

## 審査報告書

平成 22 年 7 月 14 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 11 月 25 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 7 月 14 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 11 月 25 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の非ステロイド性抗炎症薬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ると、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、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

(下線部追加)

(本申請の後、点線部が変更・追加承認された)

[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。

○非ステロイド性抗炎症薬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。

○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）

（本申請の後、点線部が変更・追加承認された）

## 審査報告 (1)

平成 22 年 6 月 16 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 11 月 25 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>非ステロイド性抗炎症薬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>○非ステロイド性抗炎症薬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。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)

## II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び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。

### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

関節リウマチ、変形性関節症等の患者において、炎症症状や疼痛の軽減を目的として非ステロイド性抗炎症薬（以下、「NSAID」）が広く用いられている。しかし、NSAIDは胃粘膜の内因性プロスタグランジンの生合成を抑制することにより消化管の粘膜傷害を引き起こすことから、消化性潰瘍の副作用が問題とされている。「EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドライン 第2版」（胃潰瘍ガイドラインの適用と評価に関する研究班 編; 2007（以下、「胃潰瘍診療ガイドライン」））及び消化性潰瘍診療ガイドライン（日本消化器病学会 編; 2009）では、NSAID投与中に発症した消化性潰瘍（以下、「NSAID潰瘍」）に対しては、NSAIDの投与を中止し通常の潰瘍治療を行うことが治療の第一選択とされている。しかし、NSAIDの投与中止は疼痛によるQOLの著しい低下を招くおそれがあること、また、NSAIDの鎮痛作用のため消化性潰瘍が発生しても自覚症状に乏しく、無症状のうちに消化性潰瘍が進行し、出血や穿孔のような重篤な状態に至る危険性があること等の問題がある。したがって、潰瘍発症後の治療のみならず、NSAIDの投与を継続しつつ消化性潰瘍の発症を防ぐことが临床上重要であると考えられている。

ランソプラゾール（以下、「本薬」）は、申請者により開発された胃粘膜壁細胞の $H^+$ ,  $K^+$ -ATPaseを阻害して酸分泌抑制作用を発揮するプロトンポンプ阻害薬（以下、「PPI」）である。胃潰瘍診療ガイドラインでは、NSAID潰瘍の予防に対して、日本人におけるエビデンスは得られていないものの、欧米患者における試験成績に基づき、プロスタグランジン製剤、PPI、又は高用量 $H_2$ 受容体拮抗薬の使用が推奨されており、申請者は「非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症抑制」の効能・効果の追加を目的として、国内における本薬の開発に着手した。

本薬は、国内では1992年10月に「胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群」を効能・効果として承認を取得し、その後、「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」及び「非びらん性胃食道逆流症」の効能・効果が追加承認されている。また、2010年5月現在、世界100カ国以上で承認されており、「NSAIDによる消化性潰瘍の発症抑制」の適応では、2000年3月に英国で承認されたのをはじめ、2000年11月に米国で承認され、2006年12月には欧州医薬品庁による統一承認を受けており、2010年5月現在、当該適応については、世界22カ国で承認されている。

## 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>

本申請に際し、第Ⅲ相試験及び長期継続投与試験の計 2 試験の成績が提出されている。

#### (1) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1 : 試験番号 A G-1749/CCT-352 <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<sup>1</sup>を有し、NSAID<sup>2</sup>の長期投与が必要な患者<sup>3</sup>(目標症例数 602 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 99 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 6 ヶ月以上、最大 24 ヶ月とされた。

本第Ⅲ相試験の終了時点は、最後に無作為化された患者の治験薬投与開始から 6 ヶ月経過した時点、又は 66 例以上の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症が確認され、治験依頼者(申請者)が治験の終了を決定した時点とされた。また、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症例数として、33 例以上が観察された時点で中間解析の実施が予定された。

20 年 月末の時点で 33 例以上の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症が確認されたため、治験依頼者(申請者)は 20 年 月に中間解析の実施に向けて準備を開始した。一方、並行して臨床試験を実施していた、低用量アスピリンの長期投与時にみられる胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症に対する本薬の抑制効果を検討した第Ⅲ相試験 (AG-1749/CCT-351、以下、「CCT-351 試験」)の中間解析が 20 年 月に実施され、その結果、CCT-351 試験の早期中止が決定されたことから、申請者は CCT-351 試験の最終成績に基づいて本第Ⅲ相試験の中間解析の実施の可否を判断することとした。20 年 月に得られた CCT-351 試験の最終成績の速報を踏まえ、申請者は、本第Ⅲ相試験では中間解析を実施せず、早期終了することを決定した<sup>4</sup>。

<sup>1</sup> 内視鏡検査により潰瘍痕(活動期又は治癒期は除外)が確認された患者、或い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痕が確認された患者

<sup>2</sup> アセトアミノフェン、セレコキシブ及び 1,000mg/日未満のアスピリンを除く

<sup>3</sup> 関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症等の疼痛管理のために NSAID の長期投与が必要とされる患者

<sup>4</sup> 治験依頼者(申請者)が早期終了を判断した理由: 1) CCT-351 試験の最終成績の速報において、本薬群はゲファルナート群に対して胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症リスクが有意に低かったこと ( $p < 0.0001$ , logrank 検定)、2) CCT-351 試験の最終解析結果と同等の成績が本第Ⅲ相試験においても得られると仮定すると、本第Ⅲ相試験の目標潰瘍発症例数である 66 例は過大と考えたこと、3) 本第Ⅲ相試験において、ゲファルナートを服用している患者に胃潰瘍又は十二指腸潰瘍発症のリスクを負わせたまま試験を継続することは倫理的に問題があると考えたこと、4) CCT-351 試験の最終成績の速報が得られた時点で、本第Ⅲ相試験では 53 例の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症を確認しており、既に十分な検出力が確保されていると考えたこと

無作為化された患者 366 例のうち、治験薬が投与されなかった 2 例を除く 364 例（本薬群 183 例及びゲファルナート群 181 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及び安全性解析対象集団とされた。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 6.567 カ月〔0.00 カ月, 22.17 カ月〕及びゲファルナート群 3.767 カ月〔0.13 カ月, 19.83 カ月〕であった。

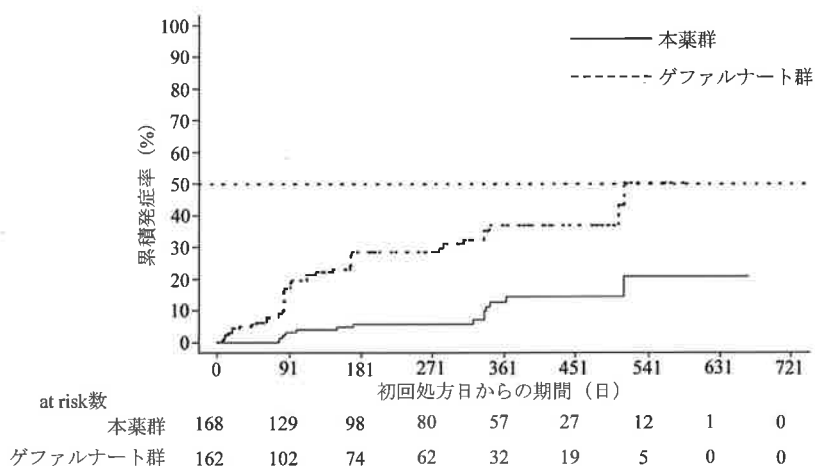
有効性について、主要評価項目である「初回処方日から胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症<sup>5</sup>までの期間」に関して、本薬群ではゲファルナート群に対して潰瘍の発症リスクが有意に低かった（ $p < 0.0001$ 、logrank 検定、有意水準両側 5%）。また、Kaplan-Meier 法により算出された累積発症率<sup>6</sup>を表 1 及び図 1 に示した。

＜表 1 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率＞

	本薬群 (183 例)	ゲファルナート群 (181 例)
胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症例数 15		46
361 日時点の累積発症率 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	12.7% [5.85%, 19.59%]	36.9% [27.51%, 46.35%]
ハザード比 [95%信頼区間] 0.	2510 [0.1400, 0.4499]	
p 値 <sup>b)</sup> $p < 0.$	0001	

<sup>a)</sup> Kaplan-Meier 法による推定

<sup>b)</sup> logrank 検定、有意水準両側 5%



＜図 1 Kaplan-Meier 法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率＞

安全性について、有害事象は本薬群 84.2% (154/183 例) 及びゲファルナート群 69.1% (125/181 例) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）は本薬群 15.3% (28/183 例) 及びゲファルナート群 15.5% (28/181 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「下痢」（本薬群 4.4% 〈8/183 例〉及びゲファルナート群 0.0% 〈0/181 例〉）及び「高ガストリン血症」（本薬群 2.7% 〈5/183 例〉及びゲファルナート群 0.0% 〈0/181 例〉）のみであった。

<sup>5</sup> 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

<sup>6</sup> 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 (183例)		ゲファルナート群 (181例)			本薬群 (183例)		ゲファルナート群 (181例)	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体 84.	2%	154	69.1%	125	逆流性食道炎 2.	2%	4	6.6%	12
鼻咽頭炎 27.	9%	51	20.4%	37	関節リウマチ 2.	2%	4	3.3%	6
下痢 10.	4%	19	2.8%	5	口内炎 2.	2%	4	2.8%	5
転倒 6.	6%	12	5.5%	10	肝機能異常 2.	2%	4	2.8%	5
便秘 5.	5%	10	5.5%	10	気管支炎 2.	2%	4	1.7%	3
湿疹 5.	5%	10	2.8%	5	口腔ヘルペス 2.	2%	4	1.7%	3
骨関節炎 4.	4%	8	3.3%	6	浮動性めまい 2.	2%	4	1.7%	3
高血圧 3.	8%	7	4.4%	8	齲歯 2.	2%	4	1.1%	2
上気道の炎症 3.	8%	7	2.8%	5	結腸ポリープ 2.	2%	4	0.6%	1
血中CPK増加 3.	3%	6	4.4%	8	糖尿病 2.	2%	4	0.6%	1
背部痛 3.	3%	6	2.8%	5	白血球数増加 2.	2%	4	0.6%	1
悪心 3.	3%	6	0.6%	1	眼精疲労 2.	2%	4	0.0%	0
足部白癬 3.	3%	6	0.6%	1	血圧上昇 2.	2%	4	0.0%	0
肺炎 3.	3%	6	0.0%	0	季節性アレルギー	1.6%	3	2.2%	4
接触性皮膚炎 2.	7%	5	3.9%	7	脊椎圧迫骨折 1.	1%	2	2.2%	4
筋痙攣 2.	7%	5	1.7%	3	血中尿素増加 1.	1%	2	2.2%	4
不眠症 2.	7%	5	1.7%	3	椎間板突出 0.	5%	1	2.2%	4
高ガストリン血症 1.	7%	5	0.0%	0					

MedDRA/J Ver 10.0

死亡例は本薬群で2例（「壊死性膵炎」1例及び「心筋梗塞」1例）及びゲファルナート群で2例（「膵癌」1例及び「心不全」1例）に認められ、ゲファルナート群の「心不全」は治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡を含む重篤な有害事象は、本薬群15.8%（29/183例）及びゲファルナート群9.4%（17/181例）に認められ、本薬群の「十二指腸炎」1例及び「卵巣新生物」1例、並びにゲファルナート群の「心不全」1例（死亡例と同一患者）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

(2) 長期継続投与試験 (5.3.5.2-1 : 試験番号 AG-1749/OCT-352 <2017年11月~2018年11月>)

第Ⅲ相試験を終了した患者<sup>7</sup>（目標症例数 約225例）を対象に、NSAID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47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183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40例の計223例が安全性解析対象集団とされた。第Ⅲ相試験も含めた本薬の投与期間の中央値〔最小値, 最大値〕は、第Ⅲ相試験で本薬が投与された患者で11.167ヵ月〔0.23ヵ月, 26.13ヵ月〕、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で5.600ヵ月〔0.07ヵ月, 5.90ヵ月〕であった。

安全性について、第Ⅲ相試験の本薬群及び本長期継続投与試験の併合成績において有害事象は83.9%（187/223例）に認められ、副作用は16.1%（36/223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「下痢」4.5%（10/223例）及び「高ガストリン血症」2.2%（5/223例）のみであった。

<sup>7</sup> 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 83.	9%	187	骨関節炎 3.	6%	8	関節リウマチ 2.	7%	6
鼻咽頭炎 25.	1%	56	接触性皮膚炎 3.	6%	8	血中CPK増加 2.	7%	6
下痢 9.	9%	22	筋痙縮 3.	1%	7	血中尿素増加 2.	7%	6
転倒 8.	5%	19	背部痛 3.	1%	7	白血球数増加 2.	7%	6
便秘 4.	9%	11	血中トリグリセリド増加	3.1%	7	結腸ポリープ 2.	2%	5
湿疹 4.	9%	11	悪心 2.	7%	6	高ガストリン血症 2.	2%	5
高血圧 4.	5%	10	逆流性食道炎 2.	7%	6	齲歯 2.	2%	5
不眠症 4.	5%	10	口内炎 2.	7%	6	口腔ヘルペス 2.	2%	5
上気道の炎症 4.	0%	9	咽頭炎 2.	7%	6	肝機能異常 2.	2%	5
足部白癬 3.	6%	8	肺炎 2.	7%	6	筋痛 2.	2%	5

(223例) MedDRA ver 10.0

死亡例は2例（「壊死性膵炎」1例及び「心筋梗塞」1例）認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された（第Ⅲ相試験の本薬群で認められた事例と同一）。死亡例を含む重篤な有害事象は16.1%（36/223例）に認められ、「十二指腸炎」1例及び「卵巣新生物」1例は治験薬との因果関係が否定されなかった（第Ⅲ相試験の本薬群で認められた事例と同一）。

## <審査の概略>

### (1) 本薬の臨床的意義について

機構は、NSAID潰瘍の発症抑制における本薬の臨床的意義について、以下のように考える。

国内外において、NSAID服用中の消化性潰瘍発生及び上部消化管出血リスクは高いことが報告されており（Eur J Clin Pharmacol 62: 765-772, 2006; Lancet 359: 14-22, 2002）、また、海外では既に本薬を含むPPIがNSAID潰瘍の発症抑制を効能・効果として承認されていることを考慮すると、本邦においてもNSAID潰瘍の発症抑制効果のある薬剤が臨床現場に提供される必要性はあると考えられる。

今回、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往があるNSAID長期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から、当該患者に対する本薬の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制効果は示されたと考える（「(2) 有効性について」の項参照）。一方、NSAID潰瘍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った。しかし、消化管の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、NSAID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相試験において胃潰瘍又は十二指腸潰瘍を発症した患者は、ゲファルナート群においても約1/3であり、必ずしも本薬の投与が必要ではない患者も存在することが示唆されること（「(2) 有効性について」の項参照）、また、本薬群でも胃潰瘍又は十二指腸潰瘍を発症した患者が一定数認められており、本薬によっても潰瘍発症を完全には抑制できない患者がいることに留意すべきと考える。

### (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、NSAIDの

長期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の再発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

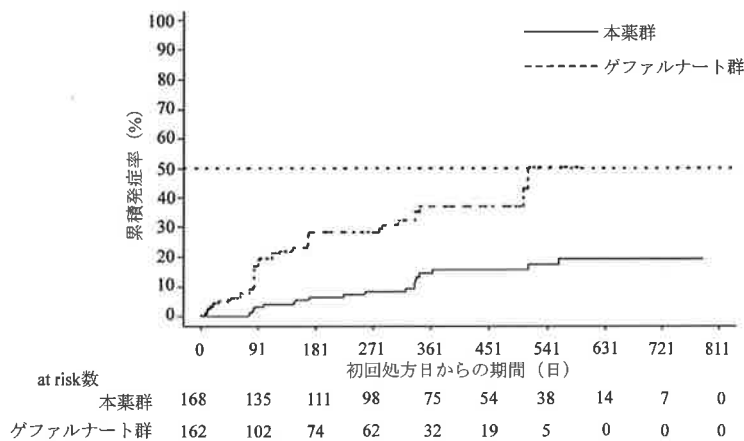
第Ⅲ相試験の主要評価項目である「初回処方日から胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症までの期間」において、Kaplan-Meier 法により算出された累積発症率は表 1 及び図 1 のとおりであり、本薬群の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症リスクはゲファルナート群に対して有意に低く ( $p<0.0001$ , logrank 検定、有意水準両側 5%)、本薬の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制効果は示されたと考える。

なお、結果的に有効性の結論に大きな影響はなかったと考えられるが、第Ⅲ相試験において、事前に規定した中間解析の実施基準を満たしているにもかかわらず中間解析を実施しなかったことについては、中間解析の実施基準を満たす前に試験計画の変更を行うべきであったと考える。

### 2) 長期投与時の有効性について

第Ⅲ相試験の成績に加えて、第Ⅲ相試験の本薬群で長期継続投与試験に移行し本薬が継続投与された患者 73 例の長期継続投与試験における成績について、「本薬の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 2 のとおりであった（本薬群で長期継続投与試験に移行しなかった患者 110 例については第Ⅲ相試験の解析結果が用いられ、また、第Ⅲ相試験のゲファルナート群の解析結果も併せて示した）。

また、第Ⅲ相試験のゲファルナート群で、長期継続投与試験に組み入れられた患者 40 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を発症した患者の割合は 5.0% (2/40 例) であった。



<図 2 第Ⅲ相試験及び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、図 1 と比較しても、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再発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 1.1% (2/183 例) 及びゲファルナート群 5.5% (10/181 例) であった。また、第Ⅲ相試験の本薬群で長期継続投与試験に移行して本薬が継続投与された患者 73 例及び第Ⅲ相試験の本薬群で長期継続投与試験に移行しなかった患者 110 例の合計 183 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 1.1% (2/183 例) であり、長期継続投与試験移行後に出血性病変が発症した患者は認められなかった。また、第Ⅲ相試験のゲファルナート群で、長期継続投与試験に移行し本薬が投与された患者 40 例において、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」は認められなかった。

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増加する傾向は認められ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検討するために、第Ⅲ相試験について、投与群、*H. Pylori* (以下、「HP」) 感染、CYP2C19 の Extensive metabolizer (以下、「EM」) / Poor metabolizer (以下、「PM」)、年齢、喫煙歴、飲酒歴及びステロイド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 4)。

<表 4 第Ⅲ相試験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	0.2711	[0.1461, 0.5033]	<0.0001
HP 感染	陽性/陰性	1.0106	[0.5791, 1.7638]	0.9703
CYP2C19 EM/P	M	0.8905	[0.4420, 1.7940]	0.7456
年齢	1 歳ずつ増加	1.0164	[0.9899, 1.0437]	0.2270
喫煙歴	現在喫煙あり/現在喫煙なし	1.5190	[0.8381, 2.7532]	0.1682
飲酒歴	あり/なし	0.8127	[0.4480, 1.4743]	0.4950
ステロイドの併用	あり/なし	1.4846	[0.8415, 2.6192]	0.1725

機構は、第Ⅲ相試験の多変量解析において検討された背景因子について、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背景因子はないことを確認した。

### 5) 部分集団における本薬の有効性の検討について

#### ① 背景因子について

機構は、4) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍発症のリスク因子の検討において、多変量 Cox 回帰分析に用いた各共変量を因子として層別した場合の、「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」についてのサブグループ解析結果を確認したが、いずれの因子においても本薬の有効性に特段の差異は認められなかった。

以上から、これらの患者背景因子の有無によらず、本薬の有効性は期待できると考える。

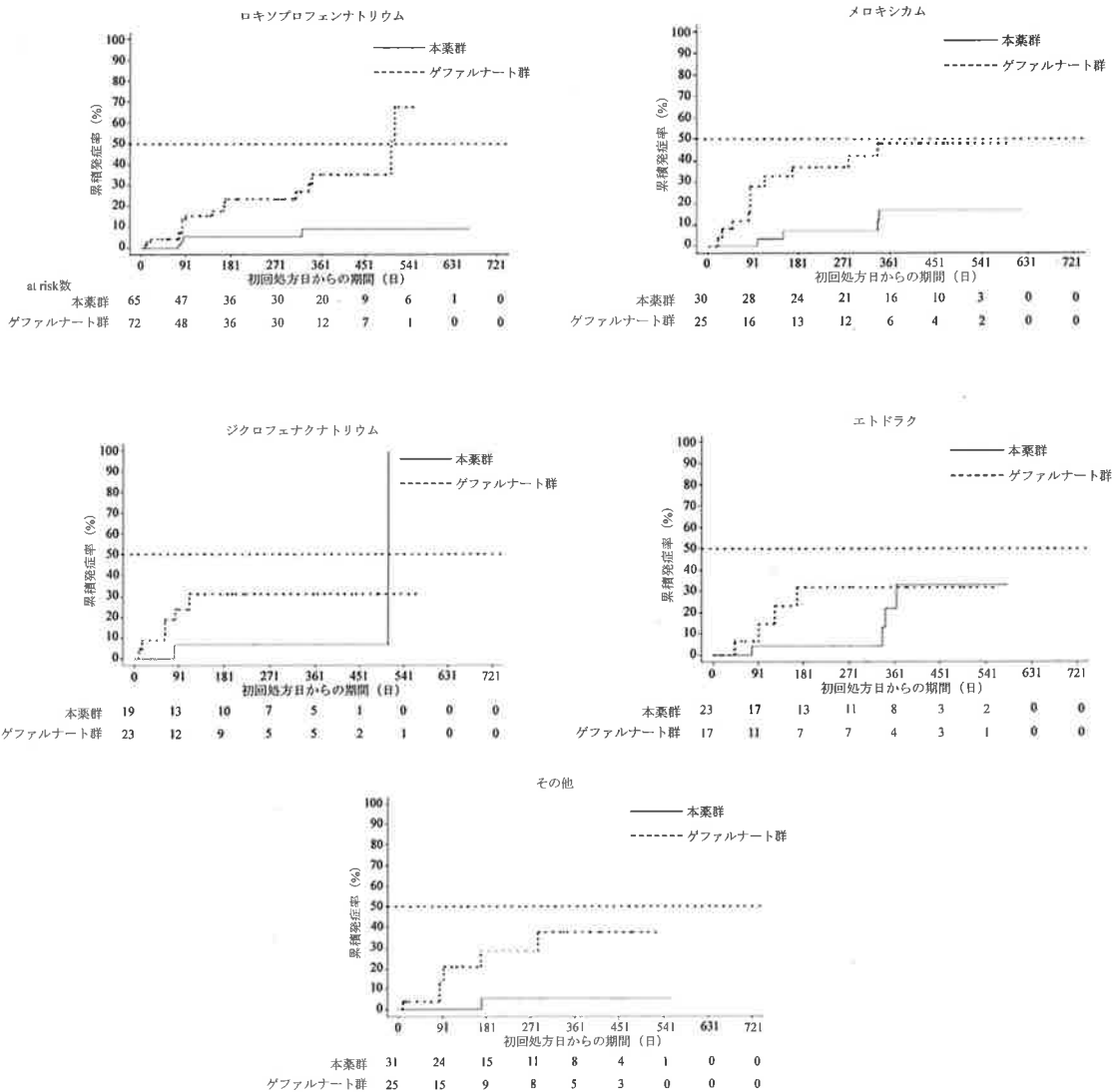
#### ② NSAID の種類について

第Ⅲ相試験において、併用された NSAID の種類別に Kaplan-Meier 法により算出した胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率は表 5 及び図 3 のとおりであった。

<表5 第Ⅲ相試験における NSAID の種類別の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率>

NSAID の種類	投与群	胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症例数	361日時点の累積発症率 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	ハザード比 [95%信頼区間]	p 値 <sup>b)</sup>
ロキソプロフェン ナトリウム	本薬群 (72例)	4例	9.1% [0.00%, 18.26%]	0.1899 [0.0644, 0.5603]	p=0.0008
	ゲファルナート群 (76例)	19例	35.2% [19.79%, 50.68%]		
メロキシカム	本薬群 (30例)	4例	17.0% [1.57%, 32.51%]	0.2281 [0.0723, 0.7200]	p=0.0061
	ゲファルナート群 (30例)	11例	48.0% [26.86%, 69.19%]		
ジクロフェナク ナトリウム	本薬群 (22例)	2例	6.7% [0.00%, 19.29%]	0.3545 [0.0713, 1.7617]	p=0.1848
	ゲファルナート群 (27例)	6例	31.1% [9.53%, 52.68%]		
エトドラク	本薬群 (24例)	4例	21.9% [0.00%, 44.79%]	0.5723 [0.1425, 2.2981]	p=0.4255
	ゲファルナート群 (20例)	4例	31.8% [5.68%, 57.96%]		
その他	本薬群 (35例)	1例	5.6% [0.00%, 16.14%]	0.1034 [0.0124, 0.8613]	p=0.0103
	ゲファルナート群 (28例)	6例	37.6% [12.11%, 63.01%]		

a) Kaplan-Meier 法による推定  
b) logrank 検定



<図3 第Ⅲ相試験における NSAID の種類で層別した 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>

機構は、セレコキシブのような選択的シクロオキシゲナーゼ-2（以下、「COX-2」）阻害薬では、従来の NSAID と比較して胃潰瘍や十二指腸潰瘍の発生率が低いことが報告されているが（Lancet 354: 2106-2111, 1999、等）、第Ⅲ相試験では併用される NSAID から選択的 COX-2 阻害薬が除外されていたことから、NSAID として選択的 COX-2 阻害薬長期投与時に胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制を目的として本薬を投与する必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

関節炎に対して NSAID 投与中に消化管出血を発症した患者 273 例を対象に、セレコキシブ（200mg を 1 日 2 回）単独投与群と PPI であるエソメプラゾール（20mg を 1 日 2 回）をセレコキシブに併用した群の潰瘍出血の累積再発率を比較した臨床試験が香港において実施され、Kaplan-Meier 法により算出された 13 ヶ月間（治療期間 12 ヶ月及び追跡期間 1 ヶ月（最小 0.4 ヶ月、最大 13 ヶ月））の上部消化管消化性潰瘍出血の再発の累積発症率 [95% 信頼区間] は、セレコキシブ単独群で 8.9% [4.1%, 13.7%] 及びエソメプラゾール併用群で 0.0% [0.0%, 0.0%] であり、セレコキシブ単独群と比較してエソメプラゾール併用群で有意な出血再発抑制効果が認められた（logrank 検定、 $p=0.0004$ 、有意水準両側 5%）と報告されている（Lancet 369: 1621-1626, 2007）。したがって、選択的 COX-2 阻害薬の投与時にも胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制を目的に、PPI である本薬を投与する意義はあると考える。

なお、本邦におけるセレコキシブの添付文書では、慎重投与の対象として「消化性潰瘍の既往のある患者（消化性潰瘍を再発させるおそれがある）」と、従来の NSAID と同様に注意喚起されている。

機構は、以下のように考える。

NSAID の種類別にサブグループ解析を行ったときの胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率において、ジクロフェナクナトリウム及びエトドラク併用患者では本薬群とゲファルナート群の間に logrank 検定で有意差が認められず、また、長期投与時点における Kaplan-Meier 法により算出した累積発症率がゲファルナート群よりも本薬群で高い値であった（図 3）。しかし、各サブグループ解析における症例数が少なく、また、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症例数が少なかったことから、この結果を以てジクロフェナクナトリウム及びエトドラク併用患者に対する本薬の有効性について結論付けることはできないと考える。

一方、選択的 COX-2 阻害薬であるセレコキシブは、第Ⅲ相試験で併用される NSAID からは除外されており、セレコキシブに本薬を併用した時の消化性潰瘍再発抑制効果は検討されていない。しかし、本邦で実施されたセレコキシブの第Ⅲ相試験 3 試験の併合成績（投与期間は最長 12 週間）において、消化管障害の発現率はセレコキシブ群 22.6%（267/1184 例）及び対照群であるロキソプロフェンナトリウム群 23.1%（275/1190 例）であり、大きな差は認められないことが報告されている（平成 18 年 10 月 10 日「セレコキシブ、セレコックス錠 100mg、同 200mg」審査報告書 参照）。また、申請者も説明しているように、セレコキシブ等の選択的 COX-2 阻害薬でも消化性潰瘍が発症する可能性はあることを考慮すると、第Ⅲ相試験ではセレコキシブ等の COX-2 に選択的な NSAID に対する本薬併用時の成績は得られていないものの、敢えて本薬の投与対象から除外する必要はないと考える。

以上から、本薬の投与対象として、併用する NSAID の種類を制限する必要性は、現時点でないと考えるものの、製造販売後調査において、本薬投与時の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症、あるいは胃又は十二指腸の出血性病変の発症の有無と、NSAID の種類との関係を調査しておく必要があると考える。

### (3) 安全性について

機構は、以下の 1) ～7) より、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する長期 NSAID 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、本邦における本薬の既承認効能・効果のうち、長期投与時の安全性情報が集積されているのは再燃・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、有害事象の発現率が全体的にゲファルナート群に比べて本薬群の方が高い点については、投与期間の差（治験薬の投与期間の中央値：本薬群 6.567 ヶ月、ゲファルナート群：3.767 ヶ月、「<提出された資料の概略> (1) 第Ⅲ相試験」の項参照）を考慮する必要があると考える。そこで、100 人・年あたりの発現例数を検討したところ、有害事象は本薬群 121.2 及びゲファルナート群 127.7、副作用は本薬群 22.0 及びゲファルナート群 28.6、重篤な有害事象は本薬群 22.8 及びゲファルナート群 17.4 であった。

また、第Ⅲ相試験で認められた有害事象（表 2）のうち、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鼻咽頭炎及び下痢であったが、高度の事象は認められていない。さらに、第Ⅲ相試験において認められた重篤な有害事象（表 6）については、両群間で特定の傾向は認められておらず、また、本薬群の「十二指腸炎」及び「卵巣新生物」の各 1 例及びゲファルナート群の「心不全」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ている。

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

<表 6 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 (183 例)	各 3 例	胃癌、結腸ポリープ
	2 例	転倒
	各 1 例	壊死性膵炎、心筋梗塞、肺炎、肺炎・腎盂腎炎、腸閉塞・転倒、急性心筋梗塞、血中クレアチニン増加、医療機器による疼痛、骨関節炎、網膜静脈閉塞、単径ヘルニア、静脈瘤、卵巣新生物、薬物過敏症、交通事故、低ナトリウム血症、大腸癌、ネフローゼ症候群、帯状疱疹・転倒、貧血、十二指腸炎
ゲファルナート群 (181 例)	各 2 例	間質性肺疾患、関節リウマチ
	各 1 例	膵癌、心不全、単径ヘルニア、前立腺癌、単径ヘルニア・腸炎、筋骨格痛、椎間板突出、結腸新生物、転倒・膠原病、半月板障害・骨壊死、脊椎圧迫骨折・股関節部骨折、尿管結石、胃潰瘍

#### 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 7 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 8 に示したが、第Ⅲ相試験で認められた事象と比べて特定の傾向は認められず、長期継続投与試験で新たに重篤な副作用と判定された事象はなかった。

＜表 7 長期継続投与試験において 5.0%以上で認められた有害事象発現率の経時的推移＞

	0～3 ヶ月未満 (223 例)		3～6 ヶ月未満 (176 例)		6～12 ヶ月未満 (115 例)		12～18 ヶ月未満 (76 例)		18 ヶ月以上 (39 例)		合計 (223 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 59.	2%	132	54.0%	95	70.4%	81	71.1%	54	56.4%	22	83.9%	187
鼻咽頭炎	9.4%	21	9.7%	17	21.7%	25	15.8%	12	10.3%	4	25.1%	56
下痢 6.	3%	14	4.0%	7	1.7%	2	2.6%	2	2.6%	1	9.9%	22
転倒	2.2%	5	2.8%	5	4.3%	5	2.6%	2	7.7%	3	8.5%	19

＜表 8 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 (223 例)	各 3 例
2 例		単径ヘルニア <sup>c)</sup>
各 1 例		壊死性肺炎 <sup>b)</sup> 、心筋梗塞 <sup>b)</sup> 、肺炎 <sup>b)</sup> 、肺炎・腎盂腎炎 <sup>b)</sup> 、腸閉塞・転倒 <sup>b)</sup> 、急性心筋梗塞 <sup>b)</sup> 、肩回旋筋腱板症候群、血中クレアチニン増加 <sup>b)</sup> 、医療機器による疼痛 <sup>b)</sup> 、骨関節炎 <sup>b)</sup> 、網膜静脈閉塞 <sup>b)</sup> 、静脈瘤 <sup>b)</sup> 、卵巣新生物 <sup>b)</sup> 、薬物過敏症 <sup>b)</sup> 、交通事故 <sup>b)</sup> 、低ナトリウム血症 <sup>b)</sup> 、頸髄症、食道癌、感染性腸炎、大腸癌 <sup>b)</sup> 、ネフローゼ症候群 <sup>b)</sup> 、帯状疱疹・転倒 <sup>b)</sup> 、喉頭蓋炎、貧血 <sup>b)</sup> 、十二指腸炎 <sup>b)</sup>

- a) 第Ⅲ相試験において 2 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  
 c) 第Ⅲ相試験において 1 例認められていた事象

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增加する傾向は認められず、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。なお、国内外における本薬の製造販売後調査等で集積された安全性情報については、本薬の「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」の効能追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請時の審査において確認しており（平成 22 年 4 月 6 日「タケプロンカプセル 15、同 OD 錠 15」審査報告書 参照）、現時点で新たな問題は認められていないと考えた。

### 3) 高齢者における有害事象について

第Ⅲ相試験において無作為化された患者の年齢の中央値（最小値，最大値）は 64.0 歳（25 歳，85 歳）であり、本薬の投与対象となる関節リウマチや変形性関節症等の患者には高齢者が多く含まれると考えられた。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 9 に、また、長期継続投与試験において 5.0%以上で認められた有害事象の年齢層別の発現率を表 10 に示した。

＜表 9 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 (223 例)
		本薬群 (183 例)	ゲファルナート群 (181 例)	
有害事象	64 歳以下 84.	2% (80/95 例)	62.6% (57/91 例) 83.	5% (101/121 例)
	65 歳以上 74 歳以下 86.	4% (51/59 例)	74.1% (43/58 例) 85.	3% (58/68 例)
	75 歳以上 79.	3% (23/29 例)	78.1% (25/32 例) 82.	4% (28/34 例)
重篤な 有害事象	64 歳以下 11.	6% (11/95 例)	7.7% (7/91 例) 10.	7% (13/121 例)
	65 歳以上 74 歳以下 18.	6% (11/59 例)	12.1% (7/58 例) 22.	1% (15/68 例)
	75 歳以上 24.	1% (7/29 例)	9.4% (3/32 例) 23.	5% (8/34 例)

<表 10 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 (121 例)		65 歳以上 74 歳以下 (68 例)		75 歳以上 (34 例)		合計 (223 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	83.5%	101	85.3%	58	82.4%	28	83.9%	187
鼻咽頭炎 26.	4%	32	23.5%	16	23.5%	8	25.1%	56
下痢 9.	9%	12	10.3%	7	8.8%	3	9.9%	22
転倒 5.	8%	7	8.8%	6	17.6%	6	8.5%	19

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、いずれの年齢層においてもゲファルナート群と比べ本薬群で高かったが、本薬群で年齢層による差異は認められなかった。

長期継続投与試験でも、有害事象の年齢層別発現率は同様であった。また、各有害事象については、「転倒」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。

本薬群では重篤な有害事象が 64 歳以下の患者と比べ、65 歳以上の高齢者で多く発現する傾向が認められたが (表 9)、本薬群で認められた重篤な有害事象のうち、特定の事象が多く発現していることはなかった (表 6 及び表 8)。また、各有害事象のうち、転倒の発現率が年齢の上昇と共に増加していたが (表 10)、第Ⅲ相試験のゲファルナート群でも、64 歳以下で 3.3% (3/91 例)、65 歳以上 74 歳以下で 1.7% (1/58 例) 及び 75 歳以上で 18.8% (6/32 例) と、75 歳以上で上昇しており、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。その他の事象については、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。

#### 4) 基礎疾患の影響について

第Ⅲ相試験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 11 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基礎疾患別の発現率を表 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 (223 例)	
		本薬群 (183 例)		ゲファルナート群 (181 例)			
有害事象	関節リウマチ	あり	85.3% (64/75 例)	61.3% (47/76 例)	88.4% (76/86 例)	4% (76/86 例)	
		なし	83.3% (90/108 例)	74.3% (78/105 例)	81.1% (111/137 例)	0% (111/137 例)	
	変形性関節症	あり	81.1% (51/63 例)	77.3% (51/66 例)	77.3% (59/76 例)	6% (59/76 例)	
		なし	85.8% (103/120 例)	64.3% (74/115 例)	87.1% (128/147 例)	1% (128/147 例)	
	その他	あり	85.2% (75/88 例)	74.4% (57/77 例)	84.4% (89/106 例)	0% (89/106 例)	
		なし	83.2% (79/95 例)	65.4% (68/104 例)	83.8% (98/117 例)	8% (98/117 例)	
重篤な有害事象	関節リウマチ	あり	22.7% (17/75 例)	11.1% (9/76 例)	20.9% (18/86 例)	9% (18/86 例)	
		なし	11.1% (12/108 例)	7.6% (8/105 例)	13.1% (18/137 例)	1% (18/137 例)	
	変形性関節症	あり	14.3% (9/63 例)	6.1% (4/66 例)	14.5% (11/76 例)	5% (11/76 例)	
		なし	16.7% (20/120 例)	11.3% (13/115 例)	17.0% (25/147 例)	0% (25/147 例)	
	その他	あり	15.9% (14/88 例)	9.1% (7/77 例)	18.9% (20/106 例)	9% (20/106 例)	
		なし	15.8% (15/95 例)	9.6% (10/104 例)	13.7% (16/117 例)	7% (16/117 例)	

<表 12 長期継続投与試験において 5.0%以上に認められた有害事象の発現率 (関節リウマチ・変形性関節症)>

	関節リウマチ				変形性関節症				合計 (223 例)	
	あり (86 例)		なし (137 例)		あり (76 例)		なし (147 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	88.4%	76	81.1%	111	77.6%	59	87.1%	128	83.9%	187
鼻咽頭炎	29.1%	25	22.6%	31	19.7%	15	27.9%	41	25.1%	56
下痢	5.8%	5	12.4%	17	6.6%	5	11.6%	17	9.9%	22
転倒	9.3%	8	8.8%	11	6.6%	5	9.5%	14	8.5%	19



関節リウマチの患者では、変形性関節症の患者に比較して鼻咽頭炎の発現率が高い傾向が認められたが、高度な事象は認められなかった。また、関節リウマチ患者では、関節リウマチを合併していない患者や変形性関節症を合併している患者と比べて重篤な有害事象の頻度が高い傾向が認められたが、本薬群において特定の重篤な有害事象は認められていない（表 6 及び表 8）。

以上から、機構は、NSAID の長期投与が必要となる基礎疾患が異なっても、有害事象の発現に特段の問題となる差異はないと考えた。

#### 5) その他の因子の影響について

第Ⅲ相試験の成績について、その他の因子（性別、HP 感染、NSAID の種類、CYP2C19 遺伝子型、ステロイド剤の併用）が有害事象の発現率に及ぼす影響について検討したが、本薬群とゲファルナート群の間に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の有無により有害事象に臨床的に問題となるような傾向は認められなか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 の長期投与が骨に与える影響については、本薬の「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」の効能追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請時の審査においてそれまでに得られている情報を確認している（平成 22 年 4 月 6 日「タケプロンカプセル 15、同 OD 錠 15」審査報告書 参照）。

機構は、上記審査時以降に得られた最新の情報を踏まえた上で、本薬の長期投与と骨折リスクの関係について再度説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

「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」の効能追加に係る審査時以降、2 つのレトロスペクティブな観察研究が追加されたが（Osteoporos Int 20: 1989-1998, 2009; Osteoporos Int 20: S264, 2009）、いずれの報告も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と考えられるため、上記審査時と同様、現時点では PPI 長期投与と骨折リスクの上昇との関連について結論付けることは困難であると考えます。

ただし、2010 年 5 月 25 日付で米国食品医薬品局（FDA）が疫学研究の公表論文をレビューした結果を基に、本薬を含む PPI の添付文書に股関節部、手首関節又は脊椎の骨折リスクが増加する可能性について記載するよう通知を発出しているため、今後、米国での情報等を踏まえ、機構との協議を行い、対応を検討したいと考える。

機構は、以下のように考える。

第Ⅲ相試験から長期継続投与試験を通して、本薬投与時に脊椎圧迫骨折が 3 例及び足関節部骨折が 1 例に認められている。現時点までに得られた公表論文、本薬の臨床試験成績、製造販売後調査等における情報からは、本薬が骨折リスクを上昇させるか否かについて、明確な根拠は得られていないと考えるが、海外における対応状況を確認し、注意喚起の要否について検討する必要がある。また、本申請効能・効果における投与対象には、骨関連疾患を有する患者や高齢者が多く含まれることを考慮すると、製造販売後調査において骨折に関する

有害事象の発現状況を確認する必要があると考える。

#### 7) クロピドグレルとの併用について

本薬を含む PPI とクロピドグレルとの併用については、本薬の「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」の効能追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請時の審査においてそれまでに得られた情報を確認している（平成 22 年 4 月 6 日「タケプロンカプセル 15、同 OD 錠 15」審査報告書 参照）。上記審査時以降に得られた情報として、申請者は、臨床薬理試験 3 報及び PPI がクロピドグレルの血小板凝集抑制作用に及ぼす影響を検討した報告 1 報を入手したが、申請者側の見解に変更はないと説明している。機構は、これらの情報を確認し、現時点で審査方針に影響するような新たに更新された情報はないことを確認した。

したがって、現時点で、本薬とクロピドグレルの相互作用について結論付けるだけの情報は得られていないことから、今後も引き続き情報収集を継続し、米国で実施中の本薬とクロピドグレルの薬物相互作用試験結果も含め、重要な知見が得られた際には速やかに対応する必要があると考える。

なお、第Ⅲ相試験では、クロピドグレル等の抗血小板薬は併用禁止とされていたため、クロピドグレルとの併用例は認められなかった。

#### (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を有し、関節リウマチや変形性関節症等の慢性疾患のために NSAID の長期投与が必要となる患者を対象に実施され、本薬群のゲファルナート群に対する優越性が検証されていることから、機構は、本薬の適用対象は基本的には第Ⅲ相試験の対象患者と同様の患者集団とすることが適切であると考ええる。

一方で、本薬投与の有無に依らず NSAID を長期間服用していても潰瘍を発症しない患者も存在すると考えられることから、NSAID の長期投与が必要である患者のうち、どのような患者が特に本薬の継続投与を必要としているのか、明らかにできれば、有用な情報となると考える。

以上のことから、機構は、NSAID 投与中の患者のうち、本薬投与による発症抑制が特に必要と考えられる患者について、NSAID 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。また、本薬投与開始前の NSAID 投与期間から本薬投与の必要性を判断することは可能であるか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

第Ⅲ相試験成績に基づき、種々の背景因子について多変量 Cox 回帰分析を実施した結果、特に潰瘍発症リスクの増大が認められた患者背景因子はなかった（表 4）。また、各共変量についてサブグループ解析を行った結果、いずれの患者層においても、本薬群の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積発症率はゲファルナート群に比べて低かった。したがって、NSAID 長期投与患者のうち、第Ⅲ相試験の対象患者とされた胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有する患者が、本薬の投与を必要とする患者と考える。

また、第Ⅲ相試験で胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症が認められた 61 例（本薬群 15 例及びゲファルナート群 46 例）について、NSAID の投与開始から胃潰瘍又は十二指腸潰瘍発症ま

での期間が1年以内の患者は32.8% (20/61例)、1年以上3年以内の患者は29.5% (18/61例) 及び3年以上の患者は37.7% (23/61例) であった。したがって、NSAID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、NSAID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。

機構は、以下のように考える。

第Ⅲ相試験は、NSAIDの長期投与が必要な慢性疾患を有する患者のうち、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有する患者を対象に実施されていることから、潰瘍の既往がない患者やNSAID短期投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍発症リスクの程度、並びにそれらの患者における本薬の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。

また、当該患者のうち、本薬の投与が特に必要と考えられる患者層についても検討を行ったが、多変量Cox回帰分析の結果、及び潰瘍発症時期の解析結果も踏まえると、特に本薬の投与が必要と考えられる患者の特徴は明らかになっておらず、また、過去のNSAIDの投与期間から本薬の必要性を判断することは困難であった。したがって、本申請において、本薬の投与対象としては、長期間のNSAIDの投与が必要とされる患者のうち潰瘍の既往を有する患者とすることが適切であると考ええる。

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。

#### (5) 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①～⑤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例を対象に米国・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200µg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、プラセボ群に対して本薬両用量群とも有意差が認められたが(それぞれ $p < 0.001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定)、両用量群間では差が認められなかった(Arch Intern Med 162: 169-175, 2002)。この試験成績から、米国におけるNSAID潰瘍の再発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、多型の存在比率は欧米と国内で異なることが知られており、本薬投与時の胃酸分泌抑制効果は欧米人と日本人とで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の用量相関性には大きな差異はないと考えた。
- ③ 本薬15mg1日1回投与は、逆流性食道炎の維持療法に対する用法・用量として国内外で使用経験があり、長期投与時の安全性が確立されている。また、逆流性食道炎の維持療法及びNSAID潰瘍の再発予防効果の用量については、いずれも海外でこれまでに治療用量である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 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、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 13）。

<表 13 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 <sup>a)</sup>	抑制率 <sup>b)</sup>	プラセボ投与時	本薬投与時 <sup>a)</sup>	抑制率 <sup>b)</sup>
7.5mg (7例)	489.6±142.6	325.9±148.2	34.4%	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

- ⑤ 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、NSAID 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、「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」の効能・効果における本薬の用量も 15mg であることから、NSAID 潰瘍の再発抑制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。

ただし、本薬 1 日 1 回 15mg 投与中に胃潰瘍又は十二指腸潰瘍が認められた患者も存在するため、製造販売後調査において本薬 15mg 1 日 1 回投与中の潰瘍再発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る。

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。

#### (6) 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 14 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。

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、確認することが適切であり、また、選択的 COX-2 阻害薬であるセレコキシブとの併用時における有効性及び安全性の確認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。

- ・ 患者背景として CYP2C19 の遺伝子多型に関する情報 (情報が得られた場合)

- ・ NSAID の種類と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現との関係
- ・ 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

＜表 14 製造販売後調査計画骨子（案）＞

目的NSAID	服薬中の患者に本薬を最大 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	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 選択基準               <ol style="list-style-type: none"> <li>① 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往のある患者</li> <li>② 関節リウマチ、変形性関節症等の疼痛管理のために NSAID の長期投与が必要な患者</li> <li>③ NSAID を本薬投与開始時に服薬している患者（NSAID 投与開始日と同日から本薬投与開始する患者を含む）</li> </ol> </li> <li>・ 除外基準               <ol style="list-style-type: none"> <li>① 本薬の投与開始時に胃潰瘍又は十二指腸潰瘍を有する患者</li> <li>② 本薬の投与開始時に活動性の上部消化管出血を有する患者</li> </ol> </li> </ul>
観察期間	12 ヶ月
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者背景（性別、年齢、NSAID 投与目的疾患、合併症、既往歴等）</li> <li>・ NSAID 及び本薬の投与量・投与期間</li> <li>・ 併用薬の使用状況</li> <li>・ 本薬投与開始後の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有無（内視鏡所見の有無、内視鏡検査日、転帰等）</li> <li>・ 有害事象（発現日、重篤度、処置、転帰、本薬との因果関係等）</li> <li>・ 骨折、市中肺炎（発現時には詳細情報を可能な限り収集する）</li> </ul>

### 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

後日報告。

#### 2. GC P 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

### IV. 総合評価

提出された資料から、機構は、消化性潰瘍の既往歴を有し NSAID の長期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 7 月 14 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 11 月 25 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、本薬群のゲファルナート群に対する優越性が検証されたことから、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有し、NSAID の長期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再発抑制効果は示されたと考えた。

また、NSAID 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、消化管の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、NSAID 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。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

#### (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 NSAID 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、本邦において本薬の長期投与が認められている再燃・再発を繰り返す逆流性食道炎患者と本申請効能・効果における患者では、基礎疾患や併用薬に差異が認められるため、製造販売後には本申請効能・効果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) 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たため、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。

また、種々の背景因子について多変量 Cox 回帰分析を実施した結果、特に潰瘍発症リスクの

増大を示す患者背景因子は認められず（表 4）、また、NSAID 投与期間と胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症にも一定の傾向は認められなかったことから、本薬の投与が特に必要な患者層として特定の背景因子及び NSAID の投与期間を明示するだけの情報は得られていないと考えた。

したがって、本薬の投与対象としては、NSAID 投与患者のうち、第Ⅲ相試験の対象とされた「胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往のある患者」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ある患者に対する NSAID の投与は禁忌であることを考えると、潰瘍再発が見られる場合は潰瘍の治療を先ず行い、潰瘍治癒を確認した上で投薬を行うようにすることが望ましいと考える。
- ・ 第Ⅲ相試験は NSAID の長期投与が必要な患者が対象とされていたものの、長期投与の期間の定義が明確になっていない。短期間 NSAID が投与されるような患者等にもむやみに本薬が併用されることの無いよう、注意喚起する必要があると考える。

以上の専門委員の意見に対し、機構は、以下のように考えた。

NSAID の長期投与の定義を明確にすることは困難であるものの、第Ⅲ相試験において無作為化された患者の主な原疾患は関節リウマチが 41.3%（151/366 例）及び変形性関節症が 35.5%（130/366 例）であったことを踏まえ、疼痛管理等のために NSAID が長期間継続投与される代表的な疾患を例示することにより、適切な投与対象の選択について注意喚起することが適切であると考えた。

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】

非ステロイド性抗炎症薬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>

- ・ 非ステロイド性抗炎症薬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  
関節リウマチ、変形性関節症等における疼痛管理等の目的で非ステロイド性抗炎症薬の長期継続投与が必要な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。

#### (4) 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た。

#### (5) 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 14）に加えて、選択的 COX-2

阻害薬であるセレコキシブとの併用時における有効性及び安全性の確認については、重点調査項目とし、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) 患者背景として CYP2C19 の遺伝子多型に関する情報 (情報が得られた場合)
- 2) NSAID の種類と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現との関係
- 3) 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発現

以上の機構の判断は専門委員から支持され、また、専門委員より、4) 本薬投与開始前の NSAID の投与歴 (投与期間及び投与量) を確認することが必要、との指摘を受けた。

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. 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 AG-1749/CCT-352、5.3.5.2-1: 試験番号 AG-1749/OCT-352) に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、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

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。また、本薬については「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における再発抑制」の効能を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請について、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承認して差し支えないとされ、当該申請については 4 年間の再審査期間が付される予定である。本申請内容は当該申請内容と効能・効果及び用法・用量において類似していると考えられること、安全性上、本申請の適応対象に特異的な事象も認められていないことから、本申請に係る効能・効果及び用法・用量に対しての再審査期間は、「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再発抑制」の効能・効果の追加に係る再審査期間の残余期間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、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制  
○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助  
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、...  
早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

(下線部追加)

(本申請の後、点線部が変更・追加承認された)



[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。

○非ステロイド性抗炎症薬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。

○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）

（本申請の後、点線部が変更・追加承認された）