

審議結果報告書

平成 22 年 5 月 6 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] タケプロンカプセル 15、同 OD 錠 15

[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 21 年 3 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 22 年 4 月 23 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は 4 年とされた。

審査報告書

平成22年4月6日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名]	① タケプロンカプセル 15、② 同 OD錠 15
[一般名]	ランソプラゾール
[申請者名]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成21年3月26日
[剤形・含量]	① 1カプセル中にランソプラゾールを15mg含有するカプセル剤 ② 1錠中にランソプラゾールを15mg含有する錠剤（口腔内崩壊錠）
[申請区分]	医療用医薬品（4）及び（6）新効能・新用量医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 22 年 4 月 6 日

[販 売 名] ① タケプロンカプセル 15、② 同 OD 錠 15
[一 般 名] ランソプラゾール
[申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 3 月 26 日
[審査結果]

提出された資料から、本剤の低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえ、安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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、非びらん性胃食道逆流症、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

(下線部追加)

[用法・用量] ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群の場合
通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30mg を 1 日 1 回経口投与する。
なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。

○逆流性食道炎の場合
通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30mg を 1 日 1 回経口投与する。
なお、通常 8 週間までの投与とする。

さらに、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 15mg を 1 日 1 回経口投与するが、効果不十分の場合は、1 日 1 回 30mg を経口投与することができる。

○非びらん性胃食道逆流症の場合
通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 15mg を 1 日 1 回経口投与する。
なお、通常 4 週間までの投与とする。

○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合
通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 15mg を 1 日 1 回経口投与する。

○胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリン水和物として1回750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回200mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリン水和物として1回750mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

（下線部追加）

審査報告 (1)

平成 22 年 2 月 26 日

I. 申請品目

[販 売 名]	① タケプロンカプセル 15、② 同 OD 錠 15
[一 般 名]	ランソプラゾール
[申 請 者 名]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 3 月 26 日
[剤形・含量]	① 1 カプセル中にランソプラゾールを 15mg 含有するカプセル剤 ② 1 錠中にランソプラゾールを 15mg 含有する錠剤 (口腔内崩壊錠)
[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、非びらん性胃食道逆流症、 <u>低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症抑制</u> 、 <u>胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助</u> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>
[申請時用法・用量]	○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群の場合 通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。 ○逆流性食道炎の場合 通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常 8 週間までの投与とする。 さらに、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 15mg を 1 日 1 回経口投与するが、効果不十分の場合は、1 日 1 回 30mg を経口投与することができる。 ○非びらん性胃食道逆流症の場合 通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 15mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常 4 週間までの投与とする。 <u>○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症抑制の場合</u> <u>通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 15mg を 1 日 1 回経口投与する。</u> ○胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合 通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750mg (力価) 及びクラリスロマイシンとして 1 回 200mg (力価) の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。 なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる

及ひ ことから、 では
行っている。

2. 品質に関する資料

品質に関する資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験に関する資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法、並びに臨床薬理試験成績の概要

生物薬剤学試験及び関連する分析法、並びに臨床薬理試験に関する資料は提出されていない。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1 : 試験番号 AG-1749/CCT-351 <20 年 月~20 年 月>)

20歳以上で胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴¹を有し、LDA²の長期投与が必要な患者³(目標症例数 812例)を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 94 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 15mg を 1 日 1 回朝食後、又はゲファルナート 50mg を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に経口投与することとされ、投与期間は 12 ヶ月以上、最大 30 ヶ月とされた。

本第Ⅲ相試験の終了時点は、64 例以上の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症が確認された時点、又は最後に無作為化された患者の治験薬投与開始から 12 ヶ月経過した時点とされた。また、32 例以上の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症が確認された時点で、本薬のゲファルナート群に対する優越性の検証を目的とした中間解析を実施することが予め規定されていた。

33 例の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍が発症した時点(20 年 月 日)のデータを対象に、効果安全性評価委員会において中間解析が行われた結果、主要評価項目である「初回処方日から胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症⁴までの期間」について、ゲファルナート群に対する本薬群の優越性が検証された。この結果を踏まえ、効果安全性評価委員会から治験中止が勧告され、治験依頼者(申請者)により試験の中止が決定された。

中間解析において、総投与症例 413 例(本薬群 206 例及びゲファルナート群 207 例)全例が最大の解析対象集団(Full Analysis Set <以下、「FAS」>)とされ、有効性解析対象集団(中間解析時)とされた。

有効性について、主要評価項目である「初回処方日から胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症ま

¹ 内視鏡検査により潰瘍癒痕(活動期又は治癒期は除外)が確認、又は同意取得以前の内視鏡記録(写真、フィルム等)によって活動期又は治癒期の潰瘍又は潰瘍癒痕が確認された患者

² 1 日 1 回アスピリンとして 81~324mg

³ 狭心症、心筋梗塞、虚血性脳血管障害、冠動脈バイパス術又は経皮経管冠動脈形成術施行後の血栓・血栓形成抑制等のために LDA の長期投与が必要とされる患者

⁴ 内視鏡検査において、3mm 以上の白苔を伴う粘膜欠損がある、ステージ分類で活動期(A1、A2)及び治癒期(H1、H2)の潰瘍と診断されたもの

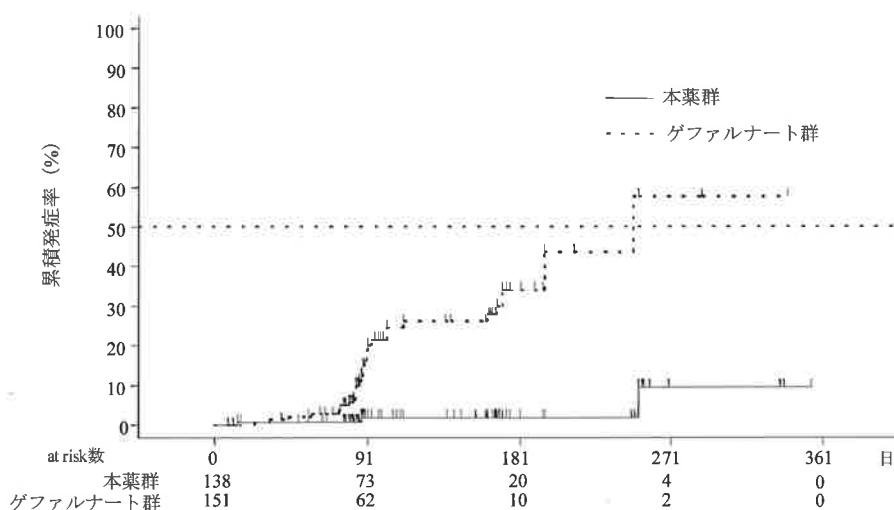
での期間」に関して、本薬群はゲファルナート群に対して潰瘍の発症リスクが有意に低かった ($p < 0.00001$, logrank 検定、有意水準は O'Brien-Fleming 型の α 消費関数に基づき両側 0.00376)。また、Kaplan-Meier 法により算出された累積発症率⁵を表 1 及び図 1 に示した。

<表 1 中間解析時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率>

	本薬群 (206 例)	ゲファルナート群 (207 例)
胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症例数	3	30
361 日時点の累積発症率 ^{a)} [95%信頼区間]	9.5% [0.00%, 23.96%]	57.7% [29.33%, 85.98%]
ハザード比 [95%信頼区間]	0.0793 [0.0239, 0.2631]	
p 値 ^{b)}	$p < 0.00001$	

a) Kaplan-Meier 法による推定

b) logrank 検定、有意水準 両側 0.00376



<図 1 中間解析時における Kaplan-Meier 法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率>

申請者は、試験中止を決定した後、総ての患者に最終の来院を実施するよう治験責任医師等に連絡し、総ての患者の最終来院時の結果を得て、試験が中止された。以降は、最終解析時の結果を示す。

総投与症例 460 例 (本薬群 226 例及びゲファルナート群 234 例) 全例が FAS とされ、有効性解析対象集団 (最終解析時) 及び安全性解析対象集団 (最終解析時) とされた。無作為化された患者における治験薬の投与期間の中央値 [最小値, 最大値] は、本薬群 7.467 カ月 [0.10 カ月, 17.03 カ月]、ゲファルナート群 5.700 カ月 [0.00 カ月, 16.47 カ月] であった。

安全性について、有害事象は本薬群 73.5% (166/226 例) 及びゲファルナート群 71.8% (168/234 例) に認められ、副作用は本薬群 11.5% (26/226 例) 及びゲファルナート群 10.7% (25/234 例) に認められた。いずれかの群で 2.0% 以上に認められた有害事象を表 2 に示した。また、いずれかの群で 2.0% 以上に認められた副作用は便秘のみであり、本薬群 4.4% (10/226 例) 及びゲファルナート群 2.1% (5/234 例) に認められた。

⁵ 最大の解析対象集団のうち、投与開始日以降に一度も内視鏡検査が実施されていない患者、又は投与開始前に胃潰瘍又は十二指腸潰瘍が認められたことが投与開始後の中央判定委員会によって確認された患者は対象外とされた (以下、Kaplan-Meier 法により算出された累積発症率が記載されている場合は、同様)

<表 2 いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象>

	本薬群 (226 例)		ゲファルナート群 (234 例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	73.5%	166	71.8%	168
鼻咽頭炎	22.6%	51	19.2%	45
下痢	8.4%	19	0.9%	2
便秘	6.2%	14	3.4%	8
転倒	5.8%	13	3.8%	9
背部痛	4.4%	10	2.1%	5
血中 CPK 増加	3.1%	7	3.4%	8
高血圧	3.1%	7	1.3%	3
γ-GTP 増加	2.7%	6	2.1%	5
白内障	2.7%	6	1.3%	3
上気道の炎症	2.2%	5	4.7%	11
湿疹	2.2%	5	3.0%	7
浮動性めまい	2.2%	5	1.3%	3
四肢痛	2.2%	5	0.9%	2
鼻出血	2.2%	5	0.4%	1
逆流性食道炎	1.3%	3	6.8%	16
口内炎	0.9%	2	2.1%	5
筋痛	0.4%	1	2.1%	5
消化不良	0.0%	0	2.1%	5
アレルギー性鼻炎	0.0%	0	2.1%	5

治験薬投与中に発現した死亡例は認められなかった。治験薬投与終了後に確認された死亡例はゲファルナート群で 2 例（「突然死」1 例及び「間質性肺疾患」1 例）に認められたが、いずれも治験薬投与終了後（「突然死」は 44 日後、「間質性肺疾患」は 67 日後）に発現しており、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本薬群 11.9% (27/226 例) 及びゲファルナート群 11.1% (26/234 例) に認められ、ゲファルナート群の「肝障害」1 例は副作用とされたが、その他の事象は治験薬との因果関係は否定された。

(2) 長期継続投与試験 (5.3.5.2-1: 試験番号 AG-1749/OCT-351<20██年██月~20██年██月>)

第Ⅲ相試験を終了した患者⁶ (目標症例数 約 450 例) を対象に、LDA との長期併用投与時における本薬の安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検試験が国内 68 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 15mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与することとされ、投与期間は 24 週間とされた。

第Ⅲ相試験で本薬が投与された患者 226 例及び第Ⅲ相試験でゲファルナートが投与され、本長期継続投与試験で本薬が投与された患者 113 例の計 339 例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、第Ⅲ相試験及び本長期継続投与試験を併合した有害事象は 82.3% (279/339 例) に認められ、副作用は 16.2% (55/339 例) に認められた。2.0%以上に認められた有害事象を表 3 に示した。また、2.0%以上に認められた副作用は便秘 4.1% (14/339 例) 及び下痢 3.2% (11/339 例) であった。

⁶ 第Ⅲ相試験において内視鏡検査で胃潰瘍又は十二指腸潰瘍、活動性の上部消化管出血が確認された患者、第Ⅲ相試験終了時に有害事象が発現しており、治験責任医師等により参加が不適と判断された患者は除外された

<表 3 2.0%以上に認められた有害事象>

	発現率	例数		発現率	例数		発現率	例数
全体	82.3%	279	血中 CPK 増加	4.7%	16	湿疹	2.4%	8
鼻咽頭炎	30.7%	104	上気道の炎症	3.8%	13	不眠症	2.1%	7
下痢	9.4%	32	白内障	2.7%	9	四肢痛	2.1%	7
便秘	6.8%	23	気管支炎	2.4%	8	鼻出血	2.1%	7
転倒	5.6%	19	膀胱炎	2.4%	8	γ-GTP 増加	2.1%	7
高血圧	5.0%	17	浮動性めまい	2.4%	8	血中 ALP 増加	2.1%	7
背部痛	4.7%	16	良性前立腺肥大症	2.4%	8	白血球数増加	2.1%	7

(339 例)

死亡例は2例（「心室細動」1例及び「急性心筋梗塞」1例）に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は15.0%（51/339例）に認められ、「メレナ」の1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の臨床的意義について

虚血性心疾患、虚血性脳血管障害等の既往を有する患者に対し、血栓・塞栓予防の薬物療法としてLDAの投与が推奨されていることもあり（「心筋梗塞二次予防に関するガイドライン2006年改訂版」〈循環器病の診断と治療に関するガイドライン〔2004-2005年度合同研究班報告〕〉及び「脳卒中治療ガイドライン2009」〈日本脳卒中学会〉）、臨床現場ではLDAが広く用いられていると考える。しかし、アスピリンは副作用として低用量でも消化管傷害を引き起こす可能性があり、消化管出血を発症した場合、アスピリンの抗血小板作用のために止血に難渋する場合があること、出血は基礎疾患の重症化を招くおそれがあること、LDAの投与を中断した場合には脳・心血管イベントのリスクが高まることも報告されており（Arch Neurol 62: 1217-1220, 2005; J Am Coll Cardiol 45: 456-459, 2005）、止血のためにLDAの投与を中断した場合には血栓・塞栓が生じて重篤となる可能性もあることから、LDA投与を継続中に消化管出血を誘発する病変の発生を防ぐことが重要であると考えられている。海外においては、LDAを含むNSAIDによる消化管潰瘍の発症抑制に対し、PPIが効能・効果を取得しているが、本邦において現在当該効能で承認されている薬剤はない。本邦の臨床現場では、経験的に防御因子増強薬、H₂受容体拮抗薬等がLDAと併用投与されている実態があるものの、本邦においてこれまでにLDA潰瘍発症の抑制効果に関し根拠となるデータは得られていない（胃潰瘍診療ガイドライン）。以上のような状況から、本邦でLDA潰瘍発症を抑制する薬剤の承認が望まれている（日消誌 106:1575-1581; 2009）。

以上の状況を踏まえ、機構は、本薬の臨床的意義について、以下のように考える。

今回、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往があるLDA投与患者を対象に実施された第Ⅲ相試験において、主要評価項目である「初回処方日から胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症までの期間」について、防御因子増強剤であるゲファルナート群に対する本薬群の優越性が示されたことより、当該患者に対する本薬の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍発症抑制効果は示されたことと考える（「(2) 有効性について」の項参照）。一方、LDA投与患者において临床上重大な問題となるのは消化管の出血性病変の発現であるが、第Ⅲ相試験において出血性病変が発現した患者は限られており、出血性病変の発症抑制についての十分な評価は困難である。しかし、粘膜損傷が出血性病変の発症に繋がることを踏まえると、潰瘍の発症抑制効果から出血性病変の発症抑制効果についても推測することは可能と考える。したがって、LDA潰瘍を発症する

リスクのある患者に対して本薬を投与する意義は認められると考える。

ただし、第Ⅲ相試験の最終解析結果におけるゲファルナート群の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率は投与期間が長期になるに従って頭打ちとなっており、一定期間胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発現のない患者での新規の発現は限られる傾向にあることから、本薬の投与が必要ではない患者が存在することも示唆される（「(2) 有効性について」の項参照）。このように、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往のある LDA 投与患者であっても、必ずしも全例が本薬の投与を必要とはしない可能性があることに留意すべきであり、本薬を投与する必要性が高いと考えられる患者に関する背景情報を医療現場に提供することが適当であると考え（「(5) 効能・効果について」の項参照）。

(2) 有効性について

機構は、以下の 1) ~5) の検討から、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有し、LDA の投与が必要な患者に対して、本薬の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍発症抑制効果は示されたと判断するが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 主要評価項目について

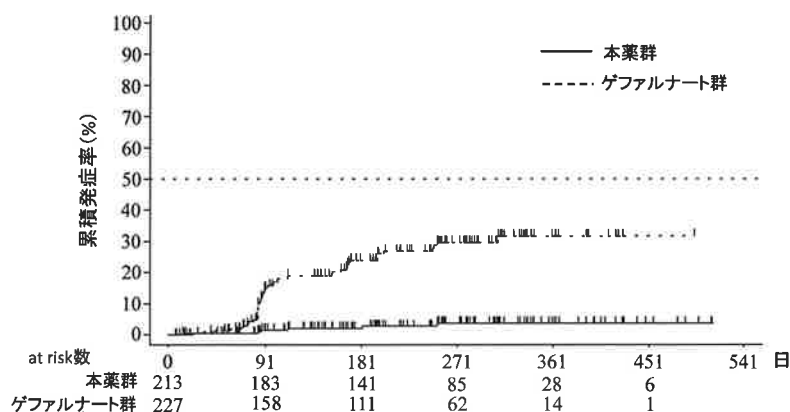
第Ⅲ相試験の主要評価項目である「初回処方日から胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症までの期間」について、中間解析時における Kaplan-Meier 法により算出された累積発症率は表 1 及び図 1 のとおりであり、本薬群はゲファルナート群に対して有意に低い潰瘍の発症リスクを示した ($p < 0.00001$, logrank 検定)。また、最終解析時における Kaplan-Meier 法により算出された累積発症率は表 4 及び図 2 のとおりであり、中間解析時の結果と同様であり、本薬の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍発症抑制効果は示されたと考える。

<表 4 最終解析時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率>

	本薬群 (226 例)	ゲファルナート群 (234 例)
胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症例数	6	53
361 日時点の累積発症率 ^{a)} [95%信頼区間]	3.7% [0.69%, 6.65%]	31.7% [23.86%, 39.57%]
ハザード比 [95%信頼区間]	0.0989 [0.0425, 0.2300]	
p 値 ^{b)}	p < 0.0001	

^{a)} Kaplan-Meier 法による推定

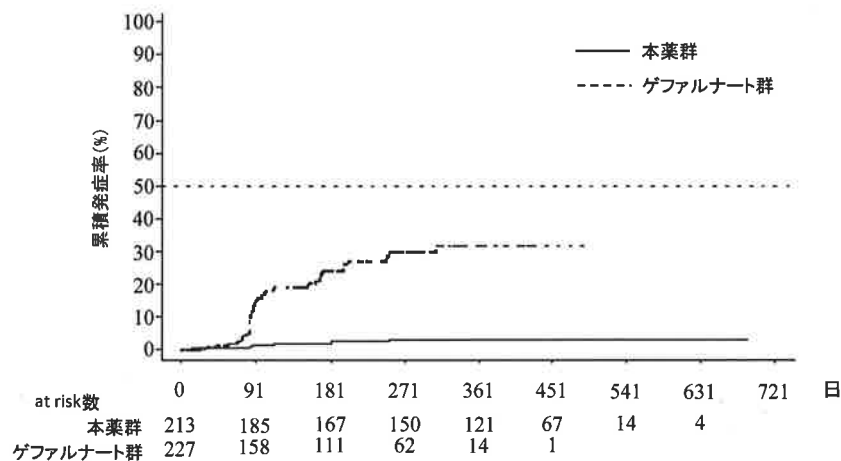
^{b)} logrank 検定



<図 2 最終解析時における Kaplan-Meier 法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率>

2) 長期投与時の有効性について

本薬長期投与時の有効性について、第Ⅲ相試験から本薬が継続投与された患者 149 例及び第Ⅲ相試験から長期継続投与試験に移行しなかった患者 77 例の合計 226 例、及び第Ⅲ相試験においてゲファルナート群であった患者 234 例を対象に、長期継続投与試験における「初回処方日から胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症までの期間」に関して、Kaplan-Meier 法により算出した累積発症率は図 3 のとおりであった（ゲファルナート群であった患者 234 例及び本薬群で長期継続投与試験に移行しなかった患者 77 例については第Ⅲ相試験の最終解析結果が用いられた）。なお、第Ⅲ相試験でゲファルナートが投与され、長期継続投与試験に組み入れられた患者 113 例のうち、長期継続投与試験中に胃潰瘍又は十二指腸潰瘍が発症した患者は認められなかった。



<図 3 長期継続投与試験における Kaplan-Meier 法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率>

機構は、本薬を長期間投与したときに、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症抑制効果の減弱傾向は認められていないと考える。

3) 出血性病変について

第Ⅲ相試験の最終解析結果において、「胃又は十二指腸の出血性病変の発症」が認められた患者の割合は、本薬群 0.9% (2/226 例) 及びゲファルナート群 3.8% (9/234 例) であった。また、第Ⅲ相試験から本薬が継続投与された患者 149 例及び第Ⅲ相試験から長期継続投与試験に移行しなかった患者 77 例の合計 226 例において、第Ⅲ相試験から長期継続投与試験の治療期間を通して「胃又は十二指腸の出血性病変の発症」が認められた患者の割合は 2.2% (5/226 例) であった。第Ⅲ相試験でゲファルナートが投与され、長期継続投与試験で本薬が新規に投与された患者群において、長期継続投与試験で「胃又は十二指腸の出血性病変の発症」が認められた患者の割合は 0.9% (1/113 例) であった。

機構は、本薬群ではゲファルナート群より出血性病変の発症割合が低い傾向にあること、また、本薬を長期間投与したときにも胃又は十二指腸の出血性病変の発症頻度が著しく増加しないことを確認した。

4) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍発症のリスク因子の検討

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症までの期間に背景因子が与える影響について、第Ⅲ相試験の最終解析結果に基づき、投与群、*H. Pylori* (以下、「HP」) 感染、CYP2C19 の Poor metabolizer (以下、「PM」) /Extensive metabolizer (以下、「EM」)、年齢、喫煙歴、飲酒歴及び抗凝固療法 (抗血小板療法を含む) の併用の有無を共変量としてモデルに含めた多変量 Cox 回帰分析が行われた (表 5)。

<表 5 第Ⅲ相試験の最終解析結果における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症までの期間に及ぼす因子の影響 (多変量 Cox 回帰分析) >

共変量	推定の方向	ハザード比	95%信頼区間	p 値 (Wald 検定)
投与群	本薬/ゲファルナート	0.0852	[0.0336, 0.2163]	<0.0001
HP 感染	陽性/陰性	2.0602	[1.1390, 3.7262]	0.0168
CYP2C19	PM/EM	1.4224	[0.6639, 3.0472]	0.3647
年齢	1 歳ずつ増加	1.0389	[1.0048, 1.0740]	0.0248
喫煙歴	現在喫煙あり/現在喫煙なし	1.5189	[0.8145, 2.8325]	0.1886
飲酒歴	あり/なし	1.0198	[0.5879, 1.7691]	0.9443
抗凝固療法の併用	あり/なし	1.1815	[0.6601, 2.1148]	0.5743

機構は、第Ⅲ相試験の最終解析結果において、HP 感染の陰性に対し陽性、及び年齢の増加によって胃潰瘍又は十二指腸潰瘍発症のハザードが有意に増大することを確認した。

5) 部分集団における本薬の有効性の検討

部分集団における本薬の有効性を検討するにあたり、第Ⅲ相試験の最終解析結果において、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍発症のハザードが有意に増大することを確認した HP 感染の有無及び年齢 (65 歳未満、65 歳以上) で層別したサブグループ解析結果を以下の①及び②に示した。

機構は、HP 感染の有無や年齢によらず本薬の有効性は期待でき、また、その他の因子で層別した解析結果においても本薬の効果に特段の差異は認められていないため、患者背景の差異によらず、本薬の有効性は期待できると考える。

なお、LDA の用量として第Ⅲ相試験では 1 日当たりアスピリンとして 81mg~324mg が許容されていたものの、1 日当たり 100mg 以下の患者の割合が 94.8% (436/460 例) であったため、LDA の用量が有効性に及ぼす影響を検討することは困難であった。

① HP 感染の有無について

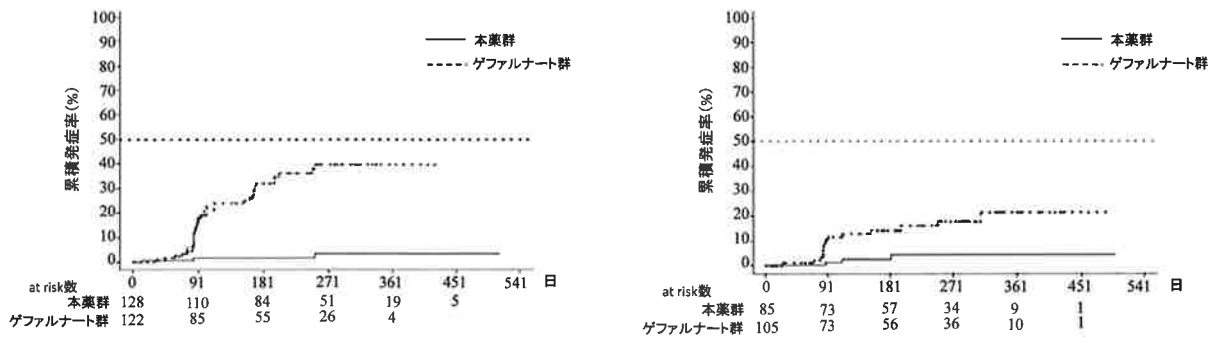
第Ⅲ相試験の最終解析結果において、HP 感染の有無別に Kaplan-Meier 法により算出された胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率は表 6 及び図 4 のとおりであった。

<表 6 第Ⅲ相試験の最終解析結果における HP 感染の有無別の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率>

	HP 陽性		HP 陰性	
	本薬群 (137 例)	ゲファルナート群 (125 例)	本薬群 (89 例)	ゲファルナート群 (109 例)
胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の 発症例数	3	38	3	15
361 日時点の累積発症率 ^{a)} [95%信頼区間]	3.2% [0.00%, 6.92%]	39.5% [29.22%, 49.88%]	4.4% [0.00%, 9.37%]	21.6% [10.47%, 32.68%]
ハザード比 [95%信頼区間]	0.0608 [0.0187, 0.1971]		0.2056 [0.0595, 0.7103]	
p 値 ^{b)}	p<0.0001		p=0.0056	

^{a)} Kaplan-Meier 法による推定

^{b)} logrank 検定



＜図 4 第三相試験の最終解析結果における HP 感染で層別した Kaplan-Meier 法により算出された胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率（左図：HP 陽性、右図：HP 陰性）＞

Kaplan-Meier 法により算出されたゲファルナート群の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率は、HP 陰性の患者より、HP 陽性の患者で高かった。しかし、Kaplan-Meier 法により算出された本薬群の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率に HP 感染の有無による差異は認められず、HP 陽性又は陰性のいずれにおいてもゲファルナート群よりも本薬群において投与期間を通して累積発症率が低い傾向が認められた。

② 年齢について

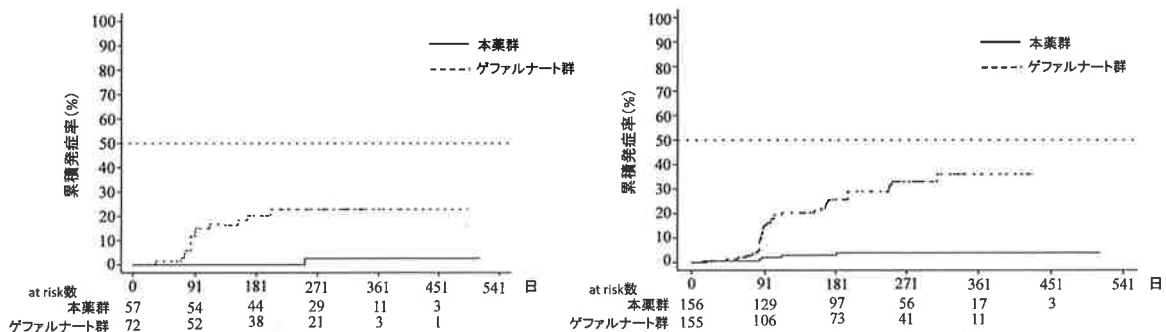
第三相試験の最終解析結果において、年齢（65 歳未満、65 歳以上）で層別し、Kaplan-Meier 法により算出された胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率は表 7 及び図 5 のとおりであった。

＜表 7 第三相試験の最終解析結果における年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率＞

	65 歳未満		65 歳以上	
	本薬群 (61 例)	ゲファルナート群 (72 例)	本薬群 (165 例)	ゲファルナート群 (162 例)
胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症例数	1	14	5	39
361 日時点の累積発症率 ^{a)} [95%信頼区間]	2.6% [0.00%, 7.72%]	22.8% [12.11%, 33.58%]	3.9% [0.50%, 7.27%]	36.0% [25.69%, 46.39%]
ハザード比 [95%信頼区間]	0.0723 [0.0095, 0.5504]		0.1055 [0.0416, 0.2678]	
p 値 ^{b)}	p=0.0009		p<0.0001	

a) Kaplan-Meier 法による推定

b) logrank 検定



＜図 5 第三相試験の最終解析結果における年齢で層別した Kaplan-Meier 法により算出された胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率（左図：65 歳未満、右図：65 歳以上）＞

Kaplan-Meier 法により算出されたゲファルナート群の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率は、65 歳未満の患者より、65 歳以上の患者で高かった。しかし、Kaplan-Meier 法により算出された本薬群の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率に年齢（65 歳未満、65 歳以上）による差異は認められず、65 歳未満又は 65 歳以上のいずれにおいてもゲファルナート群よりも本薬群で投与期間を通して累積発症率が低い傾向が認められた。

(3) 安全性について

機構は、以下の 1) ～6) より、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する LDA 投与患者に対する本薬の安全性について、現時点において特段の問題は認められないと考える。しかし、現在本邦において承認されている本薬の効能・効果のうち、長期投与が認められているのは再燃・再発を繰り返す逆流性食道炎の維持療法のみであり、当該患者と本申請効能・効果における患者では基礎疾患や併用薬等に差異があると考えられるため、機構は、本効能・効果に対する長期間投与時の安全性情報を製造販売後に収集する必要があると考える。

本薬の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 本薬の有害事象について

第Ⅲ相試験において認められた有害事象のうち（表 2）、ゲファルナート群に比べて本薬群で高い発現率を示した主な有害事象は下痢及び便秘であったが、高度の事象は認められていない。

また、第Ⅲ相試験において認められた重篤な有害事象のうち（表 8）、認められた事象に群間で特定の傾向は認められておらず、ゲファルナート群の「肝障害」1 例が副作用とされた以外は、治験薬との因果関係が否定された。

以上から、機構は、第Ⅲ相試験において、本薬の安全性上の問題となる事象は認められていないと考える。

<表 8 第Ⅲ相試験における重篤な有害事象>

	発現例数	事象名
本薬群 (226 例)	2 例	胆管癌
	各 1 例	脳梗塞、肺炎、狭心症・高血圧、女性乳癌、肺腺癌、結腸ポリープ、腰部脊椎管狭窄、狭心症・兪径ヘルニア、狭心症、尿路感染、転倒、亜イレウス、白内障、上腹部痛、胸部不快感、小腸出血、脛骨骨折、アルコール性膵炎、胃炎、間質性肺疾患、嚢胞・胃癌、片麻痺、良性前立腺肥大症、突発難聴、転倒・狭心症
ゲファルナート群 (234 例)	3 例	狭心症
	各 2 例	出血性胃潰瘍、脳梗塞
	各 1 例	大腸癌、角膜変性、出血性十二指腸潰瘍、結腸ポリープ、脳出血、急性胆嚢炎、白内障、虚血性大腸炎、交通事故、半月板障害、網膜剥離、脱水、胃腸出血、腰部脊椎管狭窄、肺炎、出血性胃炎、心房細動、食道癌・咽頭癌（病期不明）、肝障害

2) 長期投与時の有害事象について

長期継続投与試験で 5.0%以上に認められた有害事象の発現率の経時的推移を表 9 に示したが、投与期間の長期化とともに有害事象の発現率が上昇する傾向は認められなかった。また、長期継続投与試験において認められた重篤な有害事象を表 10 に示したが、第Ⅲ相試験で認められた事象と比べ、特定の傾向は認められず、「メレナ」の 1 例が副作用とされた以外は、治験薬との因果関係が否定された。

<表 9 長期継続投与試験において 5.0%以上に認められた有害事象発現率の経時的推移>

	0~3 ヶ月未満 (339 例)		3~6 ヶ月未満 (294 例)		6~12 ヶ月未満 (175 例)		12~18 ヶ月未満 (123 例)		18 ヶ月以上 (15 例)		合計 (339 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	55.5%	188	49.3%	145	64.0%	112	53.7%	66	13.3%	2	82.3%	279
鼻咽頭炎	15.6%	53	11.2%	33	17.7%	31	17.9%	22	0.0%	0	30.7%	104
下痢	6.5%	22	2.4%	7	2.9%	5	1.6%	2	0.0%	0	9.4%	32
便秘	3.2%	11	1.7%	5	3.4%	6	0.8%	1	6.7%	1	6.8%	23
転倒	1.8%	6	2.7%	8	2.3%	4	2.4%	3	0.0%	0	5.6%	19
高血圧	2.4%	8	1.7%	5	1.1%	2	1.6%	2	0.0%	0	5.0%	17

<表 10 長期継続投与試験における重篤な有害事象>

	発現例数	事象名
	本薬群 (339 例)	3 例
各 2 例		胆管癌 ^{b)} 、脳梗塞 ^{a)} 、腰部脊椎管狭窄 ^{a)} 、小腸出血 ^{a)}
各 1 例		心室細動、急性心筋梗塞、脳出血、肺炎 ^{b)} 、狭心症 ^{b)} ・高血圧 ^{b)} 、筋攣縮、女性乳癌 ^{b)} 、肺腺癌 ^{b)} 、肝転移、頭蓋内動脈瘤、閉塞性動脈硬化症、結腸ポリープ ^{b)} 、狭心症 ^{b)} ・鼠径ヘルニア ^{b)} ・狭心症・失神寸前の状態、狭心症 ^{b)} 、回転性めまい、尿路感染 ^{b)} 、子宮頸部腺癌、血圧上昇、亜イレウス ^{b)} 、白内障 ^{b)} 、大腸癌、アルコール症、上腹部痛 ^{b)} 、胸部不快感 ^{b)} 、脛骨骨折 ^{b)} 、アルコール性膵炎 ^{b)} ・急性膵炎、糖尿病、胃炎 ^{b)} 、間質性肺疾患 ^{b)} 、嚢胞 ^{b)} ・胃癌 ^{b)} 、片麻痺 ^{b)} 、良性前立腺肥大症 ^{b)} 、突発難聴 ^{b)} 、冠動脈狭窄、マロリー・ワイス症候群、不安障害、転倒 ^{b)} ・狭心症 ^{b)} 、メラナ、肘部管症候群、出血性腸憩室炎

^{a)} 第Ⅲ相試験において、1 例認められていた事象

^{b)} 第Ⅲ相試験において、認められていた事象

さらに、機構は、本薬長期投与時の安全性について、本薬の逆流性食道炎の維持療法に対する製造販売後調査等の成績、海外での NSAID 潰瘍の発症抑制を目的とした本薬投与時の副作用発現状況等も踏まえて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した

本薬の逆流性食道炎の維持療法に対する特別調査（20 年 月～20 年 月）において、副作用が 1.1%（3/283 例）に認められたが（味覚異常・舌炎 1 例、感覚減退 1 例及び血小板減少 1 例）、いずれも軽度の事象であった。

また、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎患者を対象に、本薬 15mg（効果不十分の場合は 30mg）を 1 日 1 回最長 52 週間投与した市販後臨床試験（20 年 月～20 年 月）では、有害事象は 72.5%（100/138 例）に認められ、副作用は 11.6%（16/138 例）に認められた。主な有害事象は鼻咽頭炎 22.5%（31/138 例）、下痢及び上気道の炎症各 9.4%（13/138 例）、背部痛 4.3%（6/138 例）、口内炎、関節痛、頭痛、ALT 増加及び γ-GTP 増加各 3.6%（5/138 例）、並びにヘマトクリット減少及びヘモグロビン減少各 2.9%（4/138 例）であり、主な副作用は胃腺ポリープ 2.9%（4/138 例）、胃ポリープ 2.2%（3/138 例）、下痢 1.4%（2/138 例）及び血中 LDH 増加 1.4%（2/138 例）であった。

さらに、海外における NSAID 潰瘍の発症抑制を目的とした本薬投与時に認められた重篤な副作用について、自発報告、市販後調査及び臨床試験からの報告を検討したところ、本薬の臨床開発期間も含めて 20 年 月 日までに報告された、各種疾患の発症抑制（「悪心・嘔吐の予防」、「胃炎予防」、「出血予防」、「予防」、「胃腸潰瘍予防」⁷⁾）を目的とした本薬投与中に NSAID（アスピリンを含む）が投与されていた症例における重篤な副作用の報告は、74 件であった。このうち投与期間が判明しているのは 23 件であり、30 日未満が

⁷⁾ いずれの用語も MedDRA Ver.12.0 の基本語に従い記載

17 件、30 日以上 60 日未満が 2 件、60 日以上 90 日未満が 4 件であり、このうち、投与期間が 30 日以上の症例で認められた重篤な副作用は、表皮及び皮膚異常（多形紅斑、光線過敏性反応、水疱、中毒性表皮壊死融解症：各 1 件）の 4 件、乳房異常（女性化乳房）の 1 件、血小板数減少の 1 件のみであった。

以上から、長期投与時を含め、本薬投与時に問題となる有害事象は認められていないと考える。

機構は、提出された臨床試験成績において本薬の長期投与により有害事象の発現率が増加する傾向は認められていないこと、また、提示された国内外の製造販売後等の安全性情報で認められた事象についても、既に添付文書において注意喚起がなされている事象であり、現時点で新たな問題は認められていないことを確認した。

3) 高齢者における有害事象について

第Ⅲ相試験において、組み入れられた患者の年齢は 70.0 歳（32 歳，88 歳）（中央値（最小値，最大値））であり、LDA が投与される虚血性心疾患や虚血性脳血管障害の既往を有する患者は高齢者が多いと考えられた。第Ⅲ相試験及び長期継続投与試験における年齢層別の有害事象発現率を表 11 に、また、長期継続投与試験において 5.0%以上に認められた有害事象の年齢層別の発現率を表 12 に示した。

<表 11 第Ⅲ相試験及び長期継続投与試験における年齢層別の有害事象及び重篤な有害事象発現率>

	年齢	第Ⅲ相試験		長期継続投与試験 (339 例)
		本薬群 (226 例)	ゲファルナート群 (234 例)	
有害事象	64 歳以下	70.5% (43/61 例)	73.6% (53/72 例)	78.1% (82/105 例)
	65 歳以上 74 歳以下	71.6% (68/95 例)	68.4% (67/98 例)	84.0% (121/144 例)
	75 歳以上	78.6% (55/70 例)	75.0% (48/64 例)	84.4% (76/90 例)
重篤な有害事象	64 歳以下	11.5% (7/61 例)	8.3% (6/72 例)	15.2% (16/105 例)
	65 歳以上 74 歳以下	9.5% (9/95 例)	7.1% (7/98 例)	9.7% (14/144 例)
	75 歳以上	15.7% (11/70 例)	20.3% (13/64 例)	23.3% (21/90 例)

<表 12 長期継続投与試験において 5.0%以上に認められた年齢層別の有害事象の発現率>

	64 歳以下 (105 例)		65 歳以上 74 歳以下 (144 例)		75 歳以上 (90 例)		合計 (339 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
有害事象全体	78.1%	82	84.0%	121	84.4%	76	82.3%	279
鼻咽頭炎	38.1%	40	27.8%	40	26.7%	24	30.7%	104
下痢	7.6%	8	11.1%	16	8.9%	8	9.4%	32
便秘	2.9%	3	4.9%	7	14.4%	13	6.8%	23
転倒	3.8%	4	7.6%	11	4.4%	4	5.6%	19
高血圧	6.7%	7	4.9%	7	3.3%	3	5.0%	17

第Ⅲ相試験の本薬群における有害事象の年齢層別発現率は、75 歳以上では 64 歳以下と比べてやや高かったが、ゲファルナート群と本薬群で大きな差異は認められなかった。

長期継続投与試験では、75 歳以上で重篤な有害事象の発現率が高い傾向が認められた。また、各有害事象については、便秘を除き、年齢による特定の傾向は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

長期継続投与試験で重篤な有害事象が高齢者で多く発現する傾向が認められた点については、第Ⅲ相試験ではゲファルナート群と本薬群で各年齢層での重篤な有害事象の発現率に

大きな差異は認められていないため、本薬による影響ではなく、高齢者に一般的に生じる生理機能の低下や合併症の増加等の影響が大きいと考える。また、第Ⅲ相試験で認められた各有害事象について、殆どの事象では年齢による一定の傾向やゲファルナート群と比べて特記すべき事象は認められなかったものの、75歳以上の患者での便秘の発現率が、ゲファルナート群3.1% (2/64例) に対し本薬群14.3% (10/70例) と、本薬群で高いことを踏まえると、高齢者においては便秘の発現に注意すべきであると考え。しかし、高度の事象は認められていないこと、現時点の添付文書において、高齢者への慎重投与に関する記載やその他の副作用として便秘が認められていることが記載されていることを踏まえると、添付文書において、新たな注意喚起は不要であると考え。

4) 基礎疾患の影響について

第Ⅲ相試験の最終解析結果及び長期継続投与試験における基礎疾患別の有害事象発現率を表13に、長期継続投与試験で5.0%以上に認められた有害事象の虚血性心疾患及び虚血性脳血管障害の有無別の発現率を表14に示した。

<表13 第Ⅲ相試験の最終解析結果及び長期継続投与試験における基礎疾患別の有害事象発現率>

	基礎疾患		第Ⅲ相試験		長期継続投与試験
			本薬群 (226例)	ゲファルナート群 (234例)	(339例)
有害事象	虚血性心疾患	あり	74.3% (81/109例)	68.3% (82/120例)	85.7% (144/168例)
		なし	72.6% (85/117例)	75.4% (86/114例)	78.9% (135/171例)
	虚血性脳血管障害	あり	77.1% (74/96例)	73.2% (71/97例)	83.0% (122/147例)
		なし	70.8% (92/130例)	70.8% (97/137例)	81.8% (157/192例)
	その他の合併症	あり	68.0% (34/50例)	72.9% (35/48例)	75.0% (48/64例)
		なし	75.0% (132/176例)	71.5% (133/186例)	84.0% (231/275例)
重篤な有害事象	虚血性心疾患	あり	11.0% (12/109例)	12.5% (15/120例)	12.5% (21/168例)
		なし	12.8% (15/117例)	9.6% (11/114例)	17.5% (30/171例)
	虚血性脳血管障害	あり	13.5% (13/96例)	10.3% (10/97例)	18.4% (27/147例)
		なし	10.8% (14/130例)	11.7% (16/137例)	12.5% (24/192例)
	その他の合併症	あり	10.0% (5/50例)	6.3% (3/48例)	17.2% (11/64例)
		なし	12.5% (22/176例)	12.4% (23/186例)	14.5% (40/275例)

<表14 長期継続投与試験において5.0%以上に認められた基礎疾患別の有害事象の発現率>

	虚血性心疾患				虚血性脳血管障害				合計 (339例)	
	あり (168例)		なし (171例)		あり (147例)		なし (192例)		発現率	例数
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数		
有害事象全体	85.7%	144	78.9%	135	83.0%	122	81.8%	157	82.3%	279
鼻咽頭炎	37.5%	63	24.0%	41	21.8%	32	37.5%	72	30.7%	104
下痢	8.3%	14	10.5%	18	10.2%	15	8.9%	17	9.4%	32
便秘	6.5%	11	7.0%	12	7.5%	11	6.3%	12	6.8%	23
転倒	4.2%	7	7.0%	12	8.8%	13	3.1%	6	5.6%	19
高血圧	4.8%	8	5.3%	9	4.8%	7	5.2%	10	5.0%	17

LDAの投与が必要となる患者の基礎疾患は、主に虚血性心疾患と虚血性脳血管障害であるが、機構は、基礎疾患により有害事象の発現率に特段の傾向は認められないことを確認した。

5) その他の因子の影響について

その他の因子(性別、HP感染、CYP2C19遺伝子型)が有害事象の発現率に及ぼす影響について検討したが、第Ⅲ相試験では本薬群とゲファルナート群を比べて特段の差異は認められず、また長期継続投与試験でもこれらの因子により有害事象に特段の傾向は認められな

ったことを確認した。

6) PPI の長期投与が骨に与える影響について

本薬を含む PPI の長期投与と骨折リスクの上昇との関係が報告されていること (JAMA 296: 2947-2953, 2006、等)、また、本申請効能・効果における本薬の投与対象患者には高齢者が多く含まれると推定されることから、機構は、最新の知見に基づいて本薬の長期投与と骨折リスクの関係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。

PPI 使用による骨折リスクの上昇が示唆されている報告はいずれもレトロスペクティブな研究によるものであり、様々な交絡因子が結果に影響を及ぼしている可能性がある (CMAJ 179: 319-326, 2008; Calcif Tissue Int 79: 76-83, 2006; JAMA 296: 2947-2953, 2006)。また、骨折リスクの高い患者を除外した研究では PPI と骨折リスク上昇とは関連がないとの結果も報告されていることも考慮すると (Pharmacotherapy 28: 951-959, 2008)、現時点では PPI と骨折リスク上昇の関連を結論づけるにはエビデンスが不十分であると考ええる。

なお、PPI が骨折リスクを上昇させる作用機序の一つとして、胃酸分泌抑制による胃内 pH の上昇がカルシウム吸収を阻害することが推察されているが (CMAJ 179: 306-307, 2008)、実際のところは現時点で不明である。

機構は、現時点において、本薬が骨折リスクを上昇させるか否かについて明確な根拠はないものの、第Ⅲ相試験から長期継続投与試験を通して、脊椎圧迫骨折、肋骨骨折、脛骨骨折及び腓骨骨折が各 1 例に認められていること、LDA 投与時の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症抑制を目的とする場合の本薬の投与期間は長期に亘り、また投与対象には高齢者が多く含まれること、高齢者では骨粗鬆症等の骨関連疾患の合併が稀ではないことを考慮すると、製造販売後調査において骨に関する有害事象の発現状況を確認する必要があると考える。

(4) クロピドグレルとの併用について

LDA 投与患者は基礎疾患として虚血性心疾患又は虚血性脳血管障害を有しており、LDA と共に抗血小板薬であるクロピドグレルも併用される可能性があるが、類薬のオメプラゾールとクロピドグレルを併用することにより、クロピドグレルの血小板凝集抑制効果が低下する可能性が指摘されている (CMAJ 180: 699-700, 2009; J Am Coll Cardiol 51: 256-260, 2008、等)。機構は、本薬とクロピドグレルとの相互作用に関する情報に基づいて、クロピドグレルとの併用時の対応について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

PPI とクロピドグレルとの相互作用について、クロピドグレルの活性型への変換と PPI の代謝に関与する共通の薬物代謝酵素である CYP2C19 が競合状態となることが、薬物相互作用の機序として推定されている (J Am Coll Cardiol 51: 256-260, 2008)。

現時点までに、クロピドグレルの血小板凝集抑制作用に PPI が及ぼす影響についての検討結果が複数報告されているが (Am Heart J 157: 148.e1-e5, 2009; Thromb Haemost 101:714-719,

2009; J Am Coll Cardiol 51: 256-260, 2008; J Clin Pharmacol 48: 475-484, 2008)、これらの研究においてクロピドグレルの活性代謝物の薬物動態データや CYP2C19 の遺伝子型に関するデータは収集されていないため、PPI とクロピドグレルの相互作用の作用機序を結論付けるには情報が不十分と考える。

また、第Ⅲ相試験ではクロピドグレルの併用が許容されていたものの、実際に併用されていた患者は、第Ⅲ相の最終解析結果において本薬群で 4.0% (9/226 例) 及びゲファルナート群で 6.4% (15/234 例) と少なく、十分な安全性の検討はできなかった。さらに、国内外の自発報告、市販後調査及び臨床試験からの有害事象について、20 年 月 日までに報告された本薬とクロピドグレルを併用した患者における心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中に該当する報告を調査したところ、6 件の報告が認められたが、クロピドグレルの併用による影響を検討することは困難であった。

一方、米国食品医薬品局（以下、「FDA」）は、2009 年 11 月にクロピドグレルの米国添付文書改訂についてのコメントを公表し、クロピドグレルとオメプラゾールとの薬物相互作用試験結果に基づき、クロピドグレルの米国添付文書が改訂され、改訂後の添付文書には CYP2C19 を阻害する薬物との併用により、クロピドグレルの抗血小板作用は減弱することが記載されたこと、CYP2C19 の阻害作用の程度は PPI によって異なり、オメプラゾール及びエソメプラゾール以外の PPI がどの程度クロピドグレルの抗血小板作用に影響を及ぼすかは不明であること、オメプラゾール及びエソメプラゾール以外の PPI とクロピドグレルの薬物相互作用について判断するための情報は十分に得られていないことについて言及している。

以上の FDA の見解も踏まえ、現時点までに得られた情報では本薬とクロピドグレルとの相互作用を結論付けるには不十分であると考えている。なお、クロピドグレルと本薬との薬物相互作用について評価するため、米国において健康成人を対象に、本薬を含む PPI とクロピドグレルとの薬物相互作用試験を実施中であり（20 年 月に試験成績入手予定）、この試験成績を踏まえた上で、クロピドグレルとの相互作用に関する注意喚起の必要性を検討することとする。

機構は、以下のように考える。

現時点では本薬とクロピドグレルの相互作用について十分な情報が得られていないことから、一律に本薬とクロピドグレルとの併用を禁止したり、具体的な注意喚起を行うだけの理由はないと考える。しかし、急性冠動脈症候群の既往を有する患者を対象としたレトロスペクティブな調査研究において、クロピドグレルと PPI の併用が死亡又は急性冠動脈症候群による入院リスク上昇と関連していたことが報告されていること (JAMA 301: 937-944, 2009)、米国ではクロピドグレルにおいて PPI であるオメプラゾールとの併用に関する注意喚起がされており、オメプラゾール、エソメプラゾール以外の PPI では十分な情報が不足しているとされていることも踏まえると、本申請効能・効果の承認後には、臨床現場に対しクロピドグレルとの併用に関して得られている情報等を提供するとともに、米国で実施中の薬物相互作用試験結果も含め、今後得られる情報を注視し速やかに対応する必要があると考える。

(5) 効能・効果について

申請時の効能・効果は「低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症抑制」とされている。しかし、LDA 投与時の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍発症の抑制を目的として本薬が投与される場合には、投与期間が長期に及ぶ可能性が高く、本薬の投与の目的が「発症の抑制」であることを踏まえると、その必要性を充分吟味する必要があると考える。既に LDA を長期間服用しているにも拘わらず潰瘍を発症していない患者も多数存在していることから、そのような患者も含めて一律に LDA 投与時に本薬を併用する必要性はないと考えられる。

機構は、LDA 投与中の患者のうち、本薬の投与を必要とする患者について、LDA 投与時の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍発症のリスク因子の面から説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

胃潰瘍診療ガイドラインでは、NSAID 投与に起因する消化性潰瘍の確実なリスク因子として、高齢、潰瘍の既往、糖質ステロイドの併用、高用量又は複数の NSAID 内服、抗凝固療法の併用、全身疾患の合併が挙げられている。また、国内 LDA 服用患者 1,215 例を対象とした調査によると、消化管潰瘍のリスク因子は糖尿病、潰瘍の既往、抗血小板薬の併用、他の NSAID の併用及び HP 感染、出血性潰瘍のリスク因子は潰瘍の既往、抗凝固薬の併用、ジピリダモールの併用、ステロイドの併用及び他の NSAID の併用と報告されている（消化器科 47: 494-499, 2008）。一方、LDA 投与時の出血性潰瘍のリスク因子に関する海外のケースコントロール研究では、潰瘍の既往、HP 感染、アルコールの摂取及びカルシウム拮抗薬の併用がリスク因子とされている（*Aliment Pharmacol Ther* 16: 779-786, 2002）。

第Ⅲ相試験の最終解析結果における多変量 Cox 回帰分析の結果から（表 5）、HP 感染の陰性に対し陽性、及び年齢の増加によって、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍発症のハザードが有意に増大することが認められた（それぞれ $p=0.0168$ 及び $p=0.0248$ 、wald 検定）。ゲファルナート群でサブグループ解析を行った結果、Kaplan-Meier 法により算出された胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率は、361 日時点において、HP 感染陽性で 39.5%及び HP 感染陰性で 21.6%であり、65 歳以上で 36.0%及び 65 歳未満で 22.8%であった。

一方、胃潰瘍診療ガイドラインでは、「高齢」は NSAID 潰瘍の確実なリスク因子とされているものの、「HP 感染」は NSAID 潰瘍の「可能性のある」リスク因子として報告されており、また、NSAID を長期投与中の患者を対象とした潰瘍発症に対する HP の影響を検討した報告では、HP 陽性例 51%を含む 181 例の 3 ヶ月間の調査期間中に潰瘍が発症した 24 例中、HP 陽性例及び陰性例はともに 12 例であったことから、「HP 感染」は NSAID 潰瘍発症のリスクではないと報告されている（*Am J Gastroenterol* 89: 203-207, 1994）。

以上から、「潰瘍の既往」及び「高齢」が LDA 潰瘍のリスク因子として重要と考えられ、本薬の投与に際し、「潰瘍の既往」及び「高齢」を代表とするリスク因子を有する患者を選別する必要があると考えた。

機構は、以下のように考える。

第Ⅲ相試験は、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往のある患者を対象に実施され、「潰瘍の既

往」がない患者におけるリスクの程度、並びに本薬による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍発症抑制効果については、当該試験では明らかにされていない。

また、申請者は、公表論文等を根拠に「潰瘍の既往」とともに「高齢」もリスク因子として挙げている。実際に、第Ⅲ相試験の最終解析結果における Kaplan-Meier 法により算出されたゲファルナート群の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率は、65 歳未満の患者より、65 歳以上の患者で高かったことを踏まえると（図 5）、高齢者では、若年者に対し LDA 投与に起因する胃潰瘍又は十二指腸潰瘍発症リスクが高い可能性が示唆されていると考える。しかし、上述したように、第Ⅲ相試験は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往のある患者を対象に実施されており、「潰瘍の既往」がない「高齢」の患者における本薬の有効性及び安全性が確認されていない以上、「高齢」であることのみをもって明確に本薬の投与対象に含めるとするだけの根拠はないと考える。

したがって、機構は、本薬の投与対象としては、LDA 投与患者のうち第Ⅲ相試験の対象とされた「潰瘍の既往」のある患者に限ることが適切であり、その上で、「高齢」等、潰瘍発症のリスク因子と考えられる背景について情報提供を行い、「潰瘍の既往」がある患者の中でも、当該情報に基づき本薬の投与が必要と判断される患者に対してのみ本薬の投与を考慮するよう注意を促す事が適切であると考え。

なお、機構は、LDA 以外の NSAID に起因する胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症抑制に対する本薬の有効性及び安全性は現時点で不明であること、NSAID 服用患者と LDA 服用患者とでは基礎疾患等の背景が異なることから、LDA 以外の NSAID 投与中の患者は本申請の適用範囲には含まれないことを周知すべきと考えるが、これに関しては、申請者からも資材等を作成し注意喚起を徹底するとの回答が得られている。

効能・効果については、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(6) 用法・用量について

申請者は、第Ⅲ相試験における本薬の用量として 1 日 1 回 15mg を選択した理由を、以下 ①～⑥のように説明している。

- ① HP 感染陰性で胃潰瘍の既往歴を有する NSAID 長期服用患者 537 例を対象として米国・カナダで実施された第Ⅱ相臨床試験（M95-301）において、生命表法による投与 12 週後の胃潰瘍及び十二指腸潰瘍非発症率[95%信頼区間]は、プラセボ群 47%[37.1%, 56.1%]、ミソプロストール 200 μ g 群 88% [81.4%, 93.7%]、本薬 15mg 群 79% [72.1%, 86.4%] 及び本薬 30mg 群 83% [75.6%, 89.5%] であり、プラセボに対して本薬は両用量とも有意差が認められたが（それぞれ $p < 0.001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）、両用量間では差がなかった（Arch Intern Med 162: 169-175, 2002）。この試験成績から、米国における NSAID 潰瘍の発症抑制に関する本薬の用量は 15mg と設定された。
- ② 本薬の代謝は CYP2C19 の遺伝子多型により影響を受けるが、欧米人では数%しか認められない CYP2C19 の PM が日本人では約 20%存在しており、本薬による欧米人と日本人の胃酸分泌抑制効果は単純に比較することができない。しかし、本邦及び欧米における本薬の承認用法・用量は胃潰瘍、逆流性食道炎、HP 除菌の補助等で同一であり、日本人と

欧米人で本薬の酸関連疾患に対する臨床効果には、用量相関性に大きな差異はないと考えた。

- ③ LDA に起因する消化管潰瘍の発症抑制を目的とする場合には、本薬の長期投与が予想される。本薬 15mg は既に国内外において逆流性食道炎の維持療法で長期投与の安全性が確立されている。また、逆流性食道炎及び NSAID 潰瘍の再発予防効果の用量については、海外でこれまでに逆流性食道炎及び NSAID 潰瘍の治療用量である 30mg とその半量である 15mg について検討され、承認されている。逆流性食道炎に関しては、国内においてもこれに準じて 15mg 及び 30mg で検討されており、維持療法の承認用量は治療用量の半量である。以上から、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍治療の半量である 15mg で検討することが妥当であると考えた。
- ④ LDA 及び NSAID による消化管潰瘍発症の機序として、ともにシクロオキシゲナーゼ阻害による胃粘膜内のプロスタグランジンの欠乏による胃粘膜防御機構の破綻が推定されている。②で示したように、酸関連疾患に対する本薬の臨床効果について欧米人と日本人で用量相関性に大きな差がないことから、LDA 及び NSAID 潰瘍発症抑制効果においても欧米人と日本人で大きな差異はないと考えられる。
- ⑤ 健康成人を対象とした臨床薬理試験において、本薬投与時の胃液量及び胃酸分泌量が検討され⁸、夜間胃酸分泌量の抑制率について、7.5mg/日群は 15mg/日群又は 30mg/日群に比べて 15～20%程度弱かったため、7.5mg/日の酸分泌抑制作用は 15mg/日及び 30mg/日に比べて弱いと判断した（表 15）。

<表 15 胃液量・胃酸分泌量に及ぼす影響>

本薬投与量	胃液量 (mL)			胃酸分泌量 (mEq)		
	プラセボ投与時	本薬投与時 ^{a)}	抑制率 ^{b)}	プラセボ投与時	本薬投与時 ^{a)}	抑制率 ^{b)}
7.5mg (7例)	489.6±142.6	325.9±148.2	34.9%	34.85±9.29	12.21±12.57	69.3%
15mg (7例)	421.3±173.6	205.4±99.6	49.8%	38.45±22.11	3.50±6.01	89.8%
30mg (8例)	388.9±130.1	203.0±59.8	42.6%	31.50±15.66	2.85±3.83	85.3%

平均値±標準偏差（23時から翌朝8時までの測定値の総和）

^{a)} 第8日目（本薬投与7日目）の投与後の測定値から算出

^{b)} プラセボ投与時に対する抑制率

- ⑥ 日本人は CYP2C19 の遺伝子型が PM である割合が欧米人に比べて多いものの、EM に対する有効性を確保するためには、米国と同様な用量が必要であると考えられ、第Ⅲ相試験では、これまでの逆流性食道炎維持療法の用量検討時の考え方と同様に 7.5mg/日群を設定する必要はないと考えた。

機構は、LDA 投与時の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症抑制に有効な用量として、本薬 15mg より低用量が無効であることを示すデータはないものの、第Ⅲ相試験において本薬 15mg の有効性が示され、安全性上も特段の問題がないことが確認されたこと、逆流性食道炎の維持療法に対する本薬 15mg 長期投与の経験においても安全性上特段の問題が指摘されていないことから、本申請効能・効果に対する本薬の用法・用量を 1 日 1 回 15mg とすることは差し支えないと考える。

⁸ 第1日目はプラセボが、第2日目～第8日目の7日間は本薬 7.5mg、15mg 又は 30mg のいずれかが 1 日 1 回 21 時に投与された

用法・用量については、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(7) 製造販売後調査等について

機構は、予定している製造販売後調査案について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、表 16 に示した製造販売後調査計画の骨子（案）を提示した。また、安全性に関しては、合併症（腎機能障害や肝機能障害）及び年齢等の患者背景別にサブグループ解析を行うと説明した。

<表 16 製造販売後調査計画骨子（案）>

目的	LDA 服薬中の患者に本薬を 12 ヶ月間投与した際の安全性及び有効性の把握
調査方法	症例登録（中央登録方式）
調査実施期間	3 年間（患者登録期間：2 年間）
予定症例数	3,000 例
対象患者	狭心症、心筋梗塞、虚血性脳血管障害、冠動脈バイパス術又は経皮経管冠動脈形成術施行後の血栓・塞栓形成の抑制等のため、LDA（1 日 1 回 81～324mg）の長期間の投与が必要、かつ、LDA を本薬投与開始時に服薬している患者 （本薬投与開始時に胃潰瘍、十二指腸潰瘍、活動性の上部消化管出血を有する患者は除外）
観察期間	12 ヶ月
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（性別、年齢、LDA 投与目的疾患、合併症、既往歴） ・ LDA 及び本薬の投与量・投与期間 ・ 併用薬の使用状況 ・ 有害事象（発現日、重篤度、処置、転帰、本薬との因果関係） ・ 内視鏡所見（実施された場合）

機構は、提示された項目のほか、以下の項目についても製造販売後調査において情報を集積し、確認することが適当であり、また、心血管系有害事象の発現状況については重点調査項目として調査する必要があると考えるが、調査計画の詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

- ・ LDA 潰瘍発症のリスク因子の可能性のある患者背景の調査（胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往、HP 感染、糖質ステロイドの併用歴、NSAID の併用、抗血小板薬・抗凝固薬の併用、全身疾患の合併、喫煙、アルコール摂取、等）
- ・ 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症、胃又は十二指腸の出血性病変の発症
- ・ クロピドグレルとの併用の有無
- ・ CYP2C19 の遺伝子多型に関する情報（情報が得られた場合）
- ・ PPI 長期投与との関連が報告されている骨折、市中肺炎等の有害事象発現状況

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1：試験番号 CCT-351 及び 5.3.5.2-1：試験番号 OCT-351）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、一部の治験実施医療機関において治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬の投与）及び当該事項に関する原

資料と症例報告書の不整合（併用薬の未記載）が認められた。また、治験依頼者において上記の事項に関し適切なモニタリングが実施されていたとは言い難い状況であったことが認められたが、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、機構は、消化管潰瘍の既往歴を有し LDA の投与が必要な患者における本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、機構は、以下の点については、さらに検討が必要と考える。

- ・ 有効性について
- ・ 安全性について
- ・ 効能・効果について
- ・ 用法・用量について
- ・ 製造販売後の検討事項について

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 22 年 4 月 6 日

I. 申請品目

[販 売 名] ① タケプロンカプセル 15、② 同 OD 錠 15
[一 般 名] ランソプラゾール
[申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 3 月 26 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 本薬の有効性及び臨床的意義について

機構は、第Ⅲ相試験の主要評価項目である「初回処方日から胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症までの期間」について、中間解析時に本薬群のゲファルナート群に対する優越性が検証され、最終解析時においても同様な成績であったことから、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有し、LDA の投与が必要な患者に対して、本薬の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍発症抑制効果は示されたと考えた。

また、LDA 投与患者において临床上重大な問題となる消化管の出血性病変については、第Ⅲ相試験において出血性病変が発現した患者は限られており、十分な評価は困難であったものの、本薬群ではゲファルナート群より発症割合が低い傾向にあることを確認した。機構は、粘膜損傷が出血性病変の発症に繋がることを踏まえると、潰瘍の発症抑制効果から出血性病変の発症抑制効果についても推測することは可能と考えた。したがって、LDA 潰瘍を発症するリスクのある患者に対して本薬を投与する意義は認められると考えた。

ただし、第Ⅲ相試験の最終解析結果におけるゲファルナート群の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率の推移から、必ずしも全例が本薬による酸分泌抑制を必要とはしない可能性があることに留意すべきであると考えた。

以上の機構の判断に対し、専門委員から以下のような意見が出された。

- 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往がある LDA の長期投与症例を対象に実施された第Ⅲ相試験において、本薬の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症抑制効果は認められている。また、出血性病変は致死的な状況に至る可能性があることから、主要評価項目として「初回処方日から胃潰瘍又は十二指腸潰瘍発症までの期間」と設定し、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍発症抑制効果の評価から、出血性合併症への抑制効果を推測することで、本薬投与の臨床的意義は示されていると考える。
- 本薬の有効性は認められ、消化管出血という重大な合併症予防のために本薬が必要であることは確かであるが、臨床的にどの患者に、どの程度の期間投与すべきかが問題であると

考える。第Ⅲ相試験の最終解析時において、ゲファルナート群の 361 日時点における Kaplan-Meier 法による累積発症率 [95%信頼区間] は 31.7% [23.86%, 39.57%] であるため、約 70%の患者では胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発が認められていないことを考慮すると、既に一定期間 LDA が投与されているにもかかわらず胃潰瘍又は十二指腸潰瘍を発症していない患者への投与は必須ではないようにも思われる。また、HP 陰性、若年等の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症リスクが相対的に低いと推測される患者に対する本薬投与の必要性についても検討が必要ではないかと考える。

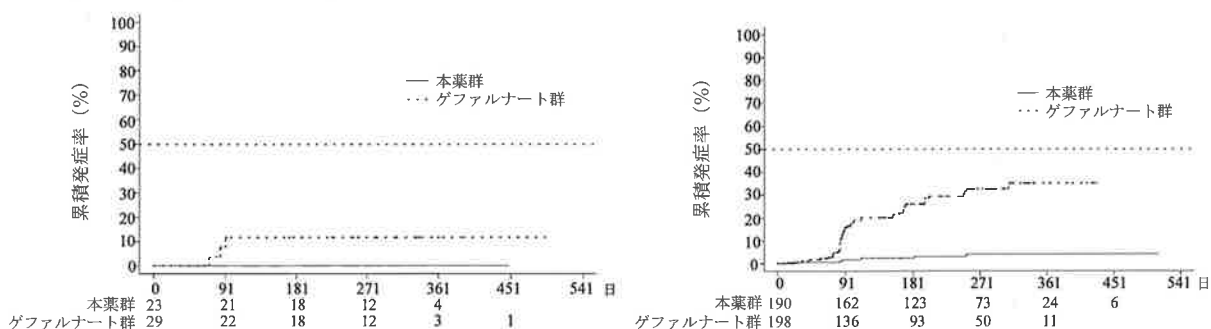
- 第Ⅲ相試験の最終解析結果に基づき、胃潰瘍診療ガイドラインで潰瘍発症のリスク因子としてあげられている種々の因子について多変量 Cox 回帰分析を行った結果、試験対象症例における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍発症のリスク因子として「HP 感染の有無」及び「年齢」が示唆されたものの、本薬投与を必要としないグループを特定するには至っていない。したがって、いずれの症例が潰瘍を発症するか不明である現段階で、本薬の適用を、胃又は十二指腸潰瘍の既往歴のある患者以上に絞り込まなければいけない理由はないと考える。

以上の専門委員の意見のうち、LDA 投与期間、及び複数の背景因子と胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症との関連性に関する意見を受けて、機構は、以下の検討を行った。

第Ⅲ相試験の最終解析結果で胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症が認められた 59 例（本薬群 6 例及びゲファルナート群 53 例）について、LDA の投与開始から胃潰瘍又は十二指腸潰瘍発症までの期間を申請者に確認したところ、1 年以内が 20.3% (12/59 例)、1 年以上 3 年以内が 35.6% (21/59 例) 及び 3 年以上が 44.1% (26/59 例) と説明された。したがって、LDA が 1 年以上投与された後にも胃潰瘍又は十二指腸潰瘍を発症する症例が認められており、LDA の投与期間から本薬の必要性を判断することは困難と考えた。

また、第Ⅲ相試験の最終解析結果の多変量 Cox 回帰分析（表 5）の結果より、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症リスクが相対的に低いと推測される「HP 陰性」かつ「65 歳未満」の 2 つの背景因子を有する患者とそれ以外の患者について、サブグループ解析を実施するよう、申請者に求めた。

図 6 に示すように、「HP 陰性」かつ「65 歳未満」の患者において、ゲファルナート群の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率は、それ以外の患者における累積発症率よりも低いものの、「HP 陰性」かつ「65 歳未満」の患者にも本薬による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症抑制効果は期待できると考えた。



＜図 6 第Ⅲ相試験の最終解析結果における HP 感染かつ年齢で層別した Kaplan-Meier 法により算出された胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率（左図：HP 陰性かつ 65 歳未満、右図：それ以外）＞

したがって、現時点で得られている情報からは、本薬の投与が不要な患者を選別することは困難であると考えた。

以上の機構の判断に対する専門委員の意見及び追加の検討結果を踏まえ、機構は、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往があり LDA の長期投与が必要な患者に対する本薬の有効性は示され、本薬の臨床的意義は認められると考えた。

また、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有する LDA 服用中の総ての患者で胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発が認められるわけではないが、LDA の投与期間や患者背景から予め本薬が必要又は不要な患者を区別することはできず、リスク因子等により本薬の投与対象患者を一律に制限することは困難と考えた。ただし、第Ⅲ相試験の最終解析結果の多変量 Cox 回帰分析（表 5）より、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍発症のリスク因子として示唆された「HP 感染の有無」及び「年齢」について、情報提供することは有用であると考え、添付文書の使用上の注意の項に記載することが適当と判断した。

(2) 安全性について

機構は、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する LDA 投与患者に対する本薬の安全性について、現時点において特段の問題は認められないと考えた。しかし、LDA 投与患者に対する本薬の投与は長期間に及ぶと考えられ、本薬の長期間投与時の安全性については再燃・再発を繰り返す逆流性食道炎の維持療法で蓄積された情報はあるものの、基礎疾患や併用薬に差異が認められることから、製造販売後には LDA 投与患者における安全性に関する情報（特に長期投与時）を収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(3) クロピドグレルとの併用について

LDA 投与患者は、基礎疾患として虚血性心疾患又は虚血性脳血管障害を有しており、抗血小板薬であるクロピドグレルが併用される可能性がある。類薬のオメプラゾールについては、クロピドグレルと併用した場合に、クロピドグレルの血小板凝集抑制効果を低下させる可能性が指摘され⁹（CMAJ 180: 699-700, 2009; J Am Coll Cardiol 51: 256-260, 2008、等）、欧米ではクロピドグレルの添付文書においてオメプラゾールとの相互作用に関する注意喚起がなされている¹⁰。一方、本薬については、現時点ではクロピドグレルとの相互作用について明確な情報が得られていないことから、機構は、一律に本薬とクロピドグレルとの併用を禁止することや添付文書で注意喚起を行うことまでは必要ないと考えた。ただし、類薬の状況及び本申請効能の対象患者ではクロピドグレルが併用される可能性が高いことを考慮すると、資材等により PPI（オメプラゾール等）とクロピドグレルとの相互作用に関する情報を臨床現場に提供するとともに、米国で実施中の本薬を含む PPI とクロピドグレルの薬物相互作用試験結果も含め、今後得られ

⁹ 薬物相互作用の作用機序として、クロピドグレルの活性型への変換と PPI の代謝に関与する共通の薬物代謝酵素である CYP2C19 が競合状態となることが推定されている

¹⁰ 欧米のクロピドグレルの添付文書において、本薬との相互作用は注意喚起されていない

る情報を注視し、得られた結果に基づく注意喚起等、必要な対策を速やかに行う必要があると考えた。

以上の機構の判断は専門委員より支持され、その他に以下の意見が出されたことから、製造販売後調査における調査事項とした。

- ・ 本邦では欧米と比較して CYP2C19 に関する PM の割合が高いことから、特に PM の患者におけるクロピドグレルとの相互作用の情報は重要である。製造販売後調査では、CYP2C19 の遺伝子型に関する情報も可能な範囲で確認することが望ましいと考える。

(4) 効能・効果について

第Ⅲ相試験は、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往のある患者を対象に実施され、潰瘍の既往がない患者における潰瘍発症リスクの程度、並びに本薬による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍発症抑制効果については明らかにされていない。申請者は、「年齢」も LDA 潰瘍のリスク因子として挙げているが、第Ⅲ相試験からは「潰瘍の既往」がない「高齢者」の患者における潰瘍発症リスク並びに本薬の有効性は確認されていないため、機構は、「潰瘍の既往」がない「高齢者」も含めて明示的に本薬の投与対象とするだけの根拠はないと考えた。したがって、機構は、本薬の投与対象は、原則として第Ⅲ相試験の対象とされた「潰瘍の既往」のある患者とし、【効能・効果】としては「胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症抑制」ではなく「胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」とすることが適切であると考えた。

以上の機構の判断に対し、専門委員から機構の判断を支持するとの意見のほか、以下のような意見が出された。

- ・ 本薬の適応対象患者を胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往のある患者とするのであれば、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往があることを本薬投与開始前に確認するよう注意喚起する必要があると考える。
- ・ 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往がない患者への効果はエビデンスがないものの、現時点では本薬の投与が必要と判断される患者の選別は難しいため、安全性に特段の問題がない本薬について、潰瘍の既往のある患者だけではなく、既往が確認できない患者への投与も推奨されるべきではないかと考える。

以上の専門委員の意見に対し、機構は、酸分泌抑制作用を有する本薬について、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往のない患者においてもある程度の発症抑制効果を示すことが推測されるものの、潰瘍の既往のない患者における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症リスクは不明であり、有効性と安全性が確認されていない患者層まで投与対象とすることは適切ではないと考えた。

また、LDA の投与期間や患者背景から本薬の投与対象患者を制限することは困難と考えられるものの、第Ⅲ相試験の最終解析結果の多変量 Cox 回帰分析（表 5）より、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍発症のリスク因子として示唆された「HP 感染の有無」及び「年齢」について、情報提供することは有用であると考えた（「(1) 本薬の有効性及び臨床的意義について」の項参照）。

以上から、本薬の【効能・効果】及び<効能・効果に関連する使用上の注意>を以下のようにすることが適切であると考えた。

【効能・効果】

低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- ・ 低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合
血栓・塞栓の形成抑制のために低用量のアスピリンを継続投与している患者を投与対象とし、投与開始に際しては、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を確認すること。

なお、NSAID はアスピリンと同様な機序で胃潰瘍又は十二指腸潰瘍、出血性病変を惹起するものの、第Ⅲ相試験におけるアスピリンの投与量は 324mg 以下と規定されており、アスピリンが消炎・鎮痛目的で投与される場合の投与量とは異なること、NSAID の種類により胃潰瘍又は十二指腸潰瘍発症リスクが異なる可能性があること、NSAID 長期投与患者と LDA 投与患者の背景は異なること等から、機構は、今回提出された第Ⅲ相試験のアスピリンの投与量は 324mg 以下であること、NSAID 投与時の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症抑制作用を確認した試験成績は含まれていないことを添付文書において情報提供する必要があると考えた。

(5) 用法・用量について

第Ⅲ相試験で用いられた用法・用量のとおり、1 日 1 回 15mg とすることに特段問題はないとの機構の判断は専門委員から支持され、その他に以下の意見も出された。

- ・ 本薬を 1 日 1 回 15mg 投与中に胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症が認められた患者に対しては、30mg に増量することで再発が抑制できるのか、確認することが望ましい。

機構は、NSAID 長期投与中の患者を対象とした本薬の海外臨床試験において、生命表法による投与 12 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍が発症しなかった割合に本薬 15mg と 30mg で差異が認められなかったことを踏まえると (Arch Intern Med 162: 169-175, 2002)、本薬 1 日 1 回 15mg 投与により潰瘍発症抑制効果が認められなかった患者に対して、本薬を増量することで効果の増強が期待できるかは不明であると考え、製造販売後調査において本薬 15mg 1 日 1 回投与中の潰瘍発症例の情報を集積することにより、更なる用量検討の必要性についても検討していくことが望ましいと考えた。

(6) 製造販売後調査等について

機構は、申請者が提示した製造販売後調査における調査項目 (表 16) に加えて、以下の項目についても情報を集積し、確認することが必要であると考えた。

- 1) LDA 潰瘍発症のリスク因子の可能性のある患者背景の調査 (胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴 (潰瘍の原因、発症時期)、HP 感染、糖質ステロイドの併用、NSAID の併用、抗血小板薬・抗凝固薬の併用、全身疾患の合併、喫煙、アルコール摂取、等)
- 2) クロピドグレルの併用の有無

- 3) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍、胃又は十二指腸の出血性病変の発症（発症後の治療方法、転帰）
- 4) CYP2C19 の遺伝子多型に関する情報（情報が得られた場合）
- 5) PPI 長期投与との関連が報告されている骨折、市中肺炎等の有害事象発現状況
- 6) 心血管系・脳血管系有害事象

上記調査項目については専門委員より支持され、また、専門委員より、7) クロピドグレルを併用している患者における心血管イベントの有無を調査すること、8) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍発症や出血性病変発症のリスクと考えられるストレスの有無等の項目についても可能な限り記録することが望ましいとの意見が出された。

機構は、上記の点を踏まえた製造販売後調査計画書の骨子（案）を提出するよう申請者に求め、申請者は適切に対応したため、機構はこれを了承した。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本申請は、既承認の効能・効果とは異質の効能・効果を追加する新効能・新用量医薬品としての申請であるため、追加される効能・効果、用法・用量に対して再審査期間は4年とすることが適当と判断する。

[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、非びらん性胃食道逆流症、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

（下線部追加）

[用法・用量] ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群の場合
通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mgを1日1回経口投与する。
なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

○逆流性食道炎の場合

通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mgを1日1回経口投与する。
なお、通常8週間までの投与とする。

さらに、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回15mgを1日1回経口投与するが、効果不十分の場合は、1日1回30mgを経口投与することができる。

○非びらん性胃食道逆流症の場合

通常、成人にはランソプラゾールとして1回15mgを1日1回経口投与する。
なお、通常4週間までの投与とする。

○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の

場合

通常、成人にはランソプラゾールとして1回15mgを1日1回経口投与する。

○胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリン水和物として1回750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回200mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリン水和物として1回750mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

（下線部追加）