変」は潰瘍の一形態であるという解釈の基に、本剤の効能・効果として「経口投与不可能な胃潰瘍及び十二指腸潰瘍」とまとめることが本来は望ましいと考える。加えて、類薬（H₂受容体拮抗薬、PPI の注射剤）の効能・効果において、「急性ストレス潰瘍及び急性胃粘膜病変」が記載されている点についても、本剤と同様に整理すべきものと考えられる。したがって、効能・効果における「急性スト

レス潰瘍及び急性胃粘膜病変」の記載については、医療現場における認識との整合性を確認しつつ、類薬とともに整理すべき事項と判断し、今後見直しを行うことを前提に、本申請においては効能・効果を以下の通りとすることが適当であると考え。

【効能・効果】

経口投与不可能な下記の疾患

出血を伴う胃潰瘍、十二指腸潰瘍、急性ストレス潰瘍及び急性胃粘膜病変

2) 用法・用量について

本剤の用量設定については、審査報告(1)で述べたように、用量設定試験である第Ⅱ相試験(CCT-002試験)において15mg 1日2回群と30mg 1日2回群の間に差は認められておらず、その一方で15mg 1日2回投与で実施した第Ⅲ相試験(CCT-010試験)では類薬に対する非劣性が検証されず、30mg 1日2回投与で実施した第Ⅲ相試験(CCT-302試験)では類薬に対する非劣性が検証されたことから、試験間の再現性に問題があり、至適用量は必ずしも明らかではないと機構は考えている。しかし、以上の問題点はあるものの、本剤の胃液pH上昇作用が臨床薬理試験において確認されていること、止血率には内視鏡的止血術の手技が大きく影響し試験間の再現性を保つことが困難であること、本剤の投与期間は短期間であり安全性において増量による特段の問題が認められていないことを考慮すると、申請用量である1回30mg 1日2回を認めることは可能とする機構の考えは、専門協議において支持された。

3) 高齢者の安全性について

第Ⅱ相試験以降の10試験において、女性、高齢及び低体重の患者層においてリスクが高い傾向にあり、申請用量での死亡例6例は全例高齢者であることから、本剤との因果関係は明確ではないものの、高齢者への適用に対しては一般的な注意事項として添付文書に記載し注意喚起することが適当であるとする機構の考えは専門協議において支持された。

なお、提出された添付文書(案)の記載では「女性、高齢及び低体重の患者層においてリスクが高い傾向にある」ことが読み取れないことから、臨床データ等を掲載すべきと考え、申請者に修正を求めた。

申請者は、これらの傾向がわかるように、添付文書に自他覚的随伴症状の発現頻度(例数)の成績を記載すると回答したことから、機構はこれを了承した。

4) 製造販売後調査について

急性ストレス潰瘍及び急性胃粘膜病変は潰瘍に含まれる概念であるものの、臨床試験における症例数が少ないことから、製造販売後にはその有効性及び安全性について確認することが適当であるとする機構の考えは支持された。これを受けて、機構は申請者にこの点を反映した製造販売後調査計画の骨子案の提出を指示した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、本薬の効能・効果及び用法・用量を以下のように整備した上で、本薬を承認して差し支えないと判断する。本薬は新投与経路医薬品であることから、再審査期間は6年とすることが適当であると判断する。また、製剤は毒薬にも劇薬にも該当せず、生物由来製品、特定生物由来製品にも該当しないと判断する。

【効能・効果】

経口投与不可能な下記の疾患

出血を伴う胃潰瘍、十二指腸潰瘍、急性ストレス潰瘍及び急性胃粘膜病変

【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、日局生理食塩液又は日局 5%ブドウ糖注射液に混合して 1 日 2 回点滴静注する、或いは日局生理食塩液又は日局 5%ブドウ糖注射液 20mL に溶解して 1 日 2 回緩徐に静脈注射する。